

## Эффективность и безопасность усиления антиагрегантной терапии клопидогрелом после коронарного шунтирования у больных с диффузным поражением коронарного русла: предварительные результаты годичного исследования

Лаврикова Т. А., Власова Э. Е., Комаров А. Л., Курбанов С. К., Веселова Т. Н., Васильев В. П., Ширяев А. А.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить клинические результаты и частоту окклюзии шунтов у больных с диффузным поражением и малым (<1,5 мм) диаметром шунтируемых коронарных артерий (КА) через год после коронарного шунтирования (КШ) при приеме различных вариантов антитромботической терапии (АТТ) — аспирина и комбинация аспирина с клопидогрелом).

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включены 94 пациента со стабильным течением ишемической болезни сердца и многососудистой коронарной болезнью, имеющие диффузное поражение и малый (<1,5 мм) диаметр принимающего русла, которые перенесли неосложненное КШ. Рандомизация в 2 группы: группу АСК — монотерапия аспирином (ацетилсалициловой кислотой) (n=41) и группу АСК+Клоп — терапия аспирином в комбинации с клопидогрелом (n=53). Медиана наблюдения (интерквартильный размах) — 20 (12; 24 мес.); всем выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)-шунтография.

**Результаты.** Общее количество шунтов составило 349, суммарная частота их окклюзий — 54 (16%). Частота окклюзий шунтов в группах АСК и АСК+Клоп оказалась очень близкой: 19 vs 13% (p=0,191). При субанализе функции шунтов к артериям диаметром <1,5 мм окклюзии развивались чаще в группе АСК: 39 vs 12% (p=0,005); такое различие сформировалось за счет "разрыва" между группами по частоте окклюзии шунтов к артериям наименьшего калибра (≤1 мм): 60 vs 17% (p=0,006). Частота рецидива стенокардии при

монотерапии аспирином была несколько выше, чем при "усиленной" АТТ: 20 vs 13%, p=0,480.

**Заключение.** Окклюзии шунтов к артериям малого (<1,5 мм) диаметра, оцененные через год после КШ, развиваются достоверно реже на фоне терапии комбинацией АСК и клопидогрела.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, диффузное поражение, малый диаметр коронарных артерий, антитромботическая терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 04/02-2025

Рецензия получена 19/02-2025

Принята к публикации 04/04-2025



**Для цитирования:** Лаврикова Т. А., Власова Э. Е., Комаров А. Л., Курбанов С. К., Веселова Т. Н., Васильев В. П., Ширяев А. А. Эффективность и безопасность усиления антиагрегантной терапии клопидогрелом после коронарного шунтирования у больных с диффузным поражением коронарного русла: предварительные результаты годичного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(5):4347. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4347. EDN LHZAI

### Efficacy and safety of antiplatelet therapy intensification with clopidogrel after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease: preliminary results of a one-year study

Lavrikova T. A., Vlasova E. E., Komarov A. L., Kurbanov S. K., Veselova T. N., Vasiliev V. P., Shiryayev A. A.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

**Aim.** To study the clinical outcomes and the frequency of bypass graft occlusions in patients with diffuse coronary artery disease (CAD) and small (<1,5 mm) diameter of bypassed coronary arteries (CA) one year after coronary artery bypass grafting (CABG) while taking various antithrombotic therapies (ATT) (aspirin and a combination of aspirin with clopidogrel).

**Material and methods.** This prospective randomized study included 94 patients with a stable diffuse multivessel CAD with a small (<1,5 mm)

vessel diameter, who underwent uncomplicated CABG. The patients were randomized into 2 following groups: acetylsalicylic acid (ASA) monotherapy (n=41) and ASA+clopidogrel therapy (n=53). The median follow-up (interquartile range) was 20 (12; 24 months). All participants underwent computed tomographic (CT) bypass angiography.

**Results.** There were a total of 349 bypasses with a total occlusion rate of 54 (16%). The bypass occlusion rate in the ASA and ASA+clopidogrel groups was very close as follows: 19 vs 13% (p=0,191). In the

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: t-lavrikova@list.ru

[Лаврикова Т. А.\* — аспирант, ORCID: 0009-0000-2410-2923, Власова Э. Е. — с.н.с., к.м.н., ORCID: 0000-0003-2925-244X, Комаров А. Л. — в.н.с., д.м.н., ORCID: 0000-0001-9141-103X, Курбанов С. К. — м.н.с., к.м.н., ORCID: 0000-0001-7767-1695, Веселова Т. Н. — д.м.н., в.н.с., профессор, ORCID: 0000-0001-8319-3714, Васильев В. П. — с.н.с., к.м.н., ORCID: 0000-0002-2297-6026, Ширяев А. А. — г.н.с., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-3325-9743].

subanalysis of the bypass graft function related to arteries with a diameter  $<1,5$  mm, occlusions developed more often in the ASA group (39 vs 12%,  $p=0,005$ ). This difference was formed due to the gap between the groups in the bypass graft occlusion rate related arteries of the smallest diameter ( $\leq 1$  mm) (60 vs 17%,  $p=0,006$ ). The angina recurrence rate with aspirin monotherapy was slightly higher than with "enhanced" ATT (20 vs 13%,  $p=0,480$ ).

**Conclusion.** Bypass graft occlusions related to arteries of small ( $<1,5$  mm) diameter, assessed one year after CABG, develop significantly less often with ASA+clopidogrel combination therapy.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, diffuse lesion, small diameter coronary arteries, antithrombotic therapy.

**Relationships and Activities:** none.

Lavrikova T. A. \* ORCID: 0009-0000-2410-2923, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X,

Kurbanov S. K. ORCID: 0000-0001-7767-1695, Veselova T. N. ORCID: 0000-0001-8319-3714, Vasiliev V. P. ORCID: 0000-0002-2297-6026, Shiryayev A. A. ORCID: 0000-0002-3325-9743.

\*Corresponding author: t-lavrikova@list.ru

**Received:** 04/02-2025

**Revision Received:** 19/02-2025

**Accepted:** 04/04-2025

**For citation:** Lavrikova T. A., Vlasova E. E., Komarov A. L., Kurbanov S. K., Veselova T. N., Vasiliev V. P., Shiryayev A. A. Efficacy and safety of antiplatelet therapy intensification with clopidogrel after coronary artery bypass grafting in patients with diffuse coronary artery disease: preliminary results of a one-year study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(5):4347. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4347. EDN LHZAII

АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота (аспирин), АТТ — антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ОР — odds ratio (отношение шансов), BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Известно, что больные, подвергающиеся коронарному шунтированию, требуют назначения антиагрегантной терапии — стандартом является ацетилсалициловая кислота. Известны попытки назначения двойной антитромбоцитарной терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца, подвергаемых коронарному шунтированию. Однако на сегодняшний день не ясны соотношения пользы и риска такого лечения, не определен оптимальный кандидат для двойной антитромбоцитарной терапии.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Добавление клопидогрела к аспирину способствует обеспечению лучшей проходимости шунтов малого ( $<1,5$  мм) диаметра и диффузном поражении коронарных артерий.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- It is known that patients undergoing coronary artery bypass grafting require antiplatelet therapy; the standard is acetylsalicylic acid. There are attempts to prescribe dual antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. However, to date, the benefit-risk ratio of such treatment is unclear, and the optimal candidate for dual antiplatelet therapy has not been determined.

#### What might this study add?

- Addition of clopidogrel to aspirin helps to ensure better patency of small ( $<1,5$  mm) diameter bypass grafts in diffuse coronary artery disease.

## Введение

Коронарное шунтирование (КШ) является "золотым стандартом" в лечении пациентов с многососудистым поражением венечного русла. Среди кандидатов на КШ немалую долю составляют больные, имеющие т.н. "проблемное" дистальное русло — диффузное поражение, кальциноз и малый диаметр целевых артерий. В таких случаях КШ часто выполняется не стандартно, а с формированием сложных коронарных конструкций (анастомоз через атеросклеротическую бляшку, шунтопластика), что увеличивает степень травматизации сосуда и повышает риск раннего тромбоза шунта. Пациенты с многососудистой коронарной болезнью, перенесшие КШ и имеющие такие факторы риска, как сахарный диа-

бет, мультифокальный атеросклероз и перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), могут быть отнесены к группе "высокого" риска развития ишемических событий после успешно выполненной операции [1]. Субстратом этих событий, происходящих в первые месяцы после КШ, являются тромбозы шунтов. Известно, что наиболее уязвимыми являются шунты к артериям малого ( $<1,5$  мм) и особенно малого ( $<1,0$  мм) калибра. С учетом роста среди кандидатов на КШ доли больных с т.н. "скомпрометированным" дистальным руслом на повестке дня стоит поиск путей сохранения функции шунта у этой категории больных. Среди актуальных средств борьбы с ранним тромбозом на первый план выходит антитромботическая терапия (АТТ) [2].

Таблица 1

## Критерии соответствия исследованию

| Критерии включения                                         | Критерии не включения                                                                                               | Критерии исключения                                  |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Стабильное течение ИБС                                     | ИМ или ОКС (менее года)                                                                                             | Периоперационный ИМ                                  |
| Многососудистое или стволовое поражение коронарных артерий | КШ off-pump                                                                                                         | ОНМК в раннем послеоперационном периоде              |
| Диффузное поражение коронарных артерий                     | ФП/трепетание предсердий в анамнезе                                                                                 | Пароксизмальная форма ФП в послеоперационном периоде |
| Малый диаметр (<1,5 мм) хотя бы одной шунтируемой артерии  | Эндартерэктомия из КА                                                                                               | Развитие кровотечений (по шкале BARC $\geq 3$ )      |
| Проведение КШ в условиях ИК                                | Крупные кровотечения в течение последнего года                                                                      |                                                      |
|                                                            | ОНМК в течение последних 3 мес.                                                                                     |                                                      |
|                                                            | Тромбоцитопения $<90 \times 10^9/\text{л}$                                                                          |                                                      |
|                                                            | Известные болезни печени (классы В-С по Чайлд-Пью)                                                                  |                                                      |
|                                                            | Хроническая болезнь почек с СКФ $<30$ мл/мин                                                                        |                                                      |
|                                                            | Болезни, влияющие на прогноз и риск тромбозов: онкологические, хронические воспалительные, эритроцитоз, тромбоцитоз |                                                      |

Примечание: ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

В настоящий момент нет общепринятого мнения относительно режима АТТ у описанной категории пациентов. Исследования различных схем усиленной АТТ демонстрировали снижение уровня окклюзий шунтов и в то же время повышали риски кровотечения [3-6]. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2024г назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) после КШ с классом рекомендаций Ib и уровнем В рассматривается как опция для отдельной группы больных, имеющих "высокий риск окклюзии шунта и низкий риск развития кровотечений" [7]. Критерии отбора в эту группу, однако, весьма расплывчаты: очевидно, имеются ввиду многососудистая коронарная болезнь, перенесенный ИМ, сопутствующий сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз; возможно имеются ввиду и технические сложности при формировании анастомоза, в т.ч. связанные с качеством дистального русла.

Существует необходимость в накоплении данных о том, влияет ли та или иная антитромботическая стратегия не на суммарный показатель проходимости шунтов, а на проходимость шунтов, анастомозирующих с мелкими артериями. Хирурги расценивают такие сосуды как шунтабельные в стремлении достичь максимально полной реваскуляризации. Задачей кардиологов является изучение необходимости усиления АТТ и определение целевой группы для такого усиления.

Цель настоящей работы — изучение клинических исходов и окклюзий шунтов у больных с диффузным поражением и малым (<1,5 мм) диаметром шунтируемых коронарных артерий (КА) через год после КШ при приеме различных вариантов АТТ

(аспирина — ацетилсалициловой кислоты (АСК) и комбинации АСК с клопидогрелом — АСК+Клоп).

## Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование выполнено на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России. Включались все пациенты со стабильным течением ишемической болезни сердца, многососудистым или стволовым поражением и критериями диффузного поражения дистального русла, малым (<1,5 мм) калибром хотя бы одной целевой артерии, которым в нашем отделе с начала 2021 до конца 2022гг выполнялось изолированное КШ, во всех случаях с использованием искусственного кровообращения и микрохирургии.

Критерии включения/невключения/исключения представлены в таблице 1.

Изучены два варианта антиагрегантной терапии: монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и комбинации АСК+Клоп. АСК назначалась в дозе 100 мг, клопидогрел в дозе 75 мг. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека". Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России (протокол № 285 от 05 декабря 2022г). У всех исследуемых получено информированное согласие. Обоснованием к усилению АТТ явились наличие высокого риска ишемических событий у исследуемой когорты, которая была упомянута в клинических рекомендациях "Стабильная ишемическая болезнь сердца" от 2020г с классом рекомендации IIa уровень A [8].

Число участников исследования составило 110. Рандомизация в группы лечения проводилась со вторых суток при отсутствии периоперационных осложнений. Методом конвертов больные были распределены

Таблица 2

## Клинико-демографические и ангиографические характеристики больных

| Клинико-демографические характеристики                                                              |                   |                        |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------|
| Показатель                                                                                          | Группа АСК (n=55) | Группа АСК+Клоп (n=55) | p     |
| Возраст, лет, М±SD                                                                                  | 61,4±9,3          | 60,9±9,7               | 0,232 |
| Мужской пол, n (%)                                                                                  | 40 (72)           | 46 (84)                | 0,167 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , М±SD                                                         | 27,6±3,3          | 28,1±3,5               | 0,342 |
| Ожирение, n (%)                                                                                     | 23 (42)           | 22 (40)                | 0,847 |
| Артериальная гипертензия, n (%)                                                                     | 41 (75)           | 43 (78)                | 0,654 |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)                                                                 | 26 (47)           | 27 (49)                | 0,849 |
| СД любого типа, n (%)                                                                               | 13 (24)           | 16 (29)                | 0,517 |
| МФА, n (%)                                                                                          | 16 (29)           | 15 (27)                | 0,833 |
| Хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, n (%) | 10 (18)           | 11 (20)                | 0,809 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)                                                     | 4 (7)             | 7 (13)                 | 0,341 |
| Ангиографические характеристики                                                                     |                   |                        |       |
| Поражение ствола левой КА, n (%)                                                                    | 24 (44)           | 21 (38)                | 0,561 |
| ЧКВ в анамнезе, n (%)                                                                               | 15 (27)           | 17 (31)                | 0,675 |

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота (аспирин), КА — коронарная артерия, МФА — мультифокальный атеросклероз, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

к продолжению монотерапии АСК и ДАТТ (по 55 человек в группе). При сравнительном анализе клинико-демографических и ангиографических данных обе группы пациентов были сопоставимы по исходной характеристике (таблица 2).

Помимо АТТ пациенты получали стандартную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: терапия статинами, β-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II, антагонистами минералокортикоидных рецепторов. У большинства больных в 85% случаев терапия статинами была в высокой дозе: розувастатин 20–40 мг, аторвастатин 40–80 мг.

Запланированный период проспективного наблюдения, в течение которого оценивались исходы разных вариантов АТТ составлял 1 год после операции. Конечные точки: случаи нового ИМ, рецидива стенокардии, потребность повторных чрескожных коронарных вмешательств, окклюзии шунтов по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-шунтографии, геморрагические осложнения по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥3.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS. Проведена проверка количественных данных на правильность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова-Смирнова). Для количественных параметров определяли среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении, медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частоты признака использовался критерий  $\chi^2$ , критерий Фишера для небольших выборок. Сопоставление вероятности окклюзии шунтов к артериям малого диаметра при разных вариантах АТТ рассчитывалась с помощью регрессионного анализа, выполненного с поправкой на пол и возраст (OR — odds ratio, отношение шансов) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Для качественных данных определяли

частоту встречаемости признака или события. За уровень статистической значимости принят показатель  $p < 0,05$ .

## Результаты

В ближайшие 5 сут. после операции из исследования выбыло 16 человек — 14 человек из группы АСК, 2 человека из группы АСК+Клоп, в связи с наличием тех или иных критериев исключения (пароксизмы фибрилляции предсердий и необходимость в антикоагуляции у 14, периоперационный ИМ у 2), заведомо требующих модификации антитромботического лечения. Все эти события развились до фактического распределения больных в группы монотерапии АСК и ДАТТ. В связи с этим указанные пациенты исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в группе АСК остался 41 пациент (в общей сложности имплантировано 140 шунтов), а в группе АСК+Клоп — 53 пациента (имплантировано 209 шунтов).

Медиана наблюдения составила 20 (12; 24) мес. В течение этого периода времени в структуре исходов превалировал рецидив стенокардии, отмечавшийся несколько чаще в группе монотерапии аспирином (20 vs 13%,  $p=0,408$ ), таблица 3. При оценке профиля безопасности в двух сравниваемых группах геморрагических осложнений типа 3 и выше по классификации BARC не установлено.

Суммарная частота окклюзий шунтов составила 16% (54 окклюзии из 349 имплантированных шунтов). Детальный анализ результатов МСКТ-шунтографии представлен в таблице 4. При сравнении групп по числу пациентов, имеющих окклюзии шунтов (≥1), различия (42% в группе монотерапии и 34% в группе усиленной терапии) не достигли статистической значимости ( $p=0,456$ ).

Таблица 3

Клинические исходы при двух вариантах антитромботической терапии у больных, перенесших КШ (n=94)

| Показатель                           | Группа АСК (n=41) | Группа АСК+Клоп (n=53) | p     |
|--------------------------------------|-------------------|------------------------|-------|
| Новый ИМ, n (%)                      | 0                 | 0                      |       |
| Рецидив стенокардии, n (%)           | 8 (20)            | 7 (13)                 | 0,408 |
| ЧКВ после КШ, n (%)                  | 2 (5)             | 2 (4)                  | 0,793 |
| Кровотечения (BARC $\geq 3$ ), n (%) | 0                 | 0                      |       |

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота (аспирин), ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Таблица 4

Результаты шунтографии в группах терапии АСК и АСК+Клоп у больных, перенесших КШ (n=94)

|                                                            | Группа АСК (n=41) | Группа АСК+Клоп (n=53) | p     |
|------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------|
| Количество пациентов с окклюзией $\geq 1$ шунта, n (%)     | 17 (42)           | 18 (34)                | 0,456 |
| Частота окклюзии шунта в зависимости от диаметра КА        |                   |                        |       |
|                                                            | Группа АСК        | Группа АСК+Клоп        | p     |
| Частота окклюзий при анализе всех шунтов, n (%)            | 26/140 (19)       | 28/209 (13)            | 0,191 |
| Шунты к артериям диаметром ( $\geq 1,5$ мм), n (%)         | 11/108 (10)       | 14/107 (13)            | 0,681 |
| Шунты к артериям "малого" диаметра ( $< 1,5$ мм), n (%)    | 9/23 (39)         | 7/60 (12)              | 0,005 |
| Шунты к артериям "наименьшего" диаметра ( $< 1$ мм), n (%) | 6/10 (60)         | 7/42 (17)              | 0,005 |

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота (аспирин), КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование.

Частота окклюзий шунтов в группах АСК и АСК+Клоп оказалась близкой: 19 vs 3% ( $p=0,191$ ) для всех шунтов и 27 vs 21% ( $p=0,346$ ) только для аутовенозных. Однако, если анализировать окклюзии шунтов к артериям, имеющим диаметр  $< 1,5$  мм, то складывается иная картина: они встречались достоверно чаще в группе АСК в сравнении с группой усиленной терапии — 39 vs 12%. Если же анализировать окклюзии шунтов к артериям наименьшего ( $\leq 1$  мм) диаметра, то разрыв между группами существенно усиливается: в группе АСК — 60%, в группе АСК+Клоп — 17%.

Итогом настоящей работы был регрессионный анализ, по данным которого вероятность окклюзии шунтов к артериям малого ( $< 1,5$  мм) диаметра при монотерапии аспирином в сравнении с ДАТТ увеличивалась в два раза (OR 2,2; 95% ДИ: 1,4–5,7;  $p=0,05$ ), а к артериям наименьшего ( $\leq 1$  мм) диаметра почти в 4 раза (OR 3,9; 95% ДИ: 1,2–13,6;  $p=0,05$ ).

## Обсуждение

Причины, частота, сроки развития окклюзий шунтов изучаются со времени внедрения КШ в клиническую практику. По мнению разных авторов, в первый год после КШ может окклюдироваться до 20–30% шунтов. При оценке функции исключительно аутовенозных шунтов частота их годичной окклюзии может достигать и 40% [9, 10]. Уже известно, что малый диаметр шунтируемых КА имеет четкую обратную корреляционную связь с дисфункцией шунта и является одним из ключевых предикторов окклюзии шунтов уже в течение

первых месяцев после КШ [11]. Впервые об этом было упомянуто в работе Goldman S, et al. в 1989г [12]; в этой же работе высказано суждение о том, что антиагрегантная терапия АСК в сравнении с плацебо демонстрирует свои преимущества в профилактике окклюзий шунтов только при диаметре КА  $< 2,0$  мм (32,3 vs 20,1%;  $p=0,008$ ) и не оказывает эффекта при крупном диаметре сосудов [12]. В более поздних исследованиях, посвященных изучению частоты проходимости шунта в зависимости от режима АТТ (Gao G, et al., Mujanovic E, et al., исследование CRYSSA (prevention of Coronary artery bypass occlusion After off-pump procedures), терапия АСК, усиленная клопидогрелом в сравнении с монотерапией АСК продемонстрировала достоверное увеличение проходимости шунтов [13–15]. В других рандомизированных клинических исследованиях: ROOBY (Randomized On and Off-Pump Bypass), PREVENT IV (Project of Ex-vivo Vein graft Engineering via Transfection IV), CASCADE (Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease;), ASAP-CABG (ASpirin and Plavix Following Coronary Artery Bypass Grafting), PAPA (Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets) преимущества усиленной антитромботической стратегии статистически не подтвердились; отмечена, однако, тенденция к лучшей проходимости шунтов в группе усиленной терапии [3, 16–19]. Сводная характеристика результатов исследований представлена в таблице 5. В упомянутых исследованиях рассматривались группы больных, имеющие стандартное поражение КА с нормальным калибром.

Таблица 5

## Сравнительная характеристика проходимости шунтов в зависимости от режима АТТ

| Название исследования    | Режим АТТ | Длительность наблюдения, мес. | Количество человек, n | Проходимость шунтов, n (%) | p     |
|--------------------------|-----------|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------|
| Gao G, et al. [13]       | АСК       | 3                             | 125                   | 198/231 (85,7)             | 0,043 |
|                          | АСК+Клоп  | 3                             | 124                   | 219/239 (91,6)             |       |
| ROOBY [16]               | АСК       | 12                            | 608                   | 1538/1802 (85,3)           | 0,400 |
|                          | АСК+Клоп  | 12                            | 345                   | 878/1015 (86,5)            |       |
| PREVENT IV [17]          | АСК       | 60                            | 2324                  | 38,7                       | 0,08  |
|                          | АСК+Клоп  | 60                            | 633                   | 49,1                       |       |
| Mujanovic E, et al. [14] | АСК       | 3                             | 10                    | 19/27 (70,4)               | 0,037 |
|                          | АСК+Клоп  | 3                             | 10                    | 27/29 (93,1)               |       |
| CRYSSA [15]              | АСК       | 12                            | 150                   | 428/467 (91,6)             | 0,032 |
|                          | АСК+Клоп  | 12                            | 150                   | 433/455 (95,2)             |       |
| CASCADE [3]              | АСК       | 12                            | 46                    | 95,5                       | 0,90  |
|                          | АСК+Клоп  | 12                            | 46                    | 95,2                       |       |
| ASAP-CABG [18]           | АСК       | 12                            | 8                     | 10/19 (52,6)               | 0,244 |
|                          | АСК+Клоп  | 12                            | 12                    | 15/24 (71,4)               |       |
| PAPA [19]                | АСК       | 1                             | 39                    | 143/154 (92,8)             | 0,418 |
|                          | АСК+Клоп  | 1                             | 40                    | 153/161 (95,03)            |       |

Примечание: АТТ — антитромботическая терапия, ASAP-CABG — ASpirin and Plavix Following Coronary Artery Bypass Grafting, CASCADE — Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease, CRYSSA — prevention of Coronary artery bypass occlusion After off-pump procedures, PAPA — Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets, PREVENT IV — Project of Ex-vivo Vein graft Engineering via Transfection IV, ROOBY — Randomized On and Off-Pump Bypass.

Таблица 6

## Сравнительная характеристика клинических исходов в зависимости от режима АТТ

| Название исследования    | Длительность наблюдения, мес. | Режим АТТ | Повторное ЧКВ, n (%) | ИМ, n (%) | ОНМК, n (%) | Кровотечения, n (%) | Летальность, n (%) |
|--------------------------|-------------------------------|-----------|----------------------|-----------|-------------|---------------------|--------------------|
| CRYSSA [15]              | 12                            | АСК       | 2 (1,3)              | 6 (4)     | 4           | 2 (1,3)             | 2 (1,3)            |
|                          | 12                            | АСК+Клоп  | 1 (0,6)              | 3 (2)     | 2           | 2 (1,3)             | 1 (0,6)            |
| CASCADE [3]              | 12                            | АСК       | 2 (3,5)              | 4 (7,1)   | 0           | 0                   | 1,8                |
|                          | 12                            | АСК+Клоп  | 1 (1,8)              | 1 (1,8)   | 1 (1,8)     | 1 (1,8)             | 0                  |
| ASAP-CABG [18]           | 12                            | АСК       |                      | 1 (12,5)  |             |                     |                    |
|                          | 12                            | АСК+Клоп  |                      | 2 (16,7)  |             |                     |                    |
| PAPA [19]                | 1                             | АСК       | 1 (2)                | 0         | 0           | 3 (6)               | 0                  |
|                          | 1                             | АСК+Клоп  | 0                    | 0         | 0 (1,2)     | 3 (6,1)             | 1 (2)              |
| ART [24]                 | 12                            | АСК       | 9 (1,5)              | 13 (2,1)  | 12 (2)      | 2,3                 | 21 (3,5)           |
|                          | 12                            | АСК+Клоп  | 17 (2,7)             | 11 (1,8)  | 9 (1,5)     | 1,1                 | 29 (4,8)           |
| Gasparovic H, et al. [4] | 6                             | АСК       | 3 (2,8)              | 1 (0,9)   | 4 (3,7)     | 20 (18,7)           | 4 (3,7)            |
|                          | 6                             | АСК+Клоп  | 3 (2,7)              | 1 (0,9)   | 1 (0,9)     | 28 (25)             | 2 (1,8)            |
| FREEDOM [25]             | 12                            | АСК       | 10,7                 | 2,0       | 1,6         | 4,5                 | 1,9                |
|                          | 12                            | АСК+Клоп  | 9,9                  | 3,9       | 1,1         | 4,3                 | 3,7                |
| Gurbuz AT, et al. [26]   | 1-33                          | АСК       | 18 (6,8)             | 9 (3,4)   |             | 9 (3,3)             | 22 (8,3)           |
|                          | 1-33                          | АСК+Клоп  | 2 (0,6)              | 0         |             | 6 (1,8)             | 7 (2,2)            |
| López J, et al. [27]     | 12                            | АСК       | 7 (5,5)              | 14 (10,9) | 1 (0,8)     | 1 (0,8)             | 6 (4,7)            |
|                          | 12                            | АСК+Клоп  | 5 (4,6)              | 4 (3,7)   | 2 (1,8)     | 1 (0,9)             | 2 (1,8)            |
| Sørensen R, et al. [5]   | 12                            | АСК       |                      | 76 (2,9)  |             | 122 (4,7)           | 136 (5,3)          |
|                          | 12                            | АСК+Клоп  |                      | 26 (2,7)  |             | 47 (4,9)            | 14 (1,5)           |

Примечание: АТТ — антитромботическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ART — Arterial Revascularization Trial, ASAP-CABG — ASpirin and Plavix Following Coronary Artery Bypass Grafting, CASCADE — Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease, CRYSSA — prevention of Coronary artery bypass occlusion After off-pump procedures, PAPA — Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets, FREEDOM — Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease.

На основании проведенных позже исследований [20] в клинических рекомендациях 2024г эксперты Европейского общества кардиологов предлагают выделять селективную группу больных для назначения ДАТТ после КШ [7]; это больные, "имеющие высокий риск окклюзии шунтов и низкий риск кровотечений" [7], без детализации.

Приоритетом работы нашего отдела является КШ у больных, имеющих т.н. проблемное дистальное русло. Поэтому в исследовании рассматриваем еще более селективную группу — больных, у которых т.н. высокий ишемический риск сочетается с риском окклюзии шунта, обусловленным диффузным поражением и малым диаметром целевых КА. Возможности улучшить коронарное кровоснабжение и проходимость шунтов у таких больных с помощью специальных хирургических методик (шунтопластика, анастомоз через атеросклеротическую бляшку, коронарная эндартерэктомия, шунтирование мелких ветвей тотально пораженной артерии) изучена и описана нами ранее [21-23]. Каковы же возможности послеоперационной АТТ в этой осложненной когорте? Исключив случаи коронарной эндартерэктомии, периоперационных ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий (все они требуют модификации АТТ), а также ситуации, создающие опасность кровотечения, мы рандомизировали больных в группы монотерапии АСК и АСК в комбинации с клопидогрелом и проводили лечение в течение года, после чего всем без исключения провели не только клиническую оценку, но и МСКТ-шунтографию. Исследование еще продолжается, однако первая оценка результатов показала, что назначение клопидогрела в дополнение к АСК действительно обеспечивает лучшую проходимость шунтов к артериям малого диаметра в первые 12 мес. после шунтирования и эффективность такой терапии особенно демонстративна при анастомозах к артериям наименьшего калибра.

В настоящем исследовании годовая летальность и новые ИМ не зарегистрированы, поэтому клинические результаты оценивались по случаям рецидива стенокардии и повторных чрескожных коронарных вмешательств. В работе не получено достоверных различий между группами по клиническим результатам. Данные литературы также не демонстрировали лучших клинических эффектов при усиленной терапии после КШ (таблица 6), так что результаты годовичного наблюдения в настоящей работе и в представленных исследованиях оказались схожими. Объяснениями этому считаем то, что в шун-

тируемом коронарном русле не все артерии имеют малый и наименьший калибр и поэтому суммарный уровень окклюзий шунтов в группах близок — 42% в группе АСК и 34% в группе АСК+Клоп. Тем не менее, есть основания предполагать, что результаты этой "борьбы за жизнь шунтов к мелким артериям" так или иначе скажутся на кровоснабжении миокарда и на клинической картине больного высокого риска, возможно в более поздние сроки. Считаем очень важным тот факт, что количество больших кровотечений в двух группах было сопоставимо и если больной ранее не переносил значимых кровотечений, то и при обоснованном назначении ДАТТ вероятность этого остается невысокой.

**Ограничения исследования.** Исследование носило пилотный характер и количество включенных больных было относительно небольшим. В ближайший период после рандомизации некоторым пациентам потребовалась коррекция АТТ, которая была выполнена до начала рандомизированного лечения. Эти пациенты были исключены, и анализ исходов выполнен только по принципу as-treated (т.е. среди реально получивших терапию), что потенциально могло приводить к смещению данных, особенно в условиях малой выборки. В связи с указанными ограничениями не представлялся возможным статистический анализ, способный определить разницу эффектов, которая могла бы являться критерием non-inferiority и тем более superiority для сравниваемых вариантов антитромботического лечения. Продолжается набор и включение пациентов в исследование. Опубликованные нами предварительные данные требуют дальнейшего более детального изучения предикторов окклюзии шунтов в ходе многофакторного анализа, учитывающего клинические, анатомические факторы риска, а также проводимую АТТ.

## Заключение

Предварительные результаты свидетельствуют, что малый диаметр способствует многократному увеличению риска окклюзии шунтов, если после КШ проводится стандартная АТТ аспиринотерапией. Добавление клопидогрела целесообразно в тех случаях, когда в стремлении достичь максимальной реваскуляризации у больного с высоким риском ишемических событий хирурги формируют анастомозы к артериям малого (<1,5 мм) и наименьшего (<1,0 мм) калибра.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
2. Comanici M, Bhudia SK, Marczin N, et al. Antiplatelet resistance in patients who underwent coronary artery bypass grafting:

- a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiol.* 2023;206:191-9. doi:10.1016/j.amjcard.2023.08.063.
3. Kulik A, Le May MR, Voisine P, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation.* 2010;122(25):2680-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978007.
4. Gasparovic H, Petricevic M, Kopjar T, et al. Impact of dual antiplatelet therapy on outcomes among aspirin-resistant patients following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1660-7. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.024.
5. Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, et al. Efficacy of post-operative clopidogrel treatment in patients revascularized with coronary artery bypass grafting after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1202-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.069.
6. Sandner S, Redfors B, Gaudino M. Antiplatelet therapy around CABG: the latest evidence. *Curr Opin Cardiol.* 2023;38(6):484-9. doi:10.1097/HCO.0000000000001078.
7. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;ehae177. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
8. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
9. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies. *Circulation.* 2021;144(9):728-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163.
10. Akchurin RS, Shiryayev AA, Andreev AV, et al. Coronary artery bypass grafting for diffuse coronary atherosclerosis using autologous arterial grafts. *Russian Cardiology Bulletin.* 2021;16(4):5-10. (In Russ.) Акчуринов Р.С., Ширяев А.А., Андреев А.В. и др. Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий: использование аутоартериальных трансплантатов. Кардиологический вестник. 2021;16(4):5-10. doi:10.17116/Cardiobulletin2021160415.
11. Semchenko AN, Musurivskaya TV, Rosseykin EV, et al. Perioperative predictors of early silent coronary graft occlusion after direct myocardial revascularisation. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2019;23(2):20-30. (In Russ.) Семченко А.Н., Мусури-вская Т.В., Россейкин Е.В. и др. Периоперационные предикторы ранних бессимптомных окклюзий коронарных шунтов после прямой реваскуляризации миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019;23(2):20-30. doi:10.21688/1681-3472-2019-2-20-30.
12. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation.* 1989;80(5):1190-7. doi:10.1161/01.cir.80.5.1190.
13. Gao G, Zheng Z, Pi Y, et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery: a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1639-43. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.104.
14. Mujanovic E, Nurkic M, Caluk J, et al. The effect of combined clopidogrel and aspirin therapy after off-pump coronary surgery: a pilot study. *Innovations.* 2009;4(5):265-8. doi:10.1097/imi.0b013e3181bbc754.
15. Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, et al. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary artery by-pass occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart.* 2012;98(23):1710-15. doi:10.1136/heartjnl-2012-302449.
16. Ebrahimi R, Bakaeen FG, Ueroi A, et al. Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):15-21. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.08.058.
17. Williams JB, Lopes RD, Hafley GE, et al. Relationship between post-operative clopidogrel use and subsequent angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36(4):384-93. doi:10.1007/s11239-013-0904-1.
18. Slim AM, Fentanes E, Thomas DM, et al. Aspirin and Plavix Following Coronary Artery Bypass Grafting (ASAP-CABG): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Adv Med Med Res.* 2016;1-10. doi:10.9734/BJMMR/2016/24386.
19. Sun JCJ, Teoh KHT, Lamy A, et al. Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets in Coronary Artery Bypass Grafting study. *Am Heart J.* 2010;160(6):1178-84. doi:10.1016/j.ahj.2010.07.035.
20. Sandner S, Redfors B, Angiolillo DJ, et al. Association of Dual Antiplatelet Therapy With Ticagrelor With Vein Graft Failure After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2022;328(6):554-62. doi:10.1001/jama.2022.11966.
21. Shiryayev AA, Akchurin RS, Vasiliev VP, et al. Results of CABG Using Microsurgical Technique and Endarterectomy for Diffuse Lesions of the Coronary Arteries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(2):119-30. (In Russ.) Ширяев А.А., Акчуринов Р.С., Васильев В.П. и др. Результаты коронарного шунтирования с использованием микрохирургической техники и эн-дартерэктомии при диффузном поражении коронарных артерий. Вестник РАМН. 2022;77(2):119-30. doi:10.15690/vramn1282.
22. Shiryayev AA, Latypov RS, Vlasova EE, et al. Coronary bypass surgery in a patient with severe diffuse lesion and calcinosis of small diameter coronary arteries (clinical observation). *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A. V. Pokrovsky.* 2022;28(3):113-9. (In Russ.) Ширяев А.А., Латыпов Р.С., Власова Э.Е. и др. Коронарное шунтирование у пациента с тяжелым диффузным поражением и кальцинозом коронарных артерий малого диаметра (клиническое наблюдение). Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. 2022;28(3):113-9. doi:10.33029/1027-6661-2022-28-3-113-119.
23. Belov YV, Lysenko AV, Lednev PV, et al. How I do it: coronary artery bypass grafting using an operating microscope. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2018;6:101-5. (In Russ.) Белов Ю.В., Лысенко А.В., Леднев П.В. и др. Как я делаю это: коронарное шунтирование с применением операционного микроскопа. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;6:101-5. doi:10.17116/hirurgia20186101-105.
24. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, et al. Impact of dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass surgery on 1-year outcomes in the Arterial Revascularization Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(3):456-61. doi:10.1093/ejcts/ezx075.
25. Diepen S, Fuster V, Verma S, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin monotherapy in diabetics with multivessel disease undergoing CABG: FREEDOM insights. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):119-27. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.043.
26. Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, et al. Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(2):190-5. doi:10.1016/j.ejcts.2005.11.033.
27. López J, Morales C, Avanzas P, et al. Long-term effect of dual antiplatelet treatment after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2013;28(4):366-72. doi:10.1111/jocs.12144.