

УДК 616.13-089
ББК 54.102
Ш19

Шамес А.Б.

Ш19 Атеросклероз: предупреждение тромбозов при хирургическом лечении стенотических поражений. М.: Издательство БИНОМ. — 2012. — 160 с.: ил.

ISBN 978-5-9518-0482-2

Представлен обзор литературных данных по современным подходам к предупреждению рисков тромбогеморрагических осложнений, возникающих при хирургических и эндоваскулярных вмешательствах на артериальных бассейнах у больных атеросклерозом. Предлагается собственная методика антитромботической терапии при выполнении коронарной ангиопластики со стентированием у больных инфарктом миокарда. На основании международных и национальных руководств по эндоваскулярному и хирургическому лечению атеротромбоза, основанных на принципах доказательной медицины, составлены рекомендации по антитромботической терапии в дооперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах.

Для специалистов, интересующихся вопросами вспомогательной антитромботической терапии хирургических и эндоваскулярных операций при окклюзионно-стенотических поражениях артериального русла.

УДК 616.13-089
ББК 54.102

ISBN 978-5-9518-0482-2

© А.Б. Шамес, 2012
© Издательство БИНОМ, 2012

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Оглавление

Список сокращений	6
Единицы измерения	8
Предисловие	9
Глава 1. Краткие сведения о патогенезе и морфогенезе атеросклероза	11
Глава 2. Мультифокальный атеросклероз: распространенность, взаимовлияние стенотических поражений в артериальных бассейнах	25
Глава 3. Краткие сведения об изменениях в системном гемостазе при хирургических вмешательствах на артериальных бассейнах	32
Глава 4. Вспомогательная антитромботическая терапия при оперативном лечении атеросклеротических поражений	40
4.1. Блокаторы синтеза тромбоксана A_2	40
4.1.1. Применение ацетилсалициловой кислоты при эндоваскулярных вмешательствах	46
4.1.2. Применение ацетилсалициловой кислоты при реконструктивных хирургических операциях	50
4.2. Блокаторы АДФ-рецепторов	53
4.2.1. Применение тиклопидина при эндоваскулярных вмешательствах	55
4.2.2. Применение тиклопидина при реконструктивных хирургических операциях	56
4.2.3. Применение клопидогрела при эндоваскулярных вмешательствах	61

4.2.4. Применение клопидогрела при коронарном шунтировании, каротидной эндартерэктомии. . .	66
4.2.5. Новые блокаторы АДФ-рецепторов.	67
4.2.6. Применение празугрела при эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. . . .	68
4.2.7. Применение тикагрелора при эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. . . .	72
4.2.8. Применение тикагрелора при коронарном шунтировании.	76
4.3. Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.	77
4.3.1. Применение блокаторов гликопротеидных IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при эндоваскулярных вмешательствах.	80
4.4. Прямые ингибиторы тромбина.	87
4.4.1. Применение прямых ингибиторов тромбина при эндоваскулярных вмешательствах.	95
4.4.2. Применение прямых ингибиторов тромбина при хирургических операциях на артериях. . .	106
4.5. Способ выбора антитромбоцитарной терапии при выполнении коронарной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда.	107
Заключение.	119
1. Рекомендации по антитромботической терапии при выполнении ЧКВ у больных стабильной ишемической болезнью сердца.	120
2. Рекомендации по антитромботической терапии при выполнении ЧКВ у больных острым коронарным синдромом.	123
3. Рекомендации по антитромботической терапии при выполнении ЧКВ у больных, принимающих антагонисты витамина К.	125
4. Рекомендации по антитромботической терапии при выполнении ЧКВ у больных с нарушением функции почек.	126
5. Рекомендации по антитромботической терапии при эндоваскулярных вмешательствах на некоронарных артериальных бассейнах.	127

6. Рекомендации по антитромботической терапии при хирургической реваскуляризации миокарда. . . .	127
7. Рекомендации по антитромботической терапии при реконструктивных операциях на некоронарных артериальных бассейнах.	129
Приложение.	130
Литература.	131

Глава 3

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В СИСТЕМНОМ ГЕМОСТАЗЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА АРТЕРИАЛЬНЫХ БАССЕЙНАХ

По современным представлениям, система гемостаза — это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения и вместе с тем поддерживающих кровь в жидком состоянии.

Факторы риска развития тромбозов разделяют на экзогенные и эндогенные [9]. К экзогенным факторам риска тромбозов относят:

- малоподвижный образ жизни, длительные постельный режим или иммобилизация, параличи;
- курение;
- лекарственные средства: оральные контрацептивы, аспарагиназа и др.;
- рикошетные тромбозы при лечении тромболитиками и антикоагулянтами;
- хирургические вмешательства;
- обширная травма.

Эндогенными факторами риска тромбозов являются:

- патология обмена веществ: ожирение, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия;
- патология сердца и сосудов: сосудистые дисплазии, застойная сердечная недостаточность, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, веноокклюзионный синдром;
- изменения состава и свойств крови: полиглобулии, эритроцитозы, тромбоцитозы, врожденные и приобретенные нарушения гемостаза, гиперфибриногенемия, парапротеинемия;
- онкологические заболевания.

У пациента, страдающего атеросклерозом и оперированного на артериальном бассейне, имеют место, как минимум, два фактора риска развития тромбозов: экзогенный — повреждение сосудистой стенки вследствие хирургического вмешательства, эндогенный — нарушение липидного обмена.

Специфическими факторами риска развития тромбоза у хирургических больных являются [64]:

- нарушение водно-солевого баланса, дефицит объема циркулирующей крови в предоперационном периоде;
- интраоперационные нарушения гемодинамики;
- нефизиологичное положение больного на операционном столе;
- длительность операции;
- манипуляции в зоне магистральных сосудов;
- массивная кровопотеря, неполноценное восполнение объема циркулирующей крови;
- установка венозных и артериальных катетеров;
- длительность послеоперационного постельного режима.

В зависимости от объема оперативного вмешательства, возраста пациента и факторов риска Clagett G.P. et al. выделили четыре группы категорий риска тромбоза [133]:

— категория низкого риска:

- неосложненные малые хирургические вмешательства у пациентов до 40 лет без сопутствующих факторов риска.

— категория умеренного риска:

- любые хирургические вмешательства у пациентов 40–60 лет без дополнительных факторов риска;
- малые хирургические вмешательства при наличии каких-либо факторов риска.

— категория высокого риска:

- травматичные хирургические вмешательства у пациентов старше 60 лет без дополнительных факторов риска;
- травматичные хирургические вмешательства у пациентов в возрасте 40–60 лет с дополнительными факторами риска;
- пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе и больные с наличием нескольких факторов риска.

— категория очень высокого риска:

- травматичные хирургические вмешательства у пациентов старше 40 лет с тромбоэмболией и злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также на фоне гиперкоагуляции;
- объемные оперативные вмешательства на нижних конечностях, тазе, при множественной травме, повреждении спинного мозга.

Считается, что наличие факторов риска может приводить к тромбообразованию в пред- и интраоперационном периодах в 15%, в первые сутки после операции — в 20%, к исходу третьих суток — в 75% [58]. По данным Planes A. et al., до 80% случаев

тромбогеморрагические изменения в послеоперационном периоде могут протекать без клинических признаков [322].

Хирургическая операция способствует активации системы гемостаза, которая в случае срыва ее компенсаторных возможностей приводит к развитию тромбогеморрагических осложнений (рис. 3.1).

Патогенез артериального тромбообразования включает:

- повреждение сосудистой стенки;
- активация тромбоцитов;
- нарушение кровотока (стеноз и вазоконстрикция).

Повреждение сосудистой стенки приводит к смене тромборезистентных свойств ее люминальной поверхности на прокоагулянтные, что может инициировать процесс тромбообразования [431].

При травме сосуда становится возможным контакт тромбоцитов с субэндотелиальными структурами стенки сосуда (коллаген, микрофибриллы), способными активировать тромбоциты. Активация тромбоцитов приводит к изменению дисковидной формы тромбоцитов на сферическую, образованию у них отростков и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам. Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному слою осуществляется за счет рецепторов к коллагену (гликопротеида Ia/IIa); образовавшееся соединение стабилизируется фактором фон Виллебранда, который образует мостик между волокнами коллагена и другим тромбоцитарным рецептором, гликопротеидом (ГП) Ib/IX (рис. 3.2).

Результатом активации являются также начальная агрегация тромбоцитов и высвобождение из них ряда веществ, служащих сильными стимуляторами тромбоцитов (АДФ, серотонин, адреналин, нестабильные простагландины, тромбоксан A_2 , тромбоцитоактивирующий фактор). Агрегация тромбоцитов между собой опосредуется фибриногеном; рецептором служит ГП IIb/IIIa [7, 66]. Важную роль во всех превращениях тромбоцитов и в процессе свертывания крови играет ионизированный кальций. Окись азота (NO) образуется в эндотелиальных клетках в процессе их жизнедеятельности, оказывает угнетающее действие на адгезию тромбоцитов и на агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, первичный или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз осуществляется за счет эндотелия сосудов и тромбоцитов; он реализуется в течение нескольких минут. В месте повреждения сосуда развивается вазоспазм, адгезия тромбоцитов, высвобождение из их гранул активных веществ и в конечном итоге — агрегация тромбоцитов и формирование тромбоцитарных тромбов (рис. 3.3 [7, 64, 66]).

В крупных сосудах тромбоцитарный тромб не выдерживает высокого давления и большой скорости кровотока, он вымывается

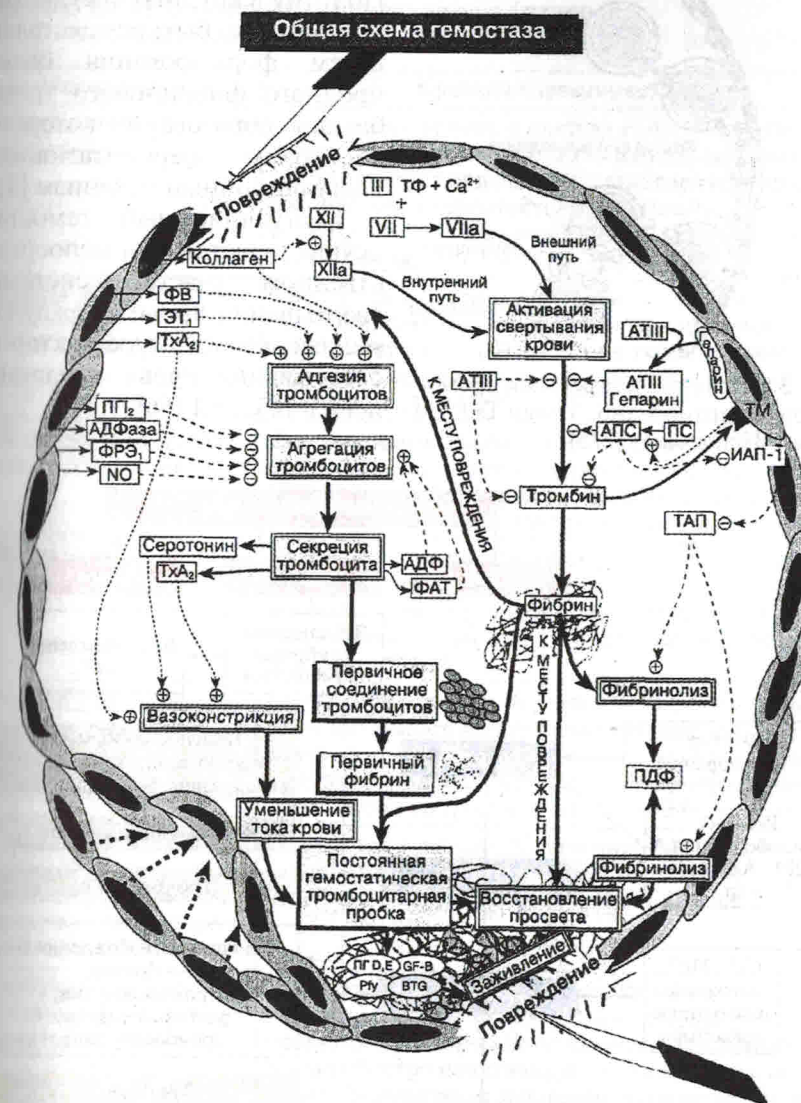


Рис. 3.1. Общая схема гемостаза (по Шиффману Ф. Д., 2001 [66]):

ТхА₂ — тромбоксан А₂, ФРЭ — фактор роста эндотелия, ТАП — тканевой активатор плазминогена, ПДФ — продукты деградации фибрина, ТМ — тромбомодулин, ПС — протеин С, АПС — активатор протеина С, АТ III — антитромбин III, ФВ — фактор Виллебранда, ТФ — тканевой фактор, ИАП — ингибитор активатора плазминогена, ПГ D, E — простагландины D, E

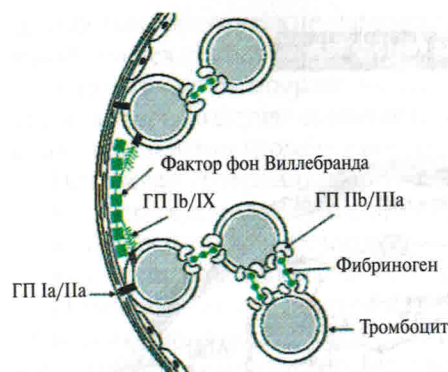


Рис. 3.2. Адгезия и агрегация тромбоцитов. Адаптировано: Longo D.L. Harrison's Hematology [275]

Поэтому в крупных сосудах гемостаз может быть осуществлен путем формирования более прочного фибринового тромба, для образования которого необходим ферментативный коагуляционный механизм [4].

Коагуляционный гемостаз осуществляется при непосредственном участии системы свертывания крови. Международная номенклатура факторов свертывания крови представлена в табл. 3.1 [66].

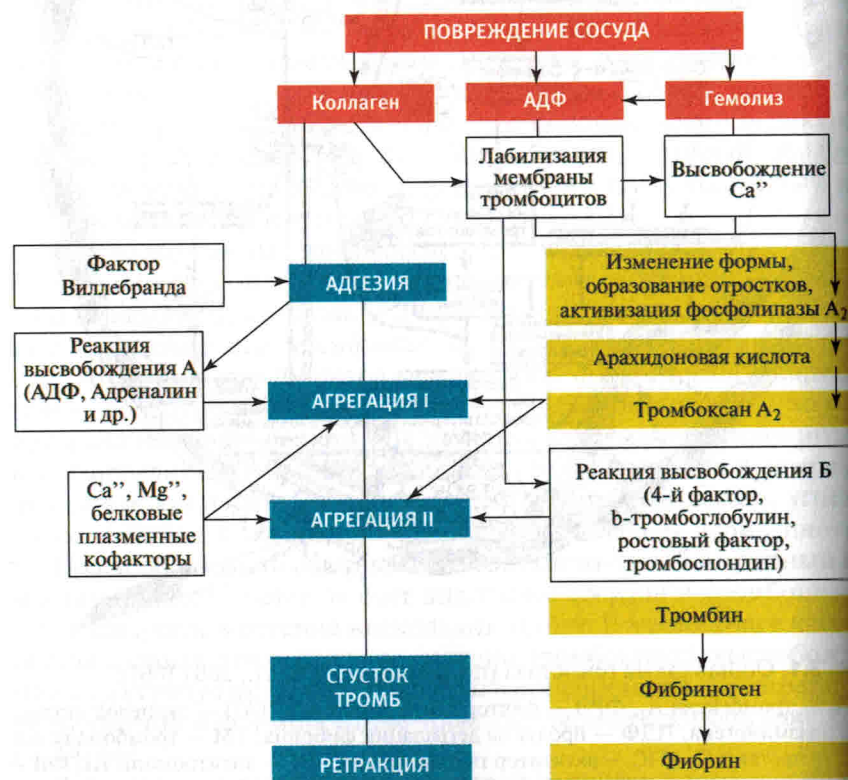


Рис. 3.3. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Таблица 3.1. Международная номенклатура факторов свертывания крови

Наименование	Краткая характеристика
Фибриноген (фактор I)	Образуется в печени и клетках РЭС; белок, состоящий из трех парных полипептидных цепей; преципитирует при 56–60°C; стабилен при хранении плазмы; свертывается тромбином; отсутствует в сыворотке. Молекулярная масса (М) — 341 000, время полужизни (ВПЖ) 4–6 дней
Протромбин (фактор II)	Образуется в печени; К-витаминозависим; термостабилен; сохраняется в плазме при хранении; отсутствует в сыворотке; гликопротеин; трансформируется в активный фермент под влиянием фактора Ха. М-68 000, ВПЖ 3–4 дня
Плазменные тромбопластины (фактор III)	Липопротеины высокого молекулярного веса, обладающие свойствами микромембран. При взаимодействии с фактором VII образуется внешний активатор фактора X (протромбиназа)
Ионы кальция (фактор IV)	Участвуют в активации ряда факторов свертывания, включаясь в состав их комплексов (кроме комплекса факторов XII + XI, контактная активация которых происходит и в декальцинированной плазме)
А-глобулин, проакцелерин, лабильный фактор (фактор V)	Образуется в печени; К-витаминозависим; термолabilен; малостоек при хранении плазмы. Не обладает ферментными свойствами, но в комплексе с фактором Ха ускоряет в 1000 раз превращение протромбина в тромбин; ВПЖ 15–24 час.
Проконвертин, стабильный фактор, сывороточный ускоритель превращения протромбина (фактор VII)	Образуется в печени; К-витаминозависим; термолabilен; сохраняется в сыворотке; стабилен при хранении плазмы. М-44 000, ВПЖ 4–6 час.
Глобулин, антигемофильный фактор А (фактор VIII)	Антигемофильный белок, состоящий из нескольких субъединиц и образующий комплексную молекулу с фактором Виллебранда. При хранении плазмы быстро инактивируется, в сыворотке отсутствует. Ферментным действием не обладает, резко усиливает влияние фактора IXa на фактор X. Место синтеза точно не установлено. М-196 000, а активных субъединиц 75 000–85 000, ВПЖ 12–18 час.
Плазменный тромбопластиновый компонент, фактор Критсма-ва (фактор IX)	Образуется в печени; К-витаминозависим; присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется; термостабилен. М-50 000, ВПЖ 18–30 час.

Окончание таблицы 3.1

Наименование	Краткая характеристика
Фактор Стюарт-Прауэр (фактор X)	Образуется в печени. К-витаминозависим, относительно стабилен при хранении плазмы; в сыворотке сохраняется в разных количествах в зависимости от способа активации. Гликопротеин с выраженной протеиназной активностью. М-87 000, ВПЖ 48–60 час.
Плазменный предшественник тромбопластина (фактор XI)	Бета-гамма-глобулин; инактивируется при 56°C; сохраняется в плазме и сыворотке; активируется и сорбируется каолином. Место синтеза не установлено. М-165 000, ВПЖ 60 час.
Фактор Хагемана, контактный фактор (фактор XII)	Сиалогликопротеин; стабилен при 56°C; сохраняется в плазме и сыворотке; адсорбируется целитом и каолином; подвержен как контактной, так и ферментной активации. Место синтеза не установлено. М-90 000, ВПЖ 60 час.
Фибрин-стабилизирующий фактор, фибриназа, плазменная транслугаминаза (фактор XIII)	Глобулин; термолабилен; стабилен при хранении плазмы; в сыворотке отсутствует. Место синтеза неизвестно. М-320 000, ВПЖ 3–4 дня

Одновременно с тромбоцитарными активируются плазменные факторы свертывания крови. Процесс свертывания крови представляет собой цепь последовательных реакций, в результате которых образуется красный тромб, основу которого составляет фибрин. I фаза — протромбинообразование (контактно-калликреин-кинин-каскадная активация), II фаза — тромбинообразование, III фаза — фибринообразование, IV фаза — посткоагуляционная (ретракция и фибринолиз). В свертывании крови участвуют 12 плазменных факторов (прокоагулянтов), а также прекалликреин (фактор Флетчера) и высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда) [29, 32, 327]. Продолжительность первых трех фаз свертывания крови составляет 5–7 мин., вместе с IV фазой процесс свертывания крови длится 60–120 мин.

Сразу же после образования фибринового тромба начинаются фибринолиз и восстановление стенки сосуда (рис. 3.5).

В настоящее время известны три активатора фибринолиза: фрагменты фактора XII, урокиназа и тканевый активатор плазминогена (ТАП). Урокиназа и ТАП выходят из эндотелиальных клеток и превращают адсорбированный на нитях фибрина плазминоген в плазмин. Циркулирующий плазмин связывается альфа-2-антиплазми-

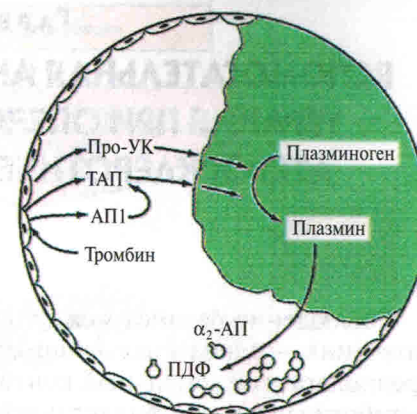


Рис. 3.5. Схема фибринолиза (адапт.: Longo D.L.Harrison's Hematology (275)):

АП1 — антиактиватор плазминогена 1; ПДФ — продукты деградации фибрина; Про-УК — проурокиназа; ТАП — тканевый активатор плазминогена; α_2 -АП — альфа2-антиплазмин

ном, Фибрин расщепляется на низкомолекулярные фрагменты, называемые продуктами деградации фибрина.

Плазмин расщепляет фибрин-полимер на мелкие фрагменты, которые затем поглощаются макрофагами.

Регулирование процесса свертывания крови не дает тромбу распространяться за пределы области повреждения сосуда. Жидкое состояние крови поддерживается благодаря ее движению, адсорбции факторов свертывания эндотелием, а также воздействию естественных антикоагулянтов, важнейшими из которых являются анти-тромбин III, протеин С, протеин S и ингибитор внешнего механизма свертывания.

Глава 4

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

Соблюдение баланса между риском тромбообразования и кровотечения — одна из важнейших задач при операциях на сосудах — предполагает обязательный контроль гемостаза и проведение антитромботической профилактики [1]. Предупреждение или ограничение тромбообразования, а также разрушение образовавшегося тромба достигается применением антитромботических средств (АТС) (рис. 4.1) [107].

Основными АТС, используемыми в качестве вспомогательной медикаментозной терапии при хирургических и эндоваскулярных вмешательствах на артериальных бассейнах, являются:

- ингибиторы циклооксигеназы тромбоцитов, снижающие образование тромбоксана A_2 (блокаторы синтеза тромбоксана A_2);
- антагонисты аденозиновых рецепторов (блокаторы АДФ-рецепторов);
- блокаторы гликопротеиновых $IIb/IIIa$ рецепторов тромбоцитов;
- прямые ингибиторы тромбина.

4.1. Блокаторы синтеза тромбоксана A_2

Ацетилсалициловая кислота (АСК) впервые в чистом виде синтезирована в 1897 г. Гофманом Ф., работавшим на фирме «Bayer AG».

В 1899 г. Дезер Г. опубликовал первые результаты изучения фармакологических свойств нового вещества [52]. Долгие годы АСК с успехом использовалась в качестве противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего средства в ревматологической практике. Второе рождение АСК переживает в 60-е гг. XX века, когда было доказано, что она способна тормозить агрегацию тромбоцитов. Vane J. первым показал, что АСК снижает выработку простагландинов. Действие АСК исследователь объяснил блокадой фермента циклооксигеназы, который принимает участие в синтезе простаглан-

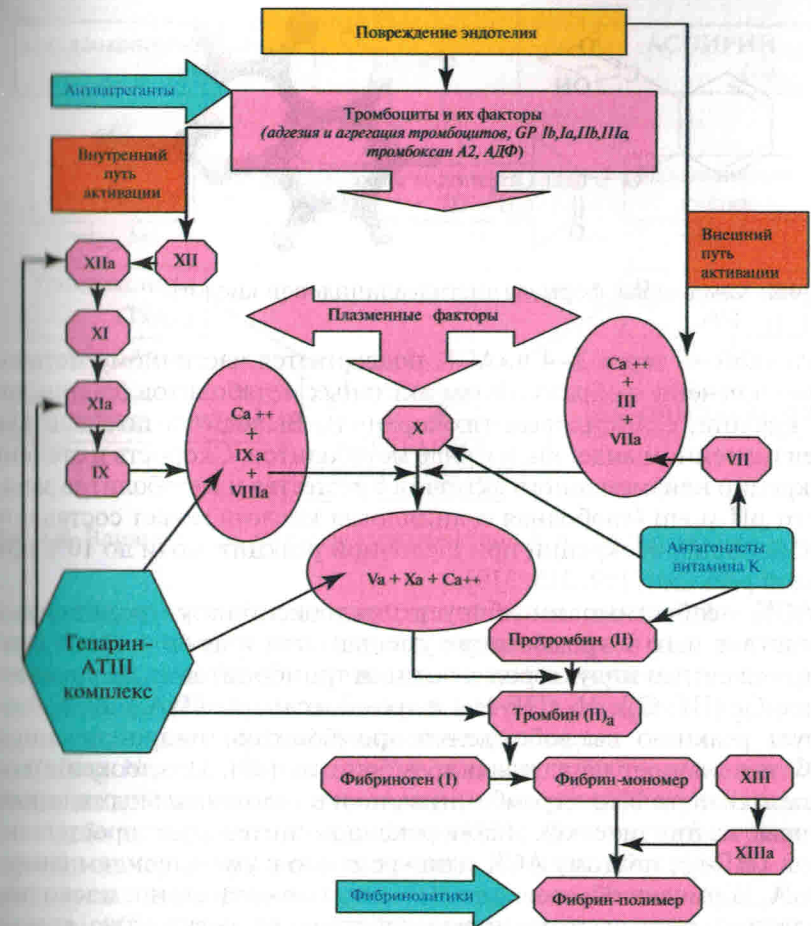


Рис. 4.1. Главные точки приложения действия основных антитромботических средств

динов. В 1982 г. Vane J. совместно со шведскими учеными Bergstrom S.K. и Samuelsson B.I. за открытия в области простагландинов были удостоены Нобелевской премии [408]. АСК представляет собой салициловый эфир уксусной кислоты — $C_9H_8O_4$ (рис. 4.2).

АСК быстро абсорбируется в желудке и верхних отделах кишечника, связывается с белками плазмы до 80–85%, при увеличении дозы степень связывания снижается до 50%. Максимальная концентрация достигается через 30–40 мин. после приема обычной АСК, в то же время как при назначении препаратов с кишечнорастворимой

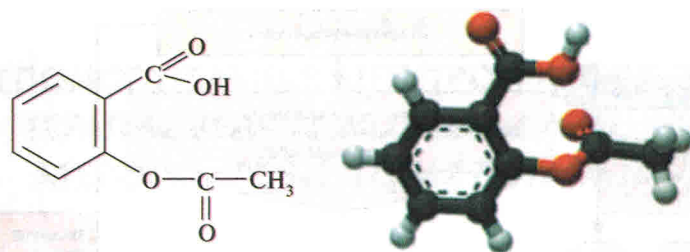


Рис. 4.2. Химическая формула ацетилсалициловой кислоты

оболочкой — через 3–4 ч. АСК подвергается частичному метаболизму в печени с образованием активных метаболитов (салициловая кислота, салициловый глюкоранид). Выводится почками как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Скорость и степень экскреции неизмененного активного вещества и метаболитов зависит от pH мочи (свободная салициловая кислота может составлять от 85% общей экскреции при щелочной реакции мочи до 10% при кислой реакции) [59, 315, 319].

АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего в тромбоцитах уменьшается или полностью блокируется синтез индукторов агрегации тромбоцитов — простагландинов G_2 (ПГ- G_2), H_2 (ПГ- H_2) и тромбоксана A_2 (Tx A_2). АСК блокирует реакцию высвобождения тромбоцитов, индуцированную АДФ и не влияет на адгезию тромбоцитов [89]. Циклооксигеназа находится не только в тромбоцитах, но и в эндотелиальных клетках, которые из циклических эндопероксидов синтезируют простагландин i_2 (ПГ- i_2), поэтому АСК одновременно с уменьшением синтеза Tx A_2 тормозит образование ПГ- i_2 , что нежелательно, поскольку последний оказывает защитное действие на сосудистую стенку. В частности, установлено, что ПГ- i_2 является мощным ингибитором активации и агрегации тромбоцитов и сильным вазодилататором. Иначе говоря, ПГ- i_2 действует во многом как естественный антагонист Tx A_2 . Следовательно, конечный эффект АСК на гемостаз и сосудистый тонус будет зависеть от складывающегося баланса между Tx A_2 и ПГ- i_2 , а это в свою очередь в значительной мере зависит от дозы препарата [315]. Влияние АСК на синтез Tx A_2 и простациклина представлено на рис. 4.3 [52].

В настоящее время роль воспаления в патогенезе атеросклероза не оспаривается. В этой связи изучены новые механизмы действия АСК. В частности, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что АСК вызывает образование липоксинов — эндогенных липид



Рис. 4.3. Влияние АСК на синтез тромбоксана A_2 и простациклина

ных медиаторов, обладающих противовоспалительной активностью [282]. Синтез этих веществ осуществляется под действием 5-липоксигеназы. Установлено, что эти медиаторы оказывают действия на сосуды (сосудистый тонус), миграцию лейкоцитов, проницаемость стенки и пролиферацию клеток.

Chiang N. et al. в рандомизированном клиническом исследовании на добровольцах сопоставили влияние АСК в разных дозах и плацебо на выработку липоксинов [132]. До и после 8-недельной терапии измеряли уровень липоксина A4 и тромбоксана B $_2$, который служил маркером антитромбоцитарного действия АСК. После терапии АСК в дозе 81 мг было выявлено достоверное увеличение уровня липоксина и отсутствие его изменений в дозе 650 мг. Изменения уровней липоксина и тромбоксана B $_2$ были прямо противоположными.

Период полужизни АСК в кровотоке составляет 15–20 мин. За это время АСК успевает полностью ингибировать циклооксигеназу тромбоцита, ресинтез которой невозможен, и поэтому на протяжении всей жизни клетки (7–10 дней) блокада синтеза Tx A_2 сохраняется [315].

Голландские ученые Alga A. и van Gijn J. установили, что доза АСК выше 30 мг/сут. снижает риск сосудистых поражений в среднем на 13%. Необходимая доза аспирина для достижения антитромбоцитарного действия составляет 0,5–1 мг/кг/сут. [89, 204, 255, 386, 406].