

# Антиагреганти та антикоагулянти в сучасній антитромботическій терапії: лишається сильнейший

4-5 квітня в Києві за ініціативи Асоціації кардіологів України, Асоціації спеціалістів по неотложній кардіології України, Міжнародного товариства по тромбозу та гемостазу та Середземноморської ліги по тромбоемболічним захворюванням відбулася Міжнародна науково-практична конференція «Тромбози та антитромботическа терапія при серцево-судинних захворюваннях». В заході взяли участь провідні європейські експерти в галузі кардіології та відомі українські вчені-кардіологи, в доповідях яких були висвітлені питання антитромботическої терапії при гострому коронарному синдромі (ОКС), тривалій первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних подій, профілактиці та лікування венозної тромбоемболії, системної кардіогенної тромбоемболії та інсульту.

**Професор Raffaele De Caterina** (Університет G. d'Annunzio, Італія) представив доповіді, присвячені сучасним напрямкам антитромботическої та антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ОКС.



— Розробка нових препаратів в області антитромботическої та антикоагулянтної терапії направлена на рішення головної проблеми, волуючої кардіологів з тих пор, як були зроблені перші кроки в тривалій первинній та вторинній профілактиці тромботических подій у пацієнтів високого ризику — збереження оптимального балансу між користю та ризиком при тривалій терапії.

За останнє десятиліття ми отримали ряд нових антитромботических препаратів та антикоагулянтів, котрі були призначені знизити ризик серцево-судинних подій у пацієнтів високого ризику та підвищити безпеку лікування. Чи вдалося досягти наміченої мети? Розглянемо з цієї точки зору сучасні досягнення в області антитромботическої терапії у пацієнтів з ОКС, лікування котрих постійно удосконалюється в зв'язі з високим ризиком серйозних ускладнень як в гострій, так і в віддаленій стадії.

Новітні розробки в цій сфері дають нам можливість впливати на різні патогенетичні ланки процесу агрегації тромбоцитів, тому дуже важливо вибрати оптимальну комбінацію та просту схему лікування, опираючись при цьому на дані доказової медицини.

В рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства по лікуванню гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST та ОКС без підйому сегмента ST застосування дезагрегантів рекомендується як напрямлення подальшої профілактики серцево-судинних подій. Згідно з цими рекомендаціями засобами антитромботическої терапії, застосовуваними у хворих з ОКС, є аспірин, антагоністи рецепторів P2Y12 (клопидогрель та др.) та інгібітори GpIIb/IIIa-рецепторів.

**Аспірин повинен бути призначений всім пацієнтам з ОКС з підйомом та без підйому сегмента ST, у котрих немає прямих протипоказань, в початковій дозі 150-300 мг/сут з наступним прийомом в підтримуючій дозі 100 мг/сут незалежно від вибраної стратегії лікування. Вибір дози аспірина для тривалої профілактики був зроблений на основі результатів багатьох клінічних досліджень, в котрих було показано, що при використанні дози 100 мг/сут не тільки зберігається його ефективність в запобіганні повторних подій, але й забезпечується зменшення ризику кровотечей порівняно з більш високими дозами.**

В рекомендаціях є пряме вказання на використання подвійної антитромботическої терапії (аспірин в комбінації з інгібіторами P2Y12-рецепторів) в гострій стадії ОКС та в подальшому — на протязі 12 міс після розвитку події. Для зменшення ризику шлунково-кишкових кровотечей на фоні подвійної антитромботическої терапії для пацієнтів з кровотеченнями в анамнезі, пептичними видами або при наявності інших фак-

торів ризику (наявність *H. pylori*, вік старше 65 років, застосування антикоагулянтів або стероїдів) рекомендується призначити інгібітори протонної помпи.

З'явлення нових препаратів з групи інгібіторів P2Y12 розширило можливості збільшення ефективності антитромботическої терапії, особливо враховуючи такий недолік клопидогреля, як широкий діапазон відповідей. Однак слід пам'ятати про можливу варіабельність відповідей та при використанні інших інгібіторів P2Y12, обумовленої взаємодією з препаратами супутньої терапії.

Крім того, результати досліджень дозволили знову переконатися в тому, що збільшення антитромботическої ефективності завжди супроводжено з підвищенням ризику кровотечей.

**Важливо сказати про ролі антикоагулянтної терапії в лікуванні пацієнтів з ОКС.** Наряду з застосуванням парентеральних антикоагулянтів в гострій стадії ОКС велике значення в зменшенні ризику тромботических ускладнень, в тому числі тромбозів стентів, має тривала терапія пероральними антикоагулянтами. Вперше цілеспрямовано додали антикоагулянти в схему тривалої профілактики у пацієнтів з ОКС була показана в дослідженні WARIS-II, в котрому були продемонстровані переваги комбінованого застосування антагоніста вітаміну К варфарину та аспірина перед монотерапією аспірином. Однак, незважаючи на доказану ефективність в лікуванні пацієнтів з ОКС, антикоагулянтна терапія в реальній практиці у таких хворих на протязі багатьох років залишалася на дуже низкому рівні в зв'язі з наявністю у варфарину ряду недоліків.

З появою сучасних пероральних антикоагулянтів, таких як ривароксабан, апіксабан, дабігатран, почалося вивчення можливостей, зв'язаних з застосуванням цих препаратів в вторинній профілактиці при ОКС. Метою цих досліджень було знайти оптимальну схему тривалої антитромботическої терапії, що забезпечує більш високу ефективність в запобіганні тромботических ускладнень порівняно з варфарином без збільшення ризику кровотечей. **Успешні результати були отримані тільки в дослідженні ATLAS-TIMI 51 з ривароксабаном. В порівнянні з ривароксабаном два інші нові пероральні антикоагулянти — дабігатран та апіксабан — не досягли первинної мети, викликавши більше кровотечей в порівнянні з контрольними групами.** Апіксабан в дослідженні APP-RAISE-II обумовив збільшення ризику кровотечей порівняно з варфарином при відсутності переваг в запобіганні ішемічних ускладнень, що виключило його з переліку препаратів, що розглядаються як альтернативу варфарину в лікуванні ОКС.

В дослідженні ATLAS-TIMI 51 додання ривароксабану в дозі 2,5 мг 2 рази в день до подвійної антитромботическої терапії аспірином та клопидогрелем у пацієнтів з ОКС забезпечило зменшення ризику основної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт) через 24 міс терапії без підвищення частоти фатальних кровотечей та внутрішньочерепних кровоизлитань. **В групі ривароксабану частота серцево-судинної смерті знизилася на 34%. Ривароксабан в низькій дозі значно зменшує ризик загальної смерті у пацієнтів з ОКС на 32%. Висновки щодо ефективності та безпеки справедливі для всіх підгруп пацієнтів незалежно від наявності факторів ризику для всіх основних підгруп пацієнтів в дослідженні.**

Таким чином, дослідження ATLAS-TIMI 51 відкрило перспективи для подальшого розвитку концепції тривалої антикоагулянтної терапії у хворих з ОКС.

Роль аспірина в первинній та вторинній кардіоваскулярній профілактиці була висвітлена в доповіді професора **Sergio Coccheri** (Болонський університет, Італія).

— Аспірин по-прежнему лишается наиболее исследованным в области профилактики сердечно-сосудистых осложнений среди антитромботических препаратов.



Згідно з оновленими європейськими рекомендаціями по профілактиці серцево-судинних захворювань (2012) високий загальний кардіоваскулярний ризик ( $\geq 2$  великих подій на 100 пацієнтів в рік) може слугувати основою для призначення аспірина в низькій дозі (100 мг/сут) здоровим людям з метою первинної профілактики. Наприклад, пацієнтам з СД 2 типу аспірин може бути призначений як засіб первинної профілактики, якщо ризик становить близько 10% за 10 років та ризик геморагічних ускладнень не підвищений.

**Аспірин лишается лидером во вторичной кардиоваскулярной профилактике у пациентов высокого и очень высокого риска. В трех крупных метаанализах, опубликованных в 1994, 2002 и 2009 гг., показано, что длительный прием аспирина способствует снижению частоты развития повторных кардиоваскулярных событий приблизительно на 30%.** Эти результаты свидетельствуют о том, что аспирин и сегодня занимает важное место в профилактике тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которые относятся к категории очень высокого риска.

В последние годы было несколько попыток пересмотреть отношение к аспирину в рамках первичной профилактики, однако, благодаря новым полученным доказательствам, актуальность аспиринопрофилактики не снижается. Уникальные свойства и эффекты аспірина в настоящее время продолжают изучаться, и результаты ретроспективных анализов многочисленных исследований с его использованием в кардиоваскулярной профилактике демонстрируют перспективы, связанные с другими аспектами применения этого препарата. В частности, большой интерес вызывает отдаленные эффекты тривалої терапії аспірином.

Аналіз даних шести досліджень в області первинної профілактики з використанням низьких доз аспірина показав зменшення рівня захворюваності раком — на 3,13 випадки на 1000 пацієнтів в рік (Rothwell et al., 2012). В 11 дослідженнях, в котрих застосовували аспірин, продемонстровано зменшення смертності від раку, а в усіх дослідженнях — несудинної смертності. При цьому дані ефекти починали проявлятися після 4 років терапії аспірином та підтверджені для 20 років терапії.

На основі отриманих даних зроблено наступні висновки:

- тривала терапія аспірином (більше 4 років) може сприяти зменшенню загальної смертності в основному за рахунок зменшення смертності від раку, в частині від колоректального та інших видів;
- дані ефекти, включаючи зменшення ризику метастазування, зберігаються та прогресують після припинення прийому аспірина;
- після проведення додаткових досліджень представляється можливим розглянути ризик розвитку колоректального раку як додатковий фактор при вирішенні питання про доцільність призначення аспірина як засобу первинної профілактики.

**В ході обговорення доповідей було зроблено висновок про те, що поява нових високоєфективних препаратів не завжди означає, що давно відомі засоби забувають. Так, аспірин, незважаючи на появу нових антиагрегантів, лишається основою тривалої антитромботическої терапії у пацієнтів з ОКС.** В той же час впровадження в клінічну практику сучасних пероральних антикоагулянтів, в частині ривароксабану, дозволяють сподіватися, що в деяких випадках ми зможемо відмовитися від варфарину, тривале застосування котрого дуже складно. Додаткові можливості в зменшенні ризику тромботических ускладнень у пацієнтів з ОКС будуть в повній мірі реалізовані при умові правильного використання сучасних антитромботических препаратів в відповідності з наявними рекомендаціями та дотриманні оптимального балансу між користю та ризиком такої терапії.

Готувала **Наталія Очеретяна**

