

Антитромботична терапія при ІХС: фокус на пацієнтів із високим ризиком та місце антикоагулянтів у постійній профілактиці ускладнень

Проблема коморбідності в кардіології стала однією з основних тем, обговорених на XX Національному конгресі кардіологів, що відбувся у Києві 25-27 вересня 2019 р. На секційному засіданні «Нові тенденції в лікуванні серцево-судинних захворювань. Доказова медицина та рекомендації» сучасні аспекти антитромботичної терапії пацієнтів високого ризику з ішемічною хворобою серця (ІХС) висвітлив завідувач відділення атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Михайло Іларіонович Лутай.

Лектор зазначив, що в оновлених настановах Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) відтепер замість терміну «стабільне захворювання коронарних артерій» (stable CAD) використовується поняття «хронічні коронарні синдроми» (ХКС, chronic coronary syndromes, CCS) (Knuuti et al., 2019). Таким чином європейські експерти підкреслюють постійно прогресуючий характер атеросклеротичного ураження. Хоча хвороба може мати видимий тривалий стабільний перебіг, у будь-який час через розрив або ерозію атеросклеротичної бляшки існує ризик судинної катастрофи для пацієнта. Отже, захворювання є хронічним, динамічним і дуже серйозним, навіть в очевидно клінічно «мовчазні» періоди.

Також запропоновано виділяти шість клінічних сценаріїв, тоді як визначення нозологічних форм за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) залишаються незмінними. Зокрема, в оновлених настановах виділені наступні категорії хворих:

- пацієнти з підозрою на хронічний коронарний синдром (ХКС) і «стабільними» ангінальними симптомами та/або задишкою (за МКХ-11 — неуточнені ІХС [BA6Z] та стабільна стенокардія [BA40.1]);
- особи з новим епізодом серцевої недостатності (СН) або дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) і підозрою на хворобу коронарних артерій (ХКА) (за МКХ-11 — ішемічна кардіоміопатія [BA51] та інші уточнені [BA8Y] і неуточнені ХКА [BA8Z]);
- безсимптомні та симптомні пацієнти зі стабільними симптомами впродовж менш ніж один рік після ГКС або з нещодавньою реваскуляризацією (за МКХ-11 — інша стенокардія, уточнена [BA40.1Y] і неуточнена [BA40.Z]);
- безсимптомні та симптомні хворі >1 року після первинної діагностики або реваскуляризації (за МКХ-11 — старий інфаркт міокарда [BA50] та хронічна ІХС, неуточнена [BA5Z]);
- особи зі стенокардією та підозрою на вазоспастичний мікросудинний захворювання (за МКХ-11 — коронарна вазоспастична хвороба [BA85] та мікросудинна ХКА [BA86] відповідно);
- безсимптомні пацієнти, в яких виявлено ХКА при скринінгу (за МКХ-11 — коронарний атеросклероз, неуточнений [BA80.Z]).

При цьому слід звернути увагу, що серед вищенаведених шести визначень є три формулювання «з підозрою», що означає невстановлений діагноз. Отже, перед фахівцями постали питання щодо термінології, над якими потрібно розмірковувати.

Вочевидь, проблема коморбідності є вельми актуальною в контексті ведення пацієнтів з ІХС. Супутні захворювання, як-то цукровий діабет (ЦД), що трапляється у 28% хворих, порушення функції нирок — у 41%, ХСН — у 51%, захворювання периферичних артерій (ЗПА) — у 10-15%, потенціюють імовірність серцево-судинних (СС) ускладнень в осіб високого ризику, зокрема за перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), на додаток до наявного базового високого ризику (Ozcan et al., 2018). При цьому вірогідність атеротромботичних подій у пацієнтів з ІХС та коморбідностями існує навіть незважаючи на оптимізовану антитромбоцитарну терапію та становить близько 4-5% на рік (Bhatt et al., 2006; Hiatt et al., 2017).

Доповідач зробив короткий огляд клінічних випробувань антитромбоцитарних препаратів, ефективність яких аналізували у пацієнтів з ІХС. Зокрема, він зупинився на багатоцентровому дослідженні CAPRIE, де вивчали клінічну ефективність клопидогрелю у вигляді монотерапії у хворих на хронічну ІХС (Creager, 1998). Загалом було включено 19 185 осіб із клінічними проявами атеросклерозу, як-от ІМ, ішемічний інсульт, ураження периферичних артерій. Пацієнти отримували 75 мг/добу клопидогрелю або 325 мг/добу ацетилсалicyлової кислоти (АСК) протягом 1-3 років. Клопидогрель приводив до невеликого, але достовірного зниження

частоти нових ішемічних ускладнень (ІМ, ішемічного інсульту, смерті з СС-причин). Проте, незважаючи на отримані результати, через вартість клопидогрелю терапією першої лінії у рекомендаціях залишається АСК, а клопидогрель розглядається у разі непереносимості АСК (ESC, 2019).

У проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні CHARISMA, що було проведене на базі 768 центрів у 32 країнах, вивчали ефективність та безпеку терапії клопидогрелем (75 мг/добу) + АСК (75-162 мг/добу) порівняно з використанням АСК + плацебо для запобігання СС-подій. За даними субаналізу в пацієнтів високого ризику, комбінація клопидогрелю та АСК виявилася ефективнішою (Bhatt et al., 2006). Лектор зауважив, що хворим, яким було проведене стентування, призначають подвійну антитромботичну терапію АСК та клопидогрелем, яку, за умови її нормальної переносимості, можна застосовувати протягом 2-3 років (ESC, 2019).

Окрім того, було розглянуто результати дослідження PEGASUS-TIMI 54. Згідно з його результатами, додавання тікагрелору до стандартної терапії АСК у пацієнтів із перенесеним приблизно два роки тому ІМ приводило до зниження на 15% розвитку повторного ІМ, інсульту чи СС-смерті (первинна кінцева точка) порівняно з тими, що отримували АСК (період спостереження становив у середньому 33 місяці) (Bonaca et al., 2017).

Проте найбільший інтерес у межах висвітлюваної теми представляють результати дослідження COMPASS. Воно було присвячене вивченню вазопротекторної дози ривароксабану в популяції хворих на ІХС із різними супутніми патологіями: 69% пацієнтів мали перенесений інфаркт, 62% — ураження декількох коронарних судин, 37% — ЦД, 23% — СН, 22% — порушення функції нирок, 20% — ЗПА (Connolly et al., 2018). Загалом було залучено 27 395 пацієнтів з ІХС/ЗПА на базі 602 дослідницьких центрів у 33 країнах світу (Україна також брала участь). Середній період спостереження становив 23 місяці на момент дострокового завершення дослідження через очевидну значну перевагу в ефективності комбінації вазопротекторної дози ривароксабану 2,5 мг два рази на добу із АСК по 100 мг/добу над монотерапією АСК.

Ривароксабан у комбінації з АСК достовірно знижував частоту розвитку СС-подій (на 26%) у пацієнтів з ІХС. Окрім того, спостерігалось достовірне зниження ризику смерті від будь-якої причини на 23%.

Перевага в ефективності використання зазначеної комбінації була однорідною в усіх підгрупах осіб з ІХС. Слід відзначити й те, що всі пацієнти у дослідженні отримували сучасну ліпідознижувальну та гіпотензивну терапію. Отже, досягнуті зниження ризиків несприятливих подій при застосуванні ривароксабану з АСК додаються до користі контролю інших факторів прогресування атеросклерозу. Зазначене лікування показане насамперед пацієнтам з ІХС найвищого ризику (із ЦД, СН, ХХН, ЗПА). Вони отримують найбільшу користь від сумісної терапії ривароксабаном та АСК впродовж ≥12 місяців, оскільки ризики серйозних СС-подій продовжують зменшуватися, тоді як ймовірність розвитку кровотеч залишається низькою (Eikelboom et al., 2017; Branch et al., 2018).

Ці результати знайшли відображення у нових настановах ESC, де наголошується, що у пацієнтів із високим ризиком ішемічних подій та без значної вірогідності кровотечі для тривалої профілактики слід розглядати додавання другого антитромботичного препарату до АСК (клас ІІа, рівень доказовості А). Також таку терапевтичну тактику можна розглядати у хворих, що мають принаймні помірно підвищений ризик ішемічних подій (клас ІІb, рівень доказовості А).

Пацієнт високого ішемічного ризику — це той, що має дифузне багатосудинне ураження коронарних артерій та хоча б один із наступних факторів ризику: ЦД, що потребує



М.І. Лутай

медикаментозної терапії; рецидив ІМ; ЗПА; ХХН із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) 15-59 мл/хв/м². У пацієнта помірного ризику наявний принаймні один із наступних факторів: багатосудинне/дифузне ураження коронарних артерій; ЦД, що потребує фармакологічного лікування; ЗПА; СН; ХХН із рШКФ 15-59 мл/хв/м² (клас ІІb, рівень доказовості А) (Knuuti et al., 2019).

Рекомендації для коморбідних пацієнтів з ІХС підтверджують також оновлені європейські настанови ESC щодо лікування та профілактики СС-захворювань у пацієнтів із ЦД, розроблені у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) (ESC/EASD, 2019). Зокрема, в осіб із хронічним або гострим коронарним синдромом без високого ризику кровотеч для тривалої вторинної профілактики до АСК слід додавати другий антитромботичний препарат (клас ІІа, рівень доказовості А). При цьому високий ризик кровотечі визначають як наявність внутрішньочерепного крововиливу або ішемічного інсульту (до одного місяця), нещодавньої шлунково-кишкової кровотечі чи анемії через можливу втрату крові внаслідок такої кровотечі, інших шлунково-кишкових захворювань, пов'язаних із підвищеним ризиком кровотечі, печінкової недостатності, геморагічного діатезу або коагулопатії, а також за старечого віку або ниркової недостатності, що потребує діалізу.

Окремо в нових настановах підкреслюється користь застосування комбінації ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу та АСК по 100 мг/добу в пацієнтів із ЦД та симптомним захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок. У них також слід розглянути застосування зазначеної комбінації, якщо немає високого ризику кровотечі (клас ІІа, рівень доказовості В) (Cosentino et al., 2019).

Також Михайло Іларіонович зупинився на результатах консенсусу експертів щодо вдосконалення антитромботичної терапії у пацієнтів із хронічною ІХС та/або атеросклерозом периферичних артерій і високим залишковим ризиком ішемічних подій. Так, комбінацію 2,5 мг двічі на добу ривароксабану та 100 мг/добу АСК доцільно призначати для зменшення ймовірності атеротромботичних подій та загальної летальності всім категоріям пацієнтів із хронічною ІХС високого ризику (Коваленко В.М., Лутай М.І. та співавт., 2019). Також зазначене лікування варто розглянути у хворих із помірним СС-ризиком.

Таким чином, комбінація ривароксабану та АСК — єдиний підхід у лікуванні ІХС та/або ЗПА із застосуванням антикоагулянту та антитромбоцитарного засобу з доведеним значним зниженням ризику смерті від будь-якої причини. Її використання сприяє зменшенню вірогідності СС-подій (на 26%) та загальної летальності (на 23%) порівняно з монотерапією АСК у популяції пацієнтів з ІХС (Connolly et al., 2018; Knuuti et al., 2019). Це суттєва зміна підходу до терапії ІХС, що посіла важливе місце в оновлених настановах ESC. Впровадження такої комбінованої терапії в щоденну практику дозволить не лише попередити більше СС-подій, але й зберегти багато життів пацієнтів з ІХС.

Підготувала **Олександра Демецька**