

# АНТИТРОМБОЗНО ЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ



проф. д-р **Нина  
Гочева**

УМБАЛ „Софиямед“,  
гр. София

**П**атобиологията на острите коронарни синдроми (ОКС) се характеризира с разрушава-не на коронарна атеросклеротична плака по пътя на фисуризиране, ерозия или руптура, което води до агрегация, активация и адхезия на тромбоцитите и до настъпване на коагулация/тромбоза чрез промяна в активността на IIb/IIIa рецепторите. На мястото на тези процеси се наблюдава реакция на коронарния съд с прояви на спазъм. Клиничният спектър на настъпваща миокардна исхемия/некроза зависи от степента на оклузия на съответната коронарна артерия. ОКС се категоризира основно на базата на електрокардиографските промени, оформяйки два основни лечебни варианта: за пациенти със СТ-елевация и за пациенти без персистираща елевация на СТ-сегмент. Началната рискова стратификация на пациентите чрез промените в електрокардиограмата (ЕКГ) дефинира лечебните решения, както и важните стъпки към формулиране на следболничната прогноза и необходимите лечебни препоръки за превенция на нови усложнения.

Лечението с антитромбозни медикаменти след ОКС остава дискутабилно, което се отразява в непрекъснато променящите се ръ-

**АНТИТРОМБОЗНАТА ТЕРАПИЯ Е КЛЮЧОВА ВЪВ ФАРМАКОЛОГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ (ОКС)**, тъй като се свързва със значима редукция на исхемичните събития въпреки изразения повишен риск от кървене, особено при по-възрастни пациенти. В контекста на това и съобразно настоящите ръководства е необходимо очертаване на разумна оценка на исхемичния и хеморагичен риск. ОКС е комплексен клиничен сценарий, в хода на който е изключително важно да се оцени и обмисли внимателно ролята и прогностичното влияние на коморбидностите. Фармакологичният отговор, клиничната ефикасност и лекарствените взаимодействия са много важни фактори в клиничната практика, оценявани в голям брой клинични проучвания. Изключително важно е да се познава патобиологията на ОКС, която се характеризира от разкъсване на коронарна атеросклеротична плака чрез фисуризиране, ерозия и руптура. Това е тригерът за инициране на процеси на адхезия, агрегация и активация на тромбоцитите и на коагулационните вериги, които водят до клиничните изяви на исхемия/инфаркт в зависимост от степента на обструкция на коронарния съд. Пациентите и лекуващите лекари трябва да съобразяват решенията си според очакваната антитромбозна, респективно исхемична полза от приложението на антитромбоцитни медикаменти и антикоагуланти срещу възможността за възникване на кръвоизливи. Персонализираните лечебни решения изискват интеграция на исхемичните процеси и кървенето, съобразно изявата на различни клинични променливи.

ководства, отговарящи на данните от множество клинични проучвания, които тестват нови антитромбозни лечебни стратегии или преосмислят старите резултати. Лекарите

трябва да вземат решения, съобразно които да балансират ползата от антитромбозната терапия и антиисхемичния резултат срещу риска от кървене, включително тежко

проявления и животозастрашаващ кръвоизлив. В момента препоръките се променят агресивно, базирайки се върху множество нови клинични данни, включващи демографската характеристика на пациентите, резултатите от проведените изследвания на нови варианти антитромбозна терапия и навлизането на новите модели стентове, лабораторни данни, данни от образните изследвания.

Известно е, че в САЩ и Европейския съюз се хоспитализират ежегодно над 800 000 пациенти с ОКС. В България след 2015 г. се наблюдава леко понижение на броя пациенти с ОКС със СТ-елевация за сметка на тези с ОКС без СТ-сегмент елевация, като трябва да се има предвид, че тези данни са до голяма степен спекулативни. Пациентите, които се хоспитализират за ОКС, са по-често възрастни (над 65-годишна възраст) и с по-голям брой коморбидности. По-възрастните (над 85 години), жените или по-млади (под 40 години) пациенти често са недооценявани по отношение на риска от сърдечно-съдови усложнения. Важно е да се отбележи, че големите клинични проучвания, които са базата за генериране на препоръките към клиничната практика, обичайно не включват високорисковите и клинично тежки пациенти. Водещите изследователи призовават за създаване на регистри и други видове наблюдационни изследвания с оглед обогатяване на съществуващите клинични данни за по-точно отразяване на познанията от клиничната практика.

Оптималното начално лечение на пациентите с ОКС е изключително важно за късната прогноза и включва ранна бърза адекватна диагноза, рискова оценка и стратификация,

неотложно лечение на исхемичната симптоматика и включване на антиромбозна терапия с антиромбоцитни агенти и антикоагуланти, триаж, базиран върху времето за осъществяване на инвазивни стратегии. Най-общо базираните върху екстензивни клинични проучвания използвани скали са насочени към благоприятстване на интензивния подход за редуция на тромботични усложнения с агресивното прилагане на антиромбоцитни и антикоагулантни терапии възможно най-рано в острата фаза на ОКС. Разбира се, за най-високорисковите пациенти се препоръчва съчетание на антиромбозно лечение заедно с осъществяване на инвазивна техника (ACC/ANA/European Society of Cardiology). След преодоляване на острата фаза, хроничното лечение на ОКС изисква персонализиран подход за прилагане на антиромбозна терапия, балансирана с риска от възникване на кръвене.

Препоръките масово предвиждат лечение с двойна антиромбоцитна терапия (ДАТ) веднага след острата фаза на заболяването. Класическата комбинация се състои от P2Y12 рецепторен инхибитор (клопидогрел, празугрел и тикагрелор) и АСА (АСА – ацетилсалицилова киселина) като база за провеждане на антиромбозно лечение. Много са клиничните изследвания, които показват, че тази комбинация понижава риска от рекурентни исхемични усложнения, включително тромбоза на поставения стент, по хода на целия спектър клинични прояви на ОКС. Напомня се непрекъснато обаче, че трябва да се държи сметка за повишения риск от кръвене.

Както е известно първите проучвания стартират с прилагане на

клопидогрел. CURE trial (2002 г.) е първото изследване за оценка на ползата от съвместната терапия на клопидогрел и АСА при пациенти след ОКС. Въпреки че клопидогрел остава и в момента най-широко използваният антиромбоцитен медикамент (P2Y12 инхибитор) в клиничната практика (САЩ и Европа), други изследвания със следващата генерация P2Y12 инхибитори (тикагрелор и празугрел) показват също добри резултати от приложението им при пациенти след ОКС. Някои проучвания с пряко сравнение на клопидогрел и новата генерация P2Y12 рецепторни инхибитори представят данни, според които тикагрелор и празугрел могат да проявяват по-изразена клинична ефикасност при определени условия в сравнение с клопидогрел. Тикагрелор и празугрел имат по-бърз начален отговор, ефектът е по-предвидим и реализират по-подчертана тромбоцитна инхибиция, едновременно с по-малко изразени drug-drug взаимодействия. Генетичният полиморфизъм, който води до загуба на функция на изоензим CYP2C19 би могъл да допринесе за прояви на по-висока тромбоцитна реактивност, което от своя страна се изяснява с прояви на "резистентност" към клопидогрел и в по-малка степен към тикагрелор. В резултат на тази резистентност може да се наблюдава по-висока честота на големи сърдечно-съдови и съдово-мозъчни усложнения (MACE). Въпреки това в момента не се препоръчват рутинни генетични изследвания или неиндицирани тествания на тромбоцитната функция поради липса на категорични данни за поддържане промените в клиничния изход.

Известно е също, че рискът от тромботични или кръвоизливни ус-

ложнения е по-висок при пациенти от по-късна възрастна група с ОКС в сравнение с по-млади. Този факт поставя предизвикателства относно времето на стартиране на антитромбозно лечение. Освен това фармакологичният отговор, клиничната ефикасност и медикаментозните взаимодействия могат да бъдат силно променени от различни състояния (например хемостатични промени), свързани с възрастта биологични изменения (понижена ефективност на фибринолизата, увеличено време на съсирване, ендотелна дисфункция, повишена тромبوцитна реактивност), промени във фармакокинетикута (намалена абсорбция, промени в чернодробния метаболизъм, намалена активност на CYP450, промени в бъбречния клирънс), коморбидности и полипрагматия. Както е известно АСА е необратим инхибитор на тромبوцитната циклооксигеназа-1 с потенциално повишена фармакодинамична чувствителност при по-възрастни пациенти, въпреки че този феномен все още не е напълно доказан. Епидемиологични данни сочат, че все още най-често в клиничната практика при възрастни пациенти се използва клопидогрел, твърде вероятно поради по-ниския риск от кървене в тази популация в сравнение с тикагрелор или празугрел. Все пак е добре да се напомни, че клопидогрел проявява значима вариабилност и честотата на лошия отговор е по-висока между по-възрастните пациенти. От друга страна обаче клопидогрел изглежда е по-разумната алтернатива в сравнение с тикагрелор при възрастни пациенти (над 70 години) с ОКС без СТ-сегмент елевация, съобразени обаче с индивидуалния исхемичен профил и вероятността за поява на кървене, тъй като се свързва с

по-малка честота от кръвоизливи без нарастване на комбинираната крайна точка (смъртност по всяка причина, миокарден инфаркт, инсулт и кървене). Що се касае до лечението с празугрел, установена е по-голяма честота на риска от кървене за пациентите над 75-годишна възраст (TRITON-TIMI 38) на фона на стандартната доза от празугрел 10 mg един път дневно. Този феномен вероятно се дължи на по-високото излагане на пациентите на активни метаболити. Поради това в момента се препоръчва използване на намалена доза празугрел (5 mg един път дневно) при пациенти над 75 години при наличие на съответната индикация, тъй като клиничната полза за тази доза все още не е доказана. Едно проучване ELDERLY ACS-2 trial (2018 г.) е предварително прекратено, поради факта че 5 mg доза не показва по-висока ефикасност в сравнение със стандартната доза клопидогрел – няма разлика по отношение на исхемичните усложнения, но за сметка на това се наблюдава по-голяма честота на кървене. Същевременно проучване с тикагрелор показва, че няма необходимост от съобразяване с възрастта за пациенти, лекувани с тикагрелор, като ползата от неговото приложение е идентична с ползата от клопидогрел за всяка възрастна група. В резултат от изводите на рандомизираните проучвания за възрастни пациенти с ОКС без СТ-елевация се препоръчва изборът на антитромбозния медикамент и неговата доза, както и вторичната профилактика, да бъдат адаптирани към бъбречната функция и да се спазват специфичните противопоказания.

## Антиромбозно лечение след ОКС без СТ-елевация

Ръководствата на ESC (Европейското дружество по кардиология) и АНА/ACC (Американския колеж по кардиология) в момента препоръчват като антиромбозно лечение при пациенти след ОКС без СТ-елевация използване на клопидогрел или тикагрелор. Като клас I е поставена препоръката за постпроцедурно приложение на ДАТ (двойна антиромбоцитна терапия) АСА + клопидогрел до една седмица след острия епизод. ДАТ (перорални антикоагуланти и тикагрелор или празугрел) може да се разглежда като алтернатива на тройно антиромбоцитно лечение (ОАК, АСА и клопидогрел) при пациенти с умерен или висок риск от тромбоза на стента, независимо от вида на използвания стент (клас IIb). Не се препоръчва обаче използването на тикагрелор или празугрел като част от ТАТ. Празугрел се препоръчва главно, когато се планира провеждане на перкутанна ангиопластика (ПКИ) при пациенти с нисък риск от кървене според данните от проучването TRITON-TIMI-38. Проучването PLATO документира по-голяма полза от приложение на тикагрелор спрямо клопидогрел за пациенти с умерен до висок исхемичен риск, независимо от това дали е осъществена ревакуларизация. Препоръките на Европейското дружество по кардиология през 2020 г. за пациенти с ОКС без СТ-сегмент елевация посочват предпочитаността използването на тикагрелор или празугрел като форма на стандартно лечение при всички пациенти с ОКС, като единственото съображение за отказ от тях е наличието на контраиндикации



# НОВИНИ

(клас I, ниво на доказателственост B). ISAR-REACT-5 е друго изследване върху 4 018 пациенти, които се представят с ОКС, рандомизирани към лечение с тикагрелор или празугрел (прилаган веднага при пациенти със СТ-елевация и след оценка на коронарната анатомия). Резултатите показват, че празугрел е с по-висока ефективност в сравнение с клопидогрел, с по-ниска смъртност, миокарден инфаркт или инсулт в продължение на наблюдението от една година и същевременно без прояви на повишен риск от кървене. Това проучване обаче има няколко сериозни недостатъци – то има отворен дизайн, висока честота на прекратяване лечението с тикагрелор и недостатъчен брой включени пациенти. В крайна сметка Европейското гружество по кардиология препоръчва прилагане на празугрел вместо тикагрелор за пациенти с ОКС без СТ-сегмент елевация, при които е проведена ПКИ (клас IIa, ниво на доказателственост B).

## Анти тромбозно лечение след ОКС със СТ-сегмент елевация

За съжаление последните ръководства за лечение на пациенти с ОКС със СТ-елевация са вече относително остарели на фона на новите изследвания през последните години. Според обявения план на Европейското гружество по кардиология би трябвало скоро да се очакват нови препоръки, които да включат наблюдаваните нови тенденции в анти тромбозното лечение.

До момента се приема, че препоръката за провеждане на ДАТ (АСА и

P2Y12 инхибитори – празугрел, тикагрелор или клопидогрел) се препоръчва при практически всички пациенти с ОКС със СТ-сегмент елевация, които са подложени на първична ПКИ. Клопидогрел се препоръчва за един месец при пациенти, реваascularизирани чрез фибринолиза без последваща ПКИ. За пациенти, подложени на фибринолиза и последваща ПКИ, се препоръчва ДАТ за 12 месеца. По-мощните P2Y12 инхибитори (празугрел или тикагрелор) не са достатъчно проучени по отношение на тяхната полза за пациенти след фибринолитично лечение, поради което не е установена и безопасността им.

Все пак за пациентите, които са лекувани с ПКИ след фибринолиза и след период на безопасност (приет като 48 часа) няма биологични основания да се счита, че мощните P2Y12 инхибитори биха добавили риск и не биха проявили по-голяма полза спрямо клопидогрел, както е при първична ПКИ. Въпреки че не са правени специални проучвания за уточняване на оптималната продължителност на ДАТ при пациенти с висок хеморагичен риск, голям брой проучвания показват, че съкращаването продължителността на ДАТ до 6 месеца след интервенцията, в сравнение с 12 или по-дълготрайно 6 месеци лечение, намалява риска от големи хеморагични усложнения, без това да е за сметка на значимо нарастване на исхемичните събития.

Две големи изследвания показват наличие на полза за намаляване честотата на нефаталните исхемични събития при пациенти с продължаваща ДАТ за повече от 12 месеца. Проучването DAPT включва само около 10% пациенти с ОКС със СТ-сегмент елевация и до мо-

## Нов мета-анализ подкрепя добавянето на ОМЕГА-3 за намаляване на агресията

**Х**ората, които редовно ядат риба или приемат добавки с рибено масло, получават омега-3 мастни киселини, които играят критична роля в мозъчната функция. Изследванията отдавна показват, че лошото хранене е рисков фактор за проблеми с поведението.

Неврокриминологът от Ейдриън Рейн от години изучава дали добавянето на омега-3 може да намали агресивното поведение, публикувайки пет рандомизирани контролирани проучвания от различни страни. Рейн открива значителни ефекти и отбелязва, че омега-3 също има ползи за лечение на сърдечни заболявания и хипертония и е евтин и безопасен за употреба. Сега Рейн е открил допълнителни доказателства за ефикасността на добавянето на омега-3 чрез провеждане на мета-анализ на 29 рандомизирани контролирани проучвания. Изследването включва 35 независими проби от 29 проучвания, проведени в 19 независими лаборатории от 1996 до 2024 г. с 3 918 участници. Той изчислява 30% намаляване на агресията – по възраст, пол, диагноза, продължителност на лечението и дозировка.

Този мета-анализ показва, че омега-3 намалява както реактивната агресия, която е поведение в отговор на провокация, така и проактивната агресия, която е планирана.

*"Най-малкото, родителите, които търсят лечение за агресивно дете, трябва да знаят, че в допълнение към всяко друго лечение, което детето им получава, допълнителна порция или две риба всяка седмица също може да помогне"*, казва Ейдриън Рейн, ръководител на проучването.

ментата липсва точна информация и сигурност дали е налице полза от прием на клопидогрел или празугрел с удължено време на приложение от 12 до 30 месеца. Често се цитира проучването PEGASUS-TIMI 54, което проследява приложението на две дози тикагрелор (60 и 90 mg) при пациенти с анамнеза за прекаран ОМИ със СТ-елевация (54%). Резултатите показват намаление на случаите с усложнения за групата пациенти на лечение с 90 mg тикагрелор.

Същевременно обаче не се отбелязва намаление на общата смъртност, съвместима с намалението на нефаталните събития, като тези резултати са сравними за двете групи пациенти с предшестваш ОМИ със/без СТ-елевация. Режимът на лечение с 60 mg тикагрелор (но не и с 90 mg), в комбинация с АСА, понижава значително риска от инсулт в сравнение с монотерапията с АСА. Лечебната схема с тикагрелор обаче води до значимо повишаване на хеморагичния риск. Съгласно получените данни удължаването на ДАТ над 1 година/до 3 години може да се обсъжда при пациенти с висок исхемичен риск и допълнителен рисков фактор за исхемични усложнения, както и такива без висок риск от кръвоизливни усложнения, също и при пациенти, които понасят лечението с ДАТ без проблеми в коагулацията или други причини за кръвене. Очакват се нови данни за по-краткотрайна продължителност на антитромбозното лечение в контекста на нови модели стентове, които биха понижали риска от исхемични/кръвоизливни събития. При пациенти с ОКС със СТ-елевация, но без проведено инвазивно лечение, може да се възприеме продължителност на антитромбозната терапия за 12 месеца, но трябва да се има предвид нивото на хеморагичния риск.

## Продължителност на ДАТ съобразно последни данни

Отбелязва се, че продължителността на ДАТ след ОКС и ПКИ в момента е подвижна нестандартизирана цел. За повечето пациенти прилагането на ДАТ се препоръчва за минимум дванадесет месеца. Изключения се предвиждат за тези пациенти, при които се очертава лечение чрез сърдечна хирургия или провеждане на антикоагулантно лечение във връзка с предсърдно мъждене (ПМ), или се откриват критерии за висок риск от кръвене по други причини (например тромбоцитопения, чернодробно заболяване, бъбречно заболяване). Допуска се, че дневната доза АСА от 75-100 mg е оптимална (Европейско дружество по кардиология) или според препоръките на АНА – оптималните дози са от 81 до 325 mg. В момента протичат няколко проучвания, чиито цели включват последно уточняване на финалната доза АСА при пациенти с коронарна артериална болест в контекста на модерното инвазивно лечение. Альтернативен подход чрез ранно прекратяване на АСА с продължаваща терапия с P2Y12 инхибитор също е предмет на преоценка в няколко изследвания. Например проучването TWILIGHT сравнява ДАТ (АСА плюс тикагрелор) с монотерапия с тикагрелор след тримесечно лечение с ДАТ. Почти половината от участниците в проучването са с ОКС преди осъществяване на ПКИ. Резултатите показват, че след една година липсват епизоди на клинично значимо кръвене, както и липса на повишена честота на исхемични усложнения при пациентите на монотерапия с тикагрелор в сравнение с

пациентите, лекувани с комбинацията тикагрелор плюс АСА.

Ако се предприеме прекратяване на терапията с ДАТ с оглед на предстояща хирургическа интервенция (аорто-коронарен байпас) в контекста на ОКС, препоръката е да се възстанови антитромбоцитното лечение с последваща продължителност от поне 12 месеца. За съжаление, това не винаги се спазва в ежедневната клинична практика. Трябва да е известно също, че пациентите, лекувани с медикаменти, но не инвазивно за ОКС, получават антиисхемична полза от прилагането на ДАТ. Налице са данни, че удължаване на лечението с ДАТ повече от 12 месеца резултира в намаление честотата на исхемични усложнения с идентичен риск от възникване на кръвене. Проучването DAPT, в което се сравняват две рамена с различна продължителност на терапия с ДАТ (30 и 12 месеца след стентирание) показва, че регулирането на усложненията е по-изразено при пациентите с ОКС в сравнение с тези със стабилна коронарна болест. Същевременно изследването PEGASUS-TIMI 54 демонстрира, че продължението на лечението с тикагрелор повече от 12 месеца след остър миокарден инфаркт (ОМИ) действително намалява честотата на усложненията, но за сметка на това се повишава честотата на кръвоизливите. Може следователно да се приеме, че пациенти с по-комплексна коронарна анатомия, друга съдова болест или нелекувано остатъчно коронарно заболяване, които нямат висок риск за кръвоизлив биха могли да имат полза от по-продължителното лечение с ДАТ, особено в случаи, когато по време на обичайното 12-месечно лечение не се отбелязва събитие с голямо кръвене.

Алтернативният ход чрез прекратяване на лечението с АСА вместо прекратяване на лечението с P2Y12 инхибитор се проучва в няколко изследвания през последните години. Например проучването TWILIGHT сравнява ДАТ (АСА + тикагрелор) с монотерапия с тикагрелор след тримесечно лечение с комбинацията. Повече от половината от пациентите са с ОКС преди извършване на инвазивната терапия. На първата година от проследяването се наблюдава по-малко клинично значимо кървене, без нарастване честотата на исхемичните събития при пациентите на монотерапия с тикагрелор в сравнение с пациентите, останали на лечение с ДАТ. Подобни са резултатите от изследването TICO (лечение с нова генерация сиролimus стент за ОКС), което тества нова стратегия – след тримесечно лечение с ДАТ (тикагрелор + АСА) се продължава лечение само с тикагрелор (АСА е изключен от схемата) и се сравняват резултатите от лечението с ДАТ. Данните показват малка честота на първичната крайна точка (комбинация на кървене и исхемични събития). Съществено ограничение на това проучване е ниската честота на усложненията, което създава невъзможност за точна сравнителна преценка за влиянието между ефекта на кървенето и риска от по-висока честота на исхемичните събития, включително възникването на стент тромбоза. Този начин на провеждане на анти-тромбозна терапия е предизвикателство, но до момента повечето от завършилите изследвания в тази посока поддържат концепцията, че ранното високоинтензивно лечение с ДАТ, впоследствие заменено от монотерапия с някой от P2Y12 инхибиторите, би могло да е успеш-

но за пациенти, които имат висок риск от кървене и/или от исхемични инциденти. Деескалацията на терапията с ДАТ от по-мощни P2Y12 инхибитори (напр. празугрел или тикагрелор) и замяната им с клопидогрел би могло да се приложи при селектирана пациентска популация – настъпващо кървене или появила се необходимост от допълнителна антикоагулантна терапия. Подобен подход обаче непременно трябва да се избягва до 30<sup>-ия</sup> ден след настъпване на ОКС или ПКИ поради високия риск от тромботични компликации. Трябва да се има предвид, че все още липсват клинични алгоритми, които формулират стъпките на деескалацията при ДАТ.

## ДАТ в случаи на необходимост от антикоагулационно лечение

Съвременните клинични препоръки за лечение на ОКС поддържат необходимостта от комбинирана терапия с ДАТ и антикоагулантни медикаменти за пациенти, хоспитализирани по повод ОКС, независимо от проведено планирано инвазивно лечение или предприета консервативна терапевтична стратегия. По време на острия период (до 48<sup>-ия</sup> час след събитието или до момента на ПКИ) парентералната антикоагулация е поставена в клас I с препоръка за прилагане на еноксапарин, бивалирудин, фондапаринокс или нефракциониран хепарин (НФХ). Изборът на момента за прилагане на антикоагулант може да се ръководи от времето на постъпване на пациента, етапните решения и времето за ранна инвазивна стратегия. В случаи например

на ранен инвазивен подход, изискващ много бързо (няколко часа) преминване към катетеризационна лаборатория, антикоагулационното лечение е добре да се осъществява с НФХ или бивалирудин, докато пациентите, при които се предпочита ранна медикаментозна терапия, е по-добре да бъдат подложени на лечение с НМХ – еноксапарин или фондапаринокс.

Много по-неясна е дефиницията на ползата от дългосрочното приложение на антикоагулационна терапия след дехоспитализация по повод на ОКС. Това, което е известно до момента е, че добавянето на антикоагулант за периода, следващ веднага след ОКС, намалява риска от повторение на тромбозни усложнения, но за сметка на по-висока честота на кръвоизливи. По време на пред-ДАТ период наблюденията, получени от клиничните проучвания, в които се изпитва добавката на варфарин към АСА, показват намаляване на риска от странични усложнения, но за сметка на това се увеличава рискът от голямо кървене. В тези случаи е налице предизвикателство за поддържане нивата на антикоагулация с варфарин в обсега на терапевтичните граници, което ако не се осъществява, води до малка полза за контрол на тромбозния риск в периода след ОКС и до по-голяма честота на голямо кървене. Поради тази причина няма препоръки за добавка на варфарин в случаите след ОКС с оглед елиминиране вероятността за тромбоза.

Няколко проучвания изследват добавъчния ефект от прилагане на перорални антикоагулант (ДОАК) в постхоспиталния период за превенция на тромбоза (исхемични събития) след ОКС. Проучването APPRAISE 2, което сравнява стандартна доза апиксабан от 5 mg два пъти дневно

таблица 1

## ОБОБЩЕНИЕ НА ВЪЗМОЖНИ СХЕМИ ЗА АНТИТРОМБОЗНА ТЕРАПИЯ

Време след ОКС	Стратегия	Висок исхемичен риск	Висок риск за кървене	+ ПМ
0-1 месец	АСА, 2-ра генерация P2Y12 рецепторни инхибитори	АСА, 2-ра генерация P2Y12 рецепторни инхибитори	АСА, 2-ра генерация P2Y12 рецепторни инхибитори	АСА, клопи + ДОАК
1-12 месеца	АСА, 2-ра генерация P2Y12 рецепторни инхибитори	АСА, 2-ра генерация P2Y12 рецепторни инхибитори	P2Y12 рецепторни инхибитори	клопи + ДОАК
Над 12 месеца	P2Y12 рецепторни инхибитори	АСА, 2-ра генерация P2Y12 рецепторни инхибитори или АСА + ниска доза ДОАК	P2Y12 рецепторни инхибитори или АСА	ДОАК

но или 2.5 mg 2 пъти дневно (за пациенти с ХБЗ) с плацебо приключва по-рано поради подчертания риск от голямо кървене, включително възникването на интракраниална хеморагия и без разлика в първичния изход. Във връзка с повишения риск от кървене, който се наблюдава със стандартната доза антикоагуланти, проучването ATLAS-ACS 2-TIMI 51 тества нискодозов режим на антикоагулация с 2.5 или 5 mg ривароксабан срещу плацебо при пациенти с ОКС, като по-голямата част от тях са на лечение с ДАТ. Приложението на ривароксабан от 5 mg води до по-ниска честота на първичната крайна точка (смърт, ОМИ, инсулт) с увеличена честота на стент тромбоза, но и до по-висока честота на кръвоизливни усложнения и за двете групи (доза от 5 и 2.5 mg). Глобално може да се заключи, че е налице дозозависим риск от кървене с ДОАК при пациенти с ОКС, който не оправдава възможността за полза по отношение на други странични усложнения.

## Тройна анти тромбозна терапия при

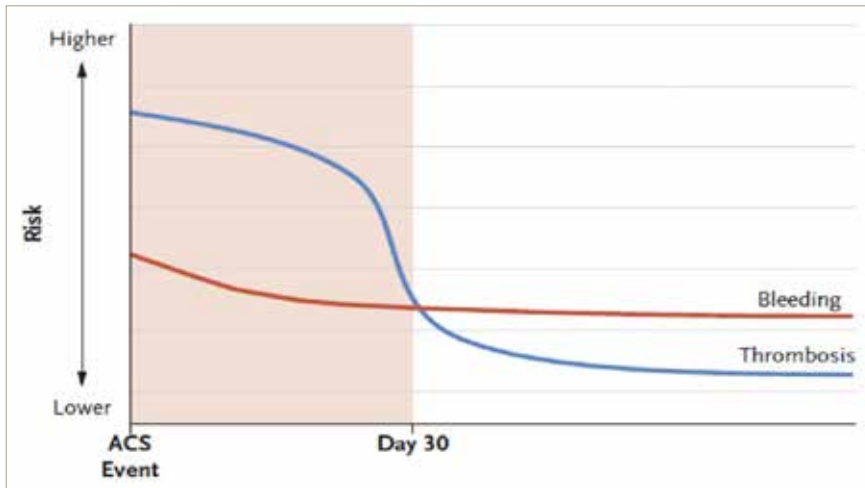
## пациенти с ПМ и скорошен ОКС/ПКИ

Обсервационни изследвания при пациенти, лекувани с тройна комбинация анти тромбозни медикаменти (АСА, P2Y12 рецепторни инхибитори и перорални антикоагуланти) след ОКС доказват, че рискът от кървене е висок. Тройната анти тромбозна терапия (ТАТ), включваща по-мощни анти тромбозитни медикаменти (например празугрел) води до най-висока честота на кръвоизливните усложнения. Проучването WOEST сравнява ДАТ с варфарин срещу клопидогрел 75 mg/дневно с варфарин. С изключването на АСА от схемата се постига по-малка честота на кръвоизливни събития, въпреки че проучването няма достатъчна статистическа мощност за откриване разликите при по-редки исхемични събития на стент тромбозата. Изследователите допускат, но не доказват, че ефективната стратегия чрез балансиране на анти исхемичната полза срещу риска от кървене при пациенти с ПМ и ОКС е най-вероятно комбинацията от P2Y12 рецепторни инхибитори с ДОАК.

Нарастващият брой пациенти на

лечение с ДОАК за контрол на тромбозния риск при ПМ маркира появата на няколко проучвания, които документират намаление на кървенето ако се прилага лечение с P2Y12 рецепторни инхибитори и ДОАК вместо ТАТ, включващо варфарин специално след ПКИ. Изследването PIONEER AF-PCI рандомизира участниците в две групи на лечение с ривароксабан (ниска доза + P2Y12 рецепторни инхибитори или много ниска доза + P2Y12 рецепторни инхибитори и ниска доза АСА), сравнявайки ги с ТАТ с варфарин в схемата. Данните посочват по-ниски нива на кървене при пациентите на лечение с ривароксабан. Погобен е дизайнът на RE-DUAL проучването, което рандомизира пациенти към дабигатран с P2Y12 рецепторни инхибитори срещу ТАТ с варфарин. И двете проучвания потвърждават, че терапията с ДОАК резултира в по-малка честота на кръвоизливни събития в сравнение със схеми, които включват варфарин при високорискови пациенти с ПМ, за които се налага интервенционално лечение.

Проучването AUGUSTUS (анти тромбозна терапия след ОКС – до 14 дни от началото на изследването или ПКИ при пациенти с ПМ) оценява независимите ефекти от перорал-



Фигура 1: Балансиране на тромбозния срещу кръвоизливния риск след ОКС

ната терапия с апиксабан и АСА. Данните сочат, че лечението с апиксабан води до по-малка честота на кървене в сравнение с варфарин, а АСА индуцира по-голяма честота на кръвоизливи в сравнение с плацебо. Вторичен анализ на това проучване обаче посочва, че лечението с АСА редуцира значимо възникването на исхемични събития до 30<sup>-ия</sup> ден след ОКС. Изследването ENTRAST-AF PCI тества груп ДОАК – едоксабан срещу варфарин, което завършва с благоприятни резултати за полза от ДОАК при пациенти, за които е необходимо прилагане на антитромбоцитна терапия след ПКИ. Приетите до момента международни ръководства препоръчват прилагане единствено на ДАТ при пациенти с ОКС и ПМ, базирайки се върху индексa CHADS2-VASc от 0 до 1.

Общото мнение на изследователите се фокусира така – по-късата продължителност на ТАТ за повечето пациенти с ОКС и ПМ в ранния период след инцидента и по-късното преминаване към ДАТ с P2Y12 рецепторни инхибитори (клопидогрел) и ДОАК за 12 месеца, води до възможно най-оптимален резултат.

В момента оценяването на ефикасността и безопасността на нови схеми и терапии се осъществява без наличието на заместващи алтернативи за адекватни сравнителни рандомизирани клинични проучвания. Рандомизираните проучвания включват обичайно високоселектирани популации пациенти, поради което е възможно да се възприемат и анализи, получени от данни на нерандомизирани наблюдационни изследвания. Някои медикации, които се очертават като високоефективни, биха могли обаче да проявят странични ефекти с неприемлива честота или да налагат използване на неприемлива схема на приложение.

Тези особености могат да индуцират лош комплайнс и непридържане към лечението. Данни от епидемиологични изследвания показват, че повече от 25% от пациентите прекъсват антитромбоцитната терапия след ОКС поради възникване на странични нежелани ефекти, сложност в схемите на лечение, цена, индикации за несърдечни процедури.

В заключение може да се посочи, че в момента са налице множество данни от проучвания с ДАТ или ТАТ. И досега

в препоръките не се възприема единна продължителност на лечението с ДАТ след ОКС, когато се използват по-мощни от нова генерация P2Y12 рецепторни инхибитори (Табл. 1).

Трябва да е ясно, че новата генерация стентове, които бързо навлизат в клиничната практика, изискват по-малко агресивни тромбоцитни инхибитори и фактически елиминират известните индикации за прилагане на антитромбозно лечение при имплантиране на „голите“ метални стентове. Може да се приеме също така, че ползата от антитромбозното лечение при ОКС е независима от самия акт на стентирание. С други думи в момента липсва единен подход към прилагане на антитромбозно лечение след ОКС поради поява на нови технологични решения. Всеки пациент изисква внимателна оценка на тромбозния риск срещу риска от кървене, която да залегне в контекста на индивидуалността на конкретния индивид и неговите предпочитания (Фиг. 1). ■

#### Книгопис:

1. Guidelines for management of acute coronary syndrome in patients presenting without ST-segment elevation – ESC, 2020.
2. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACS without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345, 494. Yusuf S. et al.
3. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361, 1045. Wallentin L. et al.
4. Antithrombotic therapy in ACS: striking a happy medium. Rev Exp Cardiol. 71,782. Costa F. et S. Brugaletta
5. Rationale and design of the aspirin dosing – a patient-centric trial assessing benefits and long-term effectiveness /ADAPTABLE / trial. JAMA Cardiol., 2020.
6. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J., 41,1625. Furtado RHM et al.
7. Management of antithrombotic therapy after ACS. N Engl J Med. 2021, 384,452. Rodrigues F. and R. Harrington.
8. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med., 2015, 372, 1791. Bonaca MP et al.
9. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. N Engl J Med., 381, 2032. Mehran R. et al.
10. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in ACS. J Am Coll Cardiol., 66,777. Hess CN et al.
11. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary prespecified analysis of the TRILogy ACS Trial. Lancet. 382,605. Wiviott SJ et al.
12. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med., 366,9. Mega JL et al.
13. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without AMI. J Am Coll Cardiol., 2015.
14. Risk of bleeding with single, dual or triple therapy with warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med., 170,1433. Hansen ML et al.
15. Triple therapy with aspirin, prasugrel and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulants. J Am Coll Cardiol., 61, 2060. Saraffi N et al.
16. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med., 377, 1513. Cannon CP et al.
17. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy / PRESISE-DAPT / score. Lancet. 389,1025. Costa F et al.
18. Triple antithrombotic therapy after ACS and PCI in patients on chronic oral anticoagulation. Heart0-1. Davide Capodanno.