

Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та фібриляцією передсердь

Наявність фібриляції передсердь (ФП) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) асоційована з високою вірогідністю розвитку ішемічних, геморагічних подій та летальних наслідків. Своім баченням проблеми коморбідності ГКС та ФП, складності вибору й особливостей оптимальної антитромботичної терапії, а також шляхів мінімізації ризику кровотеч у таких хворих поділився провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Олег Ігоревич Іркін.



O.I. Irkin

? Олега Ігоревичу, розкажіть, будь ласка, наскільки гострою є проблема коморбідності ГКС із ФП? Яка ситуація в Україні порівняно зі світовими показниками?

На даний час проблема поєднання даних патологій у хворого є дуже важливою незважаючи на значущі відмінності у поширеності ФП при ГКС. Так, за результатами досліджень двадцятирічної давності (ISIS та GISSI), показник становив 4-7,7%, а випробувань 2015-2017 рр. – 14-17%.

У нашому центрі відповідно до бази даних, що нараховує більш ніж 2 тис. пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ), частка ФП складає 4,5%. ФП призводить до значного зростання ризику тромбоемболічних ускладнень, ІМ – ішемічних та тромботичних подій. Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) також асоційоване з суттєвою вірогідністю розвитку тромбозу, в даному випадку – коронарного. На додаток, така процедура пов'язана з високим ризиком кровотеч, як, утім, антитромботична й антикоагулянтна терапія (рис. 1). Саме баланс між тромбозом і кровотечею – основна проблема в лікуванні поєднання ГКС та ФП.

? Які особливості призначення анти-тромботичної терапії у пацієнтів із цією поєднаною патологією?

Безумовно, антитромботична терапія при коморбідності ГКС і ФП відрізнятиметься від стандартної при ГКС. Розбіжності полягають у необхідності застосування антикоагулянтного лікування – антагоністів вітаміну К (АВК) або прямих оральних антикоагулянтів (ПрОАК). Беручи до уваги, що у разі розвитку ГКС значення за шкалою оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією/тріпотінням передсердь (CHA₂DS₂-VASc) становить 1 бал, показане призначення антикоагулянтної терапії (клас рекомендацій Іа, рівень доказовості В). Якщо ж хворий віком >65 років, страждає на супутню артеріальну гіпертензію або наявні інші критерії шкали, оцінка за CHA₂DS₂-VASc складає ≥2 балів, і застосування антикоагулянтної терапії є обов'язковим (клас рекомендацій І, рівень доказовості А).

Зміни в антитромботичному лікуванні стосуються насамперед вибору блокаторів P2Y₁₂-рецепторів тикагрелору або прасугрелу – препаратів, що є першою лінією подвійної антитромботичної терапії у пацієнтів із ГКС, особливо при проведенні процедури стентування коронарної артерії, а також клопідогрелю. Крім того, можливе призначення комбінації блокатора P2Y₁₂-рецепторів та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або лише блокатора P2Y₁₂-рецепторів з антикоагулянтним лікуванням, так званих потрійної та подвійної антитромботичної терапії.

? Якими є критерії вибору інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів відповідно до клінічних досліджень і актуальних настанов від авторитетних наукових товариств?

Згідно з даними чотирьох клінічних випробувань PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS та ENTRUST-AF PCI,

вибір блокатора P2Y₁₂-рецепторів тромбозитів був зроблений дослідниками. З-поміж усіх доступних препаратів клопідогрель обрали 94,4% у дослідженні PIONEER AF-PCI, 92,6% – AUGUSTUS, 92,4% – ENTRUST-AF PCI і 88% – RE-DUAL PCI. Згідно з субаналізом випробування RE-DUAL PCI, застосування тикагрелору в 12% показало збільшення кількості кровотеч, що було очікуваним, а також ішемічних подій.

Відповідно до сучасних рекомендацій, клопідогрель залишається інгібітором P2Y₁₂ вибору при лікуванні пацієнтів із ГКС та ФП. Незважаючи на те що у рекомендаціях 2019 р. щодо лікування хронічного коронарного синдрому використання тикагрелору та прасугрелу в подвійній терапії з антикоагулянтном дозволене, положення із класом рекомендацій Ів та рівнем доказовості С практично не застосовується.

? Тож якій антитромботичній терапії слід віддавати перевагу – подвійній чи потрійній? Якими є алгоритм призначення та тривалість лікування?

Питання щодо призначення подвійної або потрійної терапії при ГКС/стентуванні та ФП стоїть вже давно. У 2012 р. було завершено дослідження WOEST, за результатами якого подвійне лікування клопідогрелем та антикоагулянтном продемонструвало переваги над потрійним впродовж перших тижнів стосовно зниження ризику кровотечі та надалі протягом місяця – зменшення смертності серед пацієнтів. До 2015 р. за даними вже 15 випробувань було доведено ефективність подвійної терапії без АСК щодо запобігання розвитку кровотеч, а також зниження вірогідності розвитку ішемічних та емболічних подій.

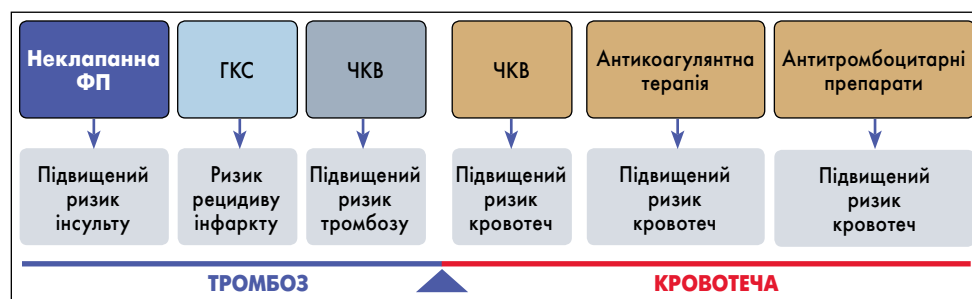
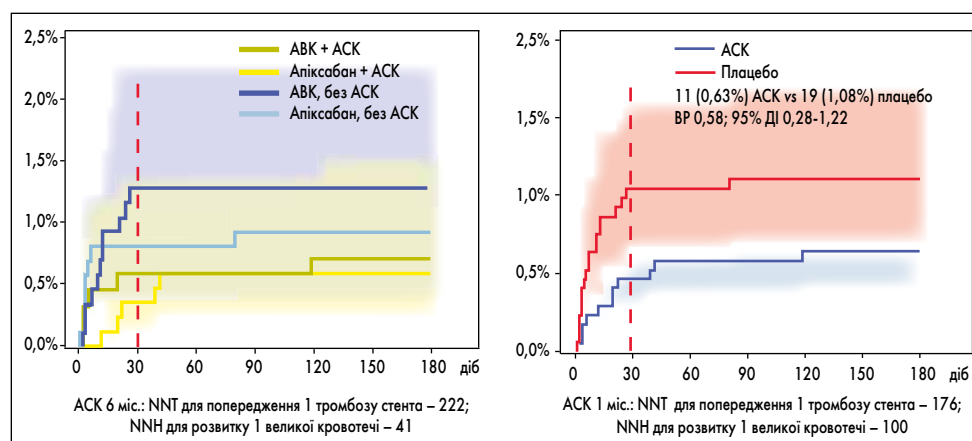


Рис. 1. Проблема балансу між ризиком кровотечі та тромбозу в пацієнтів із ФП, які перенесли ЧКВ
Примітка: Адаптовано за G.Y.H. Lip et al., 2019.



В усіх дослідженнях, де порівнювали ПрОАК та АВК, окрім AUGUSTUS і PIONEER AF-PCI (щоправда в останньому в межах потрійної терапії застосовували малі дози ривароксабану – 2,5 мг двічі на добу), призначали подвійну терапію при комбінації з ПрОАК і потрійну – з АВК. Найоптимальніший дизайн був обраний у випробуванні AUGUSTUS, адже в ньому зіставляли ефективність застосування АВК і ПрОАК, а також окремо в кожній групі – потрійного і подвійного лікування, тобто з/без додавання АСК. Саме в AUGUSTUS було достовірно показано, що комбінована терапія ПрОАК апіксабаном і клопідогрелем без АСК виявилася найбезпечнішою щодо ризику розвитку кровотеч, при цьому ефективність профілактики ішемічних і тромбоемболічних подій лишалася на належному рівні.

Потрійна терапія може бути ефективнішою лише при одному, але досить грізному ускладненні – тромбозі стента. Групу хворих зі значущою вірогідністю тромбозу стента можливо виділити за критеріями високого ризику, що насамперед стосуються самого пацієнта, як-от супутня серцева недостатність, онкопатологія, куріння, тромбоцитоз тощо. Коронарна анатомія також має значення – це ураження біфуркації судини, стовбура лівої коронарної артерії, пошкодження довгого відділу судини і наявність ураження малого діаметра. Крім того, суттєвий вплив можуть чинити сама процедура стентування, поганий кровоток після реканалізації за шкалою прохідності коронарної артерії при ІМ (TIMI <3), неповне розправлення стента, стент малого діаметра та/або довгий стент. З огляду на ризик розвитку тромбозу стента та ймовірність кровотечі у кожного пацієнта, можна приймати рішення щодо доцільності призначення потрійної терапії та її тривалості.

Варто зауважити, що у трьох консенсусних документах Європейського товариства кардіологів (ESC), Північної Америки і Канади тривалість потрійної терапії обмежена перипроцедурним проміжком, що становить від одного до семи днів. Пролонговане застосування потрійного лікування поширюється на перший місяць після ГКС і стентування. Даний часовий період зберігається для пацієнтів із високим ішемічним і низьким геморагічним ризиком.

До того ж таку тривалість визначено відповідно до дослідження AUGUSTUS, в якому показано, що гострий тромбоз стента відбувається протягом першого місяця після ГКС і ЧКВ, далі криві йдуть паралельно, тромбозів немає (рис. 2). ЧКВ було проведено у 3498 пацієнтів, тромбоз стента мав місце у 57 (1,6%), із них 30 (0,87%) випадків – підтверджених або вірогідних упродовж шести місяців спостереження; 80% подій спостерігалося протягом перших 30 днів після стентування.

? Пане Олеже, розкажіть докладніше, яким чином мінімізувати ризики великих/фатальних кровотеч?

Підвищення ризику кровотечі – це неминуча ціна проведеної антикоагулянтної терапії в комбінації з антитромботичною. Про це написав 1996 р. Е.М. Hylek, втім зауваживши, що при застосуванні антикоагулянту має місце одна велика кровотеча, але вдається запобігти розвитку десяти інсультів. Для того щоб мінімізувати вірогідність кровотечі, насамперед потрібно призначити правильні дози препаратів.

Якщо ми говоримо про АВК, необхідно підтримувати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у межах 2,0-3,0, хоча в багатьох рекомендаціях у контексті використання потрійної терапії вказується показник 2,0-2,5. Однак такий проміжок утримати дуже складно, тим паче що це треба робити як мінімум 70% часу. Якщо ми говоримо про ПрОАК, то для кожного препарату існує свій протокол призначення повної або зниженої дози.

Другим важливим фактором ризику кровотеч є стан здоров'я пацієнта, зокрема наявність коморбідної патології шлунково-кишкового тракту, сечокам'яної хвороби, ураження судин головного мозку тощо. Необхідно лікувати супутнє захворювання у повному обсязі. На додаток, доцільне виконання гастропротекції, на момент проведення потрійної терапії – рутинне призначення блокаторів протонної помпи всім пацієнтам. Отже, трьома ключовими чинниками мінімізації ризику кровотеч є правильно підібрана доза препаратів, гастропротекція та належне лікування супутньої патології.

Підготувала **Юлія Паламарчук**