

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР	EDITOR-IN-CHIEF
Димитър Раев	Dimitar Raev
ЗАМЕСТИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР	DEPUTY EDITOR
Пламен Гацов	Plamen Gatzov
РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ	ADVISORY BOARD
Асен Гудев	Assen Goudev
Младен Григоров	Mladen Grigorov
Нина Гочева	Nina Gotcheva
Теменуга Донов	Temenuga Donova
Йото Йотов	Yoto Yotov
Цветана Кътова	Tzvetana Katova
Светла Торбова	Nikolai Runev
Николай Рунев	Svetla Torbova
Божидар Финков	Bojidar Finkov
Маргарита Цонзарова	Margarita Tzonzarova
РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ	EDITORIAL BOARD
Тошо Балабански	Tosho Balabanski
Велислав Бъчваров – Великобритания	Velislav Bachvarov – Great Britain
Панатиотис Вардас – Гърция	Panatiotis Vardas – Greece
Петр Видимски – Чешка република	Petr Vidimski – Czech Republic
Светослав Георгиев	Svetoslav Georgiev
Добромир Гочев	Dobromir Gotchev
Тихомир Даскалов	Tihomir Daskalov
Стефан Денчев	Stefan Denchev
Симеон Димитров	Simeon Dimitrov
Юлия Джоргова-Македонска	Julia Jorgova-Makedonska
Серап Ердине – Турция	Serap Erdine – Turkey
Найденка Златарева	Naidenka Zlatareva
Анна Калоянова	Anna Kaloyanova
Здравка Каменова	Zdravka Kamenova
Корнелия Коцева – Великобритания	Kornelia Koceva – Great Britain
Пенчо Кратунков	Pencho Kratunkov
Сотир Марчев	Sotir Marchev
Валентина Минчева	Valentina Mincheva
Федя Николов	Fedia Nikolov
Радко Пелов	Radko Pelov
Атанас Пенев	Atanas Penev
Николай Пенков	Nikolay Penkov
Иво Петров	Ivo Petrov
Арман Постаджиян	Arman Postadjian
Константин Рамшев	Konstantin Ramshev
Хосе Редон – Валенсия, Испания	Josep Redon – Valencia, Spain
Вера Сиракова	Vera Sirakova
Виктор Стратиев – Франция	Viktor Stratiev – France
Снежана Тишева	Snejana Tisheva
Елина Трендафилова	Elina Trendafilova
Диана Трендафилова	Diana Trendafilova
Румяна Търновска-Къдрева	Rumiana Turnovska-Kudreva
Мария Цекова	Maria Tzekova
Чавдар Шалганов	Chavdar Shalganov

СЪДЪРЖАНИЕ

РЕКАЦИОННА СТАТИЯ

E. Трендафилова. Продължителното медицинско обучение по кардиология у нас – има ли какво да подобрим..... 4

ОБЗОРИ

- E. Трендафилова.** Съвременна анти тромбозна терапия при предсърдно мъждене, или как да намерим
баланса полза – риск?..... 9
- И. Петров И К. Кичуков.** Съременно анти тромбозно лечение при периферно-артериални заболявания 16
- A. Постаджиян.** Аспирин – Първична и вторична профилактика на сърдечно-съдовите заболявания 22
- A. Банкова.** Клопидогрел – съвременният анти тромбоцитен медикамент. При кого? В каква доза?
За колко дълго? 31

CONTENS

EDITORIAL

E. Trendafilova. Continued medical training in cardiology in our country - what is there to improve..... 4

REVIEWS

- E. Trendafilova.** Contemporary antithrombotic therapy in atrial fibrillation or how to find the perfect
ratio benefit/risk? 9
- I. Petrov and K. Kichukov** Contemporary antitrombosis treatment of peripheral arterial diseases..... 16
- A. Postadjian.** Aspirin – primary and secondary prevention of cardiovascular diseases 22
- Al. Bankova.** Clopidogrel: the up-to-date antiplatelet drug target patients, dosage and duration of the medication..... 31

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ISSN 1310 – 7488

Списание то се обработва във:
Excerpta Medica
БД Българска медицинска литература

Организационен секретар: Св. Цветанова, e-mail: svetlacim@abv.bg

Стилова редакция: В. Цъклева и Св. Цветанова

Корекция: Св. Цветанова

Редакция на англ. резюмета: д-р А. Папазян

Страниране: О. Маркова

Печатни коли: 5

Печат: Таурис Атвертайзинг

Уважаеми колеги,

Дружеството на кардиолозите в България стартира нова инициатива, която се надяваме да стане част от продължителното медицинско обучение по кардиология. Започнахме с обучителен тематичен модул, посветен на съвременната антитромбозна терапия. Модулът гостува на 4 големи града в страната – София, Варна, Пловдив и Плевен, участие взеха над 200 кардиолози. Модулът включваше теми, посветени на лечението с аспирин, с клопидогрел при сърдечно-съдови заболявания, съвременна антитромбозна терапия при предсърдно мъждене и при периферна артериална болест. Освен това в програмата беше включен интригуващ клиничен случай, който повдига интересни терапевтични въпроси от клиничната практика.

Успоредно с обучителната програма проведохме анкета сред участниците за нивото на познанието по дискутираните теми, както и какви са впечатленията и мненията на колегите относно продължаването на подобна програма.

Този първи по рода си обучителен модул беше посрещнат с интерес навсякъде и 100% от участниците пожелаха инициативата да бъде продължена. Следващите обучителни модули ще се проведат по време на **XII Национален конгрес по кардиология** и са посветени на съвременните индикации за коронарна реваascularизация, на проблемите на кардиостимулацията и на широко дискутираната тема за избора на агент, блокиращ ренин-ангиотензиновата система. Тези теми са избрани след посочената по-горе анкета.

Очакваме вашите предложения за научната програма на ДКБ за 2011 година – симпозиуми, обучителни модули, клинични дискусии на имейла на ДКБ – cardiobg@abv.bg, до края на месец ноември 2010. Готовата програма ще бъде публикувана на страницата на ДКБ през декември 2010 г.

И накрая трябва да отбележим, че този модул нямаше да бъде възможен без любезното съдействие на фармацевтична компания „**Зентива**”, на която благодарим.

Научен секретар на ДКБ: доц. д-р Е. Трендафилова

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОТО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ ПО КАРДИОЛОГИЯ У НАС – ИМА ЛИ КАКВО ДА ПОДОБРИМ?

Е. Трендафилова

Научен секретар на ДКБ

Какво е нивото на познанията ни относно в различните аспекти на кардиологията? Отговорът на този въпрос не е еднозначен.

Какво е нивото на познание сред специалистите кардиолози за дислипидемиите, стратификацията на сърдечно-съдовия риск и т.н. – това са все въпроси с труден отговор, защото проучванията, които определят степента на тези познания, са оскъдни.

В сегашните условия продължителното медицинско обучение не постига целите, които са поставени пред него. Системата за повишаване на квалификацията след придобиване на специалност предполага доброволно обучение и усъвършенстване в избрана от специалиста област чрез участие в различни курсове, семинари, симпозиуми, акредитирани със съответните точки от Българския лекарски съюз (БЛС). Очевидно е, че медицината и специално кардиологията са бързоразвиващи се области на науката и е необходимо непрекъснато обучение и следене на новостите, за да се поддържа компетентността на специалистите. Събирането на акредитационни точки не донесе желаната полза. Причините са няколко:

1. Нивото на курсовете, които се акредитират, невинаги отговаря на високите изисквания на колегите.

2. Съществува съмнение относно правилата за акредитиране на научните и учебните форуми.

3. Налице е комерсиализиране на акредитирането, като е възможно презентации с водеща рекламна цел да бъдат акредитирани с повече точки от водещи научни събития в областта на кардиологията (каквото е Националният конгрес по кардиология) по чисто финансови причини.

4. Не е ясна мотивацията на колегите за участие в системата за продължително меди-

цинско обучение (ПМО) – според съществуващите правила е ясно какви и колко точки се препоръчва да се съберат, но не е ясно какво се случва, ако участваш или не участваш в системата на ПМО.

Липсва актуална информация за нивото на познанията както на специалистите, така и на ОПЛ. Малкото проучвания в тази област са проведени и спонсорирани от фармацевтични компании и не са насочени специално към определяне на знанието, а това са вторични цели. Например данните от маркетинговото проучване на Астра Зенека – България – „Проучване за подходите към пациентите с ИБС/ИБС еквивалент”, бяха любезно предоставени на ДКБ от Астра Зенека – България. Изследването е проведено през ноември 2008 г. сред 57 лекари със специалност по кардиология, от които повече от половината са със стаж между 11 и 20 години. В три последователни визити са изследвани 851 пациенти. Основните цели на проучването са: да се определят характеристиките на пациентите с ИБС/ИБС еквивалент по отношение на липидния профил; да се установи фармакологичното лечение на дислипидемията по отношение на продължаване на предписаното лечение или промяна в лечението; да се установи нефармакологичното лечение на дислипидемията във връзка с препоръчани физически упражнения, диети и др. Лекарите са попълнили въпросници, като отговорите не са верифицирани от друг източник на информация. Повече от 1/3 от пациентите, включени в проучването, са с различни форми на ИБС – 14% с преживян миокарден инфаркт, 14,4% са болните със захарен диабет и 14,4% са с мозъчносъдова болест.

Специалистите определят като пациенти с висок сърдечно-съдов риск болните, които:

1. Имат установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване – 83,9%;

2. Безсимптомните пациенти, които имат множество рискови фактори, които резултират в повишен сърдечно-съдов риск – 69,6%;

3. Болните със захарен диабет – 62,5%.

Прави впечатление, че средно 7 от 10 анкетираните лекари добре познават схемите за определяне на риска, но все още има какво да се желае – 37,5% от болните със захарен диабет (ИБС еквивалент) не се определят като високорискови.

Познанията за таргетните стойности на общия холестерол и LDL холестерола са на добро ниво – никой от специалистите не е посочил стойност на общия холестерол 5,5 или 6 mmol/l като прицелна за високорискови пациенти. Преобладаващата част от специалистите (82,5%) поставят като основна цел на терапията на дислипидемията постигането на прицелни стойности съобразно сърдечно-съдовия риск, а само 14% считат, че промяната на хранително-двигателния режим е достатъчна за лечение на дислипидемии при болни с висок сърдечно-съдов риск.

Данни от същото проучване показват, че около 75% от високорисковите пациенти, включени в проучването и проследени в рамките на три последователни прегледа, са с общ холестерол над 4,5 mmol/l и 62% са с LDL холестерол над 2,5 mmol/l. Около 13% от болните с ИБС/ИБС еквивалент са били с недиагностицирана дислипидемия до прегледа си от кардиолог, а за още 17% няма данни. Мнозинството пациенти са провеждали медикаментозно и немедикаментозно лечение (диета и физически упражнения). При над 1/3 от случаите е препоръчвана смяна на първоначалната терапия с липидопонижаващи медикаменти, а при 3% е препоръчана комбинирана терапия.

Това изследване показва, че:

1. Нивото на познанията на кардиолозите в България в областта на оценката на сърдечно-

съдовия риск и лечението на дислипидемии е добро, но има място за обогатяване на знанията.

2. Пациентите с висок сърдечно-съдов риск не постигат таргетните стойности на липидите, с което практически не се повлиява нивото на риска при тях.

През месец май в 4 големи града на страната се проведеха образователни сесии на тема „Съвременна анти тромбозна терапия“, организирани от ДКБ със съдействието на фармацевтична фирма Zentiva, като опит за допълване на нивото на познание сред кардиолозите по тази тема.

За целта проведохме анкета сред 113 кардиолози с общо 13 въпроса (на табл. 1 са посочени въпросите и средният процент верни отговори със стандартното отклонение и коефициентът на вариабилност). Прави впечатление голямата променливост в правилните отговори както на 13-те въпроса (от 10,67 до 86%), така и на верните отговори на един и същи въпрос в 4-те града (коефициент на вариабилност от 10,15 до 158%).

В заключение може да се каже, че е необходима корекция на досега съществуващата система за следдипломно обучение с въвеждане на нова научно-образователна програма за поддържане и повишаване на квалификацията в областта на кардиологията, която да е в съответствие с Европейските правила за продължително медицинско обучение, да е подкрепена от Дружеството на кардиолозите в България и да е акредитирана от съответните органи. Получаването на акредитационната оценка след всеки модул от тази програма трябва да бъде след положен тест, който да верифицира минимума от необходими знания.

Очакваме вашите мнения и предложение за промяна в системата на следдипломно обучение по кардиология на имейла на ДКБ cardiobg@abv.bg.

Таблица 1

Въпрос	Отговори (*= верен отговор)	Средна* (%)	Ст. откл.*	КВ*
1. Кой от посочените пациенти е показан за аспиринова терапия като част от първичната превенция на сърдечно-съдовите инциденти?	1. 52-годишна жена за превенция на мозъчен инсулт 2. 64-годишна жена за превенция на миокарден инфаркт 3. 49-годишен мъж за превенция на миокарден инфаркт* 4. 50-годишен мъж за превенция на мозъчен инсулт	44,63	6,51	14,59
2. Кое от посочените твърдения, касаещи употребата на аспирин при пациенти в условията на вторична профилактика, не е вярно?	1. Употребата е показана при всички болни, защото води до редуция на съдовата смъртност 2. Употребата е показана при всички болни, защото води до редуция на повторните съдови инциденти – миокарден инфаркт, мозъчен инсулт 3. Води до допълнителни ползи при пациенти със захарен диабет и периферносъдова болест* 4. Благоприятният ефект на аспириновата профилактика е установен при дози над 75 mg/ден	10,67	16,96	158,95
3. Коя от предложените стратегии бихте приложили в ежедневната си клинична практика при пациент с остър коронарен синдром, подложен на коронарна интервенция?	1. 300-325 mg аспирин за първите 30 дни и 75-100 mg след това 2. 300-325 mg аспирин както в началния период, така и за продължителна дългосрочна терапия 3. 75-100 mg аспирин както в началния период, така и за продължителна дългосрочна терапия 4. Нито една от посочените стратегии*	19,45	4,82	24,78
4. При кои болни с ОКБ без ST-елевация е показана двойната антитромбоцитна терапия с аспирин и клопидогрел?	1. При всички болни, независимо от риска* 2. При болни с висок риск, независимо от това дали се провежда интервенционално лечение 3. При болни с висок риск, когато се предвижда интервенционално лечение	27,48	19,18	69,80
5. При кои болни с ОКБ със ST-елевация е показана двойната антитромбоцитна терапия с аспирин и клопидогрел?	1. Всички болни, независимо от риска и независимо от проведената реперфузионна терапия* 2. Само при болни, лекувани с първична PCI и имплантиран стент 3. Само при болни, лекувани с фибринолиза	71,81	15,15	21,10
6. Колко дълго трябва да се приема двойната антитромбоцитна терапия с аспирин и клопидогрел след ОКБ с имплантиран стент?	1. Минимум 1 месец, за предпочитане 1 година. 2. 1 месец 3. 14 дни 4. Зависи от вида на стента*	30,01	13,73	45,75
7. Болна на 42 г. с лекостепенна ревматична митрална стеноза и редки пристъпи на персистиращо ПМ с медикаментозна регуларизация е:	1. Показана за непрекъсната терапия с ОАК* 2. Показана за непрекъсната терапия с аспирин 3. Показана за терапия с ОАК само в периода около рецидив на ПМ и регуларизация	48,89	9,85	20,15

8. Пациент на 45 г. с персистиращо ПМ от 3 дни, без придружаващи заболявания е показан за:	1. ОАК (INR 2-3) за 3 седмици → КВС → ОАК (INR 2-3) за 4 седмици след КВС → аспирин* 2. ОАК (INR 2-3) за 3 седмици → КВС → аспирин 3. Незабавна КВС → аспирин 4. Аспирин → КВС → ОАК (INR 2-3) за 4 седмици	48,45	7,13	14,72
9. Болен на 65 г. с перманентно ПМ и преживян исхемичен мозъчен инсулт, с преживян миокарден инфаркт е показан за:	1. Продължителна терапия с аспирин и ОАК (INR 2-3)* 2. Продължителна терапия с ОАК (INR 2-3) 3. Продължителна терапия с аспирин 4. Не се налага продължителна анти тромбозна терапия	54,70	20,29	37,09
10. Каква анти тромботична терапия бихте приложили при пациент с периферна артериална болест, претърпял периферна ендovasкуларна процедура (стенгиране)?	1. Синтром и аспирин 2. Хепарин и клопидогрел 3. Клопидогрел и аспирин* 4. Хепарин, клопидогрел, аспирин и пентоксифилин 5. Хепарин и синтром	53,62	5,44	10,15
11. Каква терапевтична стратегия бихте избрали при пациент без придружаваща сърдечна патология, претърпял съдово-хирургична реваскуларизация поради наличие на Периферна Артериална Болест?	1. Хепарин и синтром 2. Аспирин и пентоксифилин* 3. Синтром и аспирин 4. Синтром и клопидогрел	32,88	9,47	28,80
12. Каква терапевтична стратегия бихте избрали при пациент с данни за хронично предсърдно мъждене, претърпял съдово-хирургична реваскуларизация поради наличие на периферна артериална болест?	1. Хепарин и синтром 2. Хепарин, аспирин и пентоксифилин* 3. Синтром 4. Синтром и клопидогрел	33,81	16,10	47,62
13. Каква анти тромботична терапия бихте назначили при пациент, на който е поставен стент на каротидна артерия?	1. Аспирин и клопидогрел* 2. Хепарин. 3. Синтром и аспирин 4. Хепарин и синтром	86,02	2,51	2,92

СЪВРЕМЕННА АНТИТРОМБОЗНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ, ИЛИ КАК ДА НАМЕРИМ БАЛАНСА ПОЛЗА – РИСК?

E. Трендафилова

Отделение по спешна кардиология, Клиника по кардиология, СБАЛССЗ

CONTEMPORARY ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION OR HOW TO FIND THE PERFECT RATIO BENEFIT/RISK

E. Trendafilova

National Heart Hospital, Clinic of Cardiology, CCU

Резюме: Предсърдното мъждане е най-често срещаната надкамерна аритмия, която се асоциира с по-висока смъртност, субективни оплаквания, чести хоспитализации, за които обществото и пациентите плащат висока цена. В терапевтичната стратегия при предсърдно мъждане има две основни линии – на анти тромбозната и на антиаритмичната терапия, които задължително трябва да се съчетаят при лечението на конкретния пациент. Съвременната анти тромбозна терапия при предсърдно мъждане включва орални антикоагуланти и анти тромبوцитни медикаменти, които повишават риска от кръвене. Балансът между ползата и риска трябва да е индивидуализиран и се основава на множество проучвания и валидирани скали. Представени са нови клинични доказателства за анти тромбозни медикаменти, които още не са включени в съвременните европейски препоръки.

Ключови думи: предсърдно мъждане, антикоагуланти, антиагреганти, инсулт, кръвене

Адрес за кореспонденция: Доц. д-р Елина Трендафилова, д.м., НКБ, Отделение по спешна кардиология, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, тел. 92 11 443, факс. 92 11 449, E-mail: elitrendafilova@abv.bg

Summary: Atrial fibrillation is the most frequent supraventricular arrhythmia associated with higher mortality, subjective complaints and frequent hospitalizations with higher price for the patients and society. For atrial fibrillation, two main lines are obligatory included in the therapeutic strategy: the line of antithrombotics and the line of antiarrhythmics. Anticoagulants and antiplatelets, which are a part of the modern antithrombotic therapy, are associated with an increased bleeding risk. The proper ratio of antithrombotic effect and bleeding risk should be individualized and based on many studies and established and validated scores. New clinical evidence for antithrombotic medications, which are still not included in the European guidelines, is presented in this paper.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, antiplatelets, stroke, bleeding

Address for correspondence: Elina Trendafilova, MD, PhD, National Heart Hospital, Department of Emergency Cardiology, 65, Konyovitza str., 1309 Sofia, tel. 92 11 443, fax 92 11 449, e-mail: elitrendafilova@abv.bg

Предсърдното мъждане е най-често срещаната продължителна надкамерна аритмия, отговорна за приблизително 1/3 от хоспитализациите по повод ритъмни нарушения [1, 5, 14]. Можем да наречем предсърдното мъжде-

не епидемия: през 2008 г. само в Западна Европа от предсърдно мъждане са засегнати 4.5 млн. пациенти. Очаква се през 2050 г. болните с предсърдно мъждане да са около три пъти повече. С напредване на възрастта честотата

на предсърдното мъждене (ПМ) нараства – от 0,7% при възраст между 55 и 59 г. до 18% при пациенти над 85 години [5]. ПМ може да се яви във всяка фаза на сърдечно-съдовия континуум – от фазата на рисковите фактори (АХ, захарен диабет, затлъстяване), през различните форми на исхемична болест на сърцето (ИБС), до терминалните фази на сърдечна недостатъчност. Когато и да се диагностицира ПМ, то повишава риска за пациента. Тази аритмия е свързана с два пъти по-висока смъртност, по-голяма честота на мозъчните инсулти, влошава качеството на живот при болните, налага антикоагулация и антиаритмична терапия за регулиране на ритъма или за поддържане на камерната честота в нормални граници, води до субективна симптоматика и чести хоспитализации [1, 5, 14]. Увеличават се и средствата, изразходвани от здравната система за лечение на предсърдното мъждене и свързаните с него усложнения [17]. Предсърдното мъждене е социалнозначим проблем, чието комплексно решение и до днес е обект на продължаващи дискусии, независимо от увеличените публикации през последните години относно терапевтичните стратегии и от появата на нови антиаритмични и анти тромбозни медикаменти.

В лечението на ПМ има две независими терапевтични линии, които трябва да се пресекат при лечението на отделния пациент – това са линията на анти тромбоцитната терапия и линията на антиаритмичната терапия. От досегашните проучвания доказателства за подобряване на преживяемостта при болни с ПМ има само за анти тромбозната терапия, но не и за различните антиаритмици. Изборът на анти тромбозна терапия не зависи от вида на предсърдното мъждене (персистиращо, пароксизмално или перманентно), не зависи от симптоматиката при пациента или от избраната антиаритмична стратегия – контрол на ритъма или контрол на честотата, а се определя от емболичния риск при конкретния пациент (фиг. 1). Различни проучвания показват, че дори и при болни със самопрекъсващи се и кратки пристъпи на ПМ, рискът от инсулт е по-висок отколкото в общата популация и е съпоставим с този при болни с персистиращо или перманентно ПМ [15]. Затова се препоръчва анти тромбо-

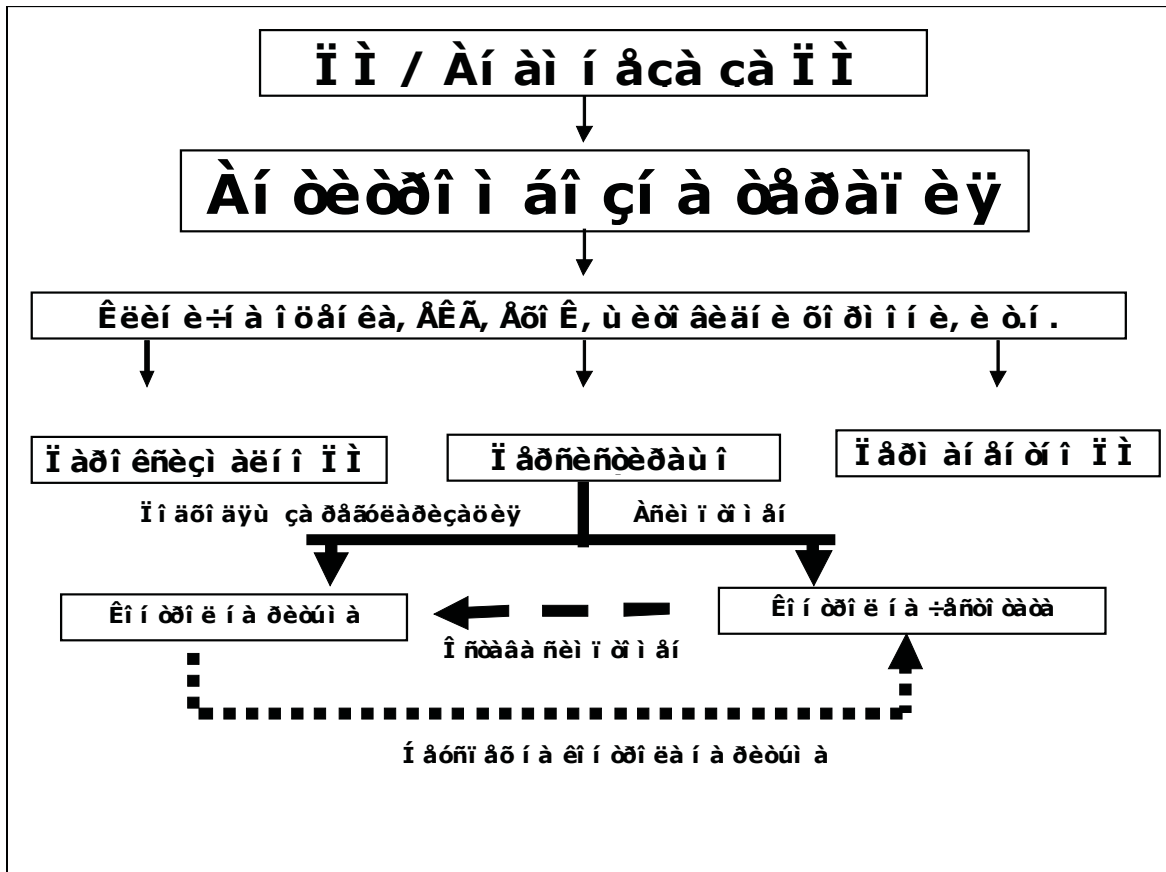
цитната терапия съобразно риска от кървене и риска от инсулт, независимо от вида на ПМ [6].

Защо ПМ крие висок емболичен риск? Има предложен хипотетичен модел за хиперкоагулантния статус при ПМ: всички рискови фактори за ендотелна дисфункция и атеросклероза (артериална хипертония, захарен диабет, метаболичен синдром, затлъстяване, стрес, пушене, обездвижване) са рискови фактори и за ПМ. Ендотелната дисфункция води до хиперкоагулантен статус, а при ПМ се създават предпоставки за стаза в ухото на ЛП (най-честата локализация на тромбозата при ПМ). С тези два механизма и при участието на възпалението се активира коагулационната каскада и се стига до получаване на активен тромбин, който вторично активира тромбоцитната линия и в крайна сметка се образува богат на фибрин тромб в предсърдията, който е силно ембологенен. Счита се, че 48-часовата давност на аритмията е достатъчна за формиране на тромб. Основните патогенетични фактори при формирането на предсърдната тромбоза са коагулационната каскада и активирането на тромбоцитите, затова и основните терапевтични таргети на съвременната анти тромбозна терапия са насочени към ключовите елементи на коагулационната каскада – тромбин и фактор Ха (антикоагуланти), и към потискане активността на тромбоцитите (анти тромбоцитни медикаменти).

Най-големият риск за пациента с ПМ е емболичният и особено рискът от мозъчен инсулт. Емболичният инсулт се среща при около 5-7% от пациентите с ПМ [6], като ПМ е независим предиктор за мозъчен инсулт. Около 15-25% от всички инсулти са емболични и обикновено те са по-тежки като симптоматика от атеросклеротичния исхемичен инсулт, при който обикновено има предшестваща стеноза и колатерали. Рискът от инсулт е еднакъв при симптомни и асимптомни болни [6] и е сравним при различните форми на ПМ [6].

Каква да бъде анти тромбозната терапия при пациенти с ПМ? Отговорът на този въпрос зависи от баланса между емболичния риск на пациента и риска му за кървене.

Рискът от инсулт може да се оцени по различни скали, като най-разпространена и опростена е CHADS-2 скалата (фиг. 2) [7]. Пациенти-



Фиг. 1. Диагностична и терапевтична стратегия при ПМ

CHADS₂ скала

		резултат	Честота на инсульта	
СН	1 т.	нисък	0	1.9 (1.2 -3.0)
АХ	1 т.		1	2.8 (2.0-3.8)
Възраст > 75 год.	1 т.	умерен	2	4.0 (3.1-5.1)
Диабет	1 т.		3	5.9 (4.6-7.3)
Инсулт или ТИА	2 т.	висок	4	8.5 (6.3 -11.1)
			5	12.5 (8.2-17.5)
			6	18.2 (10.5-17.4)

НИСЪК РИСК (0 т.) УМЕРЕН РИСК (1-2 т.) ВИСОК РИСК (≥ 3 т.)	АСПИРИН АСПИРИН ИЛИ ОАК ОАК (INR 2.0-3.0)
--	---

Фиг. 2. Определяне на риска от инсулт при ПМ

те с 0 т. могат да бъдат лекувани с аспирин без орални антикоагуланти (ОАК), но трябва да се отбележи, че дори и при тези болни рискът от инсулт е 1.8 пъти по-висок отколкото в подоб-

на популация без ПМ. При болните с 1 т. може да се избира между антикоагулантна или антиагрегантна терапия, а всички болни с ≥ 2 точки трябва да бъдат протектирани с ОАК [6].

Тази скала подценява някои рискови фактори за мозъчен инсулт, като напр. клапната патология – болните с митрални клапни пороци и протези са с висок емболичен риск и задължително се лекуват с ОАК [6]. Състоянията, които изискват задължително терапия с ОАК, независимо от CHADS-2 сбора, са митрални клапни пороци и протези, особено митралната стеноза, при която поради повишеното налягане в лявото предсърдие има висок риск от тромбоза и емболия дори и в синусов ритъм; периферни системни емболии (обикновено до 3-6 месеца след емболичния епизод), наличие на тромб или спонтанен ехоконтраст над втора степен в предсърдията (до изчезването му), предстояща електрическа кардиоверсия (поради ефекта на електрическия ток да повишава коагулитета на кръвта).

Кой анти тромбозен медикамент е за предпочитане – ОАК или анти тромбоцитни медикаменти? Различни проучвания сравняват ефектите на INR дозирани ОАК срещу плацебо или срещу антиагреганти (табл. 1) [9].

Таблица 1. Сравнение между различните анти тромбозни терапии при ПМ – метаанализ

Сравнение	Брой проучвания	Брой болни	↓ RR инсулт (95% CI)
INR дозирани ОАК срещу placebo	6	2900	64% (49-74)
Антиагреганти срещу placebo	8	4876	22% (6-35)
INR дозирани ОАК срещу антиагреганти	12	12 721	39% (27-49)

В метаанализ на досегашните проучвания на ОАК срещу антиагреганти (главно аспирин) при почти 13 000 пациенти рискът от инсулт намалява сигнификантно с повече от 39% и това е особено подчертано при пациентите с преживян инсулт [9].

Емболичният риск е еднакво висок, независимо от метода на регуларизация (медикаментозна и електрокардиоверсия), затова опитите за КВС се предприемат при задължителна антикоагулантна подготовка, която трае поне

3 седмици преди кардиоверсията, 4 седмици след нея и след това според емболичния риск на пациента. При давност на ПМ под 48 h и нисък емболичен риск може да се предприеме регуларизация успоредно със започването на анти тромбозната терапия, която след възстановяване на синусов ритъм продължава според оценените емболичен риск [6].

Съвременната стратегия при ПМ включва аблационната терапия, която е дефинитивно лечение при тези болни. Трябва ли да продължаваме анти тромбозната терапия след успешна аблация на ПМ? За съжаление рецидивите на ПМ след успешна аблация са чести – около 30%, освен това при тези болни често има коморбидност, която сама по себе си повишава емболичния риск, така че като цяло не се препоръчва прекратяване на анти тромбозната терапия при болни с CHADS2 ≥ 2.

При пациенти, които са показани за ОАК, но имат противопоказания за това лечение, алтернатива е комбинираната терапия с аспирин и клопидогрел (анализирана в прочването ACTIVE-A). При 7554 болни с противопоказания за ОАК, рандомизирани към терапия с аспирин срещу двойна ати тромбоцитна терапия с аспирин и клопидогрел, се доказва, че рискът от инсулт значимо намалява в групата, лекувана и с клопидогрел, но с цената на по-голям риск от кървене – HR 1,57 (CI 1,29-1,92); p < 0,0001 [3].

Това са добре познати факти, отразени в европейските препоръки за лечение на пациенти с ПМ [6]. Каква е реалността обаче? В регистъра Euro Heart Survey AF [16], проведен в 35 страни, сред които и България, се установи, че 86% от болните с ПМ са показани за терапия с ОАК, но от тях само 67% са я получили. Сред пациентите с контраиндикации за лечение с ОАК повече от 1/3 (44%) са лекувани с варфарин. Според този регистър терапията с ОАК в реалния живот варира от 44 до 67% и практически не се определя от емболичния риск при пациента, оценен с CHADS2 скалата.

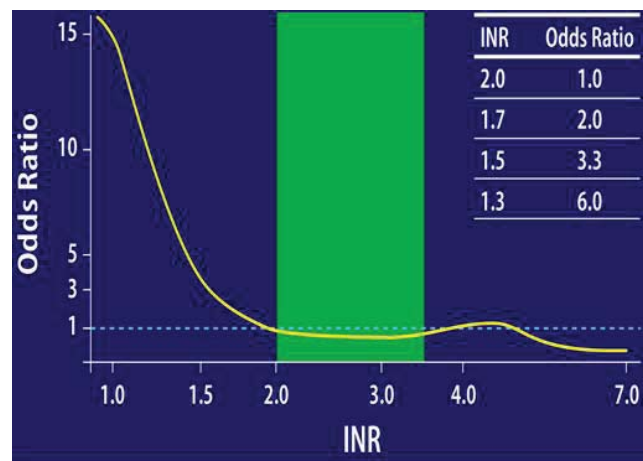
Оралните антикоагуланти имат два основни представителя – варфарин и аценокумарол, (у нас се използва само аценокумарол). Това са индиректни антикоагулантни, които в черния дроб бавно потискат синтеза на витамин К-

зависимите фактори на съсирването – II, VIII, IX и X, както и на естествените антикоагуланти – протеини С и S. ОАК нямат ефект върху вече синтезираните фактори на съсирването, могат да имат парадоксален протромботичен ефект в началото при самостоятелно лечение, защото най-ранен ефект имат върху синтеза на антикоагулантите (протеини С и S) през първите 48 h, а чак след това (на 60-ия-100-ния час) се потиска и синтезът на факторите II, VIII, IX и X. Имат висок процент на свързване с плазмените протеини, често взаимодействат с храна и други медикаменти, налице са генни вариации в отговора към ОАК, имат тесен терапевтичен прозорец – това прави ОАК трудно дозирани и високорискови медикаменти с чести странични ефекти, най-сериозният и най-честият от които е кървенето. При проследяване и дозиране на ОАК се изчислява INR, което е математическо преизчисление на актуалното протромбиново време на пациента спрямо международен индекс на сензитивност на различните тромбoplastини, които се използват в различните лаборатории. За правилното дозиране и намаляване на страничните ефекти от терапията с ОАК са важни следенето на INR и опитът на съответната лаборатория. В проучване върху 6645 болни се доказва, че при 3325 болни, наблюдавани в специализирани лаборатории за проследяване на антикоагулантната терапия, има редукция на риска от усложнения на антикоагулантната терапия с 39% и поддържане на таргетен INR в 63,5% спрямо 55,2% от болните, следени в неспециализирани лаборатории [19].

Метаанализ на 3049 селектирани болни, обучени за самоконтрол на INR и самостоятелно дозиране на ОАК, включени в 14 проучвания, показва еднаква степен на поддържане на INR, като е налице редукция с 55% на тромбемболичните усложнения, с 39% на общата смъртност и с 35% на големите кръвоизливи в групата със самоконтрол на INR [10].

Ефективността и безопасността на антикоагулантната терапия се определят от два основни фактора – достигнат ли е таргетен INR и колко дълго този INR се задържа в таргетни граници. При пациенти с INR под 2,0 рискът от инсулт рязко нараства, а при INR над 4,0

не се намалява допълнително [13], но рязко се увеличава рискът от мозъчна хеморагия [12]. Съвременните ръководства за лечение на пациенти с ПМ препоръчват таргетен INR от 2,0 до 3,5 [6]. Намаляването на интензитета на антикоагулацията, дори и малко, рязко повишава риска от инсулт (фиг. 3) [13]. Ако приемем, че при INR 2,0 рискът от инсулт е 1, то при INR 1,7 рискът е 2, т.е. два пъти по-висок, а при INR 1,3 е 6 пъти по-висок.



Фиг. 3. Риск от емболичен мозъчен инсулт при намаляване на INR

Субанализ на голямото проучване AFFIRM, изследващ интензитета на антикоагулацията и връзката му с инсултите, показва, че голямата част от инсултите (69% в групата с контрол на честотата и 79% в групата с контрол на ритъма) са при пациенти, които са поддържали INR под 2,0 или са прекратили терапията с ОАК [4].

Вторият важен фактор за ефективност и безопасност на терапията с ОАК е продължителността на адекватната терапия – т.е. какъв процент от измерванията на INR за даден период от време са в таргетни стойности. Субанализ на проучването ACTIVE-W, сравняващо двойна антитромбоцитна терапия с аспирин и клопидогрел срещу ОАК при пациенти с ПМ, показва, че при болните с таргетен INR в над 65% от измерванията за периода на проучването рискът от инсулт намалява двойно при терапия с ОАК, но в групата с неадекватен интензитет на антикоагулантната терапия (поддържане на таргетен INR в под 65% от измерванията) няма разлика в честотата на инсулта, т.е. ако не се поддържа INR в определени (таргетни) граници, и то за достатъчно дълъг период от време,

се губят ползите от терапията с ОАК [2], като в същото време остават страничните ефекти, най-сериозният от които е кървенето.

Лечението с ОАК е свързано с по-висок риск от кървене – между 1 и 10% годишно, като рискът от интракраниална хеморагия е 1.5% на 100 пациенто-години, останалите странични ефекти са значително по-редки – кожни некрози (под 0,1%), синдром на виолетовите пръсти (под 0,1%), тератогенен ефект. Освен общите контраиндикации за лечение с антикоагуланти (активно кървене, хеморагична диатеза, тромбозитопения под 20 000, тежко чернодробно заболяване, малигна хипертония), има и специфични контраиндикации – алергия, бременност, анамнеза за кожни некрози от терапия с ОАК, невъзможност за проследяване на INR, непредвидимо поведение на пациента.

Честотата на кървене зависи от интензитета на антикоагулантната терапия (рязко нараства при INR над 5,0), по-голяма е при нестабилен отговор към ОАК, в началото на терапията, при възраст над 65 години, при съпътстваща терапия с други анти тромбозни медикаменти (главно анти тромбозитни медикаменти), съпътстваща медикация с нестероидни противовъзпалителни средства, при анамнеза за гастроинтестинално кървене, при скорошна хирургия или травма, при повишена употреба на алкохол, бъбречна недостатъчност, мозъчносъдова болест, неоплазма, повишен риск от падане или травма. Пациентите в напреднала възраст са особено рискови за кървене, защото са с повишен отговор към антикоагуланти в стандартни дози, често имат коморбидност и съпътстваща терапия с разнообразни лекарствени взаимодействия, като в същото време при тях е повишен рискът от емболичен инсулт.

Най-сериозното кървене е мозъчната хеморагия. Предиктори за мозъчна хеморагия са възраст над 75 години, неконтролирана артериална хипертония (систолично АН над 160 mm Hg), анамнеза за мозъчносъдова болест, интензитет на антикоагулацията, наличие на микрохеморагии от ЯМР [8].

За определяне на риска от кървене има предложени скали, подобни на тези за оценка на риска от емболии. Една такава скала включва:

1. Възраст над 65 години 1 т.
2. Анамнеза за инсулт 1 т.
3. Анамнеза за ГИ кървене 1 т.
4. Някое или комбинация от: 1 т.
 - захарен диабет
 - скорошен миокарден инфаркт
 - креатинин над 250 $\mu\text{mol/l}$
 - анемия.

Нисък риск от кървене 0 т.
(годишен риск от кървене 0.8%)

Умерен риск от кървене 1-2 т.
(годишен риск от кървене 2.5%)

Висок риск от кървене 3-4 т.
(годишен риск от кървене 10.6%)

Дори и при пациенти без рискови фактори за кървене годишният риск не е нулев. Налага се строго и индивидуално балансиране между емболичния риск и риска от кървене.

Идеалният антикоагулант е с висока ефективност по отношение редуцията на тромбемболичните усложнения, има предвидим ефект, не налага проследяване на параметри от хемостазата, не предизвиква кървене. Все още не е открит, но търсенето продължава. Разработват се нови антикоагуланти, чието действие е насочено срещу фактор IIa и срещу фактор Ха, създават се както парентерални, така и перорални форми. Особен интерес представляват директните тромбинови инхибитори. За разлика от нефракционирания хепарин, който в комплекс с анти тромбин III блокира свободния тромбин в плазмата, директните тромбинови инхибитори блокират както свободния тромбин в плазмата, така и свързания с фибрин в тромба, имат предвидимо действие и не изискват постоянно следене на INR. Голямото проучване RE-LY [17], публикувано през 2009 г., сравнява две дози на директния тромбинов инхибитор дабигатран срещу конвенционално лечение с INR дозиран варфарин при 18 113 пациенти с предсърдно мъждене и риск от инсулт, първичната крайна точка е исхемичен инсулт или системни емболии. Доказа се, че ниската доза дабигатран (2 x 110 mg) има еднаква ефективност по отношение тромбоемболичната профилактика спрямо варфарин – RR 0.91 (CI 0.74-1.11). Високата доза дабигатран (2 x 150 mg) има по-добра ефективност спрямо варфарин – RR 0.66, (CI 0.53-0.84), $p < 0.001$.

Рискът от голямо кървене е по-нисък в групата с ниска доза дабигатран: 2,71% спрямо 3,36% в групата с варфарин, $p = 0.003$, а в групата с висока доза дабигатран е сходен с този при терапия с варфарин: 3,11% спрямо 3,36%, $p = 0,31$. Честота на мозъчната хеморагия е сигнификантно по-ниска и в двете групи с дабигатран спрямо варфарин. Субанализ на това проучване показва, че голямата част от болните с дабигатран са в терапевтични граници на INR при над 65% от измерванията. Потвърждава се наблюдението, че при поддържане на INR в таргетни стойности в над 65% от измерванията рискът от исхемичен мозъчен инсулт е най-нисък и това е валидно и в трите изследвани групи.

В момента се провеждат други две големи проучвания с директни инхибитори на фактор Ха – ARISTOTEL с апиксабан и ROCKET-AF с ривароксабан, при пациенти с предсърдно мъждене и висок емболичен риск – очакваме с интерес резултатите.

При болни с висок емболичен риск и много висок риск от кървене и/или противопоказания за ОАК често терапията с аспирин не е достатъчна за профилактика на инсульта. В тези случаи се прилагат устройства, затварящи изхода на ухото на лявото предсърдие (най-честото място на локализация на тромбозата), които се поставят чрез трансептална сърдечна катетеризация, но все още са в начален етап на събиране на клинични доказателства. Единственото до момента рандомизирано проучване (PROTECT-AF), анализиращо използването на такива устройства, показва, че те значимо намаляват риска от инсулт, но е налице относително висока честота на ранните усложнения – перикарден излив непосредствено след катетеризацията, кървене в ранния период [11].

В заключение: предсърдното мъждене е често срещана аритмия, която повишава риска от смърт и инсулт за пациента, като анти-тромбозната терапия е част от комплексното лечение. Съвременните анти-тромбозни медикаменти изискват строга преценка на риска от тромбемболични усложнения и кървене и индивидуализация на терапията, независимо от вида на ПМ и от избраната терапевтична стратегия.

Библиография

1. Bialy, D. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19**, 1992, 41A.
2. Connolly, S. et al. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. – *Circulation*, **118**, 2008, 2029-2037.
3. Connolly, S. et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. The ACTIVE Investigators. – *NEJM*, **360**, 2009, 2066-2078.
4. Corley, S. D. et al. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM). – *Circulation*, **109**, 2004, 1509-1513.
5. Furberg, C. D. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. (The Cardiovascular Heart Study). – *Am. J. Cardiol.*, **74**, 1994, 236-241.
6. Fuster, V. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. – *Eur. Heart J.*, **27**, 2006, 1979-2030.
7. Gage, B. F. et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. – *JAMA*, **285**, 2001, 2864-2870.
8. Hart, R. G. et al. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral haemorrhage. – *J. Thromb. Thrombolysis.*, **25**, 2008, 26-32.
9. Hart, R. G. et al. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. – *J. Thromb. Thrombolysis.*, **25**, 2008, 26-32.
10. Heneghan, C. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. – *Lancet*, **367**, 2006, 404-411.
11. Holmes Jr, D. R. American College of Cardiology 2009 Scientific Sessions and i2 Summit; March **28**, 2009; Orlando, FL. PROTECT-AF trial. Clinical Trials. Gov. number NCT00129545.
12. Hylek, E. M. et al. D. E. Synger. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Outpatients Taking Warfarin. – *Ann. Intern. Med.*, **120**, 1994, 897-902.
13. Hylek, E. M. et al. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. – *NEJM*, **335**, 1996, 540-546.
14. McNamara, R. L. et al. Management of atrial fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography. – *Ann. Intern. Med.*, **139**, 2003, 1018-1033.
15. Nieuwlaat, R. et al. Euro Heart Survey Investigators. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? – *Eur. Heart J.*, **29**, 2008, № 7, 915-22.
16. Nieuwlaat, R. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. – *Eur. Heart J.*, **26**, 2005, 2422-2434.
17. Stewart, S. et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. – *Heart*, **90**, 2004, № 3, 286-292.
18. Stuart, J. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. – *N. Engl. J. Med.*, **361**, 2009, 1139-1151.
19. Witt, D. M. et al. Effect of a Centralized Clinical Pharmacy Anticoagulation Service on the Outcomes of Anticoagulation Therapy. – *Chest*, **127**, 2005, 1515-1522.

СЪВРЕМЕННО АНТИТРОМБОЗНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЕРИФЕРНО-АРТЕРИАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Петров и К. Кичуков

Кардиологично отделение, МБАЛ „Токуда болница – София”

CONTEMPORARY ANTITROMBOTIC TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASES

I. Petrov and K. Kichukov

Cardiology Department, UMHAT “Tokuda” – Sofia

Резюме:

Периферноартериалните заболявания (ПАЗ) са значим медико-социален проблем. Честотата на ПАЗ нараства прогресивно с възрастта, считано от 40-годишна възраст. Съдовите области, поразени от периферната атеросклероза, включват не само руслото на долните крайници, но и каротидната и висцералната артериална система със съответните както хронични, така и остри съдови инциденти. Целите на терапията при ПАЗ е да се намалят симптомите и да се повиши нивото на движението; да се подобри качеството на живот; да се намали смъртността от сърдечно-съдови и мозъчносъдови причини. В обзора се разглежда антитромботична терапия при: хронична исхемия на долни крайници и клаудикацио – роля на: ацетил-салициловата киселина, тиенопиридините (клопидогрел); препоръките за прием на ASA, клопидогрел, като и използването на антикоагуланти и други медикаменти при ПАЗ; антитромботичната терапия при остра исхемия на крайници – антикоагуланти и тромболитици. Освен това е разгледана и антитромботична терапия при байпас-графтове – съдови протези – инфраингвинални, инфраингвинални автовенозни байпаси; при каротидна патология – асимптомни каротидни стенози; каротидни интервенции; ендоваскуларни интервенции на долни крайници. В заключение: антиагрегантната терапия е съществена част от комплексната терапия при пациентите с ПАЗ, която включва контрол на рисковите фактори; увеличаване на физическата активност; антиагрегантна терапия; медикаментозна терапия, насочена към намаляване на симптомите (вазодилататори); реваскуларизационни процедури (хирургия и ендоваскуларни процедури).

Ключови думи:

периферноартериалните заболявания/съвременно лечение, антитромботична терапия, контрол на рисковите фактори, качество на живот

Адрес за

Д-р Иво Петров, дм, Кардиологично отделение, МБАЛ „Токуда”, 1407 София, бул. „Никола Вапцаров” №. 516,

кореспонденция:

e-mail: petrovivo@hotmail.com

Summary:

Peripheral arterial diseases (PAD) are a significant medical and social problem. The incidence of PAD increases progressively in patients over 40 years of age. Vascular areas affected by peripheral atherosclerosis include not only the mainstream of the lower limbs, but also the visceral and carotid arterial system with associated chronic and acute vascular events. The treatment objectives in PAD patients include the achievement of reduced symptoms, increased mobility, improved quality of life and reduced mortality from cardiovascular and cerebrovascular events. The review presents the contemporary antithrombotic therapy for lower limb chronic ischemia and claudication: the role of acetyl salicylic acid and tienopiridinite (clopidogrel), the recommendations for ASA and clopidogrel intake, the use of anticoagulants and other medications for PAD and the antithrombotic therapy (anticoagulants and thrombolytics) for acute limb ischemia. Furthermore, the review presents the antithrombotic therapy in bypass-grafts, including vascular prostheses (infrainguinal and infrainguinal autovenous bypasses) and in carotid pathology, including asymptomatic carotid

stenosis, carotid interventions and endovascular interventions of the lower limbs. In conclusion, the antiaggregation therapy is an essential part of the complex therapy in patients with PAD, which includes control of the risk factors; increased physical activity; drug therapy aimed at reducing the symptoms (vasodilators) and revascularization procedures (surgical and endovascular procedures).

Key words: periferal arterial diseases /contemporary therapy, antithrombotic therapy, risk factors control, quality of life

Address for correspondence: Ivo Petrov, MD, Cardiology Department, UMHAT "Tokuda", 1407 Sofia, 51b Nikola Vaptsarov, bvl., e-mail: petrovivo@hotmail.com

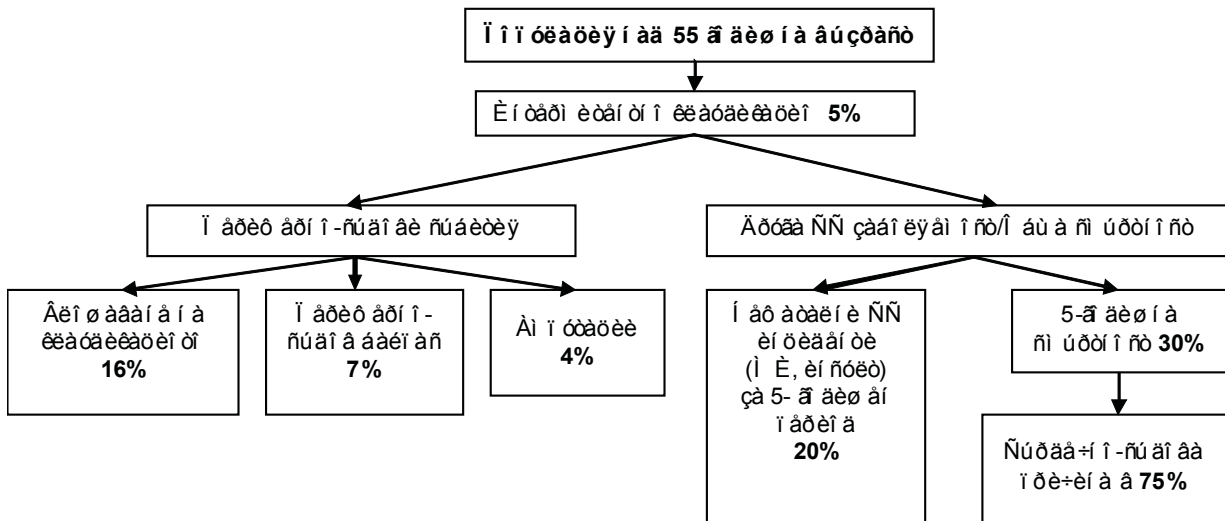
Увод

Периферноартериалните заболявания (ПАЗ) са значим медико-социален проблем. По данни на Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) от ПАЗ в Европа с Северна Америка боледуват 27 млн. души, като на тези заболявания се дължат 413 000 хоспитализации годишно, от които 88 000 постъпват за ангиография и 28 000 – за емболектомия или тромбектомия на артерии на долните крайници [1]. Въпреки че рисковите фактори за коронарна болест на сърцето (КБС) и ПАЗ са сходни, статистиката сочи, че само 25% от пациентите с ПАЗ получават адекватно лечение [2].

ПАЗ и КБС са с общи рискови фактори, водещи до развитието им – захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, артериална хипертония и инфламаторен статус. Данните

от Framingham Heart Study (FHS) от 38-годишно проследяване на 381 мъже и жени оценява риска (OR) от развитие на клаудикацио според наличието на рискови фактори: установен захарен диабет – 2,6; за всеки 40 mg/dL покачване на общия холестерол – 1,2; 1,4 за всеки 10 цигари дневно и 1,5 при умерена спрямо лека артериална хипертония [3].

Честотата на ПАЗ нараства прогресивно с възрастта, считано от 40-годишна възраст [4, 5]. Връзката между честотата на ПАЗ и възрастта се илюстрира от анализа на NHANES, който демонстрира проградиентно покачване на ПАЗ с всяка декада след 40 (0.9% за 40-49-годишни; 2.5% за 50-59-годишни, 4.7% за 60–69 годишни и 14.5% за 70 и повече годишни).[6] В популацията над 55 години еволюцията на ПАЗ и свързаността им със съдовите инциденти е представена на фиг. 1 [7].



Фиг. 1. Прогресия на интермитентното клаудикацио

Съдовите области, поразени от периферната атеросклероза, включват не само долните крайници, но и каротидната и висцералната артериална система със съответните както хронични, така и остри съдови инциденти.

Цели на терапията при ПАЗ

- Намаление на симптомите и повишаване на нивото на движението.
- Подобряване качеството на живот.
- Намаление на смъртността от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови причини.

Анти тромботична терапия при хронична исхемия на долни крайници и клаудикация

Роля на ацетил-салициловата киселина

Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) [9] е най-големият метаанализ на ефектите на ангиагрегантите и в частност на ацетил-салициловата киселина (ASA), засягащ ПАЗ. При пациентите, получаващи антиагрегантна терапия с ASA, е установена следната редукция на сърдечно-съдовите инциденти:

- ASA < 75 mg – 13%
- ASA 75-150 mg – 32%
- ASA 160-325 mg – 26%
- ASA 500-1500 mg – 19%.

От данните може да се направи изводът, че дозите на ASA 75-150 mg са с максимална ефективност относно снижение на сърдечно-съдовите инциденти, с възможно най-малко гастроинтестинални нежелани реакции.

Препоръка клас IA: При пациенти с хронична исхемия на долни крайници приемът на антиагрегант е наложителен до края на живота.

Роля на тиенопиридините (клопидогрел)

Ефектите на тиенопиридините (клопидогрел) са изследвани в няколко клинични проучвания:

♦ В CAPRIE – при 19 185 пациенти с ПАЗ клопидогрелът е сравнен с ASA по отношение на понижаване на риска от МИ, инсулт или съдова смърт. Отчита се статистически значимо понижаване в групата с клопидогрел – 5,32% спрямо 5,83% ($p = 0,043$) [10].

♦ В MATCH се сравнява добавянето на клопидогрел към аспирин спрямо самостоятелен прием на ASA при пациенти със симптоматична МСБ и добавъчни рискови фактори, включително ПАЗ. Както за общата група (7000 пациенти), така и при 776 пациенти с ПАЗ, не се отбелязват статистически значими допълнителни ползи от двойната терапия, но се отчита значимо повишен риск от хеморагии [11].

♦ В CHARISMA при 15 000 пациенти се сравнява отново добавянето на клопидогрел към аспирин по отношение на първичната и вторичната профилактика при болни с висок риск от атеросклеротични усложнения, от които 23% са с ПАЗ. Исхемичните инциденти са сходни в двете групи – 7,3% при ASA и 6,8% при двойна антиагрегантна терапия. Хеморагиите са леко повишени при двойната антиагрегантна терапия [12].

Препоръки за прием на ASA, клопидогрел

При пациенти с хронична исхемия на долните крайници приемът на антиагрегант е наложителен доживотно – **клас IA**.

При пациенти с ПАЗ без изявена коронарна и мозъчно-съдова болест се препоръчва ASA в доза 75-100 mg пред клопидогрел – **клас IIB**.

При пациенти с непоносимост към ASA се препоръчва клопидогрел – **клас IB**.

Ефектите на двойната антиагрегантна терапия при пациенти с ПАЗ не надхвърлят тези на монотерапията с ASA.

Антикоагуланти при ПАЗ

В Cochrane review [13] се анализират ефектите на антикоагулантите при стабилни форми на ПАЗ. От общо 13 проучвания относно нефракционирания хепарин (UFH), нискомолекулярните хепарини (LMWH), индиректните антикоагуланти (витамин К антагонисти – VKA) само три покриват методологичните критерии за анализ – две с VKA и едно с UFH. Не се отчитат ползи от прием на UFH, LMWH, VKA по отношение понижението на общата съдова смъртност или сърдечно-съдовите исхемични инциденти при пациенти с ПАЗ. Повишен риск от кървене се наблюдава особено при прием на VKA.

При пациенти с ПАЗ и клаудикация не се препоръчва употребата на антикоагуланти за

превенция на съдови и сърдечно-съдови инциденти – **клас IA**

Други медикаменти при ПАЗ

Цилостазол – фосфодиестеразен инхибитор, които е одобрен от FDA за лечението на интермитентно клаудикацио. Той притежава също антиагрегантни свойства и е директен артериален вазодилататор [14]. В метаанализ на 8 рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи 2702-ма пациенти [15] със стабилно умерено до тежко клаудикацио, лечението с цилостазол в доза 100 mg два пъти дневно за период от 12-24 седмици е довело до повишение на максималната дистанция при ходене и дистанцията, свободна от болка с 50 и съответно с 67%. Ползите стават демонстративни около 4-тата седмица от началото на лечението. Предвид наличието на доказателства за полза от цилостазола се препоръчва (с изключение на пациенти със сърдечна недостатъчност) терапевтичен курс – 3-6 месеца в доза 2 x 100 mg с цел подобрене на симптомите при клаудикацио, както и за увеличаване на дистанцията при ходене при пациенти с тежко клаудикацио, особено при недостатъчна ефективност на антиагрегантите и рехабилитационните мерки и висок риск от интервенционална/оперативна реваскуларизация [16].

Нафтидрофурилът (Dusodril, Dusopharm) е 5-хидрокситриптаминов-2-рецепторен антагонист. От известното до момента се предполага, че терапия в доза 600 mg дневно за период от 3 до 6 месеца води до покачване на прага до появата на клаудикационна болка при тест на тредмил [17-19].

Пентоксифилинът е слаб антитромботичен медикамент, като неговите адитивни ефекти включват подобрене на деформитета на еритроцитите, снижение на концентрациите на фибриногена, тромбоцитната агрегация и кръвния вискозитет [20-22]. В метаанализ, обобщаващ резултатите от приложението на медикамента при 618 пациенти, се подчертава подобренето на дистанцията при ходене спрямо плацебо с 29 метра [23]. Множеството проучвания до момента все още сочат конфликтни резултати относно ефекта на пентоксифилина при интермитентно клаудикацио. Тъй като

ефектът му по отношение на подобрене на дистанцията при ходене е непредвидим спрямо плацебо, настоящите препоръки не подкрепят приложението му при интермитентно клаудикацио [8].

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРА ИСКHEMИЯ НА КРАЙНИЦИ

Антикоагуланти при CLI

При пациенти с остри артериални емболии или тромбози се препоръчва системна антикоагулация с UFH – **клас IC**.

При пациенти, подложени на емболектомия, се препоръчва системна антикоагулация с UFH и дълготрайна терапия с VKA – **клас IIC**.

Тромболитици при CLI

Проучени са в студиите STILE [24], PURPOSE [25], TOPAS [26], като поради хетерогенността на групите няма категорична полза при всички пациенти спрямо хирургичната емболектомия. На този етап се препоръчва: при емболична или тромботична болест с давност под 14 дни и с нисък риск от мионекроза и исхемична нервна увреда да се използва интраартериална тромболиза – **Клас IIB**.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ БАЙПАС ГРАФТОВЕ

Съдови протези – инфраингвинални

При пациенти, подложени на инфраингвинални артериални реконструкции, се препоръчва периперативна употреба на ASA 75-100 mg – **клас IA**.

Необходимо е употребата на VKA при подобни пациенти да е строго индивидуализирана, т.е при лица с висок риск от тромботична оклузия на графта – **клас IIA**.

Инфраингвинални автовенозни байпаси

При пациенти с автовенозни байпаси се препоръчва прием на ASA 75-100 mg периперативно – **клас IA**.

Употребата на VKA при подобни пациенти да е строго индивидуализирана. **Клас IIB**.

При високорискови за оклузия на венозните байпаси пациенти да се употребява комбинирана терапия VKA+ASA – **клас IIB**.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРОТИДНА ПАТОЛОГИЯ

Асимптоматични каротидни стенози

Въз основа на резултатите от проучванията MATCH и CHARISMA [11, 12] се препоръчва прием на монотерапия с ASA 75-100 mg срещу комбинирана терапия с клопидогрел и ASA – **клас IB**

Според данни от European Stroke Prevention Study-2 [27] добавянето на 200 mg дипирида мол към ASA 25 mg носи допълнителни ползи спрямо ASA 25 mg – 13% понижение на релативния риск от инсулт или смърт.

От друга страна, метаанализът на Antithrombotic Trialists' Collaboration не разкрива разлика в честотата на сърдечно-съдовите събития при добавянето на стандартен дипирида мол към ASA [9].

Анти тромботична терапия при каротидни интервенции

Каротидна ендартеректомия (CEA). При пациенти, подложени на CEA, се препоръчва периперативна употреба на ASA 75-100 mg за превенция на неврологични събития и впоследствие – доживотна употреба – **клас IA**.

Каротидно стентирание (CAS). Препоръка за натоварваща доза клопидогрел – 300-600

mg с употреба на двойна антиагрегантна терапия: клопидогрел – 75 mg и ASA 100 mg поне 30 дни, за предпочитане 1 година, след което ASA 75-100 mg до края на живота.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЕНДОВАСКУЛАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ НА ДОЛНИТЕ КРАЙНИЦИ

Въпреки добре доказаните ползи от двойната антиагрегантна терапия след коронарна балонна ангиопластика няма данни за ползата при подобни интервенции върху периферните съдове.

С **клас IC** индикация е дълготрайният прием на ASA в доза 75-100 mg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиагрегантната терапия е съществена част от комплексната терапия при пациентите с периферносъдови заболявания, която включва и:

- Контрол на рисковите фактори;
- Увеличаване на физическата активност;
- Антиагрегантна терапия;
- Медикаментозна терапия насочена към намаляване на симптомите (вазодилатори);
- Реваскуларизационни процедури (хирургия и ендоваскуларни процедури).

Клинични сценарии при периферносъдови заболявания

Клиничен сценарий	Анти тромботична терапия
Клаудикацио	ASA (за понижаване на риск от инсулт/МИ), клопидогрел
Захарен диабет	ASA (за понижаване на риск от инсулт/МИ), клопидогрел
Емболична артериална оклузия	UFH и спешна хирургична интервенция
Остра или хронична артериална оклузия	UFH и ангиопластика; тромболиза или хирургия
Интраоперативна антикоагулация	UFH по време на съдова хирургия
Инфраингвинален венозен байпас/про-тезен байпас	ASA (за снижение на риск от инсулт/МИ), клопидогрел – при невъзможност за прием на ASA
Инфраингвинален венозен байпас при висок тромботичен риск	ASA, VKA
Каротидна ендартеректомия	ASA или клопидогрел
Симптоматична каротидна стеноза, рискова за CEA	CAS + ASA и клопидогрел, ASA+дипирида мол; VKA
Асоциация на периферносъдова патология с предсърдно мъждене	VKA с таргетен INR – 2,5-3,5

Библиография

1. Norgren, L. et al. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). – *J. Vasc. Surg.*, 45, 2007, (Suppl. S), S5-S67.
2. Becker, G. J. et al. The importance of increasing public and physician awareness on peripheral artery disease. – *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 13, 2002, 7-11.
3. Murabito, J. M. et al. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham heart study. – *Circulation*, 96, 1997, 44-49.
4. Reeder, B. A., L. Liu et L. Horlick. Sociodemographic variation in the prevalence of cardiovascular disease. – *Can. J. Cardiol.*, 12, 1996, 271-275.
5. Criqui, M. H. et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. – *Circulation*, 71, 1985, 510-517.
6. Selvin, E. et T. P. Erlinger. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. – *Circulation*, 110, 2004, 738-742.
7. Weitz, J. I. et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review. – *Circulation*, 94, 1996, 3026-3049.
8. Sobel, M. et R. Verhaeghe. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). – *Chest*, 133, 2008, 815S-843S.
9. Antitrombotic, T. C. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. – *BMJ*, 324, 2002, 71-86.
10. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. – *Lancet*, 348, 1996, (9038), 1329-1339.
11. Diener, H. C. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. – *Lancet*, 364, 2004, (9431), 331-337.
12. Bhatt, D. L. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. – *N. Engl. J. Med.*, 354, 2006, № 16, 1706-1717.
13. Cosmi, B., E. Conti et S. Coccheri. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. – *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001, CD 001999.
14. Reilly, M. P. et Mohler ER III. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. – *Ann. Pharmacother.*, 35, 2001, 48-56.
15. Thompson, P. D. et al. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. – *Am. J. Cardiol.*, 90, 2002, 1314-1319.
16. Clagett, G. P. et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. – *Chest*, 126, 2004, 609S-626S.
17. Leher, P. et al. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. – *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 23, 1994, (Suppl. 3), S48-S52.
18. Moody, A. P. et al. An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with naftidrofuryl. – *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 23, 1994, (Suppl. 3), S44-S47.
19. Girolami, B. et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftidrofuryl: a meta-analysis. – *Arch. Intern. Med.*, 159, 1999, 337-345.
20. Angelkort, B., N. Maurin et K. Boateng. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. – *Curr. Med. Res. Opin.*, 6, 1979, № 4, 255-258.
21. Johnson, W. C. et al. Treatment of claudication with pentoxifylline: are benefits related to improvement in viscosity? – *J. Vasc. Surg.*, 6, 1987, № 3, 211-216.
22. Angelkort, B. et H. Kiesewetter. Influence of risk factors and coagulation phenomena on the fluidity of blood in chronic arterial occlusive disease. – *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 156, 1981, 185-188.
23. Hood, S. C., D. Moher et G. G. Barber. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. – *Cmaj*, 155, 1996, № 8, 1053-1059.
24. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. – *Ann. Surg.*, 220, 1994, № 3, 251-266, discussion 266-268.
25. Ouriel, K. et al. Prourokinase versus urokinase for recanalization of peripheral occlusions, safety and efficacy: the PURPOSE trial. – *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 10, 1999, № 8, 1083-1091.
26. Ouriel, K. et F. J. Veith. Sasahara AA for the Thrombolysis or Peripheral artery Surgery (TOPAS) Investigators. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. – *N. Engl. J. Med.*, 338, 1998, № 16, 1105-1111.
27. Diener, H. C. et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. – *J. Neurol. Sci.*, 143, 1996, № 1-2, 1-13.

АСПИРИН – ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

А. Постаджиян

Клиника по кардиология, УМБАЛ “Света Анна” – София

ASPIRIN – PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

A. Postadjian

Clinic of Cardiology, UMHAT “Sveta Anna” – Sofia

Резюме: Съречно-съдовите заболявания са водеща причина за смъртността в световен мащаб. Антитромбиновата терапия стои в основата на тяхната съвременна и успешна терапия. Ежедневно милиони хора по света приемат аспирин за превенция на сърдечно-съдовите инциденти. Проведените клинични проучвания ясно демонстрират благоприятния ефект от употребата на аспирин за редукция на повторни съдови инциденти в условията на вторична превенция. Съществува обаче определена несигурност относно мястото на медикамента в условията на първична превенция на сърдечно-съдови инциденти. В обзора са представени някои по-нови проучвания в това направление.

Ключови думи: аспирин, антитромбоцитни медикаменти, първична и вторична превенция, сърдечно-съдов риск

Адрес за
кореспонденция: Доц. д-р Арман Постаджиян, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ “Св. Анна”, ул. Д. Моллов” № 1, София

Summary: Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of mortality. Antithrombotic therapy is the cornerstone of successful treatment of CVD. Worldwide, many people take aspirin daily in the belief that doing so helps to prevent CVD. This approach is established for the secondary prevention of recurrent vascular events. However, there has been some uncertainty about the place of aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. This review presents some new clinical studies on this topic.

Key words: aspirin, antiplatelet agents, primary and secondary prevention, cardiovascular risk

Address for
correspondence: Assoc. Prof. Arman Postadjian, MD, PhD, Clinic of Cardiology, UMHAT “Sv. Anna”, 1 D. Mollov, str., Sofia

АСПИРИН – ИСТОРИЧЕСКИ ФАКТИ

Около 400 г. пр. н. е. Хипократ описва как отвара от стрити кора и листа от бяла върба (*Salix alba*) намалява родилните болки и помага при треска [1, 2]. С това откритие бащата на съвременната медицина свързва името си с едно от най-популярните и доказали ефикасността си лекарства в наши дни – аспирина. Описанието на Хипократ е преоткрито едва през 1763 г., когато английският пастор Edward Stone предста-

вя пред кралското общество антипиретичния ефект на естракт от кора на върба. През 1828 г. Johann Buchner, професор по фармация от Мюнхен, установява, че веществото, намаляващо болката и треската, е salicin – фармакологичният прародител на салицилатите. Множеството странични ефекти на салицина обаче ограничават неговото приложение до 1853 г., когато френският химик Charles Gerhardt комбинира Na salicylate с acetyl chloride и създава acetyl-salicylic acid (ASA). През 1897 г. Felix

Hoffman – млад химик в проходащата немска фирма BAYER, търси лекарство, с което да облекчи ставните страдания на своя баща, и открива публикациите на Gerhardt. През август 1897 г. осъществява предложението си за синтез, прилага медикамента и болките на баща му престават. BAYER патентова лекарството през 1899 г. с названието ASPIRIN – А – от ацетил хлорид, SPIR – от spiraea ulmaria, латинското наименование на растението, от което се синтезира салициловата киселина, и IN – окончание на лекарство. През 1982 г. британският фармацевт John Vane получава Нобелова награда по медицина с описание на молекулярния механизъм на противовъзпалителния ефект на медикамента. Интересен е фактът, че в една от първите рекламни брошури на аспирина, наред с описание на заболяванията, при които медикаментът осъществява противовъзпалителния си и обезболяващ ефект, е отбелязана и липсата на влияние върху сърцето (фиг. 1). Днес, близо 110 г. по-късно, едва ли съществува кардиолог, който да формира съвременна антитромбозна терапия без участието на аспирин.



Фиг. 1. Описание на ефектите на аспирин в една от първите рекламни брошури на Bayer

Тромбоцитна адхезия, активация и агрегация.

При нормално физиологично състояние и интактен ендотел тромбоцитите са в неактивно състояние благодарение на произведени-

ето азотен оксид и простаглицин [16, 11, 15, 29]. При увреда на ендотелния слой синтезът на тези медиатори е нарушен и се осъществява адхезия на циркулиращите тромбоцити към колагена, фактора на Von Willebrand (vWF) и фибронектина от субендотелния матрикс. Следва процес на активиране на тромбоцитите чрез няколко независими медиатора – колаген, тромбоксан, аденозин дифосфат и тромбин. Активираният тромбоцит претърпява конформационни промени, дегранулира се и секретират хемотаксини, фактори на съсирването и вазоконстриктори, което води до образуване на тромбин, вазоспазъм и допълнително натрупване на тромбоцити и циркулиращи клетки на възпалението. Дегранулирането и освобождаването на аденозин дифосфат и тромбоксан засилват процеса на тромбоцитно активиране. Тромбоксанът засилва тромбоцитната агрегация чрез забавяне на кръвния поток (вазоконстрикция) и директно стимулиране на тромбоцитната агрегация. Свързването на ADP с P2Y12 рецептора в крайния етап води до конформационни промени и активиране на GPIIb/IIIa рецептора, който е готов за свързване с фибриногена и фактора на vWF. Стабилизирането на образувания фибриноген-тромбоцитен тромб се осъществява с участието на коагулационната каскада, като от особено значение е участието на тромбина – мощен стимулатор на тромбоцитната агрегация и катализатор на протеолизата на фибриногена във фибрин.

АНТИАГРЕГАНТЕН ЕФЕКТ НА ASPIRIN. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

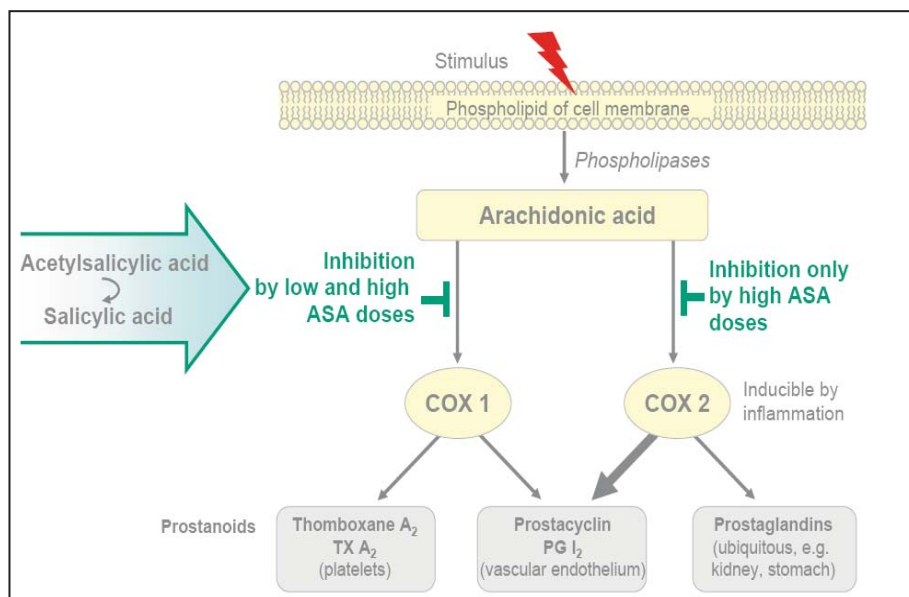
Антиагрегантният ефект на Aspirin (ASA) се осъществява чрез необратимо инхибиране на ензима циклооксигеназа (COX1) в тромбоцитите и блокиране на синтеза на тромбоксан A2 [1, 16, 11, 15, 29]. Този ефект продължава до края на живота на тромбоцитите (7-10 дни). Тромбоцитите са безядрени клетки, загубили способност за синтез на протеини, т.е. не могат да възстановят чрез ресинтез COX, съдържанието на TxA2 се възстановява след появата на нови тромбоцити от костния мозък. Ежедневно около 10% от тромбоцитите се обменят, за формирането на тромб са достатъчни 20%

от общия им брой. Поради това 48 часа след последния прием на Aspirin антиагрегантният ефект се изчерпва, което налага всекидневен прием. Aspirin инхибира активността на ензима COX1 и в съдовите ендотелни клетки, т.е. потиска синтеза на простаглицин (PGI₂), който притежава вазодилатативен ефект. Ядрените ендотелни клетки обаче са способни да ресинтезират COX1, поради което дефицитът на простаглицин е напълно и бързо обратим. За постигане на противовъзпалителен и обезболяващ ефект (блокиране на COX2) се прилагат дози ASA от 500 mg до няколко грама на ден (фиг. 2). За постигане на антиагрегантен ефект дозите са значително по-ниски. Описан е и друг механизъм с потенциално благоприятен ефект при пациентите с атеросклеротични съдови промени – намаляване на неоваскуларизацията в атеросклеротичната плака. Смята се, че по този механизъм хроничната употреба на аспирин редуцира риска от поява и развитие на неоплазми на дебелото черво, гърдата, белия дроб, както и на тумори на хранопровода, устата и гърлото.

Сутрешният прием на Aspirin води до по-бързата му екскреция в сравнение с вечерния прием. Тромбоцитите се увеличават в късния следобед (биоритъм) и нуждата от Aspirin е по-голяма в този и последвалия нощен период,

което прави удачен вечерния прием на медикамента. За постигане на пълна антиагрегантна ефективност е необходимо тромбоксановия синтез да бъде блокирана повече от 95%. Поради необратимото инхибиране на COX-1 ниската доза аспирин (75-150 mg) кумулира и за постигане пълно блокиране на тромбоксановия синтез са необходими между 3-5 дни. Поради тази причина за постигане на бърз антиромботичен ефект (остър коронарен синдром) е необходимо началната доза от 162 (или по-добре 325) mg да бъде сдъвкана и погълната, или да бъде използван интравенозен болус на 300-500 mg Aspirin lysine [18].

Честотата на аспириновата резистентност варира от 1 до 45% в зависимост от популацията и методите за изследване, като при използването на COX-1 специфични тестове е значително по-малка – 1-3% [15,32]. Описани са различни причини за недостатъчен ефект при оптимална дозировка на аспириновата терапия, като редуцирана бионаличност, полиморфизми на COX-1, алтернативни пътища на тромбоцитно активиране, увеличен тромбоцитен кръговрат. За разлика от друг значим клиничен проблем – резистентност при употреба на клопидогрел, в публикуваните проучвания липсва значима връзка между аспириновата резистентност и повишен риск от исхемични усложне-



Фиг. 2. Механизъм на действие на ацетил салициловата киселина

ния. Напоследък липсата на кълмплайънс към прием на аспирин беше посочен като основна причина за резистентност при пациентите след осъществени коронарни интервенции [10].

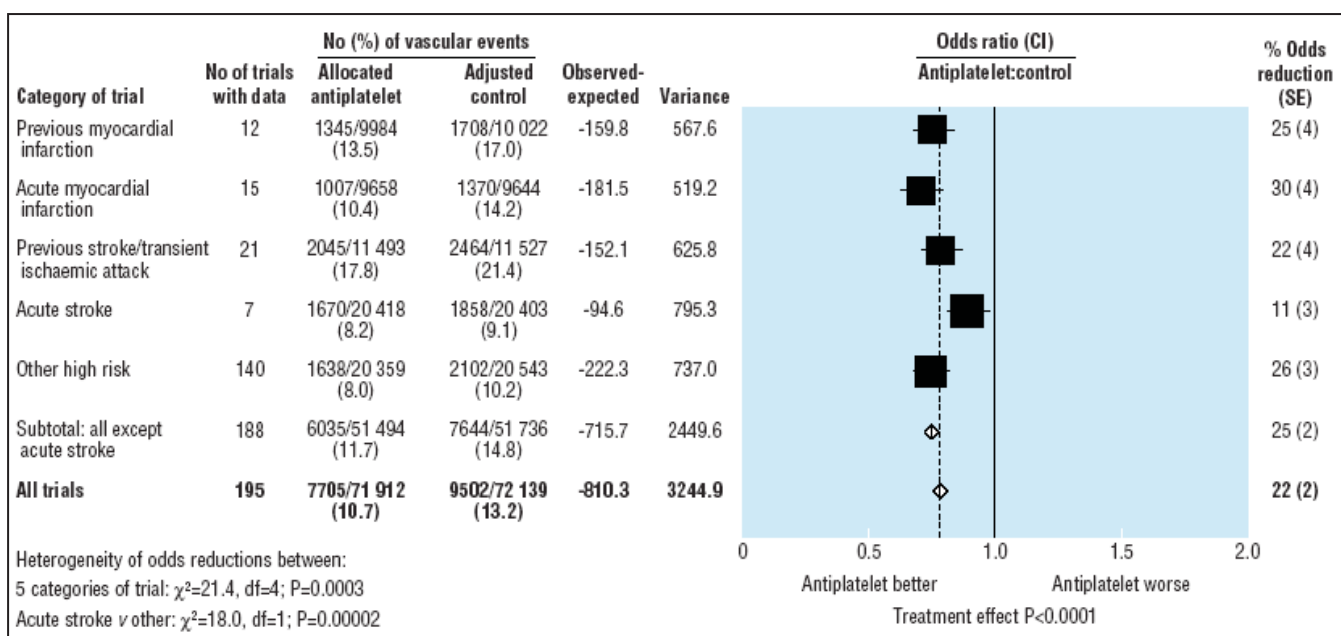
Най-честият страничен ефект при употреба на ASA е кървенето от гастроинтестиналния тракт [12]. Хроничната дневна употреба на ниски дози ASA (85-325 mg) увеличава риска от кървене от горния ГИТ между 2 и 4 пъти. За съжаление ентросолвентните или буферизираните формули на медикамента не редуцират значимо риска от кървене [12, 23]. Съпътстващото лечение с инхибитори на протонната помпа води до редуцирания риска от кървене от горния, но не и долния ГИТ. В ерата на широката употреба на друг мощен антитромбоцитен медикамент – Clopidogrel, въпросът за замяна на аспирин е обоснован [9]. В малкото публикувани проучвания и ръководни правила не се препоръчва замяната на аспирин с клопидогрел при рискови за кървене пациенти поради по-слабото отношение полза-риск спрямо комбинацията аспирин–блокатор на протонната помпа. Засега подобна замяна е обоснована единствено при пациенти със свръхчувствителност към аспирин. Комбинацията аспирин–индиректни антикоагуланти (Warfarin) увеличава риска от значимо кървене с 2.75 пъти спрямо монотерапията [21]. Очевидно е, че подобна комбинация трябва да бъде използвана при строги клинични индикации (предсърдно мъждене, левокамерна тромбоза, съпътстваща дълбока венозна тромбоза/БТЕ, клапни протези) при ниска доза аспирин 75-100 mg и стриктно мониториране на INR с поддържането му в диапазона 2-2.5.

Важно е и лекарственото взаимодействие на аспирин с другите НСПВС, предвид широката им употреба и множеството лекарствени продукти отпускани без лекарско предписание. От клинична гледна точка трябва да се има предвид, че за появата на гастроинтестинални усложнения е необходимо едновременното блокиране на COX-1 и COX-2, докато селективното инхибиране не води до увреда на ГИТ. Това поражда огромен интерес и очаквания към COX-2 блокери. Големият проблем при тяхната употреба е, че те селективно блокират произведения от ендотелните клетки проста-

циклин, като оставят неблокиран произведението от тромбоцитите тромбоксан A2 с последващ нарушен проантитромботичен баланс на ендотелните клетки, натриево и водно задръжка, както и загуба на протективния ефект на COX-2 активирането в условията на миокардна исхемия – по-голяма инфарктна зона, изтъняване на ЛК стена в инфарктната зона, тенденция към сърдечна руптура. Като резултат, проведените проучвания демонстрират по-висок съдов риск при употреба на коксиби – RR за миокарден инфаркт 1.86, за съдови инциденти 1.42, за мозъчен инсулт 1.02 и за съдова смърт 1.49 [5, 34].

Аспирин – първична и вторична профилактика на сърдечно-съдовите заболявания

Употребата на аспирин за вторична профилактика на сърдечно-съдовите събития при пациенти с преживени коронарни и мозъчно-съдови инциденти е установена на база опита на Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration [3]. Публикуваният анализ отчита, че антитромботичната терапия с аспирин има благоприятен ефект при пациенти с остър миокарден инфаркт или исхемичен инсулт, нестабилна или стабилна ангина пекторис, предходен миокарден инфаркт, инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (фиг. 3). Редукцията на съдовата смърт при употребяващи аспирин е с 15%, а на последващи сърдечно-съдови инциденти – с около 25% (редукция на риска от нефатален миокарден инфаркт – 34%, мозъчен инсулт – 25%, комбиниран показател реинфаркт-инсулт-съдова смърт – 22%, $p < 0,0001$). Трябва да бъде отбелязано, че не всички пациенти отговарят еднакво на терапията с аспирин, както сочат някои понови метаанализи при пациенти с периферно-съдова болест или захарен диабет. Въпросът за оптималната дозировка на медикамента в условията на вторична профилактика също е разгледан в анализа на Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Сравнени са дозировки < 75 mg, 75-150 mg и 160-325 mg, които водят до абсолютна редукция на съдовите инциденти с 2.1, 4.3 и 3.3% при сходен риск от големи



Фиг. 3. Ефект на антитромбозната терапия върху рекурентните исхемични инциденти (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, съдова смърт) в Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration

кръвоизливи. Резултатите от анализа не установяват достоверно понижаване на сърдечно-съдовия риск при употреба на дозировки под 75 mg, като се отчита по-висока честота на хеморагичните усложнения и липса на добавъчен протективен съдов ефект при високи дози около 1500 mg на ден.

Отчетено е оптималното отношение риск-полза при употреба на 75-150 mg ASA на ден. След публикувания метаанализ на ATT няколко обсервационни анализа на CURE и BRAVO при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) също установяват, че рискът от кървене се повишава с увеличаване дозировката на медикамента без съществено подобрене на ефикасността [22, 30, 31]. Може би единственото отклонение от общото правило е при пациентите с остър коронарен синдром, подложени на коронарни интервенции, и при публикуваните през 2007 г. ръководни правила за перкутанни интервенции на ACC/AHA/SCAI, които дават като клас I препоръка след PCI при всички пациенти с ОКС без данни за алергия или повишен риск от кървене – 162 до 325 mg на ден за поне: 1 месец при имплантиран BMS, 3 месеца – Sirolimus-ES, 6 месеца – Paclitaxel-ES, последвано от непрекъснат прием на 75 до 162 mg на ден [24]. При пациенти с висок риск

от кървене е приемлива и по-ниска доза 75-162 mg на ден по време на началния период след имплантирането на стент (клас IIa; ниво на доказателственост C). В това отношение изключително важни и интересни са данните от CURRENT-OASIS 7 – първото широкомащабно рандомизирано проучване, сравняващо различни дозировки на ASA при пациенти с ОКС [26, 28]. При над 25 000 пациенти с NSTEMI и STEMI (29,2%) в 2 x 2 факториален дизайн са сравнени ефикасността и безопасността на висока срещу стандартна дозировка клопидогрел, както и висока (300-325 mg) срещу ниска (75-100 mg) дозировка аспирин. Резултатите сред цялата кохорта включени в проучването пациенти не демонстрират по-добра ефикасност на високата дозировка, като се отчита достоверно по-висока честота на кървенето от гастроинтестиналния тракт (47 срещу 30 случая при ниската доза аспирин). Интересни са данните от комбинирания анализ аспирин-клопидогрел и то сред пациентите с осъществени коронарни интервенции. Отчита се достоверно по-ниска честота на сърдечно-съдова смърт/миокарден инфаркт/мозъчен инсулт, както и по-рядка инстен тромбоза при пациентите на висока доза клопидогрел (600 mg натоварваща доза, последвано от 150 mg до ден 7 и 75

	Clopidogrel		HR	95% CI	P	P _{int}
	Standard	Double				
CV Death/MI/Stroke (Overall N = 25,087)						
ASA high	4.6	3.8	0.83	0.70-0.99	.036	.043
ASA low	4.2	4.5	1.07	0.91-1.27	.42	
MI/Stent Thrombosis (PCI patients n = 17,232)						
ASA high	3.8	2.7	0.71	0.56-0.90	.005	.19
ASA low	3.6	3.2	0.89	0.71-1.12	.32	
Major Bleed (Overall)						
ASA high	2.2	2.4	1.08	0.86-1.37	.51	.099
ASA low	1.9	2.7	1.43	1.13-1.81	.003	

Фиг. 4. Ефект на комбинацията на клопидогрел и аспирин в различни дозировки в проучването CURRENT OASIS 7

mg след това) и висока (300-325 mg) ASA, при липса на повишение на хеморагичните усложнения (фиг. 4). Подобен резултат демонстрира синергизъм на високите дозировки на двата антитромбозни медикамента, който, ако бъде потвърден и от други рандомизирани проучвания, буди основателен интерес.

За разлика от безспорните ползи в условията на вторична профилактика, резултатите от приложението на аспирин при пациенти с рискови фактори, но без преживян съдов инцидент (първична превенция), не са така убедителни. Съгласно последните европейски препоръки за сърдечно-съдова превенция на ESC от 2007 г. се препоръчва употребата на 75 mg ASA единствено при асимптомни индивиди с висок риск (SCORE > 10 за 10-годишен период), и то задължително след постигнат контрол на артериалното налягане < 140/90 mm Hg (неконтролираната артериална хипертония е независим предиктор на интракраниална хеморагия) [17]. В условията на първична профилактика отношението сърдечно-съдова протекция/риск от хеморагични усложнения при отчитане особеностите на конкретния пациент е от съществено значение и някои нови проучвания и публикувани метаанализи доставят важна допълнителна информация. В един голям анализ на Lip и Felmeden, включващ резултатите от 5 рандомизирани, контро-

лирани проучвания, се разглежда въпросът за дългосрочната антитромбозна терапия при пациентите с артериална хипертония [25]. Авторите заключават, че сравнен с плацебо, Aspirin не редуцира появата на мозъчен инсулт или „всички сърдечно-съдови инциденти“ при пациентите с артериална хипертония и без предходен съдов инцидент. В широкомащабното проучване HOT, включващо над 19 000 пациенти, антитромбозната терапия с аспирин за срок от 5 години редуцира вероятността от поява на миокарден инфаркт (абсолютна редукция на риска 0.5%, NNT 200 за 5-годишен период), но увеличава вероятността от поява на хеморагично усложнение (абсолютно повишение на риска 0.65%, NNH 154 за 5-годишен период) [17]. Началното наблюдение в HOT за най-добро отношение полза/риск при пациентите с АХ и леко повишени стойности на серумния креатинин (> 1,3 mg/L), намира потвърждение в някои по-нови проучвания. Jardine и сътр. установяват най-голяма полза от употребата на аспирин при хипертоници с ниска скорост на гломерулна филтрация < 45 ml/mi/1,73 m² – редукция на големите сърдечно-съдови инциденти и смъртния изход при липса на повишен риск от хеморагични усложнения [20].

В по-нова публикация за АТТ с включени над 95 000 пациенти и насочена към ефекта при първична превенция се отбелязва абсо-

лютна редукция на риска от съдови усложнения с 0.07% на година (RR 0,88, $p = 0,0001$) [4]. Полученият резултат е главно за сметка на абсолютната редукция на риска от нефатален миокарден инфаркт с 0.05% на година, NNT = 2000. Успоредно с това обаче се наблюдава по-висока честота на кървене от ГИТ или друга екстракраниална хеморагия (абсолютно повишение на риска 0.03% на година, RR 1,54, $p < 0,0001$, NNT = 3300). Не се отчита разлика в показателите обща смъртност, както и смъртност, дължаща се на коронарна болест или мозъчен инсулт, при употребяващите аспирин. Особено интересни са данните за съотношението ефикасност/риск след отчитане на влиянието на пола и стоящи в основата на последните препоръки на USPSTF от 2009 г. [8, 33]. Субанализът демонстрира понижение на сърдечно-съдовите инциденти при мъже и жени, като абсолютната редукция на риска в рамките на 6.4-годишен период е 0.3% при жените и 0.37% при мъжете, NNT за превенция на СС инцидент в рамките на посочения период е 333 за жените и 270 за мъжете. При жените употребата на аспирин е свързана с редукция на мозъчните инсулти общо (OR 0,8) и исхемичния мозъчен инсулт (OR 0,76), но не и на хеморагичния мозъчен инсулт, миокардния инфаркт, сърдечно-съдовата или общата смъртност. При мъжете употребата на аспирин води до редукция на риска от миокарден инфаркт (OR 0,68), но не и на мозъчните инсулти общо или исхемичния инсулт, като се отчита по-висока честота на хеморагични инсулти (OR 1,69). По подобие на жените не е отчетен ефект върху сърдечно-съдовата или общата смъртност. Отбелязва се повишение на риска от хеморагични усложнения при двата пола – жени – абсолютно повишение 0.25%, NNT за 6.4-годишен период 400, мъже – абсолютно повишение 0.33%, NNT за 6.4-годишен период 303. Авторите на анализа заключават, че терапията с аспирин за средно 6.4-годишен период е свързана с превенция на 3 СС инцидента при 1000 жени и 4 инцидента при 1000 мъже с цената на 2.5 големи кръвоизлива на 1000 жени и 3 на 1000 мъже за същия период. На базата

на посочените данни, публикуваните през 2009 г. ръководни правила на USPSTF препоръчват употребата на аспирин при мъже на възраст 45-79 год. и при жени на възраст 55-79 год., когато потенциално благоприятният ефект за редукция на миокарден инфаркт при мъжете и мозъчен инсулт при жените надхвърля риска от хеморагични усложнения. Не се препоръчва употребата на аспирин за първична превенция при мъже под 45-годишна възраст и жени под 55-годишна възраст, както и при пациенти от двата пола над 80 год. поради липсата на убедителни доказателства за ползите в тези възрастови групи.

Няколко по-нови проучвания поставят въпроса за употребата на аспирин в условията на първична превенция при пациенти със захарен диабет – заболяване, поставящо пациентите в групата с висок сърдечно-съдов риск [6, 7, 13]. В едно от тях при 1276 пациенти на възраст над 40 год. със захарен диабет тип 1 и 2 и нисък (под 0.99) ABI, но без симптомна сърдечно-съдова болест, след средно 6.7 год. проследяване не се отчита понижение на смъртността от коронарна болест или мозъчен инсулт, нефатален миокарден инфаркт или инсулт или случаи на ампутация, дължащи се на критична исхемия на долните крайници при употребяващите 100 mg ASA диабетици спрямо тези без антитромбозна профилактика [7]. В публикуваните през 2009 г. два метаанализа сред пациенти диабетици не се отчита понижение на големите сърдечно-съдови инциденти, смъртността от сърдечно-съдови причини или общата смъртност при несигнификантна 9% редукция на риска от коронарни инциденти (нефатален и фатален инфаркт) и 15% редукция на риска от мозъчен инсулт [6, 13]. На база на посочените данни се препоръчва употребата на ниска доза 75-162 mg ASA за първична профилактика при диабетици – мъже над 50-годишна възраст и жени над 60-годишна възраст, с един или повече рискови фактори (тютюнопушене, АХ, дислиппротеинемия, фамилна история или албуминурия), 10-годишен риск над 10% клас IIA препоръка, ниво на доказателственост В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Употребата на ниска доза аспирин е с категорични индикации при вторичната профилактика на сърдечно-съдовите инциденти. Доказателствата за значението на аспириновата профилактика в условията на първична превенция са по-скромни и са обект на дебат. Последните публикувани резултати в тази насока сочат ограниченията на класическите рискови фактори в селекцията на пациенти, които биха се повлияли от хронична употреба на ASA, като демонстрират, че единственият благоприятен прогностичен индикатор е наличието на симптомно сърдечно-съдово заболяване [19,27]. Това контрастира с данните за благоприятния клиничен ефект от дългосрочната антихипертензивна терапия и терапията със статини, които са с доказана ефективност както в условията на вторична превенция, така и при асимптомни индивиди с налични класически рискови фактори. Независимо от това, съществуват убедителни доказателства за мястото на аспирин в първичната профилактика на сърдечно-съдовите инциденти и при двата пола – превенция на мозъчен инсулт при жени на възраст над 55 год. и превенция на миокарден инфаркт при мъже над 45 год. Може би, от ключово значение е строгото съблюдаване на отношението полза от редукция на сърдечно-съдовите инциденти/риск от хеморагични усложнения (гастроинтестинални и особено интракраниална хеморагия) и индивидуализиране на решението за употреба на медикамента в зависимост от особеностите на конкретния пациент.

Библиография

1. Гергова, В. Aspirin protect в протекцията на сърдечно-съдовите заболявания. – Кардио D, 2004, 2, 19-20.
2. Aspirin – Лекарство на лекарствата. Кардио D, 2004, 2, 14-17.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. – BMJ, 324, 2002, 71-86.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. – Lancet, 373, 2009, 1849-60.
5. Antman, E.M. et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. – Circulation, 115, 2007, 1634-1642.
6. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. A position statement of the ADA, a scientific statement of the AHA, and an expert consensus document of the ACC. – Circulation, 2010, 121.
7. Belch, J. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. – BMJ, 337, 2008, a1840.
8. Berger, J. S. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. – JAMA, 295, 2006, 306-313.
9. Bhatt, D. L. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. – J. Am. Coll. Cardiol., 52, 2008, 1502-1517.
10. Cuisset, T. et al. Aspirin noncompliance is the major cause of 'aspirin resistance' in patients undergoing coronary stenting. – Am. Heart. J., 157, 2009, 889-893.
11. Davi, G. et C. Patrono. Platelet activation and atherothrombosis. – N. Engl. J. Med., 357, 2007, 2482-2494.
12. De Abajo, F. J. et L. A. Garcia Rodriguez. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. – BMC Clin. Pharmacol., 1, 2001, 1.
13. De Berardis, G. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. – BMJ, 339, 2009, b4531.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. – Eur. J. Cardiovasc. Prev. and Reh., 14, 2007, (Suppl. II), E1-40.
15. Fauler, J. Clinical pharmacology of antithrombotic drugs in coronary artery disease. – Adv. Cardiovasc. Dis., 3, 2009, № 6, 465-478.
16. Furie, B. et B.C. Furie. Mechanisms of thrombus formation. – N. Engl. J. Med., 359, 2008, 938-949.
17. Hansson, L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. – Lancet, 351, 1998, 1755-1762.
18. Hennekens, C. H., M. L. Dyken et V. Fuster. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. – Circulation, 96, 1997, 2751-2753.
19. Hiatt, W. R. Aspirin for prevention of cardiovascular events is only effective in established cardiovascular disease. – BMJ, 337, 2008, a1806.
20. Jardine, M. J. et al. Aspirin benefit increases with declining renal function among people with hypertension. – J. Hypertens., 27, 2009, (Suppl. 4), S178.
21. Johnson, S. G. et al. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. – Chest., 133, 2008, 948-954.
22. Jolly, S. S. et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary

- intervention: insights from the PCI-CURE study. – *Eur. Heart J.*, 2008.
23. Kelly, J. P. Risk of aspirin-associated major upper-gastro-intestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. – *Lancet*, **348**, 1996, 1413-1416.
 24. King, 3rd, S. B. et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **51**, 2008, 172-209.
 25. Lip, G. Y. H. et D. C. Felmeden. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. № CD003186. DOI: 10.1002/14651858.CD003186.pub2.
 26. Mehta, S. R. et al. CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT- OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. – *Am. Heart J.*, **156**, 2008, 1080-1088.
 27. Mehta, S. Aspirin for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. – *Ann. Intern. Med.*, **150**, 2009, 414-416.
 28. Mehta, S. et al. ESC September 2009, Barcelona. www.assets.cardiosource.com
 29. Patrono, C. et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). – *Chest*, **133**, 2008, 199S-233S.
 30. Peters, R. J. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. – *Circulation*, **108**, 2003, 1682-1687.
 31. Topol, E. J. et al. Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion Trial Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist Icatran in coronary and cerebrovascular disease. – *Circulation*, **108**, 2003, 399-406.
 32. Tousoulis, D. et al. Effective platelet inhibition by aspirin and clopidogrel: where are we now? – *Heart*, **95**, 2009, 850-858.
 33. U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. – *Ann. Intern. Med.*, **150**, 2009, 396-404.
 34. Writing Committee Members, Deepak L. Bhatt, James Scheiman, Neena S. Abraham, Elliott M. Antman, Francis K.L. Chan, Curt D. Furberg, David A. Johnson, Kenneth Writing Committee Members, Deepak L. Bhatt, James Scheiman, Neena S. Abraham, Consensus Documents American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: – *Circulation*, **118**, 2008, 1894-1909.
 35. Yeomans, N. D. et al. Prevalence and incidence of gastro-duodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. – *Aliment Pharmacol. Ther.*, **22**, 2005, 795-801.

КЛОПИДОГРЕЛ – СЪВРЕМЕННИЯТ АНТИПРОМБОЦИТЕН МЕДИКАМЕНТ. ПРИ КОГО? В КАКВА ДОЗА? ЗА КОЛКО ДЪЛГО?

А. Банкова

*Клиника по кардиология, Отделение по спешна кардиология,
Университетска Национална кардиологична болница-София*

CLOPIDOGREL: THE UP-TO-DATE ANTIPLATELET DRUG. TARGET PATIENTS, DOSAGE AND DURATION OF THE TREATMENT

Al. Bankova

Department of Cardiology, Intensive Care Unit, University National Heart Hospital-Sofia

Резюме: Клопидогрел е стандартът на тиенопиридините с доказана в рандомизирани клинични проучвания близка и дългосрочна ефикасност при задоволителна безопасност. Двойната антитромбоцитна терапия (ДАТ) е стандартът в лечението на остри коронарни синдроми (ОКС), независимо от избраната инвазивна или консервативна стратегия и на перкутанните коронарни интервенции (PCI). Според ръководните препоръки клопидогрел се прилага в натоварваща доза от 600 mg при първична и спешна PCI и 300 mg при планова PCI, последвана от ежедневна поддържаща доза от 75 mg, с оптимална продължителност на лечението до 1 година или най-малко 1 година при имплантиране на медикамент-излъчващ стент (DES). От особено значение са препоръките за поведение при някои специални обстоятелства, като хирургия и ДАТ, тройна терапия, преждевременно прекратяване на ДАТ и лекарствени взаимодействия на клопидогрел.

Ключови думи: клопидогрел, двойна антитромбоцитна терапия, остри коронарни синдроми, перкутанни коронарни интервенции, стентове, ръководни препоръки

Адрес за кореспонденция: Д-р Александра Банкова, Университетска национална кардиологична болница, 1309 София, ул. „Коньовица“ № 65, GSM: +359 886 731 052, Fax: +359 292 111 449, e-mail: abankova@abv.bg

Summary: Clopidogrel is the standard of thienopyridines, with its short and long-term efficacy and safety proven in randomized clinical trials. Dual antiplatelet therapy (DAPT) is the standard in the treatment of acute coronary syndromes, irrespective of the selected invasive or conservative strategy, as well as in the percutaneous coronary interventions (PCI). According to the Guidelines, clopidogrel is applied in a loading dose of 600 mg in primary and urgent PCI and in a dose of 300 mg in elective PCI, followed by a daily, maintenance dose of 75 mg, with an optimal duration of the treatment of up to one year or at least one year in the cases of implanted drug-eluting stents (DES). Points of interest are the recommendations for management concerning some special conditions, such as surgery and DAPT, triple therapy, premature discontinuation of DAPT and drug interactions of clopidogrel.

Key words: clopidogrel, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, percutaneous coronary interventions, stents, recommendations of Guidelines

Address for correspondence: Alexandra Bankova, MD, University National Heart Hospital, 1309 Sofia, 65 Konjovitz str., Mobile: +359 886 731 052, Fax: +359 292 111 449, e-mail: abankova@abv.bg

Независимо от бурното развитие на фармакотерапията и на интервенционалната медицина през последните десетилетия мозъчният инсулт и инфарктът на миокарда (МИ) остават

социално най-значимите заболявания и водеща причина за смърт в развитите страни. За периода 1997-2005 г. разпространението на мозъчносъдовата и коронарната исхемична

болест (ИБС) е нарастнало с 30-32%. Анализът на смъртността в САЩ, Канада и големите западноевропейски страни през 2000 г. установява, че най-честата причина за смърт – в 52%, е атеротромбозата на мозъчните и коронарните артерии.

Ключова роля в патогенезата на целия спектър на ОКС – от нестабилната ангина пекторис до внезапната сърдечна смърт (ВСС), играе коронарната атеротромбоза, при това не само в острата фаза на болестта, но и за дългосрочната перспектива поради значимо увеличение на риска от повторни атеротромбозни събития.

Активирането и агрегацията на тромбоцитите в плътна запушалка (сн. 1) и подчертаната им хиперреактивност имат първостепенно значение в образуването на коронарната тромбоза при ОКС. Увреждането на повърхността на атеросклеротичната плака е пусковият механизъм за адхезия, активиране и агрегиране на циркулиращите в кръвта тромбоцити в интракоронарен тромб (сн. 2).

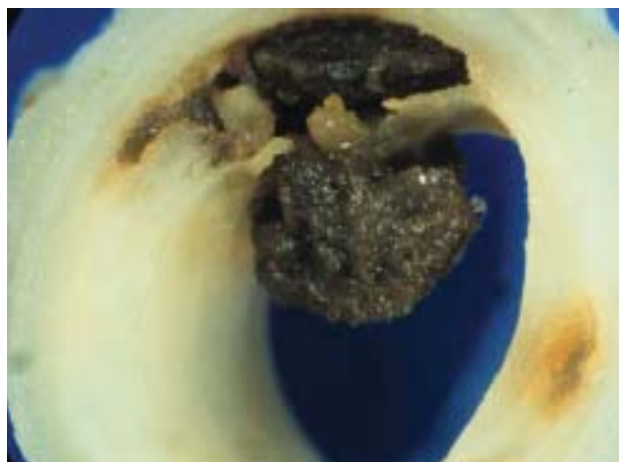
Така както агрегацията на тромбоцитите е ядрото на тромба, антитромбоцитната терапия е крайъгълният камък на цялостната антиромбозна концепция за лечение на ОКС, включваща медикаменти и интервенции.

Публикуваният през 2002 г. метаанализ на 287 проучвания, включващи над 200 000 пациенти с висок риск от МИ, инсулт или сърдечно-съдова смърт (ССС), категорично установява ползите на антиромбоцитната терапия за вторична профилактика при тези болни. Средната редукция на всички съдови инциденти във всички проучвания е 22% спрямо контролата, и е изцяло в полза на лечението с антиагрегант. Ацетизалът намалява съдовите инциденти с 25%, а добавянето на тиенопиридин увеличава редукцията на 33%. [1] Въвеждането на двойна антиромбоцитна терапия (ДАТ) е второто от двете революционни постижения във фармакологичната реперфузия при МИ със ST-сегмент елевация (STEMI) – първото са новите фибринолитици [2]. Резултатите от проучването CLARITY-TIMI 28 (2005 г.) доказват, че добавянето на клопидогрел към аспирин редуцира сигнификантно случаите на реоклузия на инфаркт-свързаната артерия след тромболиза

с 41%, $p < 0.001$ в сравнение с монотерапията с аспирин [3].



Сн. 1. Електронна микроскопия: агрегирани тромбоцити, плътно обхванати от фибринови нишки в тромб



Сн. 2. Нестабилна атеросклеротична плака с интрамурална хеморагия, руптура на меката липидна шапка с екстравазат и насложен неоклудиращ интракоронарен тромб

В клиничната практика намират приложение три ефективни медикаментозни режима за потискане на тромбоцитната функция:

1. Необратимо блокиране на циклооксигеназа-1 и инхибиране на синтеза на тромбоксан А2 с аспирин;

2. Директно инхибиране на аденозин дифосфат (АДФ) зависимия път на активиране на тромбоцитите и индиректно блокиране на АДФ медираната им агрегация с тиенопиридини – с необратимо действие (тиклопидин, клопидогрел, празугрел) и обратими (тикагрелор);

3. Инхибиране на активираният IIb/IIIa рецептори на тромбоцитите за свързване на

фибриногена с венозни медикаменти – моноклонални антитела (абсиксимаб), фибани (тирофибан) и пептиди (ептифибатид).

Универсалният антиагрегант за първична и вторична профилактика на атеротромбозата е ацетизалът. През последното десетилетие се утвърди още един антитромбоцитен медикамент на първи избор – клопидогрел.

Клопидогрел – фармакологични свойства

Клопидогрел е АДФ антагонист, който възпрепятства директно свързването на АДФ с тромбоцитите, като блокира селективно P2Y₁₂ рецепторите му върху тромбоцитната мембрана.

Клопидогрел има двойно действие върху тромбоцитната функция – от една страна, пряко и трайно инхибира АДФ зависимия път на активиране на тромбоцитите, а от друга – индиректно блокира АДФ медираната експресия на IIb/IIIa рецепторите за свързване с фибриногена и последващата тромбоцитна агрегация. Клопидогрел не повлиява циклооксигеназата, т.е. потиска тромбоцитната функция парциално, което обяснява защо ДАТ е сигнификантно по-ефикасна от самостоятелното лечение с ацетизал или клопидогрел.

Клопидогрел в стандартна доза (еднократна натоварваща 300 mg и поддържаща 75 mg дневно) инхибира необратимо, устойчиво и силно тромбоцитната агрегация. Времето, необходимо за постигане на максимална инхибиция на тромбоцитната агрегация (IPA) със стандартната натоварваща доза от 300 mg, е ~6 часа, докато двойната доза от 600 mg го скъсява на ~2 часа. Поддържащата доза клопидогрел, приложена многократно, блокира АДФ зависимото активиране на тромбоцитите още от 1-вия ден, с прогресивно нарастване и стационариране на инхибицията между 3-7 ден. Терапевтичният диапазон на IPA е до 50% (ADP test 0-50 U). Към момента няма консенсус за метода на измерване на остатъчната тромбоцитна активност. Рутинно лабораторно мониториране на IPA не е необходимо и не се изисква (IIb – C, ESC Guidelines за остър коронарен синдром (ОКС) без елевация на ST-сегмента (NSTE) [12].

Вариабилност на клопидогрел-предизвиканата IPA се наблюдава при 4-30% от пациенти-

те [4]. Докладваната за първи път през 2003 г. от Gurbel вариабилност на отговора, наричана още резистентност към клопидогрел [5], понастоящем е обект на многобройни разработки, без да са получени категорични доказателства от рандомизирани проучвания, че измерената *ex vivo* различна големина на IPA е пряка причина за големи кардиоваскуларни исхемични усложнения, като ССС, МИ или инсулт (MACE). Няма еднозначен отговор и кой *ex vivo* тест най-точно идентифицира *in vivo* вариабилността на отговора към клопидогрел, и с кой тест да се отдиференцират резистентните индивиди, които са с повишен риск от MACE и стент-тромбози.

Клопидогрел бисулфат се метаболизира до активен тиолов дериват в черния дроб чрез оксидация и хидролиза. Оксидативното стъпало се регулира главно от изоензими 2B6 и 3A4 на цитохром (CY) P450 и в по-малка степен от 1A1, 1A2 и 2C19. Общият път на метаболизиране на клопидогрел и други медикаменти от CYP450 е в основата на лекарствените им взаимодействия.

Постоянната експозиция с клопидогрел променя дефинитивно тромбоцитите от една генерация до края на живота им. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене се възвръщат към изходните им стойности средно 5 (7) дни след прекъсване на лечението, т.е. при следващото поколение тромбоцити. На тази фармакодинамична особеност се основава общоприетата препоръка за прекъсване на приема на клопидогрел, най-малко 5 дни преди оперативна интервенция.

Дозата на клопидогрел не се коригира при тежка бъбречна недостатъчност (БН), напреднала възраст и според телесното тегло.

МЕДИЦИНА НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА: КЛОПИДОГРЕЛ Е СТАНДАРТЪТ НА ТИЕНОПИРИДИНИТЕ

Клопидогрел е най-проучваният тиенопирин – изследван е при целия спектър на атеротромбозните заболявания – от коронарната и мозъчносъдова болест, до периферната артериална недостатъчност – още от 1996 г. в проучването CAPRIE, и понастоящем – резултатите на CURRENT-OASIS 7, бяха докладва-

ни през 2009 г., а тези на ARMYDA-5 PRELOAD са публикувани през 2010 г. Клопидогрел е изпитван в целия диапазон на ОКК и във всички възможни клинични ситуации – тестван е срещу аспирин, срещу тиклопидин и празугрел, в комбинация с фибринолитик и с IIb/IIIa венозни блокери, при консервативна и инвазивна стратегия на лечение, при стентирание с непокрит метален стент (BMS) или DES.

Многоройните клинични проучвания с повече от 130 000 пациенти доказват с голяма статистическа значимост по-добрата близка и дългосрочна ефикасност на клопидогрел в сравнение със самостоятелната терапия с ацетизал, при задоволителна безопасност на ДАТ. Всички проучвания са проведени с оригиналния продукт Plavix® на Sanofi-Aventis. Широко навлезлите на лекарствения пазар генерици следва да бъдат тествани за биоидентичност на клопидогрел, както например клинично изпитване при 70 здрави доброволци установява, че Trombex® (Zentiva) е биоидентичен на референтния Plavix® в дози от 75 mg без значими разлики в профила на безопасност.

Реалната практика от едно десетилетие клинично и амбулаторно приложение на клопидогрел при над 70 млн. пациенти в света потвърждава резултатите от клиничните студии.

Големите рандомизирани клинични проучвания с клопидогрел при ИБС в подкрепа на Ръководствата за поведение и лечение (Guidelines) са CURE и PCI-CURE (2001), CREDO (2002), COMMIT (2005), CLARITY и PCI-CLARITY (2005) [6-11]. Доказателствата от CURE и PCI-CURE обосновават индикацията на клопидогрел при ОКК без ST-сегмент елевация (NSTEMI) от 2002 г., а тези от COMMIT и CLARITY – индикацията при STEMI от 2006 г.

Настоящите Guidelines за ОКК и перкутанните коронарни интервенции (PCI) препоръчват пероралната антитромбоцитна терапия – клопидогрел, в допълнение към аспирин, е включен като *клас I-II* препоръки с високо ниво на доказателственост [12-14].

Въпреки че Guidelines имат препоръчителен, а не задължителен характер, познаването и изпълнението на препоръките им е от

изключително значение. CRUSADE registry на ОКК NSTEMI в САЩ доказва, че лечението, съобразено с Guidelines, е с достоверно по-добри крайни резултати, като редуцията на болничната смъртност с ~50% е право пропорционална на степента на спазване на препоръките. Анализът на 6923 болни от същия регистър установява, че залегналата в Guidelines ДАТ се предписва на повечето пациенти при дехоспитализация – аспирин при 96%, и по-рядко клопидогрел – при 75% [15].

ПРЕПОРЪКИ ЗА ТЕРАПИЯ С КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ ОКК NSTEMI

Актуалните Guidelines за лечение на ОКК NSTEMI на Европейското кардиологично дружество (ESC) и на Американската колегия по кардиология/Американската сърдечна асоциация (ACC/AHA) са от 2007 г., а тези на Американската колегия на лекарите по гръдни болести (ACCP) са най-скорошни – от 2008 г., и са изцяло посветени на антитромбоцитната терапия.

Препоръките са основани на доказателствата от ~50 000 пациенти с ОКК NSTEMI, изследвани в CURE trial, CAPRIE, CHARISMA study, ISAR-REACT-2, които разкриват сигнификантно по-добрата ранна, близка и устойчива дългосрочна ефикасност на ДАТ в сравнение с монотерапията с аспирин, за превенция на MACE (8% RRR, $p = 0.009$), независимо от избраната терапевтичната стратегия, при задоволителна безопасност [16]. ДАТ предотвратява на 1000 болни с ОКК NSTEMI 21 случая на ССС, нефатален МИ или инсулт, на цената на 4 преживяни животозастрашаващи кръвоизлива и 7 хемотрансфузии [17].

Препоръките на ESC за терапията с клопидогрел са представени на табл. 1 [12]. Препоръките на ACC/AHA са идентични – едногодишното лечение с клопидогрел е прието за най-добро, като в допълнение се уточнява минимален срок на лечение от 1 месец за пациентите без коронарна интервенция, до 1 година за тези с имплантиран BMS и най-малко 1 година при използване на медикамент-излъващи стентове (DES) [18].

ПРЕПОРЪКИ ЗА ТЕРАПИЯ С КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ STEMI

Актуалните ръководства за лечение на STEMI на ESC, ACC/AHA и ACCP са публикувани през 2008 г.

Клопидогрел е с доказана ефикасност, безопасност и икономическа ефективност при избор на консервативната стратегия за лечение на STEMI и особено при реперфузия с венозна фибринолиза. Доказателствата, публикувани през 2005 г., са получени от две големи рандомизирани проучвания при STEMI с избрана консервативна стратегия без планирана първична PCI, съотв. CLARITY-TIMI 28 с 3500 болни и китайската мегастудия COMMIT CCS-2 с 46 000 болни. През август 2006 г. регулаторната Агенция по храните и лекарствата в САЩ (FDA) одобрява клопидогрел за лечение на STEMI, с цел редуция на общата смъртност и на комбинирания показател от CCC, повторен миокарден инфаркт или инсулт.

Препоръките на ESC за болничната терапия с клопидогрел в острата фаза на STEMI, в зависимост от избраната от трите възмож-

ни терапевтични стратегии, са представени на табл. 2 [13]. Както е показано на сх. 1, за всички пациенти, преживели STEMI, независимо от приложената терапевтична стратегия в острата фаза, със или без имплантиран стент, се препоръчва продължителна амбулаторна терапия с клопидогрел 75 mg дневно за 12 месеца [13] – доказателствата за дългосрочната ефикасност на клопидогрел са индиректни, взаимствани от проучването CURE при ОКC NSTEMI [19].

ПРЕПОРЪКИ ЗА ТЕРАПИЯ С КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ PCI

Ръководство на ESC за PCI е от 2005 г. Преработените препоръки за PCI на ACC/AHA, публикувани през 2008 г., са актуализирани с новостите в интервенционалната кардиология и към момента са ръководни [15] – през настоящата година се очакват новите ESC Guidelines за PCI.

ДАТ редуцира статистически значимо честотата на MACE при приемлива безопасност,

Таблица 1. Препоръки на ESC за терапията с клопидогрел при ОКC NSTEMI

Препоръки	Клас/ниво на доказателственост
1. Всички пациенти с ОКC NSTEMI да получат клопидогрел незабавно, към терапията с ацетизал, в натоварваща доза 300 mg, последвана от поддържаща дневна доза 75 mg	I – A
2. Поддържащата терапия с клопидогрел 75 mg дн. да продължи 12 месеца, освен при много висок риск от кръвене	I – A
3. Препоръка за терапия с клопидогрел 75 mg дн. за неопределено време при контраиндикации за аспирин	I – B
4. При избор на ранна инвазивна стратегия на лечение може да се приложи двойна натоварваща доза клопидогрел от 600 mg с цел постигане на по-бърза и силна IPA	IIa – B

Таблица 2. Препоръки на ESC за болничната терапия с клопидогрел при STEMI

Терапевтична стратегия	Препоръки	Клас/ниво на доказателственост
Реперфузия с първична PCI	• Натоварваща доза 300 mg, незабавно	I – C
	• Препоръчителна натоварваща доза 600 mg	
Реперфузия с венозна фибринолиза	• ≤ 75 г.: Натоварваща доза 300 mg	I – B
	• > 75 г.: Прием на 75 mg направо, без натоварваща доза	IIa – B
Без реперфузионна терапия	75 mg на ден	I – B

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelets/anticoagulants		
Aspirin for ever (75–100 mg daily) in all patients without allergy	I	A
Clopidogrel (75 mg daily) for 12 months in all patients irrespective of the acute treatment	IIa	C
Clopidogrel (75 mg daily) in all patients with contraindication to aspirin	I	B
Oral anticoagulant at INR 2–3 in patients who do not tolerate aspirin and clopidogrel	IIa	B
Oral anticoagulant at recommended INR when clinically indicated (e.g. atrial fibrillation, LV thrombus, mechanical valve)	I	A
Oral anticoagulant (at INR 2–3) in addition to low-dose aspirin (75–100 mg) in patients at high risk of thromboembolic events	IIa	B
Oral anticoagulant in addition to aspirin and clopidogrel (recent stent placement plus indication for oral anticoagulation) ^c	IIb	C
Oral anticoagulant in addition to clopidogrel or aspirin (recent stent placement plus indication for oral anticoagulation and increased risk of bleeding)	IIb	C

Схема 1. Препоръки на ESC за амбулаторната терапия с клопидогрел при STEMI

Таблица 3. Препоръки на ACC/AHA за терапията с клопидогрел при PCI

Доза/време	Препоръки	Клас/ниво на доказателственост
Натоварваща доза	• 600 mg преди или по време на PCI	I – C
	• 300 mg, ако PCI е в рамките на 12-24 часа след фибринолиза	I – C
	• 300 mg най-малко 6 часа, оптимално 24 часа, преди планова PCI	I – C
Поддържаща доза	75 mg дневно	
Продължителност на лечението	• BMS: Най-малко 1 месец (при САП), най-добре за (до) 12 месеца при нисък риск от кървене	I – B
	• BMS с висок риск от кървене: Минимален срок от 2 седмици	
	• DES: Най-малко 12 месеца при нисък риск от кървене	I – B
	• DES: Може да се обсъжда продължаване на лечението над 1 година	IIb – C
	• PCI без стент при STEMI: Най-малко за 14 дни	I – B

при всички PCI със или без имплантиране на стент, независимо от типа стент, при остра и хронична ИБС, при спешна или планова PCI.

Конкретните препоръки за дозовия режим и продължителността на лечение с клопидогрел при PCI са представени на табл. 3 [14].

Препоръката за натоварваща доза от 600 mg преди (най-малко 2 часа) или по време на първична или спешна PCI при ОКС е резултат на общ консенсус, постигнат въз основа на благоприятните резултати от редица проучвания – ALBION trial, ISAR-CHOICE, ARMYDA-2 study, до безспорните доказателства в полза на двойната доза спрямо стандартната, получени от голямото (25 087 болни) рандомизирано

и паралелно изпитване CURRENT OASIS-7 [20-23]. Удвоената доза потиска тромбоцитната функция до 3 пъти по-бързо и достига по-високи абсолютни нива на IPA – тройната доза от 900 mg не носи сигнификантни ползи, а само увеличава хеморагичния риск [20-22]. Резултатите от CURRENT OASIS-7 доказват, че при пациенти с ОКС, третирани с PCI, двойната натоварваща доза редуцира сигнификантно стент-тромбозите с 42% и MACE с 15%, като най-значимо е намалението на миокардните инфаркти – с 22%, при много добра безопасност – въпреки повечето хемотрансфузии, фаталните, интракраниалните и свързаните с коронарна байпас-хирургия кръвоизливи не са

увеличени. При болните с ОКС без PCI двойната доза не превъзхожда стандартната и не се препоръчва [23].

Препоръката за ранно започване на предлечението с клопидогрел (300 mg/75 mg дн.) преди планова или ранна PCI (Plavix Early Initiation Strategy) се основава на потвърдени клинични ползи. Доказателствата са от двата метаанализа на M. Sabatine върху PCI-CURE, CREDO и PCI-CLARITY, които установяват сигнификантна редукция ($p = 0.004$) на MACE до 30-ия ден след PCI с навременно включено предлечение [24, 25]. Оптималният времеви интервал между натоварващата доза и началото на PCI не е точно определен, но се предполага, че е най-малко 6 часа – необходимото време за постигане на IPAtax с доза 300 mg (доказателства от CREDO [26]), а най-добре – 1 денонощие преди PCI.

Приетият към момента идеален срок за лечение с ДАТ след всички PCI при нисък хеморагичен риск е до 12 месеца.

Видът на имплантирания стент е определящ за продължителността на приложение на ДАТ. „Ахилесовата пета“ на PCI с BMS е високата честота на инстент рестенозите (ISR) – 20-30% през първите 6-9 месеца след стентирание, в резултат на неоинтимална свръхпролиферация върху „оголената“ ендолуменна повърхност на стента. Клиничната изява на ISR обичайно е остър МИ или ВСС. Настоящият стандарт за лечение на ISR е имплантирането на DES, които доказано превъзхождат балонната дилатация и брахитерапията на рестенозите. След докладваните през 2001 г. 0% рестенози със сиролimus-стент в проучването RAVEL, са проведени повече от 100 рандомизирани изпитвания, включващи над 50 000 болни, които доказват, че имплантирането на DES сигнификантно редуцира ангиографските ISR и повторните реваскуларизации на таргетния съд, без разлика в смъртността между двата типа стент. Настоящата честота на използване на DES е 60-70%, много по-разумна от 94%, достигнати през 2005 г. в 140 болници в САЩ [27]. Слабостта на DES са острите, късни и много късни стент-тромбози, съотв. до 30-ия ден, до 1 и след 1 година от стентирането. Те са резултат на потиснатата от покритието на стента ендотелизация на вътрелуменната му повърхност, което го прави подат-

лив на тромбозиране. Именно поради това ДАТ играе критична роля в превенцията на стент-тромбозите след DES, и то за дълъг период от време – най-малко 1 година, за предотвратяване и на много късните стент-тромбози.

Както отбелязват авторите на ACC/AHA Guidelines за PCI „оптималният срок за лечение с клопидогрел след първата година от имплантирането на DES не е доказан и трябва да се определя след оценка на индивидуалния риск-полза профил на всеки пациент“ [14]. Има данни, че при определени групи болни с висок тромбоемболичен риск, като диабетици, след скорошен МИ, с ангиографски комплексни коронарни лезии, с преживяна стент-тромбоза или в зависимост от вида DES ДАТ трябва да се продължи над 1 година [28]. Вероятно провеждащото се US DAPT study, което сравнява две ДАТ – клопидогрел с аспирин срещу празугрел с аспирин, съотв. за 12 и 20 месеца, ще даде отговор за достатъчната продължителност на антитромбоцитна котерапия.

Очаква се в предстоящите ESC Guidelines за PCI да залегнат последните новости в анти-тромбоцитната терапия, а именно:

1) Възможна препоръка за двойна поддържаща доза клопидогрел – 150 mg дн., за 1 или 2 седмици веднага след имплантиране на стент при ОКС с цел редукция на MACE. Изследването CURRENT OASIS 7 доказва, че 7-дневното приложение на двойна поддържаща доза предотвратява допълнително 6 инфаркта и 7 стент-тромбози, на всеки 1000 болни, на цената на 3 тежки хеморагии без увеличение на фаталните и интракраниалните [29,23].

2) Вероятна препоръка за избор на АДФ рецепторен блокер между клопидогрел или празугрел (или тикагрелор), в допълнение на ацетизал:

- Празугрел е тиенопиридинов необратим АДФ блокер, който е одобрен за котерапия с аспирин при ОКС, след доказателствата от проучването TRITON-TIMI 38, публикувани през 2008 г. [30]. Празугрел в натоварваща доза 60 mg и поддържаща 10 mg дн. е достоверно по-ефикасен от стандартната доза клопидогрел за редукция на MACE и за вторична профилактика. Празугрел сигнификантно увеличава риска от голямо кървене при пациенти с анамнеза за

мозъчен инсулт или транзиторно нарушение, възрастни над 75 години или с телесно тегло под 60 кг. Той е противопоказан при тежка БН с GFR < 30 ml/min. Ако рискът от кървене е висок, поддържащата доза може да се намали от 10 на 5 mg. Празугрел е алтернатива при вариабилност на отговора към клопидогрел.

ВЪПРОСИ ОТ ПРАКТИКАТА ОТ ОСОБЕНО ЗНАЧЕНИЕ

Ежедневната клинична практика непрекъснато поставя въпроси, някои от които представляват специален интерес поради честотата и значимостта си. Препоръките за поведение при част от тях са представени по-долу.

I. Тройна терапия – орален антикоагулант с клопидогрел и аспирин – тройна сигурност или троен риск?

За пациентите с индикации за продължителна орална антикоагулация (ОАК), като пароксизмално или перманентно предсърдно мъждене с CHADS2 score > 2, механична клапна протеза, интракавитарна тромбоза, белодробен тромбоемболизъм и дълбока венозна тромбоза, на които неотдавна е имплантиран коронарен стент, има 4 варианта на антитромбозна терапия:

- 1) ДАТ, която крие повишен риск от исхемичен мозъчен инсулт;
- 2) Антагонист на vit. К (vitKA) с аспирин, при сериозна опасност от стент-тромбози;
- 3) VitKA с клопидогрел – обещаваща възможност, която се проучва;

4) Тройна терапия – настоящият стандарт на лечение при потенциално висок хеморагичен риск.

Малки ретроспективни едноцентрови анализи препоръчват тройната терапия да се съобразява с оценката на двойния риск от исхемия и кървене при всеки болен [31]. При абсолютни показания за ОАК, поведението следва да се индивидуализира – избор на BMS пред DES или само на балонна дилатация, или приложение на тройната терапия за 1 месец, след което лечението се продължава само с vitKA и аспирин.

Настоящите клинични препоръки, представени на табл. 4 и частично на сх. 1, са с *ниско ниво на доказателственост*, защото няма приключили големи рандомизирани и проспективни студии, които да сравняват тройната с двойната терапия. В ход е WOEST trial, което за първи път изследва хипотезата, че след PCI със стент и индикации за ОАК, комбинацията vitKA с клопидогрел 75 mg дневно е не по-лоша от тройната терапия за превенция на тромботичните усложнения при намален риск от кървене [32].

II. Хирургия в условията на ДАТ

За пациентите на хронично лечение с клопидогрел и необходимост от коронарна байпас хирургия (CABG) се препоръчва при клинична възможност отлагане на операцията за 5 дни след спиране на приема на клопидогрел (IIa – C, ESC Guidelines за OKC NSTEMI) [12]. Това е времето, необходимо за възстановяване на тромбоцитната агрегация. В проучването CURE

Таблица 4. Препоръки за тройна терапия

Препоръки	Клас/ниво на доказателственост	GUIDELINES
1. Тройната терапия трябва да се предписва само при строги клинични индикации за ОАК, за възможно най-кратко време и при поддържане на най-ниското ефективно ниво на INR – таргетни стойности 2.0-2.5	IIa – C	ESC/OKC NSTEMI
2. Препоръка за тройна терапия с ниска доза аспирин 75-81 mg дн. и чест контрол на INR за таргетно ниво 2.0-2.5 след скорошно стентирание и сигурни индикации за ОАК	I – C IIb – C	ACC/AHA/PCI ESC / STEMI
3. Препоръка за избор между vitKA с клопидогрел или с аспирин при показания за ОАК след неотдавнашно стентирание и висок риск от кървене	IIb – C	ESC/STEMI

се установява гранично сигнификантно увеличение на кръвоизливите с $p = 0.06$ при CABG до 5-ия ден и несигнификантно нарастване, когато хирургията е след 5-ия ден от спиране на клопидогрела [17]. Лечението с празугрел трябва да се спре 7 дни преди операция.

Не се препоръчва спиране на приема на ацетизал при предстоящ CABG.

ДАТ трябва да се възстанови възможно най-бързо следоперативно – в рамките на първото денонощие.

Периоперативното поведение при пациентите, лекувани с ДАТ, се определя от степента на спешност на хирургическата операция, от една страна, и от паралелната стратификация на индивидуалния тромботичен и хеморагичен риск, от друга. Препоръчва се оценката на риска и изборът на терапевтична стратегия да се направят от мултидисциплинарен екип, включващ кардиолог, анестезиолог, хирург и хемостазиолог:

1) Спешна, животоспасяваща операция – извършва се незабавно при много висок периоперативен риск от кървене с готовност за трансфузия на изогрупова кръв, плазма и тромбоцитен концентрат.

2) Неотложна операция – решението се взема „случай по случай“ след оценка на водещия за всеки пациент риск:

а) Ако рискът от тромботични усложнения е доминиращ или интракоронарното стентирание е много скорошно (до 1-вия месец), ДАТ не се спира предоперативно. Ако при тези условия се налага хирургическа операция с очаквано голямо кървене – например CABG, се препоръчва спиране на клопидогрел за 5 дни преди операцията и включване на друг АДФ блокатор с къс полуживот – венозни IIb-IIIa инхибитори, които могат да се спрат 4 часа преди операцията. Замяната на ДАТ с нефракциониран или нискомолекулен хепарин е неефективна и не се обсъжда;

б) Ако рискът от кървене е доминиращ, се прекратява приемът и на клопидогрел, и на ацетизал. Големите хеморагии са доказано независим предиктор за повишен исхемичен риск и лоша прогноза при ОКС. Рискови за кървене са възрастните болни, жените, диабетиците и тези с тежка БН;

в) При междинен или неопределен риск се продължава лечението с аспирин, а приемът на клопидогрел се спира временно.

3) Планова операция – извършва се след приключване на предвидения срок за провеждане на ДАТ, между 1 и 12 месеца в зависимост от вида PCI и стент. Ако предварително е запланувана операция в рамките на първата година след PCI се препоръчва имплантиране на BMS или ангиопластика без стент (I – C, ACC/AHA Guidelines за PCI) [14]. Повечето операции с нисък и умерен риск от кървене могат да се извършат без прекъсване на ДАТ при приемлива периоперативна кръвозагуба. Хирургите трябва да бъдат окуражавани да оперират в условията на ДАТ.

III. Преждевременно прекратяване на терапията с клопидогрел

Преждевременното прекратяване приема на клопидогрел или на ДАТ е много сериозен медицински проблем. Прекъсването на лечението с клопидогрел както твърде скоро, така и на по-късен етап от интракоронарното стентирание, особено с DES, е водещ независим предиктор за стент-тромбоза, която е потенциално смъртоносна. До 29% от спрелите по една или друга причина приема на клопидогрел получават стент-тромбози [33]. Смъртността през 1-я месец, резултат на предполагаема или документирана стент-тромбоза, варира между 15 и 45% [34, 35]. PREMIER registry от САЩ установява, че 14% от анализиранияте 500 болни с имплантиран DES при STEMI, са прекратили терапията с тиенопирин, като тяхната обща смъртност през първите 11 месеца е сигнификантно по-висока от тази на продължилите лечението – 7.5% срещу 0.7%, $p = 0.02$ [36]. Освен цената на лечението с клопидогрел (~\$4 на ден в САЩ) други чести причини за спиране на приема му са недостатъчна информираност, мотивираност и колаборативност както на пациента, така и лекарите некардиолози. Това не само предполага финансови облекчения, но и изисква обучение на болните още преди дехоспитализацията им и периодична квалификация на техните лекари, които задължително трябва да се съветват с лекуващия кардиолог при необходимост от прекъсване приема на клопидогрел [33].

Препоръките за оттегляне от ДАТ, представени на табл. 5, са от ESC Guidelines за ОКС NSTEMI [12].

Съвместен консултативен съвет от кардиолози, интервенционалисти, хирурзи, дентисти и общопрактикуващи лекари в САЩ публикува през 2007 г. специална статия с препоръки за предпазване от преждевременното спиране на ДАТ след стентирание [33], една от които е залегнала и в ACC/AHA Guidelines за PCI: решението за имплантиране на DES трябва да се вземе след обстойно обсъждане с пациента на необходимостта от ДАТ и особено на продължителността □, получаване на информирано съгласие от пациента за стриктно спазване на препоръчаната му терапия и преценка на реалните му възможности за провеждане на най-малко 12-месечна ДАТ (I – B, ACC/AHA Guidelines за PCI) [14].

IV. Взаимодействие на клопидогрел с други лекарства

1) Клопидогрел може да се комбинира с всички статини (I – B, ESC Guidelines за ОКC НСТЕ) [12].

- In vitro данните за намалена бионаличност на клопидогрел при съвместно приложение с някои статини, метаболизиращи се от CYP3A4, нямат значимо клинично съответствие и значение [37];

2) Едновременното приложение на клопидогрел с нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС) трябва да се избягва (III – C, ESC Guidelines за ОКC НСТЕ) [12].

- Метаболитите на клопидогрел инхибират CYP, метаболизиращ НСПВС, с което увеличават нивата им, особено на напроксен, и риска от кървене от гастроинтестиналния тракт (ГИТ).

3) Инхибиторите на протонната помпа (PPIs) могат да се използват в комбинация с клопидогрел, всеки път когато са показани.

- PPIs са често, дори рутинно прилагани с ДАТ за намаление на повишения риск от кървене от ГИТ [38];

- Доколкото имат общ метаболизиращ ензим CYP450, се предполага, че едновременното лечение с PPIs, особено с омепразол, може да инхибира метаболизирането на клопидогрел, да повиши реактивността на тромбоцитите и да увеличи честота на MACE. Проспективното рандомизирано проучване COGENT не доказва статистически достоверно увеличение на тромбоемболичните усложнения от комбинираната терапия с PPIs и клопидогрел [39]. Друго едноцентрово ретроспективно изследване установява, че предписването на PPIs за амбулаторна терапия повишава сигнификантно MACE през първата година след PCI с DES с $p = 0.01$ [40]. FDA препоръчва нови проучвания;

- При показания, алтернативни медикаменти са пантопразол или H2-блокери.

В заключение, отговорите на въпросите от заглавието обобщават препоръките за терапията с клопидогрел, добавен към ацетизал.

Таблица 5. Препоръки за прекратяване на ДАТ

Препоръки	Клас/ниво на доказателственост
1. Временното спиране на ДАТ през първите 12 месеца от началото на исхемичното събитие е неблагоприятно и не трябва да се толерира <ul style="list-style-type: none"> • Основателно е изчакване на поне 1 месец от индекс-PCI със стент (без DES) 	I – C
2. Задължително временно прекъсване на приема на клопидогрел или на ДАТ при голям или животозастрашаващ кръвоизлив, или при хирургия с риск от голямо кървене (коронарна, мозъчна, спинална)	Ila – C
3. Продължителното прекъсване или преждевременното прекратяване на ДАТ преди 12-ия месец е крайно нежелателно и трябва да се избягва, освен при клинични индикации <ul style="list-style-type: none"> • При вземане на решение за спиране на ДАТ или само на клопидогрел е необходима комплексна преценка на риска от рекурентна исхемия, типа на имплантирания стент (BMS, DES) и давността на индекс-събитието и/или индекс-PCI 	I – C

При кого?

При всички пациенти с ОКС, независимо от избраната инвазивна или консервативна стратегия на лечение и при всички PCI със или без имплантиране на стент.

В каква доза?

Двойна натоварваща доза от 600 mg при първична и спешна PCI и стандартна натоварваща доза от 300 mg при планова PCI. Препоръчително е натоварващата доза да се даде възможно най-рано преди PCI, по изключение по време на самата интервенция.

Ежедневна поддържаща доза от 75 mg (при определени обстоятелства може и 150 mg) през първите 1-2 седмици след ОКС, при суб-терапевтична IPA.

За колко дълго?

До 1 година при всички пациенти след ОКС и PCI с имплантиран стент, независимо от вида му, ако нямат повишен риск от кървене.

Най-малко за 1 година след имплантиране на DES – след индивидуална преценка на отношението риск-полза, може да се препоръча продължаване на приема и след първата година.

При непоносимост към аспирин самостоятелната терапия с клопидогрел 75 mg дневно продължава неопределено време.

Библиография

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. – *BMJ*, 324, 2002, 71-86.
2. TIMI Study Group. – *N. Engl. J. Med.*, 312, 1985, 932-936.
3. Sabatine, M. et al. – *N. Engl. J. Med.*, 352, 2005, 1179-1189.
4. Nguyen, T. A., J. G. Diodati et C. Pharand. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45, 2005, 1157-1164.
5. Gurbel, P. A. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the affect of pre-treatment platelet reactivity. – *Circulation*, 107, 2003, 2908-2913.
6. CURE Trial Investigators. – *N. Engl. J. Med.*, 345, 2001, 494-502.
7. Mehta, S. R. et al. – *Lancet*, 358, 2001, 527-533.
8. Steinhubl, S. R. et al. – *JAMA*, 288, 2002, 2411-2420.
9. COMMIT Collaborative Group. – *Lancet*, 366, 2005, 1607-1621.
10. Sabatine, M. S. et al. – *N. Engl. J. Med.*, 352, 2005, 1179-1189.
11. Sabatine, M. S. et al. – *JAMA*, 294, 2005, 1224-1232.
12. Bassand, J. P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. – *Eur. Heart J.*, 28, 2007, 1598-1660.
13. Van De Werf, F. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force of the Management of ST-Segment Elevation AMI of the ESC. – *Eur. Heart J.*, 29, 2008, 2909-2945.
14. King, S. B. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for PCI. – *Circulation*, 117, 2008, 261-295.
15. Peterson, E. D. et al. Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines. – *JAMA*, 295, 2006, 1912-20.
16. Yusuf, S. et al. The CURE Trial Investigators. CURE post hoc analysis. – *Circulation*, 107, 2003, 966-972.
17. Fox, K. A. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. – *Circulation*, 110, 2004, 1202-1208.
18. Anderson, J. L. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. – *Circulation*, 116, 2007, 803-877.
19. Yusuf, S. et al. Clopidogrel in UA to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACS without ST-segment elevation. – *N. Engl. J. Med.*, 345, 2001, 494-502.
20. Montalescot, G. et al. A randomized comparison of high clopidogrel LDs in patients with NSTEMI-ACS: the ALBION trial. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48, 2006, 931-938.
21. Von Beckerath, N. et al. ISAR-CHOICE. – *Circulation*, 112, 2005, 2946-50.
22. Patti, G. et al. ARMYDA-2 study. – *Circulation*, 111, 2005, 2099-2106.
23. Mehta, S. R. et al. CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with stent-thrombosis and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. 2009, 2009.
24. Sabatine, M. S. et al. – *JAMA*, 294, 2005, 1224.
25. Sabatine, M. S. et al. – *Am. Heart J.*, 155, 2008, 910-917.
26. Steinhubl, S. R. et al. Clopidogrel for Reduction of Events During Observation-CREDO. – *JAMA*, 288, 2002, 2411-2420.
27. Williams, D. O., J. D. Abbott et K. E. Kip. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. – *Circulation*, 114, 2006, 2154-2162.
28. Eisenstein, E. L. et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after DES implantation. – *JAMA*, 297, 2007, 159-168.
29. Marcucci, R. et al. Cardiovascular death and NFMI in ACS patients, receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by point-of-care assay: a 12-month follow-up. – *Circulation*, 119, 2009, 237-242.
30. Antman, E. M. et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with ACS undergoing PCI: a TRITON-TIMI 38 analysis. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51, 2008, 2028-2033.
31. Zinn, A. et F. Feit. Optimizing antithrombotic strategies in patients with concomitant indications for warfarin undergoing coronary artery stenting. – *Am. J. Cardiol.*, 104, 2009, 49C-54C.
32. Dewilde, W. et J. M. Ten Berg. Trial desing: WOEST trial: What Is the Optimal Antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral anticoagulation and Coronary Stenting. – *Am. Heart J.*, 158, 2009, 713-718.
33. Cindy, L. et al. AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA Science Advisory: Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. – *Circulation*, 2007, 115.
34. Collet, J. P. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on ACS. – *Circulation*, 110, 2004, 2361-2367.
35. McFadden, E. P. et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. – *Lancet*, 364, 2004, 519-521.
36. Spertus, J. A. et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. – *Circulation*, 113, 2006, 2803-2809.
37. Neubaer, H. et A. Mugge. Thienopyridines and statins: assessing a potential drug-drug interaction. – *Curr. Pharm. Des.*, 12, 2006, 1271-1280.
38. Bhatt, D. L. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52, 2008, 1502-1517.
39. Bhatt, D. L. A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Omeprazole in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel. – 2009, 2009.
40. Michael, A. et al. Relation of Proton Pump Inhibitor Use After PCI With DES to Outcomes. – *Am. J. Cardiol.*, 105, 2010, 833-838.