

**Г.Е. Ройтберг, И.Д. Слостникова\***

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета дополнительного профессионального образования Москва, Россия

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**G.E. Roytberg, I.D. Slastnikova\***

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),  
School of Continuing Medical Education, Moscow, Russia

## Modern Approaches to Optimal Antithrombotic Therapy for Stable Ischemic Heart Disease

**Резюме**

В статье освещены практические аспекты применения анти тромботической терапии у больных стабильной (хронической) ИБС. Рассмотрены вопросы верификации ИБС с применением современных функциональных и анатомических методов исследования. Больные с хронической ИБС представляют неоднородную группу с различными клиническими вариантами. Приведена информация по основным факторам риска ишемических и геморрагических осложнений, определяющим выбор оптимальных схем анти тромботической терапии. Представлены современные взгляды на применение аспирина и клопидогреля в режиме монотерапии при стабильной ИБС. Приведены данные наиболее крупных международных исследований CHARISMA и PEGASUS-TIMI 54 по применению двойной анти тромботической терапии у больных хронической ИБС, нашедших отражение в современных рекомендациях, подчеркнуты особенности новых антиагрегантов (prasugrela и ticagrelola). На основании результатов исследования COMPASS рассмотрены показания к назначению малых доз ривароксабана в сочетании с аспирином для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильными проявлениями атеросклероза, имеющими низкий риск кровотечений. Применение анти тромботической терапии связано с увеличением риска кровотечений и, прежде всего, с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений. Представлена информация по использованию препаратов для профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

Анти тромботическая терапия позволяет снизить риск осложнений, связанных с атеротромбозом, однако для улучшения прогноза при стабильной ИБС необходимо комплексное вмешательство, включающее воздействие на факторы риска и назначение препаратов разных групп с доказанной эффективностью. Оптимальная медикаментозная терапия, включающая анти тромботические препараты, является основой ведения больных стабильной ИБС, позволяя успешно предотвращать большинство неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, ишемический риск, геморрагический риск, анти тромботическая терапия, антиагреганты, двойная анти тромботическая терапия, ривароксабан, оптимальная медикаментозная терапия

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

**Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.06.2020 г.

Принята к публикации 18.08.2020 г.

\*Контакты: Ирина Дмитриевна Слостникова, e-mail: slastid@mail.ru

\*Contacts: Irina D. Slastnikova, e-mail: slastid@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>

**Для цитирования:** Ройтберг Г.Е., Слестникова И.Д. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 348-356. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-348-356

## Abstract

The article highlights the practical aspects of the use of antithrombotic therapy in patients with stable (chronic) coronary artery disease (CAD). The CAD verification using modern functional and anatomical diagnostic methods are considered. Patients with stable CAD represent a heterogeneous group, having various clinical scenarios. Information is provided on the main risk factors for ischemic and hemorrhagic complications that determine the choice of optimal antithrombotic therapy regimens. Modern views on the monotherapy and clopidogrel in CAD are presented. The data of the largest international studies CHARISMA and PEGASUS-TIMI 54 on the use of double antiplatelet therapy in patients with stable IHD reflected in modern guidelines are highlighted. Features of new antiplatelet agents (prasugrel and ticagrelor) are described. Based on the results of the COMPASS study, indications for the administration of small doses of rivaroxaban in combination with aspirin for the secondary prevention of cardiovascular complications in patients with stable manifestations of atherosclerosis with a low risk of bleeding are considered.

The use of antithrombotic therapy is associated with an increased risk of bleeding and particularly with gastrointestinal bleeding. The information on the use of drugs for the prevention of gastrointestinal bleeding is provided.

Antithrombotic therapy can reduce the risk of complications associated with atherothrombosis, however, to improve prognosis a multipurpose intervention is required, including correction of risk factors and the use of drugs from different groups with proven effectiveness. Optimal medical therapy, including antithrombotic drugs, is vital for patients with CAD and can successfully prevent adverse outcomes.

**Key words:** coronary artery disease, ischemic risk, hemorrhagic risk, antithrombotic therapy, antiplatelet agents, dual antiplatelet therapy, rivaroxaban, optimal medical therapy

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.06.2020

Accepted for publication on 18.08.2020

**For citation:** Roytberg G.E., Slestnikova I.D. Modern Approaches to Optimal Antithrombotic Therapy for Stable Ischemic Heart Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 348-356. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-348-356

АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — анти тромботическая терапия, ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ОКС — острый коронарный синдром, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, Стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, хИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ХКС — хронический коронарный синдром, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ЧСС — частота сердечных сокращений

Тромботические осложнения относятся к наиболее опасным осложнениям при атеросклеротическом поражении сосудистого русла, которые приводят к развитию инфаркта миокарда, инсульта и способствуют наступлению преждевременной смерти. Анти тромботическая терапия (АТТ) позволяет снизить риск осложнений, связанных с атеротромбозом, однако для проведения оптимальной терапии следует учитывать множество факторов, связанных как со специфическими характеристиками анти тромботических препаратов, так и с особенностями заболевания у конкретного пациента. Для успешной терапии не менее важным является организация контролируемого длительного ведения пациента с использованием, наряду с АТТ, всех комплексных возможностей, направленных на улучшение прогноза и качества жизни.

## Особенности заболевания

Первым необходимым шагом является верифицированная диагностика ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно современным взглядам, ИБС пред-

ставляет собой патологический процесс, характеризующийся наличием атеросклеротических бляшек в эпикардальных артериях, при этом процесс может быть как обструктивный, так и необструктивный [1]. В течение ИБС выделяют стабильный и нестабильный периоды, классифицируемые, соответственно, как хроническая ИБС (хИБС) или хронический коронарный синдром (ХКС) и острый коронарный синдром (ОКС). Пациенты со стабильным течением ИБС представляют весьма разнородную группу по клиническим проявлениям и риску таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО) как смерть и инфаркт миокарда.

В настоящее время предложено выделять 6 вариантов ХКС:

- 1) стенокардия и/или одышка у пациентов с подозрением на ИБС;
- 2) недавно возникшая сердечная недостаточность или сниженная функция левого желудочка у пациентов с подозрением на ИБС;
- 3) отсутствие симптомов или наличие стабильных симптомов длительностью менее одного года после ОКС или недавней реваскуляризации миокарда;

- 4) отсутствие симптомов или наличие стабильных симптомов длительностью более одного года после установки диагноза или реваскуляризации;
- 5) подозрение на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию;
- 6) отсутствие симптомов при наличии ИБС, выявленной во время скрининга [1].

Современная диагностика ИБС включает несколько этапов. На начальном этапе необходимо выявить пациентов с возможной нестабильной стенокардией: наличие длительных приступов стенокардии покоя, недавнее начало стенокардии (впервые возникшая стенокардия), увеличение интенсивности и тяжести приступов в течение предшествующего короткого периода времени (прогрессирующая стенокардия), а также исключить другие формы ОКС.

На последующих этапах диагностики оцениваются выявленные симптомы, сопутствующие заболевания, выполняются клинические и лабораторные обследования, анализируется вероятность ИБС, проводятся диагностические тесты.

В реальной клинической практике гипердиагностика ИБС наблюдается часто. До 50% больных, направляемых на коронарную ангиографию с диагнозом «стабильная стенокардия», имеют интактные коронарные артерии [2]. У ряда больных после дополнительного обследования может быть выявлена необструктивная причина ишемии (микроваскулярная или вазоспастическая стенокардия) без атеросклеротического поражения эпикардиальных сосудов. С целью выявления обструктивной ИБС принято использовать функциональные или анатомические методы исследования. Современные неинвазивные функциональные тесты для выявления ишемии (стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) высоко информативны. Наиболее доступным визуализирующим методом является Стресс-ЭхоКГ. В качестве первоначального анатомического метода может быть использована мультиспиральная компьютерная томография коронарных сосудов. Данный метод предпочтителен у пациентов с отсутствием предшествующего анамнеза ИБС и низкой клинической вероятностью ИБС. Проведение селективной коронарографии с диагностической целью у стабильных пациентов должно рассматриваться только в случаях, когда неинвазивные методы не дали оснований для точного диагноза [1].

В отсутствии ИБС (первичная профилактика) по данным крупных рандомизированных исследований применение антиагрегантов даже у больных высокого риска сердечно-сосудистых событий может оказывать негативный эффект за счет побочных действий (увеличение кровотечений) [3].

Оценка риска сердечно-сосудистых событий является важнейшим условием выбора оптимальной терапии. При хИБС стратификация риска основана на показателях, используемых для постановки

диагноза: клиническая картина заболевания (выраженность ишемии миокарда), анатомическая распространенность и выраженность атеросклероза коронарных артерий, систолическая функция левого желудочка, наличие сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов риска.

Оценка риска необходима пациентам с хИБС, учитывая неоднородность клинических вариантов, что позволит выделить пациентов с высоким риском событий (уровень риска сердечной смертности >3% в год) и изменить тактику ведения для улучшения прогноза [2].

По данным регистра REACH среди больных хИБС ежегодная смертность различалась в 6 раз, варьируя от 0,63% у лиц с необструктивным поражением коронарных артерий до 3,8% среди пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и сопутствующим сахарным диабетом [4].

Перенесенный ИМ является одним из ведущих факторов, определяющих прогноз хИБС. По данным регистра APOLO у каждого пятого больного (18,3%) основные ССО (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) развиваются в течение первого года после перенесенного ИМ, а в последующие 3 года — еще у 20% пациентов [5]. Высокий риск событий наблюдается и у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, которое встречается достаточно часто. Среди больных ОКС без подъема сегмента ST распространенность многососудистого поражения варьирует от 40 до 80% [6].

Факторы высокого и умеренно повышенного риска ишемических событий у больных хИБС представлены в таблице 1.

Применение АТТ сопряжено с повышением риска кровотечений. Выбор АТТ и длительность ее применения может существенно различаться среди больных с разным геморрагическим риском. Факторы, определяющие высокий риск кровотечений, представлены в таблице 2.

Сложной задачей является проведение АТТ у больных, имеющих высокий риск как ишемических, так и геморрагических осложнений. По данным регистра PARIS, среди больных с высоким риском кровотечений у 40% наблюдался высокий уровень ишемического риска [8].

## Выбор антитромботической терапии

Тромбообразование обусловлено активацией как тромбоцитарного, так и плазменного звеньев гемостаза. Важнейшая роль в развитии атеротромботических событий отводится тромбоцитам. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты) являются основой АТТ у больных хИБС. Препараты данной группы могут назначаться как в режиме монотерапии, так и в режиме двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ).

**Таблица 1.** Факторы высокого и умеренно повышенного риска ишемических событий у больных ХИБС  
**Table 1.** Factors of high and moderately increased risk of ischemic events in patients with CAD

**1. Клинические особенности/  
 Clinical characteristics [4]**

Высокий риск ишемических событий определяется при диффузной многососудистой ИБС-в сочетании хотя бы с одним из следующих параметров/  
 A high risk of ischemic events: diffuse multivessel CAD with at least one of the following:

- ✓ СД, требующий лекарственной терапии/DM requiring medication
- ✓ Повторные ИМ/Recurrent MI
- ✓ Атеросклероз периферических артерий/PAD
- ✓ ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/CKD with eGFR 15-59 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>

Умеренно повышенный риск ишемических событий определяется при наличии, по крайней мере, одного из следующих факторов/  
 A moderately increased risk of ischemic events: the presence of at least one of the following:

- ✓ многососудистая/диффузная ИБС/Multivessel/ diffuse CAD
- ✓ СД, требующий лекарственной терапии/DM requiring medication
- ✓ Повторные ИМ/Recurrent MI
- ✓ Атеросклероз периферических артерий/ PAD
- ✓ ХСН/ Heart failure
- ✓ ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/CKD with eGFR 15-59 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>

**2. Ангиографические особенности и сложные ЧКВ/  
 Angiographic characteristics and complex PCI [7]**

- ✓ Тромбоз стента в анамнезе/Previous stent thrombosis
- ✓ Стентирование единственной проходимой коронарной артерии/Stenting of last remaining patent artery
- ✓ Одновременная имплантация трех и более стентов/Simultaneous stenting of three or more stents
- ✓ Одновременное вмешательство на трех и более стенозах/Simultaneous intervention on three or more stenoses
- ✓ Бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов/Stenting of bifurcation with two stents implanted
- ✓ Общая протяженность всех имплантированных стентов >60 мм/Stent length >60 mm
- ✓ Вмешательство на артерии с хронической окклюзией/Treatment of chronic total occlusion

**Примечание:** ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства  
 Note: CAD — coronary artery disease; DM — diabetes mellitus; eGFR — estimated glomerular filtration rate; HF — heart failure; MI — myocardial infarction; PAD — peripheral artery disease; PCI — percutaneous coronary intervention

**Таблица 2.** Факторы высокого риска кровотечений [2]  
**Table 2.** Factors of high bleeding risk [2]

**Факторы высокого геморрагического риска/  
 High bleeding risk**

- ✓ Наличие в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта/ Prior history of intracerebral haemorrhage or ischaemic stroke
- ✓ Наличие анамнеза по другой внутричерепной патологии/History of other intracranial pathology
- ✓ Недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери/ Recent gastrointestinal bleeding or anaemia due to possible gastrointestinal blood loss
- ✓ Другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения/ Other gastrointestinal pathology associated with increased bleeding risk
- ✓ печеночная недостаточность/Liver failure
- ✓ геморрагический диатез или коагулопатия/Bleeding diathesis or coagulopathy
- ✓ преклонный возраст или старческая хрупкость/Extreme old age or frailty
- ✓ почечная недостаточность, требующая диализа или СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/Renal failure requiring dialysis or with eGFR <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
 Note: eGFR = estimated glomerular filtration rate

**МОНОТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ**

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является самым распространенным и доступным антитромбоцитарным средством. В течение многих лет всем больным ХИБС с синусовым ритмом было рекомендовано назначение АСК в низких дозах (75-150 мг в сутки) в отсутствии противопоказаний. Данная рекомендация относилась к I классу рекомендаций (Доказано, что данный вид лечения полезен и эффективен) с высо-

ким уровнем доказательности в Европейских рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца (ESC, 2016) [9].

*Что изменилось?* Накопленный опыт применения АСК показал, что снижение частоты ишемических осложнений ИБС идет параллельно с увеличением числа кровотечений. Больные с высоким риском осложнений имеют наилучшее соотношение пользы и риска при применении АСК, что нашло отражение в Европейских рекомендациях 2019 года [4].



Прежняя рекомендация I класса оставлена не для всех больных хИБС, а только для больных после ИМ и реваскуляризации (ежедневный прием 75-100 мг АСК). У больных без перенесенного ИМ и реваскуляризации риск ишемических осложнений сравнительно низкий, и польза АСК лишь незначительно превышает негативные последствия. При достоверно подтвержденной ИБС современными визуализирующими методами назначение АСК 75-100 мг ежедневно у таких больных может быть рассмотрено (класс Ib «*существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения*»).

Альтернативой АСК у больных стабильной ИБС по-прежнему остается клопидогрель (75 мг/сут), сохраняя позицию препарата 2-ой линии при непереносимости АСК. При приеме клопидогреля у ряда больных наблюдается сниженный анти-тромбоцитарный ответ, что связано с несколькими факторами, включая генетический полиморфизм, а также прием препаратов, нарушающих преобразование клопидогреля в его активный метаболит [40].

В исследовании CAPRIE в подгруппе больных с симптомным атеросклерозом нижних конечностей клопидогрель имел преимущество перед АСК в отношении снижения риска ССО и риска сердечно-сосудистой смертности при равной безопасности [41]. У больных хИБС в сочетании с атеросклерозом нижних конечностей клопидогрель может иметь предпочтение перед АСК (класс Ib) [4, 12].

Прасургел и тикагрелол в режиме монотерапии официально не рекомендованы у больных хИБС, хотя в реальной клинической практике их применение off-label у стабильных больных в последние годы возрастает [43]. Риск кровотечений на фоне этих препаратов может быть неоправданно высок в сравнении с числом предотвращенных ишемических событий. На данный момент у стабильных пациентов ИБС в отсутствие стентирования коронарных артерий прасургел и тикагрелол в режиме монотерапии не применяются.

*Двойная антитромбоцитарная терапия*, включающая комбинацию АСК с одним из ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, является основой АТТ у больных с ОКС и/или чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) [7].

После планового ЧКВ со стентированием больным хИБС для достижения оптимального баланса эффективности и безопасности рекомендуется назначение ДАТТ (АСК+клопидогрель) в течение 6 месяцев в отсутствие высокого риска кровотечений (класс I). Преждевременная отмена клопидогреля может приводить к повышению риска тромбоза стента. У больных с высоким риском кровотечений длительность ДАТТ может быть сокращена до 3 месяцев (класс IIa «*преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности*») или минимально до 1 месяца (класс Ib) [4, 7].

После планового аортокоронарного шунтирования в отличие от планового стентирования больным хИБС назначается, как правило, монотерапия АСК [7]. Убедительная доказательная база применения ДАТТ после аортокоронарного шунтирования у больных хИБС в настоящее время отсутствует, хотя имеются данные об уменьшении риска развития тромбоза венозного (но не артериального) шунта на фоне ДАТТ [44,45].

Применение ДАТТ у стабильных больных в сравнении с монотерапией АСК изучалось в крупных исследованиях CHARISMA (АСК+клопидогрель/прасургел) и PEGASUS-TIMI 54 (АСК+тикагрелол) [46, 47]. Достоверное снижение основных ССО, включающих ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смерть, без существенного влияния на общую смертность было продемонстрировано в обоих исследованиях (в исследовании CHARISMA в подгруппе больных с подтвержденной ИБС), причем наибольшая польза ДАТТ была отмечена у больных с перенесенным ИМ в анамнезе. Вместе с этим в обоих исследованиях регистрировалось достоверное увеличение больших кровотечений, но увеличения фатальных кровотечений не отмечено.

Длительность ДАТТ после перенесенного ОКС у большинства больных рекомендована не менее 1 года [7]. При продлении сроков ДАТТ снижается риск ишемических осложнений, но происходит увеличение риска кровотечений пропорционально длительности приема.

С целью внедрения индивидуализированных подходов к лечению и определения оптимальной длительности ДАТТ у конкретного больного были разработаны специальные шкалы, среди которых наиболее известны DAPT и PRECISE-DAPT. Обе шкалы довольно просты в использовании и могут быть рассчитаны с помощью онлайн-калькуляторов. Шкала DAPT применяется с целью принятия решения о прекращении или продлении ДАТТ через 12 мес. после стентирования при отсутствии геморрагических и ишемических осложнений на фоне приема двух антиагрегантов. В шкале DAPT используется балльная оценка следующих параметров: возраст, курение, сахарный диабет, ИМ при поступлении, предыдущие ЧКВ или перенесенный ИМ в анамнезе, применение стента, покрытого паклитакселем, стент диаметром <3 мм, наличие сердечной недостаточности или снижение ФВ ЛЖ <30%, стентирование венозных шунтов. Значение шкалы DAPT ≥2 баллов указывает на высокий риск ишемических осложнений, и таким пациентам целесообразно продление ДАТТ (до 30 мес.). При результате <2 баллов рекомендована стандартная длительность ДАТТ (12 мес.) без дальнейшего продления [48].

Шкала PRECISE-DAPT используется сразу после коронарного стентирования для оценки риска венозных кровотечений и возможного сокращения длительности ДАТТ. Шкала учитывает пять прогностических факторов: возраст, клиренс креа-

тинина, уровень гемоглобина, лейкоцитов и наличие предшествующих спонтанных кровотечений в анамнезе у пациентов, получавших ДАТТ. Значение шкалы PRECISE-DAPT  $\geq 25$  баллов свидетельствует о высоком геморрагическом риске, что позволяет сократить длительность ДАТТ до 6 мес. при стентировании из-за ОКС и до 3 мес. при плановом стентировании при хИБС. При низком риске кровотечений (PRECISE-DAPT  $< 25$  баллов) длительность ДАТТ может быть стандартная или продленная [19]. Предложенные шкалы имеют ряд ограничений, они не валидизированы для пациентов, получающих в качестве ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тикагрелол или прасугрел, в шкале DAPT учитывается стент с паклитакселом, редко используемый в настоящее время, а в шкале PRECISE-DAPT не учитываются особенности коронарного поражения и ЧКВ. Шкалы DAPT и PRECISE-DAPT могут быть рассмотрены для определения возможной длительности ДАТТ (класс 1А-Б) [7], однако до настоящего времени данные шкалы не получили подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях, в связи с чем их значение для определения продолжительности ДАТТ остается неясным.

Результаты исследований по соотношению пользы и риска длительной ДАТТ у больных с перенесенным ИМ были проанализированы в крупном мета-анализе [20]. Продemonстрировано, что длительная ДАТТ уменьшает количество основных ССО и тромбозов стента, но не влияет на общую смертность. Цена наблюдаемого эффекта — увеличение кровотечений. Анализ различных подгрупп пациентов, принимающих пролонгированную ДАТТ показал, что наибольшую пользу получают больные с перенесенным ИМ и высоким риском ишемических осложнений при отсутствии высокого риска кровотечений. Необходимым условием продления ДАТТ является хорошая переносимость применяемых антитромбоцитарных препаратов без ишемических и геморрагических осложнений в течение первого года. Следует заметить, что наиболее благоприятное действие ДАТТ наблюдается при отсутствии перерыва в приеме антиагрегантов после перенесенного ИМ. Если ДАТТ возобновлялась после длительного перерыва (более 1 года), то положительного действия данной стратегии не наблюдалось [24]. Возможность продления терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в составе ДАТТ показана для клопидогреля в дозе 75 мг/сут, прасугрела в дозе 10 мг или 5 мг в сут (если масса тела  $< 60$  кг или возраст  $> 75$  лет) и тикагрелола в дозе 60 мг 2 раза в день. Наиболее изученным препаратом при проведении длительной ДАТТ остается клопидогрель. Прасугрел не следует применять у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе, имеются ограничения для пациентов в возрасте старше 75 лет или с низкой массы тела (менее 60 кг). Тикагрелол может вызывать одышку, которая часто является преходящей, но в ряде случаев требует замены на другой препарат. В настоящее

время согласно Европейским рекомендациям (2019) у стабильных больных с перенесенным ИМ возможность применения пролонгированной ДАТТ должна быть рассмотрена при наличии высокого риска ишемических осложнений (класс 1А) и может быть рассмотрена у пациентов умеренно повышенного риска (класс 1В) при отсутствии высокого геморрагического риска согласно Европейским рекомендациям (2019) [4].

В последнее время изучаются новые режимы антитромбоцитарной терапии. Проведено несколько исследований по применению антиагрегантов после ЧКВ в рамках короткой ДАТТ (1-3 мес.) с последующим длительным назначением P2Y<sub>12</sub>-антиагреганта в режиме монотерапии без применения АСК. Представленные данные по проведенным исследованиям (STOPDAPT-2, SMART-CHOICE, GLOBAL LEADERS, TWILIGHT) свидетельствуют о преимуществе подобных схем в плане безопасности терапии (меньше кровотечений) при отсутствии снижения антиишемического эффекта (не хуже стандартной ДАТТ) [22]. В настоящее время проводится тщательный анализ результатов применения подобных схем терапии, однако пока они не вошли в принятые международные и национальные рекомендации.

#### *КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: АНТИАГРЕГАНТ +АНТИКОАГУЛЯНТ*

В патогенезе атеротромбоза наряду с активацией тромбоцитов важная роль принадлежит активации свертывающей системы крови. Оба процесса (активация тромбоцитов и каскада свертывания) происходят одновременно, что и приводит к образованию тромба. В связи с этим применение комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов представляется весьма логичным у больных атеротромбозом.

Изучение перорального не витамин К-зависимого антикоагулянта ривароксабана у больных с синусовым ритмом и стабильными проявлениями атеросклероза (хИБС, атеросклероз сосудов нижних конечностей) было проведено в исследовании COMPASS [23]. Добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к АСК по сравнению с монотерапией АСК значительно снижало не только риск основных ССО, но и смертность от всех причин, что не наблюдалось ранее при других стратегиях АТТ. Риск больших кровотечений при комбинированной АТТ увеличился, но количество фатальных и внутричерепных кровотечений достоверно не возросло. В целом, комбинированная терапия имела преимущество по сравнению с монотерапией АСК по показателю, определяющему сумму основных ССО и тяжелых кровотечений. У больных с атеросклерозом нижних конечностей дополнительно снижался риск тяжелых ишемических осложнений в области нижних конечностей, включая ампутации. Данная схема (АСК 75-100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут.)

может обсуждаться для вторичной профилактики при высоком (класс Па) или умеренно повышенном (класс Пб) риске ишемических событий у пациентов с многососудистой ИБС или перенесенным ИМ >1 года при низком геморрагическом риске [4].

Для повышения безопасности АТТ с целью профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта больным с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [4, 7]. ИПП оказывают ингибирующее влияние на ферменты цитохрома P450, что может приводить к снижению эффективности клопидогреля, причем разные представители ИПП отличаются степенью ингибирования. По результатам лабораторных исследований более сильное ингибирующее действие характерно для лансопразола, омепразола и эзомепразола, а пантопразол и рабепразол отличаются существенно меньшим влиянием на ферменты цитохрома P450 [24]. Следует отметить, что в клинических исследованиях существенные различия между препаратами не выявляются [25]. Данные по влиянию ИПП на риск ССО носят противоречивый характер. Полученные результаты о повышении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при совместном применении ИПП с клопидогрелем (как в режиме монотерапии, так и в режиме ДАТТ) не находят подтверждения в ряде клинических исследований [25, 26].

Наряду с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта при длительном приеме антиагрегантов у больных выявляются поражение слизистой оболочки тонкого кишечника [27]. Для снижения риска кишечных кровотечений в литературе обсуждаются синтетические простагландины и другие гастроэнтеропротекторы, усиливающие синтез эндогенных простагландинов и обладающие противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [28].

Таким образом, в настоящее время у больных хИБС применяются различные стратегии АТТ в зависимости от степени риска ишемических и геморрагических осложнений. У больных высокого риска ишемических событий рекомендованы новые схемы АТТ, а их конкретный выбор определяется риском кровотечений, индивидуальными особенностями больного и коморбидностью.

## Дополнительные возможности улучшения прогноза

Для профилактики ишемических осложнений у больных хИБС (вторичная профилактика) современные рекомендации нацеливают на изменение образа жизни (прекращение курения, сбалансированное здоровое питание, ограничение алкоголя, снижение веса, регулярная физическая нагрузка), назначение лекарственных препаратов с доказан-

ной эффективностью и проведение реваскуляризации у больных высокого риска [4]. Правильно подобранные современные лекарственные средства действуют на различные механизмы развития хИБС, дополняя друг друга. Среди лекарственной терапии в лечении больных хИБС наряду с АТТ должны присутствовать статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II), бета-адреноблокаторы (ББ) и антиангинальные препараты, что составляет оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) [4].

ОМТ включает регулярную оценку риска как ишемических, так и геморрагических осложнений, коррекцию имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. Крайне важным для проведения эффективной терапии является достижение целевых показателей: холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и глюкозы крови. К сожалению, в реальной клинической практике у большинства пациентов рекомендованные целевые показатели не достигаются. Показано, что только 8% больных в исследовании FREEDOM, 18% в исследовании COURAGE и 23% в исследовании BARI-2D достигали целевых показателей (уровни ХС-ЛПНП, АД, глюкозы крови, прекращение курения) [29]. По данным крупного регистра CLARIFY среди 33 177 пациентов хИБС повышенная ЧСС (более 70 уд/мин) на терапии ББ регистрировалась у 41% больных [30].

Эффективная ОМТ при хИБС существенно снижает смертность и риск событий. Большинство проведенных исследований показало, что более активная тактика ведения больных с хИБС (плановая реваскуляризация миокарда) не улучшает прогноз по сравнению с ОМТ у большинства больных [31]. В ходе недавно законченного крупного клинического исследования ISCHEMIA, в котором приняли участие 5179 пациентов хИБС, не удалось доказать превосходства инвазивных методов над ОМТ. Анализ отдельных подгрупп не выявил каких-либо категорий пациентов, у которых инвазивная стратегия давала бы преимущества. В группе инвазивного лечения наблюдалось улучшение качества жизни только у пациентов с исходно частыми приступами стенокардии [32]. При хИБС плановая реваскуляризация целесообразна у больных с поражением ствола левой коронарной артерии, при сочетании низкой фракции выброса левого желудочка с многососудистым поражением коронарных артерий и при неэффективности ОМТ [33].

Таким образом, в настоящее время современная медикаментозная терапия является основой ведения больных хИБС, позволяя успешно предотвращать большинство неблагоприятных исходов. АТТ, являясь составной частью ОМТ, вносит существенный вклад в снижение рисков и улучшение прогноза при хИБС.

**Вклад авторов рукописи в работу**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Ройтберг Г.Е.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>): проверка интеллектуального содержания; редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Сластникова И.Д.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>): разработка концепции статьи, сбор и анализ литературных данных, написание рукописи

**Author Contribution:**

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

**Roytberg G.E.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>): verification of intellectual content; editing, final approval for manuscript publication

**Slastnikova I.D.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>): concept development of the article, collection and analysis of literature data, manuscript writing

**Список литературы/ References:**

- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(2): 3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757
- Patel M., Peterson E., Dai D. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010; 362(10): 886–95. doi: 10.1056/NEJMoa0907272.
- Zheng S., Roddick A. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019; 321(3): 277–87. doi: 10.1001/jama.2018.20578.
- Steg P., Bhatt D., Wilson P. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007; 297(11): 1197–206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197.
- Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M. et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real-world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36(19): 1163–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehv505.
- Desperak P., Hawranek M., Gasior P. et al. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol J.* 2019; 26(2): 157–68. doi: 10.5603/CJ.a2017.0110.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Baber U., Mehran R., Giustino G. et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(19): 2224–34. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.064.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296
- Frelinger A., Bhatt D., Lee R. et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, Co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(8): 872–9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.040.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348(9038): 1329–39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3
- Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018; (8): 164–221. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
- 2017 Esc Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(8):164-221. [In Russian]. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
- Dayoub E.J., Nathan A.S., Khatana S.A.M. et al. Use of Prasugrel and Ticagrelor in Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, 2009–2016. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; 12(1): e007434. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007434
- Nocerino A., Achenbach S., Taylor A. Meta-analysis of Effect of Single Versus Dual Antiplatelet Therapy on Early Patency of Bypass Conduits After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol.* 2013; 112(10): 1576–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.017
- Zhao Q., Zhu Y., Xu Z. et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 319(16): 1677–86. doi: 10.1001/jama.2018.3197.
- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(19): 1982–8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Bonaca M., Bhatt D., Cohen M. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015; 372(19): 1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Yeh R., Secemsky E., Kereiakes D. et al. DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*2016; 315(16): 1735–49 doi: 10.1001/jama.2016.3775.
- Costa F., van Klaveren D., James S. et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017; 389 (10073): 1025–34 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- Udell J., Bonaca M., Collet J. et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016; 37(4): 390–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
- Bonaca M., Bhatt D., Steg P. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016; 37(14): 1133–42. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.
- O'Donoghue M., Murphy S., Sabatine M. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y12 Inhibitor in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020; [Epub Ahead of Print]. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Li X., Andersson T., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Disp.* 2004; 32(8): 821–7. doi: 10.1124/dmd.32.8.821
- Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кравченко Е.В. и др. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. *Consilium Medicum.* 2019; 21(1): 56–66. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190194.



- Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Kravchenko E.V. et al. Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel — focus on cardiovascular risk. *Consilium Medicum*. 2019; 21(1): 56–66. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190194 [In Russian].
26. Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017; 22(2): 142–52. doi: 10.1177/1074248416663647.
27. Carlin N., Asslo F., Sisonet R. et al. Dual Antiplatelet Therapy and the Severity Risk of Lower Intestinal Bleeding. *J Emerg Trauma Shock*. 2017; 10(3): 98–102. doi: 10.4103/JETS.JETS\_110\_15.
28. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению. *Тер архив*. 2016; 88(12): 133–9. doi: 10.17116/terarkh20168812133-139. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Small bowel injuries due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet therapy. Approaches to prevention and treatment. *Ther archive*. 2016; 88(12): 133–9. doi: 10.17116/terarkh20168812133-139. [In Russian].
29. Farkouh M., Boden W., Bittner V. et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(15): 1607–15. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.044
30. Iqbal J., Serruys P. Optimal medical therapy is vital for patients with coronary artery disease and acute coronary syndromes regardless of revascularization strategy *Ann Transl Med*. 2017; 5(6): 140. doi: 10.21037/atm.2017.02.15.
31. Bangalore S., Maron D., Stone G. et al. Routine Revascularization versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials *Circulation* 2020; [Epub Ahead of Print]. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194
32. Spertus J., Jones P., Maron D. et al. on behalf of the ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020; 82(15): 1408–19. doi:10.1056/NEJMoa1916370.
33. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (8): 151–226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226  
2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; (8): 151–226. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226. [In Russian].

*Aging Clin Exp Res*. 2020 Aug;32(8):1525–1531.  
doi: 10.1007/s40520-019-01348-7. Epub 2019 Sep 21.

Jaime Aboal, Isaac Llaó, Cosme García García, Jordi Sans-Roselló, Antonia Sambola, Rut Andrea, Carlos Tomás, Gil Bonet, Albert Ariza-Solé, David Viñas, Teresa Oliveras Vilà, Santiago Montero, Javier Cantalapiedra, Margarida Pujol-López, Isabel Hernández, María Pérez-Rodríguez, Pablo Loma-Osorio, José Carlos Sánchez-Salado

### Коморбидность и низкий уровень использования новых антиагрегантов при остром коронарном синдроме

#### Comorbidity and low use of new antiplatelets in acute coronary syndrome

**Введение:** не смотря на то, что использование ингибиторов P2Y12 нового поколения (тикагрелор и прасугрел) в комбинации с аспирином является рекомендуемой терапией у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, их реальное использование в клинической практике остается довольно низким и может быть связано с высокой коморбидностью пациентов. Целью исследования была оценка частоты использования рекомендованных комбинаций препаратов, а также оценка статуса коморбидности пациента.

**Методы:** многоцентровый проспективный регистр был создан в 8 кардиологических отделениях интенсивной терапии (октябрь 2017 г. — апрель 2018 г.). В регистр были включены пациенты, госпитализированные с диагнозом: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Регистрировали антитромботическое лечение и оценивали риск коморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Мы создали многовариантную модель для выявления независимых предикторов использования новых ингибиторов P2Y12.

**Результаты:** всего было включено 629 пациентов, средний возраст 67 лет, 23,2% женщин, 359 пациентов (57,1%) получали клопидогрель, и 40,6% пациентов получали новые ингибиторы P2Y12: тикагрелор (228 пациентов, 36,2%) и прасугрел (30 пациентов, 4,8%). Среди пациентов с очень высокой коморбидностью (оценка по Чарлсону > 6) клопидогрел был препаратом выбора (82,6%), в то время как у пациентов с низкой сопутствующей патологией (оценка по Чарлсону 0-1) препаратами выбора были тикагрелор или прасугрел (63,6%). Независимыми предикторами использования тикагрелора или прасугреля были низкий индекс коморбидности Чарлсона, низкий балл CRUSADE и отсутствие предшествующих кровотечений.

**Заключение:** выявлена низкая частота назначения антиагрегантной терапии тикагрелором или прасугрелом у пациентов, госпитализированных с диагнозом инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Коморбидность, рассчитанная с помощью индекса коморбидности Чарлсона, была мощным предиктором использования ингибиторов P2Y12 нового поколения в этой популяции.