



Пациент с ИБС и мультифокальным атеросклеротическим поражением (клинический разбор)

Е.П. Панченко

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Пациенты с коронарной болезнью сердца нередко имеют атеросклеротическое поражение и в других сосудистых бассейнах. В последние годы были завершены исследования с антитромботическими препаратами, показавшие возможность влияния на прогноз заболевания и определяющие исходы у данной категории больных. Цель настоящего разбора – привлечь внимание читателей к проблеме пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением и проинформировать читателей о последних изменениях в клинических рекомендациях по лечению таких пациентов.

Пациент А., 65 лет

Жалобы

- Периодически боли за грудиной (после ходьбы быстрым темпом на 200–300 м, в покое редко ~ 1 раз 2–3 недели), проходят после остановки или приема нитроглицерина через 1–2 минуты
- Боли в икрожных мышцах при ходьбе, БДХ — 100 м, МДХ до 1 км.
- Иногда (~1 раз в месяц) подъемы АД до 170/110 мм рт. ст.

Анамнез

- 20 лет (с 45 лет) АГ. Максимальное АД 170/110 мм рт. ст., на терапии АД 140/80 мм рт. ст.
- 2001 год (с 47 лет) — клиника стенокардии
- 2003 год (спустя 2 года) — провели КАГ в связи с усугублением стенокардии → стеноз в с/3 ПНА, установлен Curge
- 2013 год (через 10 лет) — клиника ИС (м/о ИМ) → ЧКВ на ОА, установлен стент Promus Premier
- 2003 год (49 лет) — СД 2 типа, принимает глибуванс (глибенкламид 2,5 мг + метформин 500 мг) утром и глюкофаж 1000 мг вечером. Гликемия натощак 6,7–8,0 ммоль/л, HbA1C — 6,9%
- ПХ появилась в 2013 году, БДХ — 150 м
- Стенозы в брахиоцефальных артериях 45–50% бессимптомные, обнаружены в 2013 году

Терапия при поступлении

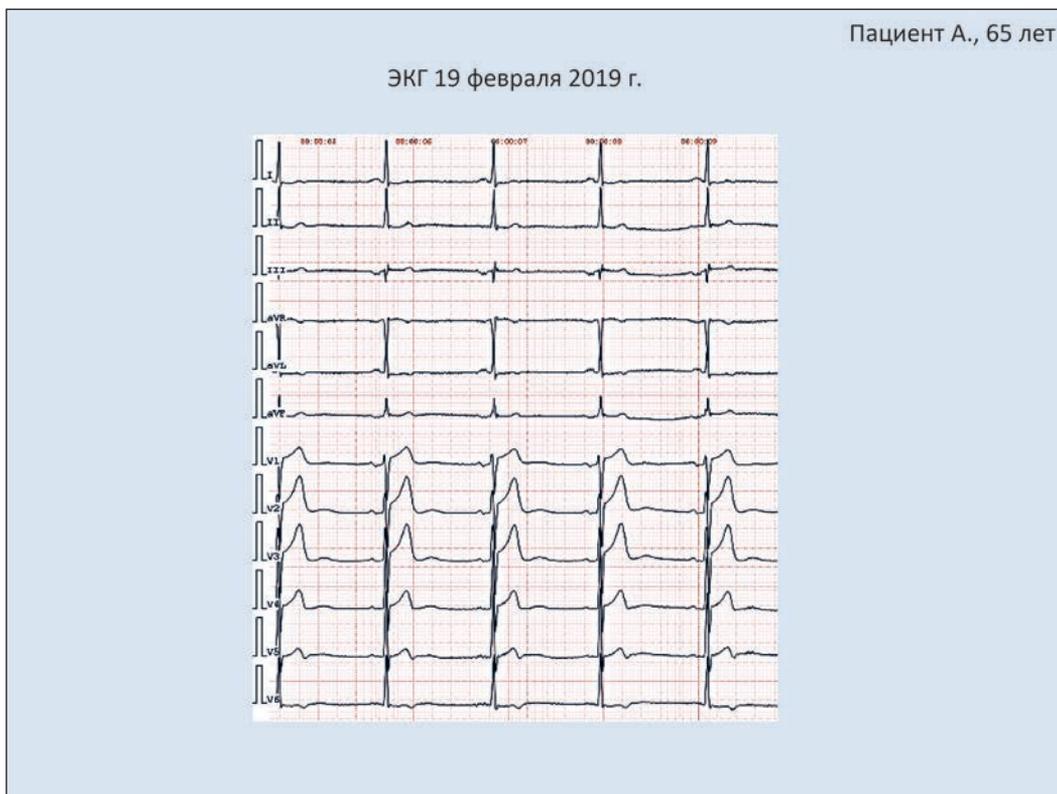
- Конкор 2,5 мг
- Эдарби Кло (азилсартана медоксомил, хлорталидон) 40/12,5 мг
- Аспирин кардио 100 мг
- Аторвастатин 40 мг
- Глибуванс (глибенкламид 2,5 мг + метформин 500 мг) утром
- Глюкофаж 1000 мг вечером

Вашему вниманию представляется пациент мужского пола в возрасте 65 лет. Как видно из данных, представленных на слайде, у пациента при поступлении была клиника стабильной стенокардии напряжения с очень редкими приступами покоя, а также клиника перемежающейся хромоты с максимальной дистанцией ходьбы 1 км.

Из анамнеза известно о наличии артериальной гипертонии, стабилизированной приемом гипотензивных препаратов на цифрах 140/80 мм рт. ст. Клиника стенокардии напряжения в течение 18 лет, за это время были два обострения течения ИБС: в 2003 г., когда проводилась КАГ и был установлен стент, выделяющий лекарство (Sypher) в переднюю нисходящую артерию (ПНА), и в 2013 г., когда был госпитализирован с диагнозом «нестабильная стенокардия (НС)». Вновь была выполнена КАГ и был установлен стент в проксимальный отдел огибающей артерии (ОА).

Около 15 лет у пациента сахарный диабет (СД) 2-го типа, характеристика гипогликемической терапии представлена на слайде, судя по значениям гликированного гемоглобина, в настоящее время СД компенсирован приемом гипогликемических препаратов.

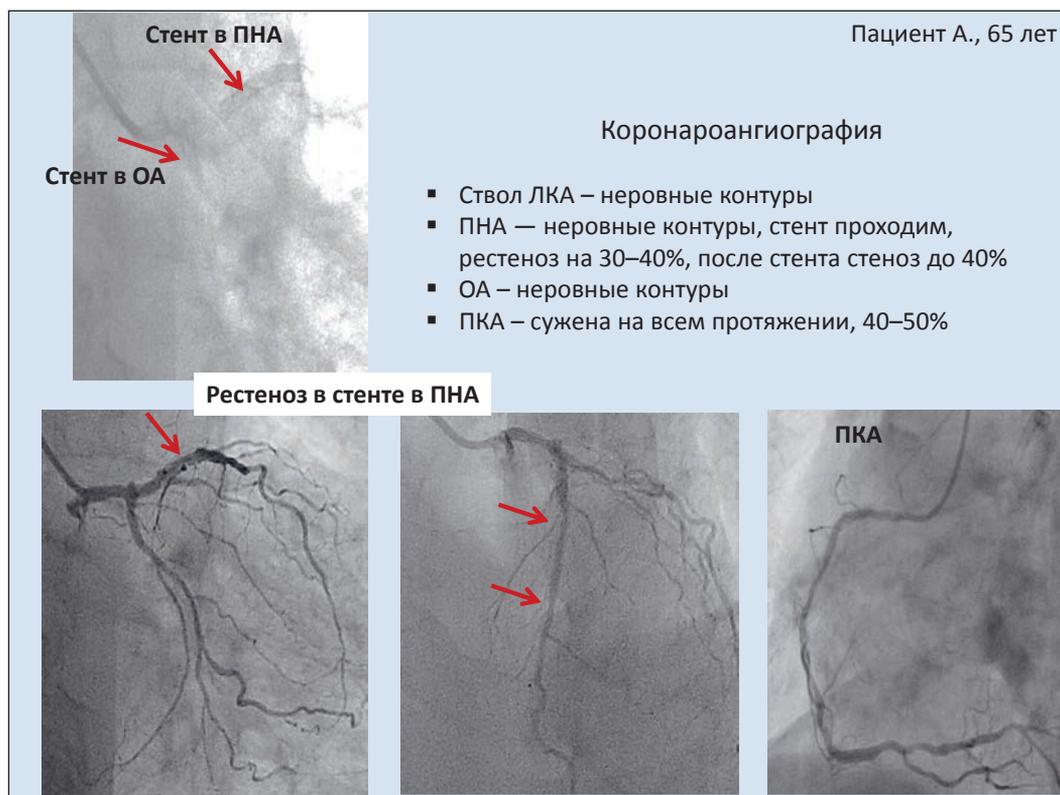
Клиника ПХ появилась впервые 6 лет назад, обследование, проведенное в то время, выявило бессимптомные стенозы в брахиоцефальных артериях, суживающих просвет сосудов на 45–50%.



На ЭКГ, снятой при поступлении, данных за перенесенный ИМ нет, ритм синусовый, отчетливых ишемических изменений не обнаружено.

Эхокардиография, 13 февраля 2019 г.	Пациент А., 65 лет	Холтеровское мониторирование ЭКГ, 14 февраля 2019 г.
<p>Рост 175 см, вес 92 кг Индекс массы тела: 30 Площадь поверхности тела: 2,11 Аорта: уплотнена АО корень = 3,2 см (N = 2,0–3,7 см) Левое предсердие: не увеличено ЛП = 4,0 см (N = 2,7–3,8 см – жен., N = 3,0–4,0 см – муж.) Объем ЛП = 60 мл (N до 52 мл – жен., N до 58 мл – муж.) (индекс объема ЛП = 28,4 мл/м² (N до 34 мл/м²)) Полость левого желудочка: не расширена КДР = 4,8 см (N = 3,8–5,3 см – жен., N = 4,2–5,8 см – муж.) Сократительная функция миокарда левого желудочка: удовлетворительная ФВ – 60% по Симпсону (N = 54–74% – жен., N = 52–72% – муж.) Нарушение локальной сократимости: нет четких Межжелудочковая перегородка: несколько утолщена; в базальном сегменте = 1,2, в среднем сегменте = 1,0 ТМЖП = 1,1 см (N = 0,6–0,9 см – жен., N = 0,6–1,0 см – муж.) S-образная форма МЖП Задняя стенка левого желудочка: не утолщена ТЗЛСЖ = 1,0–1,1 см (N = 0,6–0,9 см – жен., N = 0,6–1,0 см – муж.) ММЛЖ (по ASE) = 181,9 г (N до 162 г (ж.), до 224 г (м.)) ИММЛЖ (по ASE) = 86,2 г/м² (N до 95 г/м² (ж.), до 115 г/м² (м.)) Аортальный клапан: створки уплотнены, несколько Амплитуда раскрытия: нормальная Митральный клапан: створки не уплотнены, противофаза: есть Трикуспидальный клапан: створки не уплотнены Противофаза: есть Правое предсердие: не расширено S ПП = 16 см² (N < 18 см²) Правый желудочек: не расширен ПЗР = 2,5 см (N до 2,9 см) Нижняя полая вена: не расширена, коллабирует > 50% Признаки легочной гипертензии: измерение СДЛА затруднено из-за слабовыраженной струи ТР Допплерэхокардиография: патологические потоки в полостях сердца: не выявлены Признаки недостаточности клапанов: митрального 1 ст. трикуспидального 1 ст. Признаки стеноза клапана: нет Трансмитральный поток: замедленная релаксация Диастолическая функция миокарда ЛЖ: нарушена Комментарии: Исследование затруднено из-за плохого «узкона» Заключение: Аорта уплотнена. Камеры сердца не увеличены. Четких зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Нарушение диастолической функции ЛЖ (по I типу). Гемодинамически не значимые клапанные регургитации</p>	<p>Динамическое ЭКГ-исследование проведено по трем отведениям: отведение, близкое к V5, – канал N1; отведение, близкое к V1, – канал N2; отведение, близкое к V6, – канал N3. Анализ произведен по каналу N1, 2 и 3 ЭКГ регистрировали на протяжении 23 ч 08 мин с началом 09 ч 43 мин (1-е сутки) и окончанием в 08 ч 51 мин (2-е сутки). Всего зарегистрировано 78 640 комплексов QRS, из которых 427 отнесены к артефактам. Исключая артефакты, ЭКГ проанализирована в течение 23 ч 00 мин Основной ритм синусовый. Средняя ЧСС – 56 уд/мин Макс. ЧСС – 76 уд/мин, зарегистрирована в 10 ч 01 мин (1-е сутки) Мин. ЧСС – 45 уд/мин, зарегистрирована в 10 ч 45 мин (1-е сутки) Нормальных комплексов QRS – 77978, аберрантных – 0</p> <p>ДИНАМИКА ST-СЕКМЕНТА (канал V6) Уровень сегмента ST определяли на расстоянии 80 мс от точки j. Эпизодов депрессии сегмента ST более (-0,1 мм) не обнаружено</p> <p>ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ - зарегистрирована в количестве 1 ЖЭС или в среднем < 0,1 ЖЭС/ч, что составило < 0,01 от общего числа комплексов QRS Желудочковая эктопическая активность монофокусная Одиночных ЖЭС – 1 Бигеминия (число ЖЭС) – 0 Парных ЖЭС (куплеты) – 0 Пробежек ЖТ (3 и более ЖЭС) – 0</p> <p>НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ - представлена общим числом комплексов QRS 234 или в среднем 10,1 НЖЭС/ч, что составило 0,29 от общего числа комплексов QRS. Из них нормальных комплексов QRS 234, аберрантных – 0 Одиночных НЖЭС – 218 Парных НЖЭС (куплеты) – 4 Пробежек НЖТ (3 и более НЖЭС) – 2 Всего 8 НЖЭС вошло в состав пробежек НЖТ. Наибольшая по продолжительности НЖТ состояла из 4 комплексов в 10 ч 3 мин (1-е сутки). Максимальная ЧСС во время НЖТ составила 122 уд/мин в 10 ч 3 мин (1-е сутки) Паузы (RR > 2500 мс или увеличение RR на 50) - не зарегистрированы</p>	

Результаты эхокардиографии и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру представлены на слайде. У больного сохранена фракция выброса, нет зон гипо- и акинеза. Имеются признаки диастолической дисфункции, характерные для пациентов с артериальной гипертонией. При суточном мониторировании ЭКГ, проводившемся на обычном для больного двигательном режиме, данных за ишемию миокарда не получено, нарушений ритма и проводимости не обнаружено.



Ангиографическая характеристика коронарного русла представлена на слайде. Обнаружены множественные гемодинамически незначимые изменения практически во всех коронарных артериях, включая ствол ЛКА. Имеются признаки рестеноза в стенте, установленном в ПНА, суживающего стентированный сегмент на 30–40%.

Биохимия крови (февраль 2019 г.)		Пациент А., 65 лет
АСТ	10,0 Ед/л	
АЛТ	11,0 Ед/л	
Общий белок	68,0 г/л	
Креатинин	132,6 мкмоль/л (N = 62,0–115,0)	
СКФ (Кокрофт — Голт)	64 мл/мин (53 мл/мин/1,73м ²)	
Калий	4,0 ммоль/л	
Глюкоза	4,0–6,9–6,8 ммоль/л	
HbA1C	6,9%	
ОХС/ХС ЛПНП	5,33/2,0 ммоль/л	
ТГ	1,8 ммоль/л	
Билирубин общий	13,2 ммоль/л	
Общий белок	68 г/л	

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
I	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	> 90
II	Признаки повреждения почек с начальным снижением СКФ	89–60
III	Умеренное снижение СКФ	59–30
IV	Выраженное снижение СКФ	29–15
V	Терминальная почечная недостаточность	< 15

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение креатинина со снижением клиренса по формуле Кокрофта – Голта до 64 мл/мин и недостижение целевого значения ЛС ЛПНП, несмотря на прием статинов.

Вопросы, на которые должен ответить врач, столкнувшись с таким пациентом, могут быть сформулированы следующим образом:

1. Нуждается ли пациент в процедуре реваскуляризации в коронарном бассейне?
2. Какие дополнительные обследования необходимо сделать пациенту?
3. Каков риск сердечно-сосудистых осложнений у больного (факторы, определяющие риск)?
4. Как повлиять на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациента?

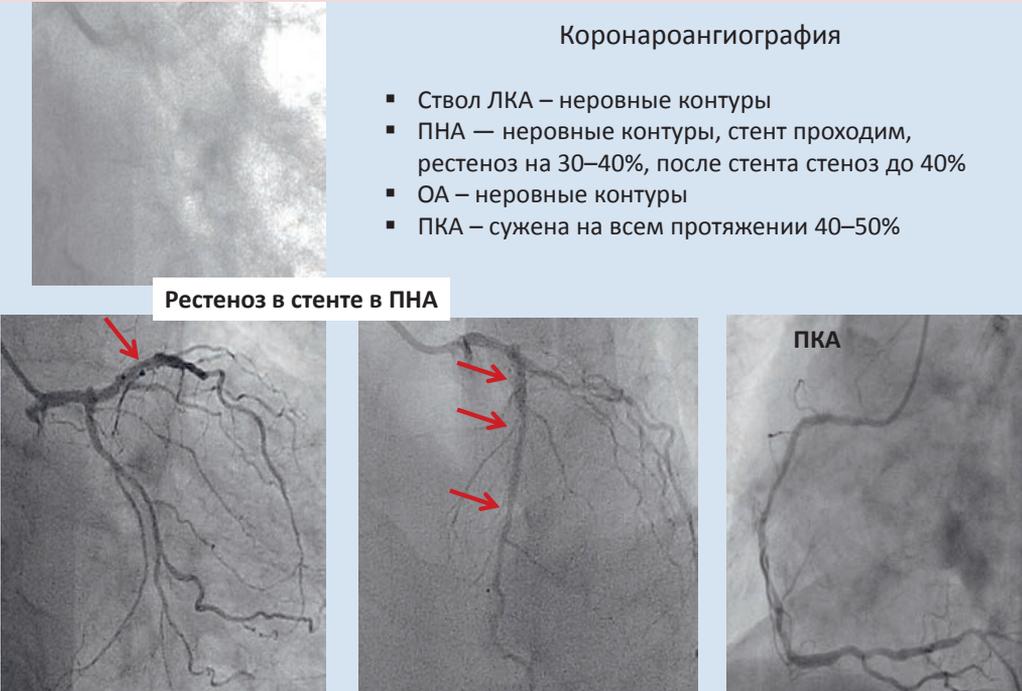
1. Нуждается ли пациент в процедуре реваскуляризации в коронарном бассейне?

Коронароангиография

- Ствол ЛКА – неровные контуры
- ПНА — неровные контуры, стент проходим, рестеноз на 30–40%, после стента стеноз до 40%
- ОА – неровные контуры
- ПКА – сужена на всем протяжении 40–50%

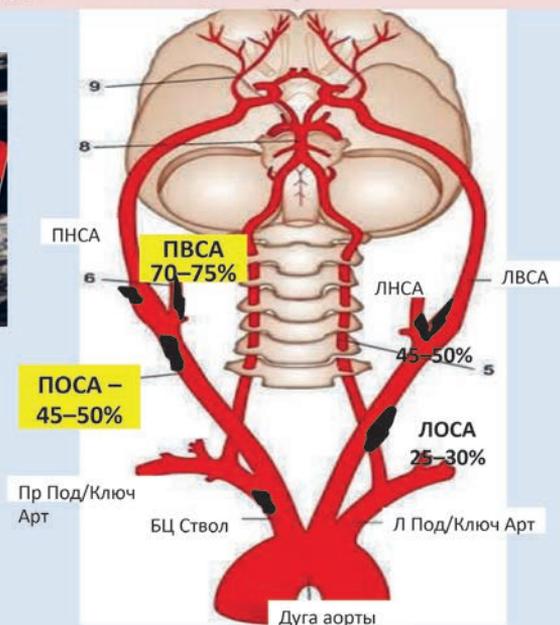
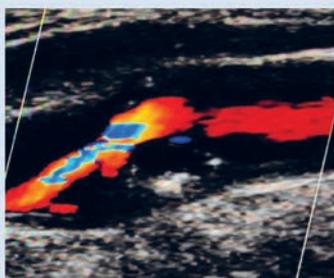
Рестеноз в стенке в ПНА

ПКА

The image contains three coronary angiograms. The top-left one is a partial view. The bottom-left one shows the left coronary artery system with a red arrow pointing to a stenosis in the proximal anterior descending artery (PNA). The bottom-middle one shows a similar view with three red arrows pointing to stenoses in different segments of the PNA. The bottom-right one shows the posterior coronary artery system with the label 'ПКА' (PКА) at the top, indicating stenosis in the posterior coronary artery.

Несмотря на многососудистое поражение коронарных артерий, в настоящее время больной не нуждается во вмешательстве, т. к. имеющиеся стенозы в коронарных артериях не достигли критических величин, а стенокардия носит стабильный характер.

2. Какие дополнительные обследования необходимо сделать пациенту?

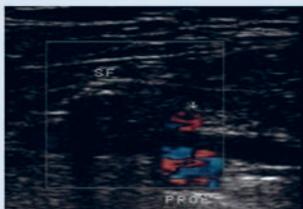
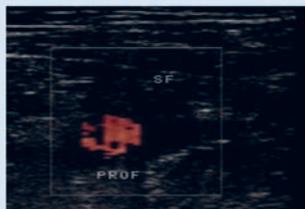


УЗДАГ сонных артерий
15.02.2019

Учитывая мультифокальность атеросклеротического поражения и имевшие место в прошлом (2013 г.) стенозы в брахиоцефальных артериях, необходимым представлялось проведение УЗДАС сонных артерий, по результатам которого, помимо известных изменений, было обнаружено стенозирование ПВСА на 70–75%.

Пациент А., 65 лет

Окклюзия обеих ПБА



Кровообращение обеих нижних конечностей субкомпенсировано: лодыжечно–плечевой индекс давления (ЛПИ):

- справа 0,65
- слева 0,69

При УЗДАС артерий нижних конечностей, помимо окклюзии обеих ПБА, обнаружена субкомпенсация кровообращения, величины лодыжечно-плечевых индексов (ЛПИ) представлены на слайдах.

3. Каков риск сердечно–сосудистых осложнений у больного?

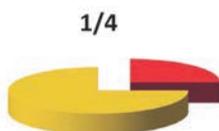
Риск сердечно–сосудистых осложнений очень высокий

- Поражение 3 сосудистых бассейнов (коронарный, брахиоцефальный, АПАНК)
- АГ (достигнуты целевые значения АД)
- СД (компенсация, HbA1C — 6,9%)
- ХБП II стадии (КлКр 64 мл/мин (53 мл/мин/1,73 м²))
- ХС ЛПНП – 2,0 ммоль/л, не достигнуты целевые значения (цель 1,4 ммоль/л)
- Стеноз в правой ВСА более 70%, гетерогенная бляшка – оперировать?

Отвечая на вопрос о риске ССО у данного пациента, следует подчеркнуть, что он очень высокий и определяется наличием атеросклеротического поражения в коронарном, брахиоцефальном и периферическом бассейнах, артериальной гипертонии, сахарного диабета ХБП II стадии, недостижением целевых значений ХС ЛПНП. Следует подчеркнуть обнаруженное с помощью УЗДАС прогрессирующее атеросклеротическое поражение в брахиоцефальном бассейне с формированием стеноза в правой ВСА до 70% в виде гетерогенной бляшки с подрывным краем.

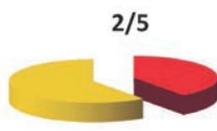
МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТЬ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

 – поражение 2 и более бассейнов



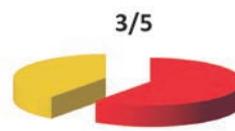
ИБС

n = 40 258



ИБМ

n = 18 843



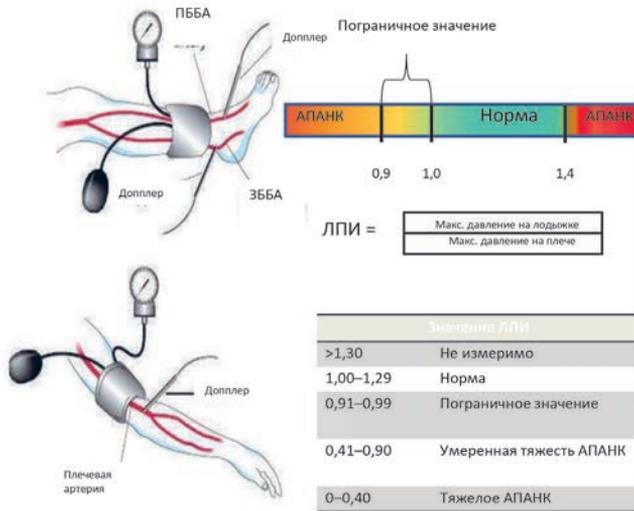
АПАНК

n = 8 273

Bhatt D.L. et al., on behalf of the REACH Registry Investigators. JAMA. 2006;295(2):180–189

Насколько часто встречается в реальной клинической практике сочетание атеросклеротического поражения в нескольких сосудистых бассейнах? По данным регистра REACH, объединившего стабильных больных ИБС, ИБМ и с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, частота поражения как минимум двух сосудистых бассейнов у больных ИБС составила 25%. У больных с ИБМ (перенесшие ИИ/ТИА) – 40% и у больных с АПАНК – 60%.

Измерение ЛПИ – простой способ диагностики АПАНК



ПББА – передняя большеберцовая артерия, ЗББА – задняя большеберцовая артерия
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ААА – аневризма абдоминальной аорты, АС – атеросклероз, СС – сердечно-сосудистый

1. Hiatt W.R. *N Engl J Med.* 2001;344:1608–1621; 2. Hirsch A.T. et al. – ACC/AHA PAD guidelines, *Circulation* 2006;113:e463–e654; 3. Aboyans V. et al. *Eur Heart J* 2018;39:763–816;

Кому следует измерять ЛПИ в клинической практике?

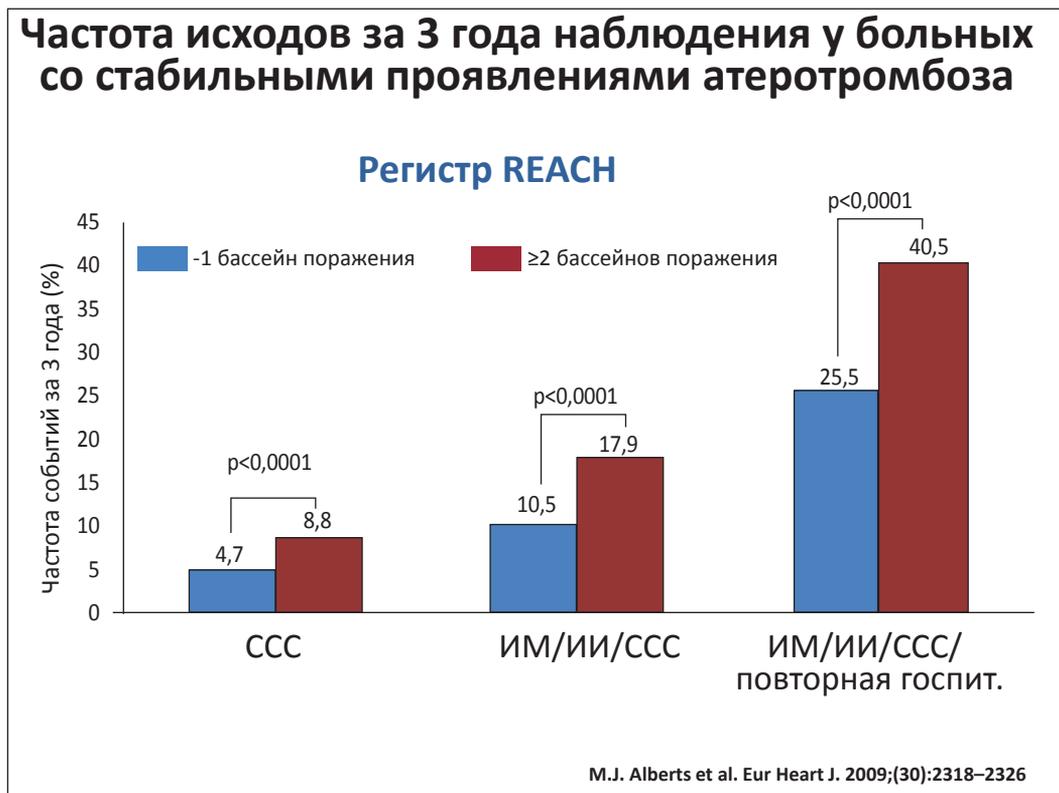
Пациенты с проявлениями АПАНК

- Отсутствие пульса
- Боль при ходьбе
- Незаживающая язва н/конечности

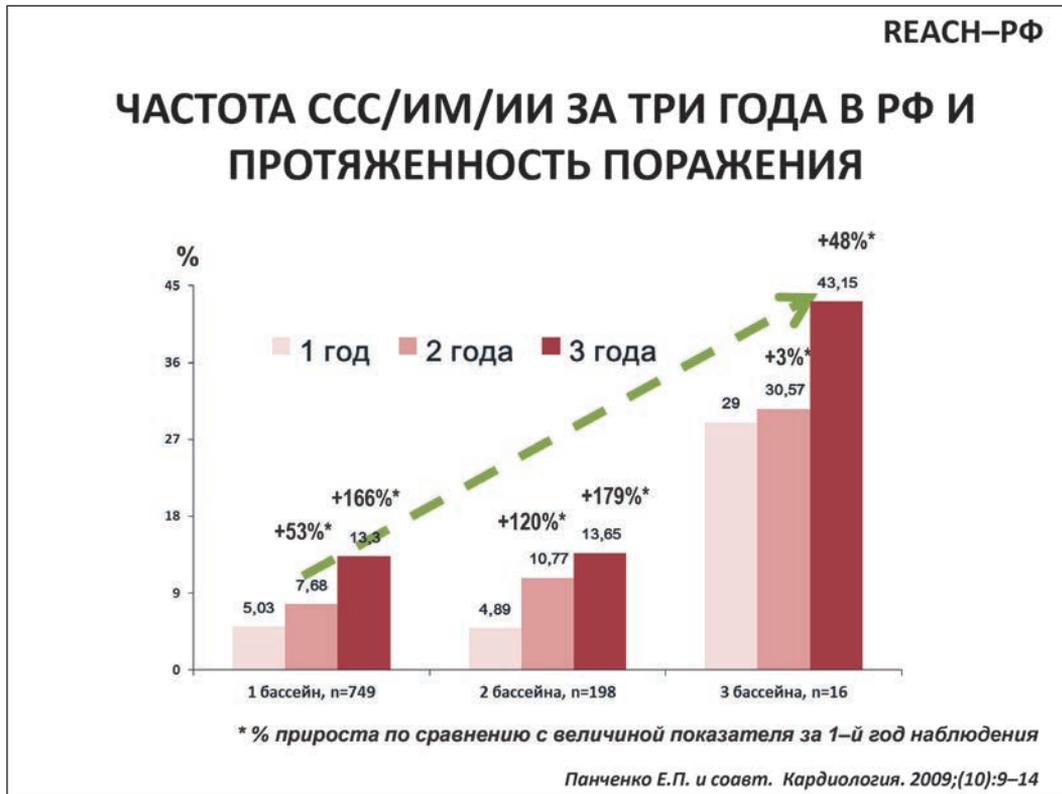
Пациенты высокого риска АПАНК

- Наличие ИБС
- Поражение других бассейнов, ААА, ХБП
- Лица старше 65 лет
- Лица младше 65 лет, но высокого СС-риска
- Семейный анамнез АПАНК

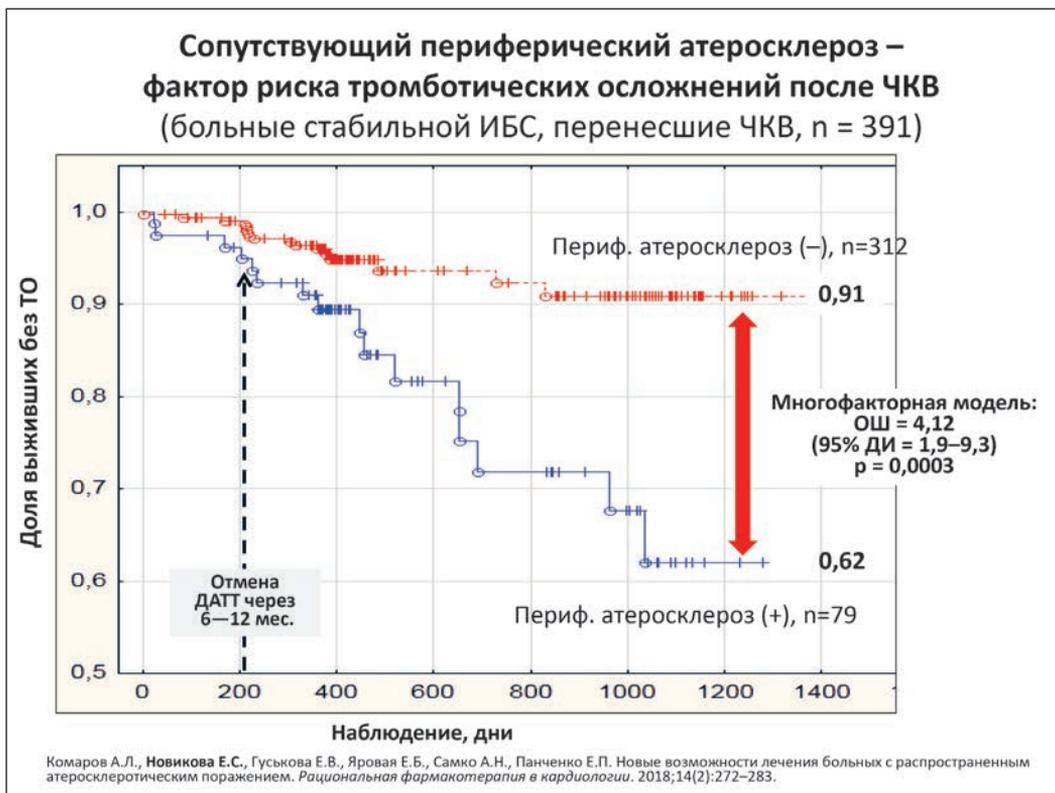
Следует отметить, что больные с АПАНК часто бывают бессимптомными. Как правило, диагноз «АПАНК» основывается на клинике перемежающейся хромоты и отсутствии пульса на артериях нижних конечностей (Criqui M.H. et al. *Circulation.* 1985; 71: 516-522; Marinelli M.R. et al. *JAMA.* 1979; 241: 2031-2034). Измерение ЛПИ позволяет поставить диагноз «АПАНК» больным без клиники ПХ (Hirsch A.T. et al. *JAMA.* 2001; 19: 286: 1317-1324). Установлено, что снижение ЛПИ является сильным, независимым предиктором общей смертности (Vogt M.T. et al. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 43: 523-545), а выживаемость больных снижается при величине ЛПИ < 0,9 (Newman A.B. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 538-545). На рисунке перечислены ситуации, при которых должен быть измерен ЛПИ.



Как показал анализ трехлетнего наблюдения за пациентами, включенными в регистр REACH, частота неблагоприятных прогноз-определяющих исходов, объединяющих смерть от сердечно-сосудистых причин, ишемический инсульт и инфаркт миокарда, напрямую зависит от количества сосудистых бассейнов, вовлеченных в атеросклеротический процесс.



Анализ российского фрагмента больных, включенных в регистр REACH, наглядно демонстрирует, что частота прогноз-определяющих негативных исходов нарастает не только по мере увеличения протяженности атеросклеротического поражения, но и по мере наблюдения за больными.



Полученные нами данные наблюдения за 391 пациентом со стабильной ИБС, подвергнутым плановому ЧКВ, в течение трех лет выявили отчетливую зависимость частоты тромботических событий от наличия сопутствующего периферического атеросклероза, которая в наибольшей степени проявилась через 6–12 месяцев после ЧКВ, когда отменялся второй антитромбоцитарный препарат, как правило клопидогрел. Через 3 года наблюдения шанс прожить это период времени без тромботических событий у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий был в 4,12 раза выше 95% ДИ (1,9–9,3), $p = 0,0003$.

ФАКТОРЫ РИСКА СС–СМЕРТИ

(предсказательная модель – 2 года наблюдения для всех больных)

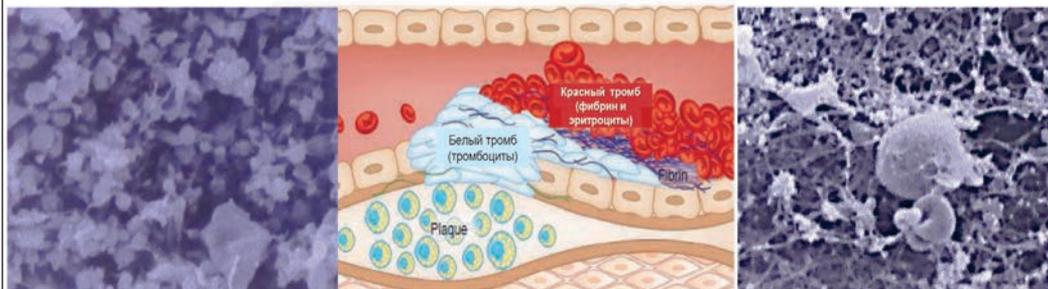
Переменная	ОР	р
Мужской пол	1,3	0,0002
Возраст (годы)	1,06	<0,0001
Курение	1,32	0,0086
Диабет	1,6	<0,0001
Бассейны (1, 2, 3)	1,0; 1,35; 1,83	<0,0001
ДАД (10 мм рт. ст.)	0,89	<0,0001
Фибрилляция предсердий	1,33	0,0004
ХСН	2,67	<0,0001
Статины	0,78	<0,0001
Аспирин	0,83	0,0086



Wilson et al. An International Risk Prevention Model for Recurrent Cardiovascular Events in the REACH Registry. ACC, 2007

В одном с многочисленных анализов пациентов, включенных в регистр REACH, была построена двухлетняя предсказательная модель факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний для всех пациентов, включенных в регистр. Среди факторов, повышающих риск смерти, оказались мужской пол, курение, сахарный диабет, мультифокальное атеросклеротическое поражение, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность. Снижали ОР сердечно-сосудистой смерти два фактора: прием статинов и аспирина.

Тромбы состоят из тромбоцитов, фибриногена, фибрина и эритроцитов



Тромбоциты и фибриноген
(«белые» тромбы)

Эритроциты и фибрин
(«красные» тромбы)

Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → тромбоцитарная «пробка»
2. Активация каскада свертывания → тромбин → фибрин

Weisel et al., JBC 1992;267:16637–43; Beygui et al., Circulation 2006;113:e21–e23; S Jackson Nature Medicine 2011

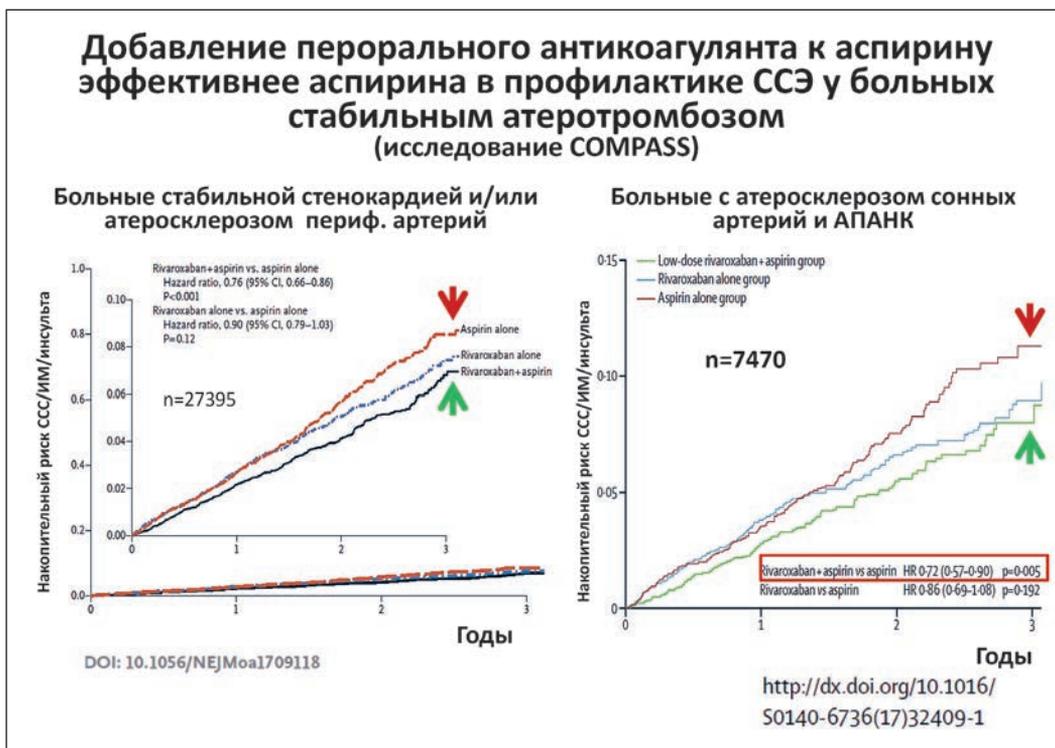
Причиной инфаркта миокарда, ишемического инсульта является тромбоз, который, как правило, возникает на месте поврежденной покрывки атеросклеротической бляшки или на месте эрозии эндотелия. В образовании тромба рассматривают два основных механизма: активацию тромбоцитов и каскада свертывания крови. Активация каскада свертывания крови происходит вследствие того, что содержащийся в бляшке тканевой фактор (ТФ) после ее разрыва получает возможность контактировать с факторами свертывания крови и активировать их, в результате чего образуется ключевой фермент свертывания крови – тромбин, который превращает фибриноген в фибрин. Нити фибрина формируют фибриновую сетку, в которую с током крови попадают эритроциты, обеспечивающие красный цвет тромба. Следует подчеркнуть, что активация тромбоцитов с формированием т. н. тромбоцитарной пробки и каскада свертывания крови происходит одновременно, при этом источником фосфолипидов, необходимых для сборки протромбинового комплекса, служат в т. ч. и мембраны тромбоцитов.

Уровень Д-димера (активация ССК) возрастает по мере распространённости атеротромботического процесса (больные стабильной ИБС, перенесшие ЧКВ, n = 391)



Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Гуськова Е.В., Самко А.Н., Панченко Е.П. Прогностическое значение шкалы DAPT и уровня Д-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):39–47

Д-димер является лабораторным маркером активации свертывания крови, полученные нами данные указывают на усиление активации свертывания крови по мере распространённости атеротромботического процесса.



Принципиально новый подход к вторичной профилактике осложнений атеротромбоза у стабильных больных был изучен в исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), целью которого было сравнить три режима профилактики сердечно-сосудистых осложнений: 1) аспирин 100 мг; 2) ривароксабан 5 мг х 2 р.; 3) аспирин 100 мг + ривароксабан 2,5 мг х 2 р. у больных со стабильной ИБС или АПАНК. Исследование было двойным слепым рандомизированным контролируемым, запланированный период наблюдения за пациентами должен был составить от 3 до 4 лет.

В исследование включали больных с ИБС, АПАНК или их сочетанием. Для больных ИБС моложе 65 лет обязательным критерием включения было наличие атеросклеротического поражения, по меньшей мере двух сосудистых бассейнов, или наличие как минимум двух дополнительных факторов риска, включавших курение, сахарный диабет, СКФ менее 60 мл/мин, хроническую сердечную недостаточность или перенесенный нелакунарный ИИ более 1 месяца назад.

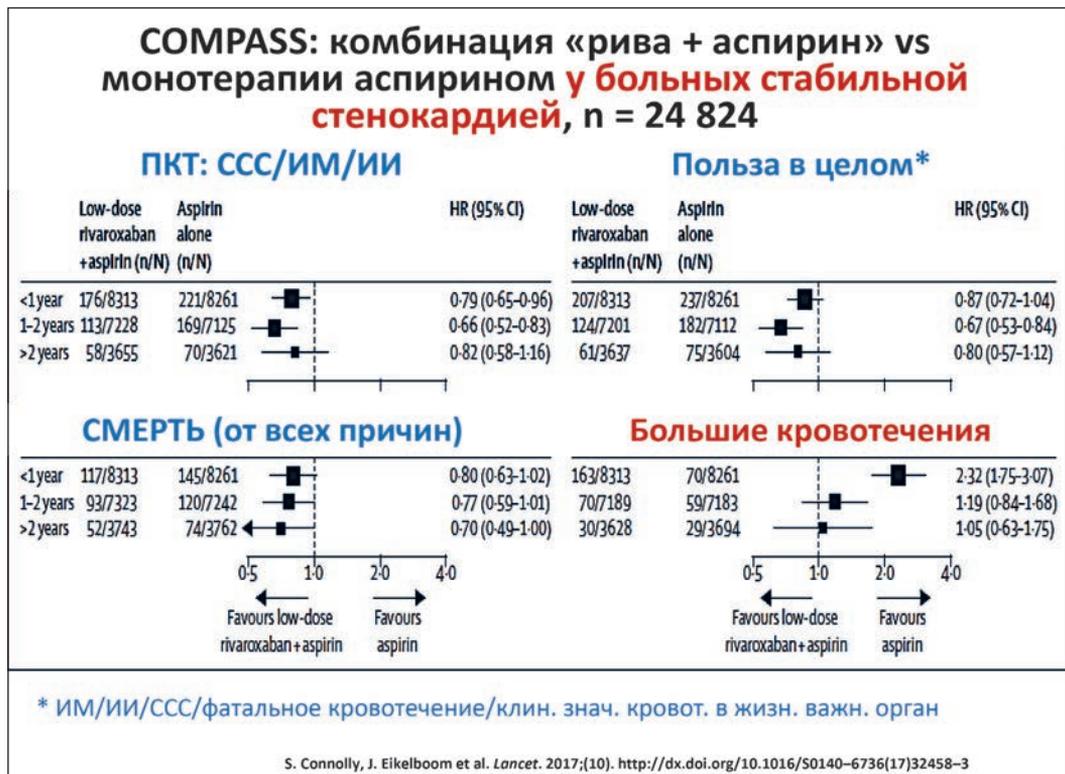
В исследование не включали больных с высоким риском кровотечения, перенесших ИИ в течение ближайшего месяца и в прошлом геморрагический или лакунарный инсульт, с фракцией выброса < 30% или с ХСН III-IV ФК по классификации NYHA, со СКФ < 15 мл/мин, нуждающихся в постоянном приеме ДАТТ или пероральных антикоагулянтов, плохим прогнозом жизни, гиперчувствительностью к приему ривароксабана, аспирина, пантопразола.

Три сравниваемые группы больных оказались практически одинаковыми по основным исходным характеристикам.

Суммарная частота первичной конечной точки (КТ) эффективности (ССС/ИМ/инсульт) оказалась минимальной в группе больных, получавших комбинацию аспирина с ривароксабаном. Несмотря

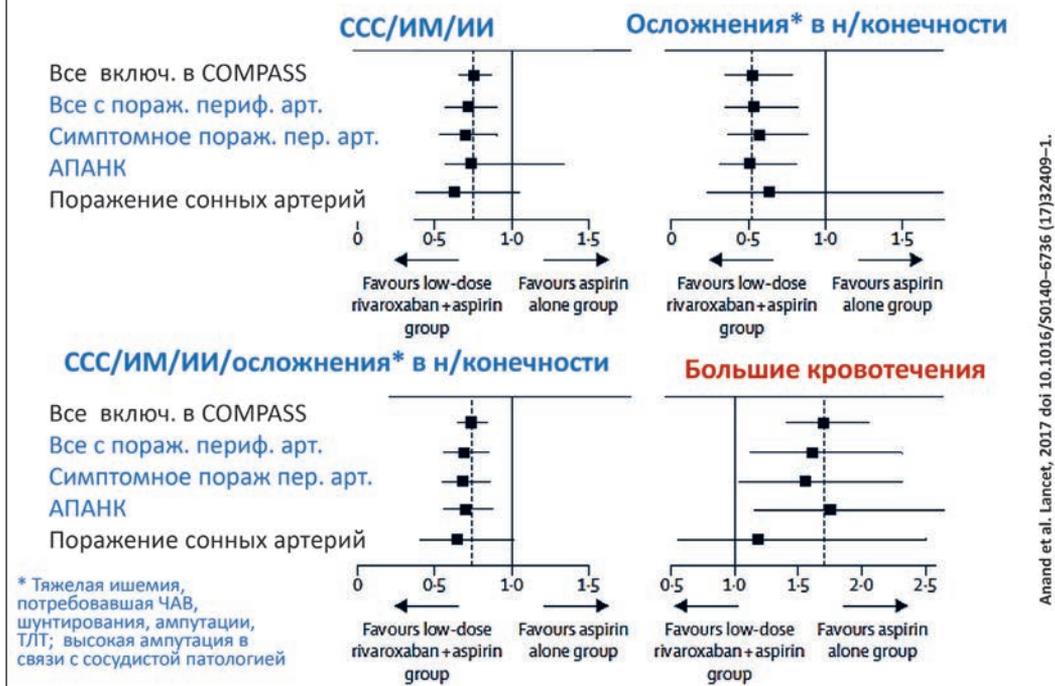
на то что частота больших ISTH-кровотечений оказалась наибольшей в группе больных с двойной антитромботической терапией, тем не менее по частоте фатальных кровотечений группы не различались. Так называемая польза в целом, объединившая ССС, инсульт, ИМ, фатальные и симптомные кровотечения в жизненно важный орган, также оказалась минимальной у пациентов, получавших комбинированную антитромботическую терапию.

Отдельный анализ 7 470 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей фактически воспроизвел результаты всего массива пациентов, включенных в исследование.



Отдельный анализ 24 824 пациентов со стабильной стенокардией показал устойчивые на протяжении трех лет наблюдения преимущества комбинации аспирина с «сосудистой» дозой ривароксабана по сравнению с монотерапией аспирином в отношении суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти/ИМ/инсульта; общей смертности, а также пользы в целом, объединяющей все прогноз-определяющие негативные события (ИМ/ИИ/ССС/фатальные и клинически значимые кровотечения в жизненно важные органы). Следует подчеркнуть, что крупных кровотечений на двойной анти-тромботической терапии было больше только в первый год терапии, в дальнейшем достоверной разницы по кровотечениям в группах монотерапии аспирином и комбинации аспирина с ривароксабаном в дозе 2,5 мг x 2 раза в день обнаружено не было.

COMPASS: комбинация «рива + аспирин» vs монотерапии аспирином у больных с поражением периф. артерий, n = 7 470



Помимо того, что отдельный анализ 7 470 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей воспроизвел результаты всего массива пациентов, включенных в исследование, в отношении положительного влияния двойной антитромботической терапии на частоту ПКТ, анализ подгрупп с поражением периферических артерий нижних конечностей (все больные с АПАНК и пациенты с симптомным поражением артерий нижних конечностей) обнаружил те же тенденции в отношении исходов, включая анализ ПКТ и осложнений в нижней конечности.

Так называемые осложнения в нижней конечности объединяли тяжелую ишемию, потребовавшую какой-либо реваскуляризации, ампутации, тромболитической терапии или высокой ампутации нижней конечности в связи с сосудистой патологией, были достоверно ниже у больных, получавших двойную антитромботическую терапию (ривароксабан 2,5 мг x 2 раза и аспирин 100 мг) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию аспирином.



European Heart Journal (2019) 00, 1–71
doi:10.1093/eurheartj/ehz425

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Juhani Knuuti* (Finland) (Chairperson), William Wijns* (Ireland) (Chairperson), Antti Saraste (Finland), Davide Capodanno (Italy), Emanuele Barbato (Italy), Christian Funck-Brentano (France), Eva Prescott (Denmark), Robert F. Storey (United Kingdom), Christi Deaton (United Kingdom), Thomas Cuisset (France), Stefan Agewall (Norway), Kenneth Dickstein (Norway), Thor Edvardsen (Norway), Javier Escaned (Spain), Bernard J. Gersh (United States of America), Pavel Svitol (Czech Republic), Martine Gilard (France), David Hasdai (Israel), Robert Hatala (Slovak Republic), Felix Mahfoud (Germany), Josep Masip (Spain), Claudio Muneretto (Italy), Marco Valgimigli (Switzerland), Stephan Achenbach (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands)

В сентябре 2019 г. были обновлены рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению больных хронической ИБС. Эксперты Европы приняли решение заменить термин «хроническая ИБС» новым – «хронический коронарный синдром (ХКС)», мотивируя это тем, что патогенез ИБС рассматривается как динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек, приводящий к нарушению коронарного кровотока. Предполагается, что на развитие атеросклеротического процесса влияет стиль жизни, лекарственные препараты и процедуры реваскуляризации. Все вышеперечисленное может способствовать стабилизации или регрессии симптомов ИБС. Европейские эксперты предлагают выделять две категории ИБС: 1) острый коронарный синдром и 2) хронический коронарный синдром.

Рекомендации ЕОК–2019 по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома		ESC European Society of Cardiology	
Антитромботическая терапия у больных ХКС и синусовым ритмом		Класс	Уровень
Аспирин 75–100 мг в день рекомендован больным, перенесшим ИМ или АКШ/ЧКВ		I	A
Клопидогрел 75 мг в день рекомендован в качестве альтернативы аспирину при непереносимости последнего		I	B
Назначение клопидогрела 75 мг в день можно рассмотреть в качестве препарата, имеющего преимущество перед аспирином, у симптомных и бессимптомных больных ИБС с АПАНК или перенесших ИИ/ТИА		IIb	B
Назначение аспирина 75–100 мг в день можно рассмотреть у больных без ИМ и АКШ/ЧКВ в анамнезе, но с наличием поражения коронарных артерий по результатам визуализирующих методов		IIb	C
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для длительной вторичной профилактики <u>следует рассмотреть</u> у больных с <u>высоким риском ишемических событий</u> [*] , не имеющих высокого риска кровотечений ^{**}		IIa	A
Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для длительной вторичной профилактики <u>можно рассмотреть</u> у больных со <u>средним риском ишемических событий</u> [#] , не имеющих высокого риска кровотечений ^{**}		IIb	A

* Многососудистое поражение коронарных артерий + ≥ один признак: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; ЗПА; рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

** Внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровоотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

≥ один из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

В рекомендациях 2019 г. впервые для пациентов с ХКС и высоким^{*} риском ишемических событий с классом доказанности IIa и уровнем A указано о целесообразности добавления к аспирину второго анти тромботического препарата с целью длительной вторичной профилактики.

Для больных среднего риска[#] ишемических событий добавление второго анти тромботического препарата для длительной вторичной профилактики ишемических событий рекомендуется с классом доказанности IIb и уровнем A. При этом подчеркивается необходимость отсутствия высокого риска^{**} кровотечения.

^{*} Многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании как минимум с одним из признаков: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; заболевание периферических артерий (ЗПА); рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² и не имеющие высокого риска кровотечения (внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология, повышающая риск кровотечения; недавнее кровоотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемия из-за потери крови из ЖКТ); другая ЖКТ-патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая гемодиализа или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

[#] Наличие как минимум одного из следующих признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

^{**} Внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ-кровоотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ-патология, повышающая риск

кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа, или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

 ESC
European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019) 40, 1–71
doi:10.1093/eurheartj/ehz425

Опции двойной антитромботической терапии в комбинации с аспирином (75–100 мг) у больных стабильной ИБС с высоким* и средним# риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений**

Препарат	Суточная доза	Показание	Ограничения
Клопидогрел	75 мг	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	
Прасургрел	10 мг или 5 мг при массе тела <60 кг или возрасте >75 лет	После ЧКВ у больных ИМ, тому, кто хорошо переносил ДАТТ в 1-й год	Возраст > 75 лет
Ривароксабан	2,5 мг х 2 раза	После ИМ, случившегося более года назад, или при многососудистом поражении коронарных артерий	КлКр 15–29 мл/мин
Тикагрелор	60 мг х 2 раза	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	

* Многососудистое поражение коронарных артерий ≥ один признак: СД, требующий лечения; повторный ИМ; ЗПА; рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

** Внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая в/черепная патология; недавнее ЖКТ–кровотечение или анемия из-за потери крови из ЖКТ; др. ЖКТ–патология, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; «хрупкость»; ХБП, требующая диализа, или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

≥ один из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующий лечения; повторный ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²

На данном рисунке представлены возможные варианты усиления антитромботической терапии у больных стабильной ИБС высокого и среднего риска ишемических осложнений.

Категории сердечно–сосудистого риска	
Очень высокий	<p>Наличие ССЗ: перенесенный ОКС (ИМ, ИС), стабильная стенокардия, ЧКВ/АКШ/реваск. в др. бассейнах, ИИ/ТИА, ЗПА, 2-е сосудистое поражение КА > 50%, стенозы в сонных артериях > 50%.</p> <p>СД с поражением органов–мишеней, или ≥ 3 больших ФР, или раннее начало СД 1 типа (>20 лет)</p> <p>Тяжелая ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²)</p> <p>Расчетный SCORE ≥ 10% в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p> <p>Семейная ГХС + ССЗ/другой большой ФП</p>
Высокий	<p>Заметно повышен один ФР (ОХС > 8 ммоль/л, ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л, АД > 180/110 мм рт. ст.)</p> <p>Семейная ГХС без др. больших ФР</p> <p>СД без поражения органов–мишеней</p> <p>СД длительностью ≥ 10 лет или + дополнительный ФР</p> <p>Умеренная ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²)</p> <p>Расчетный < 10% SCORE ≥ 5% в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>
Умеренный	<p>Молодые пациенты (СД 1 типа < 35 лет; СД 2 типа < 50 лет) с длительностью СД менее 10 лет без др. ФР. Расчетный < 5% SCORE ≥ 1% в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>
Низкий	<p>Расчетный SCORE < 1% в отношении смерти от ССЗ в течение 10 лет</p>

Диагноз нашего пациента может быть сформулирован следующим образом.

«Мультифокальный атеросклероз с поражением аорты, коронарных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей».

- ИБС: стенокардия ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (интрамуральный инфаркт миокарда 15.06.13). Повторные чрескожные коронарные вмешательства на ПНА с имплантацией стента Cypher (2003) и ОА с имплантацией стента Promus Premier 2,75 x 38 мм (2014).
- Стенозирующий атеросклероз сонных артерий (стеноз внутренней сонной артерии справа 70–75%).
- Перемежающаяся хромота ИБ.
- Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск 4 (очень высокий).
- Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия.
- Хроническая болезнь почек II ст.
- Ожирение II степени.

На данном рисунке представлены категории сердечно-сосудистого риска, выделяемые европейскими экспертами. Очевидно, что обсуждаемый пациент относится к категории очень высокого риска, обусловленного наличием ИБС, перенесенным ИМ, ЧКВ, ЗПА, двухсосудистым поражением коронарных артерий, стенозами в сонных артериях, наличием сахарного диабета. Безусловно, такой пациент нуждается в усилении антитромботической терапии.

Какой из вариантов усиления антитромботической терапии выбрать для пациента?

COMPASS 

Характеристика больных, включенных в исследование COMPASS

	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)
Возраст, лет	68.3±7.9	68.2±7.9	68.2±8.0
Женщины, n (%)	2059 (22.5)	1972 (21.6)	1989 (21.8)
ИМТ	28.3±4.8	28.3±4.6	28.4±4.7
АД, мм рт. ст.			
САД	136±17	136±18	136±18
ДД	77±10	78±10	78±10
ХС, ммоль/л	4.2±1.1	4.2±1.1	4.2±1.1
Курение, n (%)	1944 (21.2)	1951 (21.4)	1972 (21.6)
АГ, n (%)	6907 (75.5)	6848 (75.1)	6877 (75.4)
СД, n (%)	3448 (37.7)	3419 (37.5)	3474 (38.1)
ИИ в анам. n (%)	351 (3.8)	346 (3.8)	335 (3.7)
ИМ в анам. n (%)	5654 (61.8)	5653 (62.0)	5721 (62.7)
ХСН, n (%)	1963 (21.4)	1960 (21.5)	1979 (21.7)
ИБС, n (%)	8313 (90.8)	8250 (90.5)	8261 (90.5)
Периф. ат-з, n (%)	2492 (27.2)	2474 (27.1)	2504 (27.4)
СКФ, n (%)			
< 30 мл/мин	77 (0.8)	80 (0.9)	86 (0.9)
30–60 мл/мин	1977 (21.6)	2028 (22.2)	2028 (22.2)
≥60 мл/мин	7094 (77.5)	7005 (76.8)	7012 (76.8)

Eikelboom J.W. et al. New Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

Анамнез обсуждаемого пациента свидетельствует о том, что он соответствует характеристике больных, включенных в исследование COMPASS, представленной на рисунке. Он страдает сахарным диабетом, переносил в прошлом ИМ, а в настоящее время имеет клинику стабильной стенокардии с многососудистым поражением коронарных артерий, имеет стенозы в сонных артериях более 50% и удовлетворительную функцию почек.

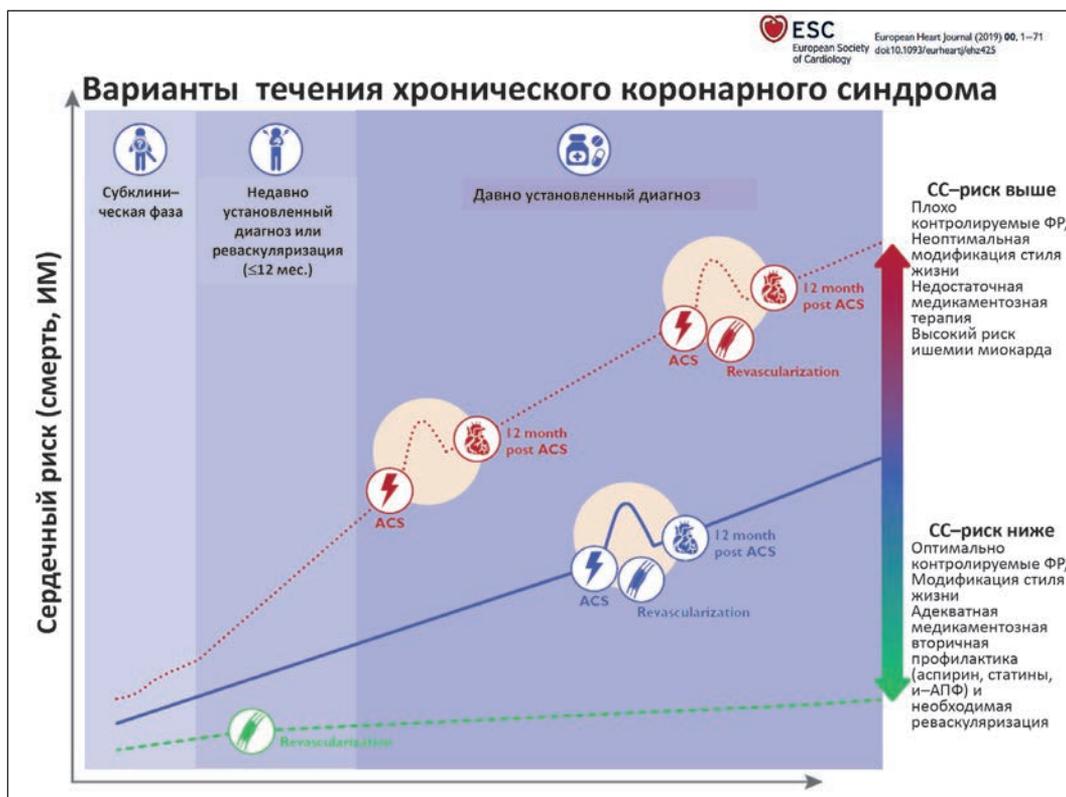
Наш пациент не подходит под категорию больных, включенных в исследования PEGASUS-TIMI 54 и DART, в которых оптимальный эффект по снижению ишемических событий при добавлении к аспирину антитромбоцитарных препаратов (тикагрелора в дозе 60 мг x 2 раза, клопидогрела/прасугрела) был отмечен у больных, перенесших ИМ/ОКС не более 1 года назад и принимавших без кровотечений ДАТТ в течение 12 месяцев. Наш пациент перенес ОКС, завершившейся, несмотря на ЧКВ, мелкоочаговым инфарктом миокарда в 2013 г.

Поэтому, отвечая на 4-й вопрос о выборе варианта усиления антитромботической терапии для нашего пациента, мы выбрали комбинацию 100 мг аспирина с ривароксабаном 2,5 мг x 2 раза. Больной был выписан на терапии:

- Конкор 2,5 мг.
- Эдарби Кло (азилсартана медоксомил, хлорталидон) 40/12,5 мг.
- Метформин 1000 мг в ужин.
- Джардинс (эмпалифозин) 10 мг утром.

- Аторвастатин увеличен до 80 мг.
- Аспирин кардио 100 мг.
- Ривароксабан 2,5 мг два раза в день.

Пациент был направлен к сосудистому хирургу для операции на правой ВСА. В марте 2019-го проведено оперативное лечение стеноза в правой ВСА. В настоящее время продолжает принимать назначенную терапию.



В завершение настоящего клинического разбора следует подчеркнуть, что в последних европейских рекомендациях 2019 г. по диагностике и лечению ХКС подчеркивается актуальность не только усиления антитромботической терапии, но и оптимизации контроля за модифицируемыми факторами риска с обязательным достижением их целевых значений. Важна также модификация стиля жизни с активизацией физической активности и отказом от курения. При этом пациент должен быть информирован врачом о важности исполнения рекомендаций. Для нашего пациента важным представляется достижение целевых значений артериального давления, холестерина ЛПНП, уровня глюкозы крови.