

## **Предупреждение преждевременного прекращения (прерывания) двойной антитромбоцитарной терапии у больных со стентами коронарных артерий**

Научное информационное сообщение Американской Ассоциации сердца, Американской Коллегии Кардиологов, Общества по Сердечно-Сосудистой Ангиографии и Вмешательствам, Американской Коллегии Хирургов, Американской Зубной Ассоциации с участием (представительством) Американской Коллегии Врачей<sup>1</sup>

Показано, что при использовании непокрытого металлического стента терапия тиенопиридинами (клопидогрель или тиклопидин) в комбинации с аспирином драматически уменьшает частоту возникновения ранних крупных (основных) нежелательных сердечных событий после стентирования в сравнении с применением одного аспирина или его комбинации с варфарином. Кроме того, известно, что использование терапии тиенопиридинами в сочетании с аспирином вплоть до 1 года после острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST уменьшило частоту возникновения ишемических сердечнососудистых событий. Такая комбинированная терапия рекомендована в Руководстве Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации Сердца для лечения больных, подвергаемых чрескожному коронарному вмешательству, и для лекарственного лечения острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST. Однако, антитромбоцитарная терапия иногда преждевременно прерывается в пределах первого года после имплантации стента, или самим больным, или работником здравоохранения, который может не осознавать пользы антитромбоцитарной терапии или потенциальной тяжести последствий ее прекращения. Основным нежелательным событием, ассоциируемым с ранним прекращением антитромбоцитарной терапии, является тромбоз стента, и большинство таких событий ведут к острому инфаркту миокарда (ИМ) или смерти. Поэтому Американская Ассоциация Сердца (ААС), действуя совместно с Американской Коллегией Кардиологов (АКК), Обществом по Сердечнососудистым Ангиографии и Вмешательствам (ОСАВ), Американской Коллегией Американской Врачей, Американской Коллегией Хирургов и Американской Коллегией Зубных врачей, создало это информационное сообщение

---

<sup>1</sup> Grines C.L., Bonow R.O., Casey, D.E.Jr, Gardner T.J., Lockhart P.B., Moliterno D.J., O’Gara P., Whitlow P. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA Science Advisory. Circulation 2007; 115: 813 – 818.

Практически полный перевод (подготовлен Н.А.Грацианским). Включена только часть литературных ссылок.

(рекомендательное письмо), чтобы привлечь внимание к возможным осложнениям преждевременного прекращения терапии тиенопиридином, и представить потенциальные стратегии, направленные на минимизацию возникновения этих осложнений.

### **Двойная антитромбоцитарная терапия для предупреждения ишемических сердечнососудистых событий и тромбоза стентов.**

Действующие в настоящее время рекомендации АКК/ААС/ОСАВ постулируют, что для предупреждения тромбоза стентов больных следует лечить клопидогрелем в дозе 75 мг и аспирином в дозе 325 мг в течение 1 месяца после имплантации непокрытых металлических стентов, 3 месяцев после имплантации стентов, выделяющих сиролimus, 6 месяцев после имплантации стентов, выделяющих паклитаксель, и что «идеально» такое лечение следует продолжать до 12 месяцев, если отсутствует высокий риск кровотечений. Рекомендации основывались на антитромбоцитарных режимах, использованных в испытаниях, выполненных для получения одобрения Управления по пищевым продуктам и лекарствам (FDA). В этих испытаниях стентирование осуществлялось в стенозах (повреждениях - lesions) низкого риска у больных низкого риска. При определении длительности антитромбоцитарной терапии учитывалось время, предположительно требуемое для адекватной эндотелизации структур металлического стента. Однако в настоящее время выделяющие лекарства стенты (ВЛС) используются в стенозах (повреждениях) высокого риска и, согласно имеющимся сообщениям, их применение может ассоциироваться с замедленной эндотелизацией (или ее отсутствием), местными реакциями гиперчувствительности и поздним тромбозом.

Тромбоз стента обычно происходит в первый месяц после имплантации стента и, в этом интервале времени он обозначается как "подострый" тромбоз. Однако многочисленные случаи «позднего» тромбоза, особенно у больных, леченных с применением стентов, выделяющих лекарства, были описаны через месяцы и даже годы после имплантации. В большинстве случаев тромбоз стента является катастрофическим событием, приводящим к угрожающим жизни осложнениям. В обобщенном анализе 6 испытаний и регистров с 1990-х годов, частота случаев смерти и инфарктов миокарда, ассоциированных с ангиографически документированным тромбозом стентов, составила 64,4%. Смертность при подозреваемом (предположительном) или документированном тромбозе стента колеблется от 20 до 45%.

В современную эру двойной антитромбоцитарной терапии согласно имеющимся сообщениям средняя частота подострого тромбоза стентов составляет 1%. При применении ВЛС тромбоз возникает в более поздние

сроки. Поздний (1-12 месяцев) тромбоз не выявлялся (не был очевидным) при использовании непокрытых металлических стентов. Но в крупном регистре применения ВЛС он отмечен у 0.19% больных. К предикторам позднего тромбоза стентов относились стентирование мелких сосудов, множественных стенозов (повреждений), длинные стенты, наложение стентов друг на друга, стентирование стенозов в устьях или бифуркациях артерий, предшествовавшая брахитерапия, субоптимальный результат стентирования (недостаточное раскрытие - расширение, неправильное положение или остаточная диссекция), низкая фракция выброса, преклонный возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность, острый коронарный синдром, и преждевременное прекращение приема антитромбоцитарных агентов.

7-8 декабря 2006 года FDA провела встречу экспертов (консультативной группы - advisory panel) для обсуждения проблемы тромбоза стентов и в целом проблемы безопасности стентов, выделяющих лекарства. Они (эксперты) заключили, что при использовании ВЛС существует количественный избыток поздних тромбозов стентов. Но выраженность этого избытка остается неопределенной. Применение ВЛС вне показаний, перечисленных в инструкциях (использование off label), также как это справедливо и в отношении непокрытых стентов, ассоциируется с повышенным риском по сравнению с их применением по установленным и содержащимся в инструкциях (on label) показаниям. Эксперты также пришли к соглашению, что наблюдение в будущих новых испытаниях ВЛС должно быть более продолжительным; и в них следует включать больше больных. В число первичных конечных точек будущих испытаний ВЛС должен входить тромбоз стента. Собрание экспертов согласилось с рекомендацией существующего совместного клинического практического руководства<sup>2</sup> о применении двойной антитромбоцитарной терапии в течении 12 месяцев после установки ВЛС у больных, не имеющих признаков высокого риска кровотечений. Однако они согласились, что требуются крупные рандомизированные испытания, предназначенные специально для установления необходимой длительности двойной антитромбоцитарной терапии.

## **Преждевременное прекращение тиенопиридина и тромбоз стента.**

Преждевременное прекращение терапии тиенопиридином ассоциируется с заметным увеличением риска тромбоза стента и является ведущим независимым предиктором тромбоза стента в многовариантном анализе.

---

<sup>2</sup> Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force of Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). 2005. Available at: <http://www.americanheart.org/>.

Хотя число действительных тромбозов стента по сообщениям индивидуальных исследований невелико (*modest*), все же эти результаты заслуживают внимания.

В большом обсервационном когортном исследовании у больных, леченных ВЛС, тромбоз стента возник у 29% из числа тех больных, у кого терапия тиенопиридином была досрочно прекращена. Прекращение антитромбоцитарной терапии ассоциировалось с отношением рисков 161 – увеличением риска в 161 раз (95% доверительный интервал 26-998) – для возникновения подострого тромбоза стента, и отношением рисков – т.е. увеличением риска в 57 раз (95% доверительный интервал 15-220) – для возникновения позднего (более 30 дней) тромбоза стента<sup>3</sup>.

В исследовании, выполненном в одном центре на 652 больных, леченных ВЛС с сиролимусом, преждевременное прекращение клопидогреля ассоциировалось с 30-тикратно большим риском тромбоза стента, причем у более чем 25% больных, прекративших терапию клопидогрелем на протяжении первого месяца, возник тромбоз стента<sup>4</sup>. Park и соавт. сообщили о 1911 последовательных больных с ВЛС, за которыми наблюдали 19.4 месяцев (медиана)<sup>5</sup>. Тромбоз стента развился у 5 (7.8%) из 64 больных, преждевременно прервавших аспирин или клопидогрель, или оба препарата.

Spertus и соавт. опубликовали анализ из регистра PREMIER 500 больных с острым инфарктом миокарда, леченных с применением выделяющих лекарства стентов<sup>6</sup>. Смертность тех, кто в течение последующих 11 месяцев у тех, кто прекратил терапию тиенопиридином была 7.5% в сравнении с 0.7% у тех, кто не прекращал терапию (отношение рисков 9.0,  $p < 0.0001$ ). Хотя частоты тромбоза стентов не сообщались, разумно предположить, что многие смерти были обусловлены КБС.

Pfisterer и соавт. рандомизировали 746 больных к выделяющим лекарства стентам или непокрытым металлическим стентам<sup>7</sup>. Все больные получали двойную антитромбоцитарную терапию в течение 6 месяцев после чего продолжили один аспирин. К 30 дням частоты случаев смерти или не смертельных ИМ были ниже в группе ВЛС (2.0% по сравнению с 4,69%,

<sup>3</sup> Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briquori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126–2130.

<sup>4</sup> Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004; 109:1930–1932.

<sup>5</sup> Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SJ. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2006;98:352–356.

<sup>6</sup> Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113:2803–2809.

<sup>7</sup> Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C; for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584–2591.

$p=0.05$ ). Однако после прекращения клопидогреля через 6 месяцев поздний тромбоз стентов (2.6% vs 1.3%) и смерть или несмертельный нефатальный ИМ (4.9% vs 1.3%) происходили чаще в группе ВЛС.

Eisenstein и соавт. сообщили об обсервационном исследовании на 4666 больных с длительностью наблюдения 6, 12, и 24 мес после стентирования<sup>8</sup>. У больных, леченных с применением непокрытых металлических стентов, продолженное использование клопидогреля не повлияло на частоты случаев смерти и ИМ между 6 и 12 месяцами. В противоположность этому, у больных с ВЛС продолженное использование клопидогреля через 6, 12, и 24 месяца ассоциировалось с уменьшенными частотами случаев смерти или смерти/ИМ во всех временных интервалах.

## **Тромбоз стентов после несердечных операций**

Несколько сообщений специально посвящены описанию случаев тромбоза стентов, возникшего после прекращения антитромбоцитарной терапии в связи с некардиальными операциями у больных с недавно установленными стентами. Kaluza и соавт. сообщили о 40 больных, подвергнутых несердечным хирургическим вмешательствам в пределах 6 недель после имплантации металлических непокрытых стентов<sup>9</sup>. У 7 больных развился инфаркт миокарда, у 6 из них закончившийся смертью. Предполагалось, что во всех случаях причиной инфаркта миокарда был тромбоз стента. У 5 из 7 этих больных перед операцией была прервана терапия тиенопиридином (тиклопидином). Подобном анализ выполнен у 47 больных, подвергнутых несердечным операциям в пределах 90 дней после имплантации непокрытых металлических стентов<sup>10</sup>. Шесть из 7 больных, у которых была прекращена терапия тиенопиридином, умерли, предположительно от тромбоза стентов.

## **Факторы, связанные с преждевременным прекращением терапии тиенопиридином.**

Преждевременное прекращение приема тиенопиридина может произойти по нескольким различным причинам. В качестве одной из причин, по которой больные прекращают (или не возобновляют) терапию, приводится стоимость клопидогреля (примерно 4USD/сут). Не ясно, повлияет ли существенно на эту проблему внедрение менее дорогого генерика. В анализе из регистра PREMIER 19 факторы, идентифицированные с прежде-

<sup>8</sup> Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2006 Dec 5;E1–E10 [Epub ahead of print].

<sup>9</sup> Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am CollCardiol*. 2000;35:1288–1294.

<sup>10</sup> Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, Lindsay J. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63: 141–145.

временным прекращением терапии тиенопиридином, включали: преклонный возраст; не окончание средней школы; безбрачие; не получение разъяснений о приеме лекарств; тот факт, что человек не был направлен на реабилитацию; большая вероятность наличия предшествовавшего сердечнососудистого заболевания или анемии; и отказ от обращения за медицинской помощью из за ее [высокой] стоимости. Авторы исследования сделали заключение о потребности "дополнительного разъяснения больным обоснованности и важности лечения тиенопиридинами - особенно больным с формально более низким уровнем образования".

Двойная антитромбоцитарная терапия не свободна от риска. Как и все антитромботические агенты, и аспирин, и клопидогрель по сравнению с плацебо увеличивают опасность кровотечений. При сравнении с аспирином, клопидогрель ассоциируется с меньшим риском кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Однако, рандомизированные испытания показали, что в сравнении с применением одного аспирина использование клопидогреля в комбинации с аспирином в течение длительного времени (до 28 месяцев) связано с абсолютным увеличением (колебавшимся от 0.4% до 1.0%) крупных кровотечений.

Антитромбоцитарная терапия может быть прекращена по указанию врача, дантиста, или другого работника здравоохранения, предполагающего выполнить инвазивное или хирургическое вмешательство, из за ошибочного опасения чрезмерного кровотечения в связи с процедурой. К сожалению, многим больным рутинно дается указание прекратить прием "средств, разжижающих кровь» ("blood thinners" в оригинале) перед вмешательствами без подобающей оценки обоснованности такой терапии и без различий между варфарином и антитромбоцитарными агентами.

Многие из этих процедур (малые хирургические вмешательства, очистка и удаление зубов) могут быть выполнены без риска или с минимальным риском кровотечения, или могут быть отложены до того момента, когда завершится прописанный курс (режим») антитромбоцитарного лечения. На протяжении долгого времени существуют опасения со стороны практиков-дантистов о возможности удлинения кровотечения во время и после инвазивных зубных процедур у больных, получающих антитромбоцитарные лекарства. Однако недавно выполненное проспективное исследование последствий удаления зуба у больных, рандомизированных к приему аспирина или плацебо, не выявило статистически значимого различия в послеоперационных кровотечениях. Хотя отсутствуют проспективные исследования инвазивных процедур на зубах больных, принимающих только один тиенопиридин или тиенопиридин в комбинации с аспирином, отсутствуют и сообщения о хорошо документированных случаях клинически значимого кровотечения после вмешательства на зубах, включая удаление нескольких зубов. Учитывая относительную легкость уменьшения частоты и тяжести кровотечений из полости рта с помощью мест-

ных воздействий во время операции (например, применение абсорбирующей желатиновой губки и швов), и малую вероятность возникновения кровотечения после того, как образовался начальный (первичный) тромб, показания к прерыванию антитромбоцитарных средств в связи с процедурами на зубах или очень ограничены, или отсутствуют вообще<sup>11</sup>.

Предположение о возможности усиления кровотечения и/или повышенной потребности в переливании крови у больных, подвергаемых крупным несердечным операциям, основывается на данных, полученных при операциях на сердце (включая коронарное шунтирование без искусственного кровотечения) у больных, принимающих тиенопиридины. В то же время независимая документация масштабов риска усиленного кровотечения во время несердечных операций отсутствует. Если же приходится прервать прием тиенопиридина перед крупной операцией для снижения риска чрезмерного кровотечения, следует стремиться продолжать применение аспирина, чтобы его антитромбоцитарное действие уменьшило риск позднего тромбоза стента, и возобновить прием тиенопиридина, как только это станет возможным. Некоторые пытались временно перевести больных со стентами на антитромбиновые агенты. Однако свидетельства пользы в этой ситуации от варфарина или других антитромбинов отсутствуют, а повышенная опасность кровотечений имеется<sup>12</sup>. Отсутствуют также и данные в поддержку использования временного применения (bridging) гликопротеинов IIb/IIIa.

## **Резюме и рекомендации.**

Терапия тиенопиридинами в комбинации с аспирином стала основой стратегии антитромбоцитарного лечения для предупреждения тромбоза стентов. Преждевременное прекращение антитромбоцитарной терапии заметно увеличивает риск тромбоза стента – катастрофического события, которое часто приводит к инфаркту миокарда и/или смерти. Факторы, способствующие преждевременному прекращению тиенопиридиновой терапии включают стоимость лекарства, указания врачей/дантистов прекратить терапию перед предстоящими инвазивными процедурами, неадекватное разъяснение больным, и, соответственно, недостаточное понимание ими важности продолжения терапии.

Чтобы избежать преждевременного прекращения терапии тиенопиридином группа дает следующие рекомендации.

---

<sup>11</sup> Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy: part II: coagulopathies from drugs. *Br Dent J.* 2003;195:495–501.

<sup>12</sup> McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL, Avidan M, Hogue CW Jr, Moon MR, Barzilai B, Saleem R, McDonald JM, Despotis GJ. Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19:4–10.

1. Перед имплантацией стента врач должен обсудить потребность в двойной антитромбоцитарной терапии. Если не ожидается, что больной по экономическим или другим причинам будет принимать тиенопиридин в течение 12 месяцев (соблюдать 12-ти месячную тиенопиридиновую терапию), это должно рассматриваться как серьезный аргумент в пользу отказа от применения стента, выделяющего лекарства.
2. Если существует вероятность, что больному, проходящему подготовку к чрескожному коронарному вмешательству, в последующие 12 месяцев потребуется инвазивная или хирургическая процедура, то вместо рутинного использования ВЛС следует рассмотреть или имплантацию непокрытого металлического стента, или выполнение баллонной ангиопластики с имплантацией стента при выявлении показаний.
3. Работники здравоохранения должны предпринимать большие усилия для того, чтобы обеспечить правильное и достаточное разъяснение больным причин, по которым им назначены тиенопиридины, и риска, связанного с преждевременным прекращением этой терапии
4. Перед выпиской больные должны быть особенно специально проинструктированы о необходимости обращаться к своему лечащему кардиологу перед прерыванием любой антитромбоцитарной терапии, даже если указание прервать эту терапию получено от другого врача (лица, предоставляющего медицинскую помощь).
5. Врачи<sup>13</sup>, выполняющие инвазивные или хирургические процедуры, опасаящиеся кровотечения во время процедуры или после нее, должны учитывать потенциально катастрофические риски преждевременного прекращения терапии тиенопиридином. Если вопросы, касающиеся антитромбоцитарной терапии пациента, им неясны, они должны вступить в контакт с кардиологом, осуществляющим лечение конкретного больного, чтобы обсудить оптимальную стратегию его ведения.
6. Элективные ("плановые") операции (процедуры), при которых существует значительный риск пери- или постоперационного кровотечения, должны быть отложены до того момента, когда больной закончит необходимый курс терапии тиенопиридином (12 месяцев после имплантации ВЛС, и минимально 1 месяц после имплантации непокрытых металлических стентов).

---

<sup>13</sup> В оригинале «health care providers», т.е. не обязательно врачи, а вообще медицинские работники, лица, предоставляющие медицинскую помощь.

7. У больных, леченных с применением ВЛС, подвергаемых процедурам, при которых прерывание терапии тиенопиридином обязательно, должно продолжаться применение аспирина, если только это вообще возможно. После процедуры прием тиенопиридина должен быть возобновлен как только это станет возможно в связи опасностью позднего тромбоза стента.
8. Службы здравоохранения<sup>14</sup>, страховые компании, парламент, фармацевтическая промышленность должны сделать так, чтобы стоимость лекарств<sup>15</sup> не обуславливала преждевременное прекращение больными терапии тиенопиридинами, и не влекла за собой катастрофические сердечнососудистые осложнения.

---

<sup>14</sup> В оригинале «индустрия здравоохранения».

<sup>15</sup> В оригинале «такие проблемы, как стоимость лекарств».