

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

EFFICACY OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME

D. Bukhsaev
Yu. Selezneva
S. Khlyamov
A. Vanin
V. Lashin

Summary. The purpose of this study is to study the effectiveness of antithrombotic therapy in the treatment of acute coronary syndrome. A systematic literature review and content analysis was performed. Articles published in international bibliographic and abstract databases were used as materials. It was found that antithrombotic therapy is an essential element in the treatment of acute coronary syndrome. Optimal antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome, and who do not have indications for long-term use of increased therapeutic doses of anticoagulants is the complex "acetylsalicylic acid + vitamin K antagonist" or monotherapy with a vitamin K antagonist. Warfarin.

Keywords: acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid, vitamin K antagonist, monotherapy.

Бухсаев Давуд Мирземетович

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Davud4646@yandex.ru

Селезнева Юлия Игоревна

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Sui1019981998@mail.ru

Хлямов Станислав Валерьевич

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
xavjelinell@yandex.ru

Ванин Александр Дмитриевич

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
vanin.sasha-2013@yandex.ru

Лашин Василий Александрович

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация. Целью данного исследования является изучение эффективности антитромботической терапии в лечении острого коронарного синдрома. Был выполнен систематический литературный обзор и контент-анализ. В качестве материалов использовались статьи, опубликованные в международных библиографических и реферативных базах данных. Было выявлено, что антитромботическая терапия является обязательным элементом лечения острого коронарного синдрома. Оптимальная антитромботическая терапия пациентов, перенесших острый коронарный синдром, и не имеющих показаний к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов заключается в комплексе «ацетилсалициловая кислота + антагонист витамина К» или монотерапии антагонистом витамина К. Оптимальная антитромботическая терапия пациентов, перенесших острый коронарный синдром, имеющих показания к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов — это прием Варфарина.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, ацетилсалициловая кислота, антагонист витамина К, монотерапия.

Введение

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) является актуальным вопросом современной кардиологии. При этом сегодня вопрос оптимальной, наиболее эффективной антитромботической терапии для пациентов данной группы остается открытым.

Имеющиеся исследования говорят о том, что даже при условии своевременного качественного лечения ОКС, высок риск неблагоприятного исхода [1, 2]. Выявлено, что у пациентов, которые перенесли ОКС в течение длительного времени сохраняется повышенный риск повторного развития ОКС. Ретроспективное исследование, проведенное исследователями из Швеции, продемонстрировало, что после ОКС в течение 1 года после выписки у пациентов в 18.3% случаев регистрировались случаи инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [1]. Всего в исследовании было проанализировано 97 255 случаев.

Анализ электронной базы данных пациентов Великобритании CALIBER выявил, что после ОКС в течение 3 лет после выписки у пациентов в 17.8% случаев регистрировались случаи инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [2].

Ретроспективное исследование, направленное на анализ электронных баз данных пациентов Швеции, Великобритании, Франции и США (всего 140880 случаев), продемонстрировало, что среди пациентов, которые после ОКС в течение первого года после выписки не страдали от повторных случаев ОКС или его осложнений, в последующие 3 года скорректированное количество смертельных случаев варьируется от 16.8% до 21.4%. Из этого следует вывод, что после ОКС в течение первого года неблагоприятные события происходят не часто, однако в течение последующих 3 лет частота представляется существенной.

Это обуславливает необходимость и важность вторичной профилактики, при этом особую важность беретает применение препаратов, направленных на препятствование образованию тромбов. Важно учитывать, что атеросклероз, который является основным источником осложнений тромботического характера, относится к генерализованным заболеваниям. Как следствие, если в одном сосудистом бассейне обнаруживаются клинические проявления поражения, то и в другом сосудистом бассейне вероятность тромбоза увеличена [3].

Таким образом, пациенты, которые перенесли ОКС нуждаются во вторичной профилактике осложнений ОКС, а также в своевременном предупреждении неблагоприятных

исходов, обусловленных развитием атеросклероза. Имеющиеся данные говорят, что для решения поставленных задач целесообразна антитромботическая терапия.

Целью данного исследования является изучение эффективности антитромботической терапии в лечении острого коронарного синдрома.

Материалы и методы. Теоретико-методологической базой исследования являются системный и социально-информациологический подходы, гипотетико-дедуктивный метод. Был выполнен систематический литературный обзор и контент-анализ. В качестве материалов использовались статьи, опубликованные в международных библиографических и реферативных базах данных.

Результаты

Проведенный систематический литературный обзор показал, что ОКС является маркером повышенного уровня риска осложнений атеросклероза тромботического характера. При этом антитромботическая терапия представляет собой средство для борьбы с образованием тромбов посредством разрыва атеросклеротических бляшек по ходу коронарного русла. Из этого вытекает, что вторичная профилактика после ОКС должна быть направлена на профилактику тромбоза и тромботических осложнений на протяжении всего коронарного русла. Такой вывод был получен при изучении причин повторных случаев ОКС в рамках проспективного исследования 698 случаев пациентов, перенесших коронарное стентирование [3]. За 3 года среди данных пациентов случаи инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти составили 20.5%, из них 51% случаев были обусловлены стенозами тех же сегментов коронарного русла, что и возникновение первоначального ОКС, в 49% случаев ухудшения и осложнения были обусловлены поражениями других сегментов коронарного русла.

На основании анализа литературных источников можно говорить о том, что в течение первого года после ОКС необходимо применять усиленную антитромботическую терапию, при этом для пациентов с наиболее высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений антитромботическая терапия должна проводиться дольше [4, 5, 6].

Перечисленное обуславливает актуальность выбора препаратов для реализации антитромботической терапии. Имеющиеся исследования говорят о том, что выбор обусловлен показаниями к длительному приему повышенных лечебных доз антикоагулянтов, тактики ведения пациента и уровнем риска кровотечений.

Антитромботическая терапия пациентов, перенесших ОКС и не имеющих показаний к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов.

Чаще всего в данном случае назначается двойная антитромботическая терапия: «ацетилсалициловая кислота + блокатор рецептора P2Y₁₂ (тикагрелор или клопидогрел)». Выявлено, что комплекс «ацетилсалициловая кислота + тикагрелор» эффективнее, так как дополнительно сокращают риск инсульта инфаркта, сосудистой смерти, тромбоза стента, летального исхода [7]. Однако важно учитывать, что данный комплекс может использоваться только для пациентов, перенесших ОКС без стойкого подъема сегментов ST на электрокардиограмме с высоким и умеренным риском неблагоприятного исхода. Также важно учитывать, что тикагрелор повышает частоту крупных кровотечений, не обусловленных хирургическим вмешательством, коронарным шунтированием, а также имеет спектр побочных эффектов, что зачастую ведет к отказу от приема комплекса «ацетилсалициловая кислота + тикагрелор».

Таким образом, при антитромботической терапии пациентов, перенесших ОКС и не имеющих показаний к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов, наиболее целесообразен комплекс «ацетилсалициловая кислота + клопидогрел».

Альтернативным комплексом для данной группы пациентов является сочетание «ацетилсалициловая кислота + клопидогрел + низкая доза антикоагулянта ривароксабана (не более 2.5 мг дважды в сутки) [8]. Данный комплекс сокращает риск инсульта инфаркта, сосудистой смерти, тромбоза стента, летального исхода, но сохраняется опасность кровотечений. Поэтому тройной комплекс наиболее целесообразен для пациентов, которые перенесли ОКС и не имеют повышенный риск геморрагических осложнений.

Если у пациента непереносимость ацетилсалициловой кислоты, при этом нет возможности приема блокаторов P2Y₁₂, для антитромботической терапии пациентов, перенесших ОКС и не имеющих показаний к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов, наиболее целесообразно использовать антагонисты витамина К:

- ◆ «ацетилсалициловая кислота + антагонист витамина К» (если МНО находится в интервале от 2.0 до 2.5).
- ◆ монотерапия антагонистом витамина К (если МНО находится в интервале от 2.5 до 3.5).

Необходимо отметить, что для пациентов, у которых отмечается повышенный риск кровотечений или наблюдаются кровотечения из-за усиленного антитром-

ботического лечения или планируется операция с повышенным геморрагическим риском, целесообразнее использовать монотерапию, которая может реализовываться следующими препаратами:

- ◆ ацетилсалициловая кислота;
- ◆ клопидогрел;
- ◆ антагонистом витамина К (МНО в интервале от 2.0 до 3.0) [9, 10].

Антитромботическая терапия пациентов, перенесших ОКС, имеющих показания к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов.

В данную категорию пациентов относятся больные, которые соответствуют одному или нескольким критериям:

- ◆ имеют механические протезы сердечных клапанов;
- ◆ страдают фибрилляцией предсердий;
- ◆ недавно в анамнезе имеют тромбоз глубоких вен;
- ◆ недавно в анамнезе имеют тромбоз эмболию легочных артерий;
- ◆ недавно в анамнезе имеют тромбы в левом желудочке.

Если для данных групп пациентов не проводилось коронарное стентирование, наиболее целесообразным для антитромботической терапии являются комплекс «ацетилсалициловая кислота + антагонист витамина К (если МНО находится в интервале от 2.0 до 2.5)» или монотерапия антагонистом витамина К (если МНО находится в интервале от 2.5 до 3.5). Имеющиеся данные литературных источников говорят о том, что такая терапия имеет ту же высокую эффективность, что и комплекс «ацетилсалициловая кислота + клопидогрел» [12].

Но если МНО необходимо поддерживать в более высоком интервале, предпочтительным препаратом для антитромботической терапии является прием Варфарина.

Альтернативой является комплекс «ацетилсалициловая кислота + клопидогрел + антикоагулянт пероральный». Однако из-за повышенного риска развития кровотечений данный комплекс не всегда оправдан. Показанием для него является применения в течение короткого времени для пациентов, у которых максимальный риск ишемических осложнений [4].

Имеющиеся исследования также позволяют предположить, что антитромботическая терапия пациентов, перенесших ОКС, имеющих показания к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов, должна выполняться в двух направлениях:

- ◆ Прием комплекса «ацетилсалициловая кислота + блокатор P2Y₁₂» для профилактики тромбоза;
- ◆ Прием повышенных доз антикоагулянтов для профилактики и лечения осложнений тромбоэмболической природы.

При этом важно отметить, что анализ литературных источников демонстрирует возможность отказа от тройной антитромботической терапии с применением ацетилсалициловой кислоты в сторону комплекса «Варфарин + клопидогрел» [12, 13]. Данный комплект ведет к сокращению риска тромбоза и признан более безопасным для пациентов с высоким риском развития кровотечений. Из этого вытекает, что замена тройной антитромботической терапии комплексом «Варфарин + клопидогрел» эффективна для пациентов, подверженных ишемическим осложнениям и имеющих повышенный уровень риска развития кровотечений.

Появление антиагрегантов перорального типа прямого действия стало большим шагом и достижением антитромботической терапии после ОКС. К препаратам данного типа относится ривароксабан, апиксабан и другие. На данный момент распространенной является позиция, согласно которой для пациентов, страдающих от неклапанной фибрилляции предсердий, целесообразно антитромботическую терапию после ОКС (как двойную, так и тройную) проводить посредством антиагрегантов перорального типа прямого действия, заменяя ими антагонисты витамина К [14, 15].

При назначении пероральных антикоагулянтов прямого действия важно обратить внимание, что на данный момент нет исчерпывающих данных относительно дозировки данных препаратов. Ряд исследователей считает, что необходимо назначать установленные стандартные дозы, как при лечении неклапанной фибрилляции предсердий. Другая группа исследователей придерживается мнения, что оптимальной является минимальная дозировка:

- ◆ для ривароксабана — 15 мг по 1 р/сутки;
- ◆ для дабигатрана — 110 мг 2 р/сутки;
- ◆ для апиксабана — 2.5 2 р/сутки.

Уменьшение дозы рассматриваемых препаратов наиболее целесообразно для пациентов, страдающих

нарушениями работы почек, что ведет к выраженному аккумулярованию препарата в крови. Если же говорить о пациентах, почки которых функционируют нормально, на данный момент нет данных экспериментальных исследований, которые позволили бы говорить об изученности приема ривароксабана и апиксабана. Таким образом, сегодня можно говорить только о достоверности приема дабигатрана в уменьшенной дозировке.

Важно учитывать, что антиагреганты перорального типа прямого действия нельзя назначать для пациентов, у которых отмечается сниженный клиренс креатинина, имеются механические протезы сердечных клапанов или отмечается фибрилляция предсердий на фоне стенозов.

На основании вышесказанного, можно сделать вывод о том, что для пациентов, которые нуждаются в длительном приеме повышенных доз антикоагулянтов в течение года после ОКС, оптимальным средством антитромботической терапии является прием Варфарин. При этом антиагреганты перорального типа прямого действия рекомендуются в ситуациях, когда нет возможности наладить прием антагониста витамина К.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что антитромботическая терапия является обязательным элементом лечения острого коронарного синдрома, что объясняется необходимостью вторичной профилактики осложнений ОКС и потребностью в своевременном предупреждении неблагоприятных исходов, обусловленных развитием атеросклероза.

Было выявлено, что оптимальная антитромботическая терапия пациентов, перенесших ОКС и не имеющих показаний к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов — это комплекс «ацетилсалициловая кислота + антагонист витамина К» (если МНО находится в интервале от 2.0 до 2.5) или монотерапия антагонистом витамина К. А оптимальная антитромботическая терапия пациентов, перенесших ОКС, имеющих показания к длительному приему повышенных терапевтических доз антикоагулянтов — это прием Варфарина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jernberg T., Hjelm H., Hasvold P. et al. Continued high CVD risk in myocardial infarction survivors: comparison of risk first and second year after MI — results from a Swedish nationwide study. *Eur Heart J*, 2014, 35(suppl. 1): 363.
2. Rapsomaniki E., Stogiannis D., Emmas C et al, on behalf of PEGASUS-TIMI-54. Health outcomes in patients with stable coronary artery disease following myocardial infarction; construction of a PEGASUS-TIMI-54 like population in UK linked electronic health records. *Eur Heart J*, 2014, 35(suppl. 1): 363.
3. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al, PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226–235.

4. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 130: e344–e426.
5. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2013, 61: 485–510.
6. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M. et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *JACC*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.485>.
7. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045–1057.
8. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al, ATLAS ACS2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9–19.
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016.
10. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541–2619.
11. Явелов И.С. Применение пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике острого коронарного синдрома: что известно к середине 2013 года. *Трудный пациент*, 2013, 11(7): 22–31.
12. Явелов И.С. Анти тромботическая терапия после острого коронарного синдрома: что мы знаем о возможностях индивидуализации // *Атеротромбоз*. 2016. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antitromboticheskaya-terapiya-posle-ostrogo-koronarnogo-sindroma-cto-my-znaem-o-vozmozhnostyah-individualizatsii> (дата обращения: 07.04.2022).
13. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B. et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC*, 2013, 62: 981–989.
14. Lip G.Y.H., Windecker S., Huber K. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu298>.
15. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anti-coagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015, 17: 1467–1507.

© Бухсаев Давуд Мирземетович (Davud4646@yandex.ru), Селезнева Юлия Игоревна (Sui1019981998@mail.ru),
Хлямов Станислав Валерьевич (havjelinell@yandex.ru), Ванин Александр Дмитриевич (vanin.sasha-2013@yandex.ru),
Лашин Василий Александрович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»