

Оценка эффективности применения дезагрегантной терапии после коронарного стентирования

Х.Т. Файзуллаев, С.М. Бобоалиев, М.Э. Раджабов, Ш.Ф. Одинаев
Кафедра внутренних болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В работе проведён анализ и сопоставление осложнений после стентирования коронарных артерий в зависимости от сроков дезагрегантной терапии и типа имплантированного стента. Результаты исследования показали клинко-ангиографическую успешность процедуры у 70 (87,5%) из 80 пациентов. Неудовлетворительными результатами стентирования явились: 1 (1,2%) летальный случай, 6 (7,5%) рестенозов и 3 (3,7%) окклюзии. Большая часть случаев рестеноза ($n=6$) приходится на первый месяц отмены дезагрегантной терапии, и 3 случая окклюзии – в 6-месячный срок. Сопоставление осложнений с типом имплантированного стента показало, что наибольшее количество осложнений (3 рестеноза и 3 окклюзии) наблюдается при имплантировании стандартных металлических стентов типа BxSonic.

Целесообразность длительной дезагрегантной терапии препаратом «Плавикс» в течение 1 года после стентирования и имплантации стентов с «покрытием» подтверждается нормализацией уровня фибриногена, вязкости крови и плазмы.

Ключевые слова: плавикс, дезагрегантная терапия, стент, стентирование

Актуальность. Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС), по-прежнему, остаются в числе лидирующих заболеваний, имеющих не только медицинские, но и социальные аспекты, поскольку являются основными причинами инвалидности и смертности трудоспособного населения. Значительное снижение летальности от ИБС во многих странах достигнуто благодаря развитию нового направления в медицине – интервенционной кардиоангиологии [1,2]. Внедрение в клиническую практику коронарных стентов позволило обеспечить надёжный контроль над непосредственными результатами и выполнять эндоваскулярные вмешательства с минимальным риском развития острых осложнений. Несмотря на совершенство технологий эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях не исключают вероятности неудовлетворительных результатов лечения и даже летальные исходы [3]. Это обстоятельство с позиций клинициста объясняется множеством различных аспектов, включающих как процедурные, до и после госпитальные осложнения, так и качеством дезагрегантной терапии, биологическими особенностями стентов, морфологией стеноза и т.д. [4,5]. Проведённые многолетние исследования показали, что, помимо качества стентов, важное значение в предупреждении рестенозирования и реокклюзии сосудов играет дезагрегантная и антикоагулянтная терапия. Внедрение в клиническую практику стентов, выделяющих лекарства, т.е. «покрытых стентов»,

способствовало дальнейшему улучшению отдалённых результатов стентирования за счёт снижения рестенозов стентов. В настоящее время наиболее изучены и широко используются стенты, покрытые сиролимусом (СПС) – Cypher и паклипакселем (СПП) – Taxus, которые обладают выраженным ингибирующим действием на пролиферацию гладкомышечных клеток [6]. Учитывая ряд особенностей климато-географического характера, питания, проживания, позднюю обращаемость, создающих предпосылки к изменению реологических свойств крови, становится очевидной важность дезагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий [7].

Цель исследования: оценить эффективность дезагрегантной терапии после коронарного стентирования в зависимости от сроков применения плавикса и типа имплантированного стента.

Материал и методы. За период 2011-2013 гг. в условиях Республиканского клинического центра кардиологии г.Душанбе проведён годовой ангиографический анализ у 80 пациентов, которым произвели стентирование коронарных артерий. Среди обследованных преобладали мужчины – 66 (82,5%) больных (средний возраст $56,1 \pm 1,8$ года), и 14 (17,5%) – женщины (средний возраст $58,0 \pm 1,9$ года). Средняя продолжительность ИБС составила у мужчин $4,8 \pm 0,6$ года, у женщин – $5,2 \pm 0,4$.

ТАБЛИЦА 1. ТИПЫ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СТЕНТОВ

Кол-во артерий Типы стентов	1 сосуд (n=30)	2 сосуда (n=35)	3 сосуда (n=15)
СМС «VxSonic»	4 (2,7%)	6 (4,1%)	10 (6,8%)
СПС «Cypher»	18 (12,4%)	24 (16,5%)	20 (13,7%)
СПП «Taxus»	8 (5,5%)	40 (2,7%)	15 (10,3%)
ВСЕГО:	30	70	45

Примечание: % рассчитан от общего кол-ва имплантированных стентов

В до и после госпитальном периоде всем без исключения больным назначалась терапия дезагрегантами, препаратом «Плавикс» (фирма «Sanofi Pharma Bristol», Франция). Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов (ACC) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), за 5-6 дней до стентирования назначался плавикс в суточной дозировке до 150 мг. После проведения стентирования все больные получали плавикс в суточной дозировке 75 мг в течение 12 месяцев, также был рекомендован аспирин в дозировке 200-300мг/сутки на протяжении месяца после эндоваскулярной процедуры. По необходимости, строго по индивидуальным показаниям, на протяжении всего времени наблюдения больные получали бета-адреноблокаторы (бисопролол – 5мг) – 18 (22,5%) пациентов, антагонисты кальция (амлодипин – 10 мг) – 9 (11,2%) пациентов, ингибиторы АПФ–13 (16,2%) пациентов, и пероральные нитраты – 9 (11,2%) пациентов. Статины, в основном в виде мертинила, в суточной дозе 10-20 мг назначались в стационаре до стентирования и были рекомендованы в лечении после выписки из стационара под контролем трансаминаз печени всем больным.

В дальнейшем все пациенты были рандомизированы по срокам длительности дальнейшего приёма плавикса на 3 группы: I группу составили 14 пациентов, которые принимали плавикс 75 мг/сут. в течение 1 месяца; II группу (n=20) – в течение 3 месяцев; III группу (n=46) – в течение года.

Пациенты также были распределены в зависимости от типа имплантированного стента. Стандартных металлических стентов (СМС) VxSonic было имплантировано 20 (13,8%), покрытых сиролимусом стентов (СПС) – 62 (42,8%), паклитакселем (СПП) – 63 (43,4%). Всего было имплантировано 145 стентов, из которых 100 стентов имплантировано 66 мужчинам и 45 стентов – 14 женщинам (табл. 1).

Эффективность антиагрегантной терапии оценивалась динамикой изменения вязкости крови и плазмы, а также уровнем тромбоцитов в крови. Терапевтической эффективностью считалось восстановление кровотока и отсутствие «больших» коронарных

событий: внезапная смерть, инфаркт миокарда, возобновление стенокардии с необходимостью повторных эндоваскулярных процедур и внутренние кровотечения.

Критерии включения: подтверждённая коронарной ангиографией ИБС, стенокардия напряжения с выявленными стенозами, а также информирование и письменное согласие больных.

Критерии исключения: непереносимость аспирина, тиенопиридинов, нержавеющей стали; злокачественные новообразования; наличие острых воспалительных заболеваний или период обострения хронических воспалительных заболеваний; болезни крови, инфаркт миокарда менее 2 месяцев в анамнезе; отказ пациента от участия в исследовании и повторной (контрольной) коронарографии через 12 месяцев.

Ангиографию и стентирование проводили в рентгеноперационной комнате оборудованной ангиографическим комплексом «CARDIOVASCULAR» (Phillips, Голландия). Вязкость крови и плазмы определяли ротационным вискозиметром (секунд – пауз, СП).

Обработку материала проводили методами описательной статистики: вычисляли среднюю величину (M), стандартное отклонение (σ) и стандартную ошибку (m). Статистическую значимость различий между средними показателями вычислили по t-критерию Стьюдента при уровне $\alpha=95\%$ ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. На отдалённом (годовом) этапе у большинства обследованных пациентов после проведения эндоваскулярных процедур определялись стабилизация состояния и отсутствие приступов стенокардии. В этом отношении, среди больных с максимально длительным приёмом плавикса в дозе 75мг/сут. отмечается достоверно самое высокое количество пациентов свободных от стенокардии и самая низкая необходимость проведения повторных эндоваскулярных вмешательств. Анализ сроков применения плавикса позволил установить, что случаи с нерегулярным приёмом менее 1 месяца и самостоятельной отменой препаратов были у 13

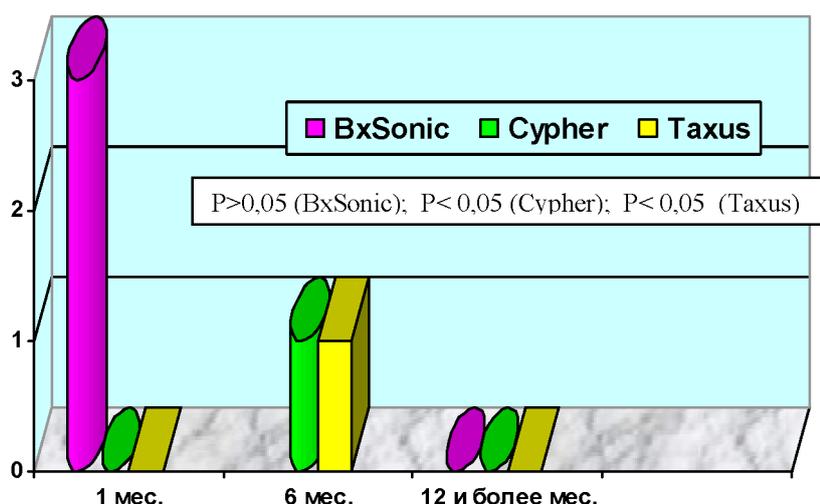


РИС. 1. ЧАСТОТА IN-STENT СТЕНОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ПРИЁМА ПРЕПАРАТА «ПЛАВИКС»

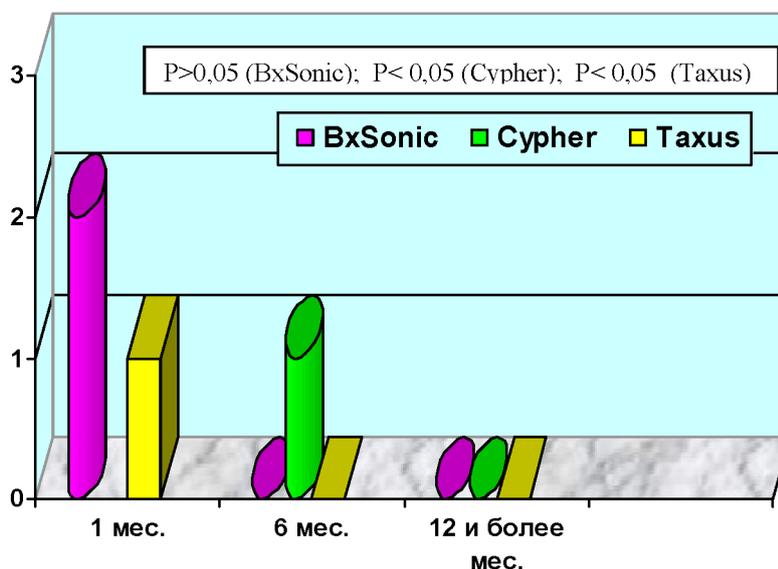


РИС. 2. ЧАСТОТА ОККЛЮЗИИ СТЕНОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ПРИЁМА ПРЕПАРАТА «ПЛАВИКС»

(16,3%) больных; регулярно принимали препараты до 3 месяцев – 20 (25,0%) пациентов, более 6 месяцев регулярный приём препаратов осуществляла большая часть больных ($n=46$; 57,5%).

Сопутствующий атеросклероз других коронарных артерий и неудовлетворительный отдалённый результат стентирования явились главной причиной основных клинических событий на отдалённом этапе.

Анализ основных клинко-ангиографических показателей во всех группах показал, что основными клиническими осложнениями явились: внезапная смерть, рестеноз и окклюзия различных коронарных артерий.

Сопоставление количества осложнений со сроками применения дезагрегантной терапии свидетельствует, что 1 (1,2%) летальный случай зарегистрирован на 47-й день, на фоне отказа и самостоятельной отмены всех лекарственных препаратов у пациента с трёхсосудистым поражением (вскрытие пациента не проводилось по религиозным соображениям). Так, установлено, что в годовой период произошло 5 целевых рестенозов. Из общего числа ($n=5$; 6,2%) рестенозов, 3 (3,7%) из них произошли у пациентов I группы (дезагрегантная терапия – не более 1 месяца) и 2 (2,5%) рестеноза артерий произошли у пациентов из II группы (дезагрегантная терапия – не более 6 месяцев) после стентирования (рис. 1).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИБС

Показатели	Контроль (n=20)	1 месяц (n=80)	6 месяцев (n=79)	12 месяцев и более (n=79)
Фибриноген, г/л	3,88±0,66	4,22±0,45	4,03±0,24	3,71±0,27*
Вязкость крови, сп	3,55±0,04	4,76±0,05	4,75±0,04	3,85±0,06***
Вязкость плазмы, сп	1,04±0,01	1,35±0,03	1,22±0,05*	1,18±0,04**
Тромбоцит, 10 ⁹ /л	227,0±17,0	303,0±15,0	298,0±19,0	286,0±12,0*

Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 – значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й месяц

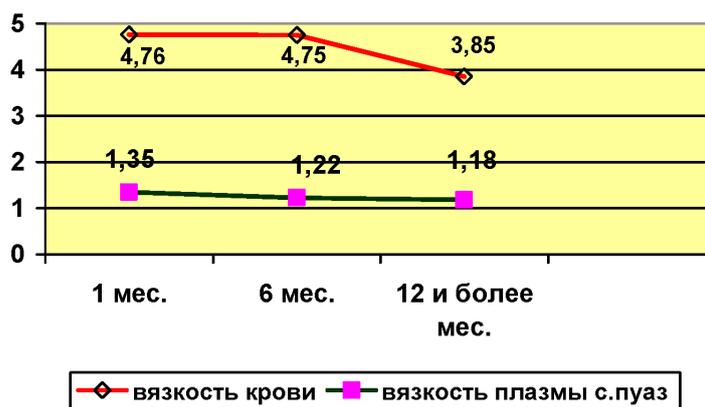


РИС. 3. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЯЗКОСТИ КРОВИ И ПЛАЗМЫ

При изучении вопроса об окклюзии стентов, также выявлено максимальное количество случаев окклюзий у пациентов с минимальной (1 мес.) продолжительностью приёма плавикса (75 мг/сут.) – 3 (3,7%) против 1 (1,2%) случая за 6 месячный период (рис.2). Следовательно, в течение одного месяца произошло 6 (7,5%) осложнений (3 окклюзии и 3 рестеноза) у пациентов из I группы, а в последующие 3 месяца – ещё 3 (3,7%) осложнения у пациентов из II группы.

Для более глубокого изучения влияния дезагрегантной терапии на отдалённые результаты стентирования нами проведён анализ сопоставления осложнений с видом имплантированного стента. Так, анализ частоты in-stent, показал, что из общего числа 5 рестенозов в 3 случаях имплантировались стенты типа VxSonic и в 2 случаях – стенты с лекарственным покрытием (Cypher и Taxus) (рис. 1). Анализ частоты окклюзий с видом имплантированного стента показал, что в 3 случаях имплантировались стенты типа VxSonic, а 1 случае – Cypher. При общей неудовлетворительной оценке стентирования установлено, что 3 пациентам имплантировались стенты с «покрытием» и 6 пациентам – стандартные металлические стенты типа VxSonic.

Следовательно, наибольшая частота осложнений встречается при имплантации стентов без лекарственного покрытия, типа VxSonic и в ранние сроки прекращения дезагрегантной терапии (рис. 2).

Показатели гемореологических показателей системы крови у обследуемых пациентов до проведения стентирования не превышали нормативные показатели. В динамике, после проведения стентирования и регулярного применения плавикса, на фоне индивидуальной базисной терапии уровень фибриногена имел тенденцию к снижению, составляя от 4,22±0,45 г/л до 3,71±0,27 г/л (p<0,05) (табл.2). В динамике годового применения дезагрегантной терапии отмечалась стабилизация вязкости крови и плазмы, показатели которых к концу года составили, соответственно, 3,85±0,06 и 1,18±0,04 сп (рис.3).

При контрольном исследовании количество тромбоцитов оставалось в норме у всех исследованных пациентов, и больных с резким снижением этого показателя не было ни в одной группе

Результаты годового наблюдения показали, что у 70 (87,5%) пациентов достигнуто восстановление кровотока в коронарных артериях путём стентирования, что улучшило их клиническое состояние и способствовало в большинстве случаев исчезновению приступов стенокардии. Результаты годового анализа позволили регистрировать 10 (12,5%) случаев неудовлетворительных результатов стентирования, которые сопровождалась формированием сложных коронарных событий, в том числе 1 (1,2%) случай внезапной смерти. При этом необходимо отметить,



что процент неудовлетворительных результатов в специализированных клиниках Европы не превышает 2,5% [8,9].

В этом отношении, среди больных с максимально длительным приёмом клопидогреля в дозе 75 мг/сут., достоверно отмечается самое высокое количество пациентов, у которых не наблюдалось стенокардии и самая низкая необходимость проведения повторных эндоваскулярных вмешательств.

Анализ формирования осложнений в сопоставлении со сроками приёма препарата «Плавикс» (75 мг/сут.) показал, что продолжительность дезагрегантной терапии достоверно влияла на количество случаев рестеноза и окклюзий. Более предпочтительные клинико-ангиографические результаты с наименьшим количеством осложнений наблюдались у пациентов с длительностью приёма препарата «Плавикс» в дозе 75мг/сут. более 6 месяцев. Анализ ангиографических результатов показал, что из общего количества 10 осложнений (5 рестенозов, 4 окклюзии и 1 летальный случай) большинство произошло у пациентов в первое полугодие после стентирования. При этом необходимо отметить, что у 7 (8,7%) пациентов данные осложнения имели место в первые месяцы отмены дезагрегантной терапии. В тоже время отмечается прямая зависимость снижения частоты In-stent стеноза и окклюзий от вида имплантированного стента. Так, на долю неудовлетворительных результатов приходится 6 стандартных металлических стентов типа VxSonic, против 3 стентов с «покрытием».

Таким образом, использование стентов, покрытых сиролimusом и паклитакселем, улучшает отдалённое состояние целевого сегмента после стентирования, на фоне регулярной дезагрегантной терапии препаратом «Плавикс».

ЛИТЕРАТУРА

1. Обзор исследований, оценивающих результаты применения стентов у больных ишемической болезнью сердца /Л.А. Бокерия [и др.]// Кардио-васкулярная терапия и профилактика. - 2009. - №8. - С. 99-105
2. Результаты стентирования коронарных артерий стентами с биodeградирующим полимерным и антипролиферативным (биолимус А9) покрытием /Р.В. Зейналов [и др.]// Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2012. - №26. - С. 17-24.
3. Стентирование ствола левой коронарной артерии у больных с различными формами ишемической болезни сердца: ближайшие и среднеотдаленные результаты /А.В. Кононов [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2013. - №32. -С. 26-33.
4. Алигишева З.А. Отдалённые клинико-ангиографические результаты стентирования коронарных артерий при различной длительности применения дезагрегантной терапии: автореф. ... д-ра мед. наук / З.А. Алигишева. М. - 2008. - 23 с.
5. Бабунашвили А.М. Стенты с лекарственным покрытием при лечении диффузных атеросклеротических поражений коронарных артерий /А.М. Бабунашвили [и др.] // Consilium medicum. - 2006. - Т. 1. - № 4. - С. 56-52.
6. May A. Individualized antithrombotic therapy in high risk patients after coronary stenting. A double edged sword between thrombosis and bleeding /A. May, T. Geisler, M. Gawaz // Thromb Haemost. - 2008. - №99. - V3.-P. 487-493.
7. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца в условиях жаркого климата /К.З. Ураков [и др.]// Здравоохранение Таджикистана. - 2013. - №3. - С.91-96
8. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study / W.A. Ray [et al.] // Ann Intern Med. - 2010. - №152. V337. - P345.
9. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents / A.Schomig [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2012. - № 334. - V.1084. - P 1089.



Summary

Evaluating the effectiveness of antiplatelet therapy after coronary stenting

H.T. Faizullaev, S.M. Boboaliev, M.E. Rajabov, Sh.F. Odinaev

Chair of Internal Medicine № 1 Avicenna TSMU

Analysis and comparison of complications after coronary artery stenting, depending on the timing of antiplatelet therapy and the type of implanted stent carried out in this article. The results showed clinical and angiographic success of the procedure in 70 (87,5%) from 80 patients. Unsatisfactory results of stenting were: fatal case – 1 (1,2%), restenosis – 6 (7,5%) and occlusion – 3 (3,7%). Most cases of restenosis (n=6) are in the first month of cancellation antiplatelet therapy, and 3 cases of occlusion – a 6-month period. Comparison of complications with the type of implanted stent showed that the greatest number of complications (3 restenosis and occlusion 3) observed in standard metal stent implantation type BxSonic.

Expediency of prolonged antiplatelet therapy with «Plavix» within 1 year after stenting and stent implantation with the «coating» is confirmed by the normalization of fibrinogen level, blood and plasma viscosity.

Key words: Plavix, antiplatelet therapy, stent, stenting

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Файзуллаев Хикматулло Тоирович – соискатель
кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ;
Таджикистан, г.Душанбе, ул.Санои, 33
E-mail: Fhikmat83@mail.ru