

Школа для практикующих врачей  
ТРОМБОЗЫ И СОВРЕМЕННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактика инсульта у больных фибрилляцией  
предсердий

Тройная антитромботическая терапия у  
пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКС

Проф. Е.П.Панченко  
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ  
Москва  
2015г.

СОЧЕТАНИЕ ИБС И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

1. Анализ результатов КАГ у 261 пациента с ФП  
Коронарный атеросклероз – 34%  
Необходимость ЧКВ/АКШ – 21%
2. Частота выявления ФП (Мета-анализ 120 566 больных их 10 исследований)  
- среди больных ИМ  $\uparrow$ ST – 8%  
- среди больных ОКС без  $\uparrow$ ST - 6,4%
3. 2-21% больных ОКС имеют ФП

<sup>1</sup>-KraleV et al., PLoSOne.2011;6:e24964.

<sup>2</sup>-Lopes et al. Heart.2008;94:867-873.

<sup>3</sup>-Schmitt et al., EHJ.2009; 30:1038-104

## Обе патологии требуют АТТ

### Острый коронарный синдром

- Аспирин (навсегда)
- Ингибитор  $P_2U_{12}$  рецептора: клопидогрел, празугрел, тикагрелор (на 12 месяцев)

Два антиагреганта

### Фибрилляция предсердий

- Варфарин
- Дабигатран
- Ривароксабан
- Аликсабан
- Аспирин
- Аспирин+клопидогрел

Антикоагулянт

## Тройная антитромботическая терапия

1. Аспирин
2. Блокатор  $P_2U_{12}$  рецепторов тромбоцитов
3. Пероральный антикоагулянт

## Кому показана тройная антитромботическая терапия?

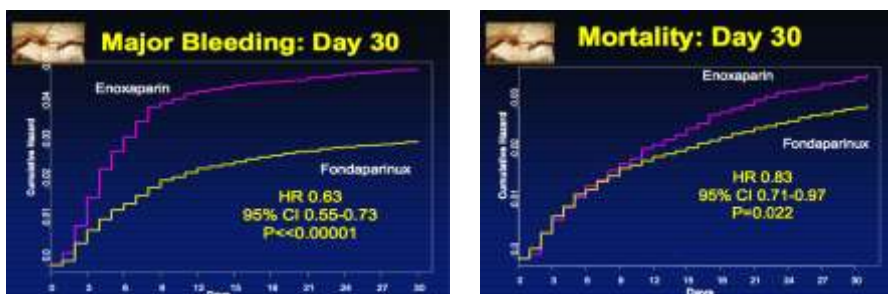
- Пациенты с показаниями к длительному приёму пероральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, ТГВ/ТЭЛА, искусственные клапаны сердца, тромбоз левого желудочка)
  - ✓ в случае возникновения ОКС
  - ✓ при необходимости ЧКВ по поводу стенокардии



**Кровотечения ухудшают исходы  
у больных, получающих  
антитромботическую терапию**



## Кровотечения увеличивают риск смерти у больных ОКС



OASIS-5 dataset

Что известно о частоте  
кровотечений на  
анти тромботической терапии?

## Частота больших кровотечений у больных ФП на антитромботической терапии

*Рандомизированные исследования*

Aspirin	Aspirin + Clopidogrel	Warfarin
1,3%(ACTIVE-A) 1,2%(AVERROES)	2,0% (ACTIVE-W)	1,5-3,0%

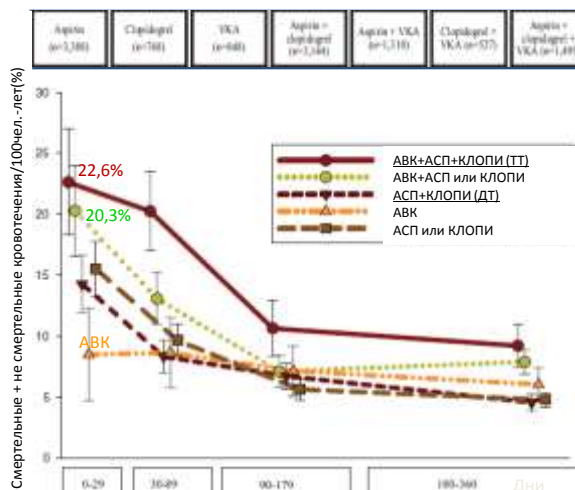
Сочетание антикоагулянтов и  
антитромбоцитарных препаратов  
увеличивает риск кровотечений  
(результаты регистров)

## Кровотечения у больных с ФП на двойной и тройной анти тромботической терапии (Датский регистр)

- 11480 больных ФП, перенесшие ИМ или ЧКВ
- 2000-2009гг.
- Ср. возраст-75,6 лет
- муж. -60,9%

### ОР кровотечений

	1-3 мес.	4-12 мес.
ABK+АСП+КЛОПИ vs АСП+КЛОПИ	1,47	1,36



Morten Lambert *Circulation*. 2012;126:1185-1193.

## МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

- 70760 больных с вновь диагностированной ФП (UKGPRD)
- 1993-2008 гг.
- 10850 больных имели кровотечения за период наблюдения

Анти тромботическая терапия	ОР	95% ДИ
<b>Варфарин</b>	<b>2,08</b>	<b>1,95-2,23</b>
<b>Клопидогрел</b>	<b>1,57</b>	<b>1,37-1,81</b>
<b>Аспирин</b>	<b>1,25</b>	<b>1,17-1,34</b>
<b>Аспирин+клопидогрел</b>	<b>1,68</b>	<b>1,44-1,97</b>
<b>Варфарин+Аспирин</b>	<b><u>2,87</u></b>	<b>2,58-3,19</b>
<b>Варфарин +Клопидогрел</b>	<b><u>2,74</u></b>	<b>2,14-3,51</b>
<b>Варфарин+Аспирин+Клопидогрел</b>	<b><u>3,75</u></b>	<b>2,7-5,19</b>

Laurent Azoulay<sup>1,2</sup>; Sophie Dell'Aniello<sup>3</sup>; Teresa Simon<sup>3</sup>; Christel Renoux<sup>1,4</sup>; Samy Suissa<sup>1,5</sup> doi:10.1160/TH12-08-0542  
Thromb Haemost 2013; 109: 431-439

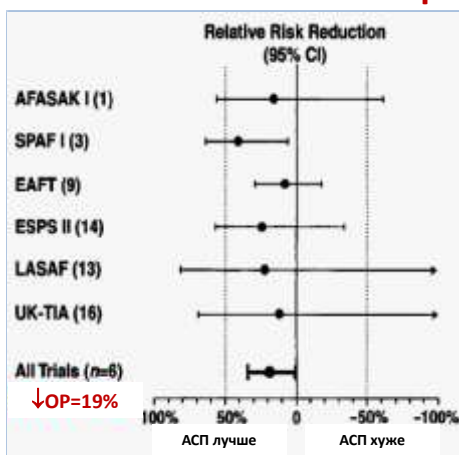
## КАК УМЕНЬШИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ?

### 1. Уменьшить количество антитромботических препаратов

Насколько эффективны и безопасны антиагреганты в отношении профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий?

## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

### АСПИРИН ЛУЧШЕ ПЛАЦЕБО

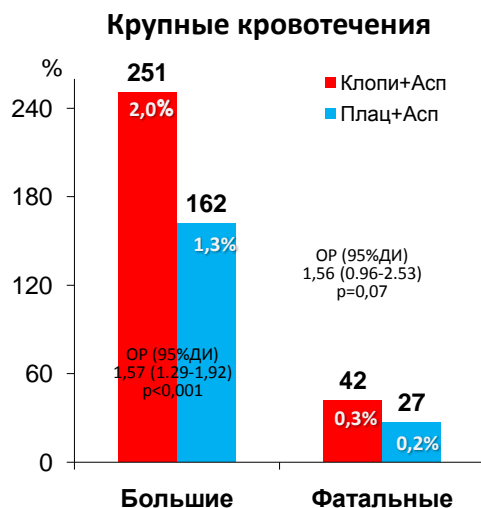
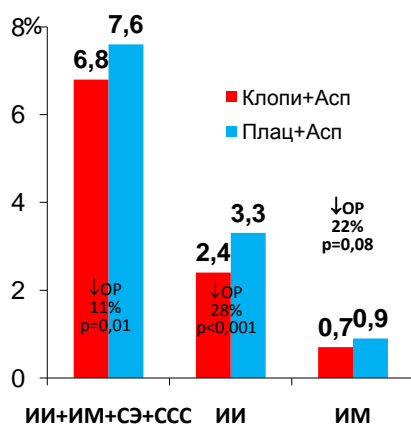


Hart RG et al. Ann Int Med. 1999;131:492-501

## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

### АСП+ КЛОПИ ЛУЧШЕ АСП, НО БОЛЬШЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ

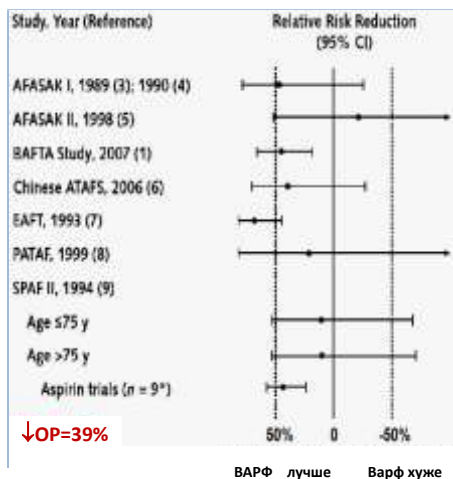
- 7554 больных ФП, которые не могли/не хотели принимать варфарин, 580 центров
- 33 страны, Наблюдение – 3,6 лет





## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

### ВАРФАРИН ЛУЧШЕ АСПИРИНА



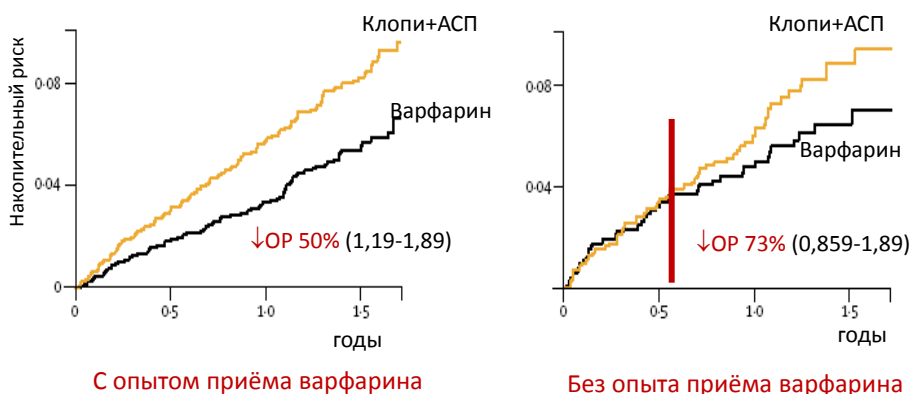
Hart RG et al. Ann Int Med. 2007;147:590-592

- Адекватная терапия АВК на 39% эффективнее аспирина
- При отдельном анализе больных ФП с высоким риском ИИ (>6% в год)  
↓ ОР инсульта на варфарине против аспирина - 50%

## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

### Варфарин лучше АСП+КЛОПИ

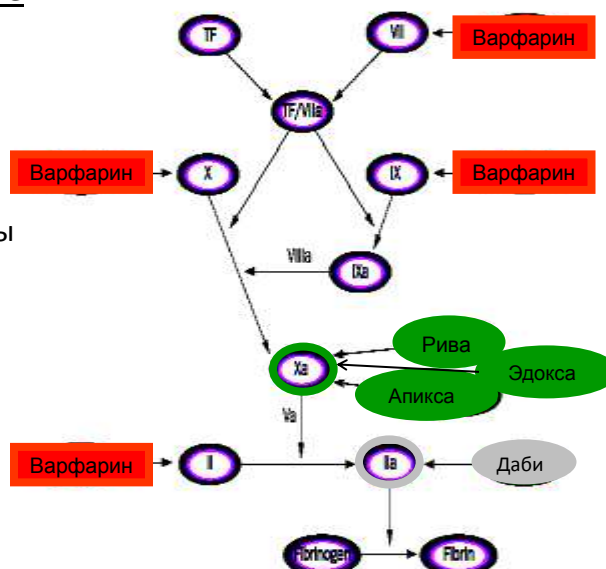
#### ИНСУЛЬТ + ТЭ +ИМ +ССС



The ACTIVE Writing Group Lancet 2006; 367:1903-12

## Новые пероральные антикоагулянты

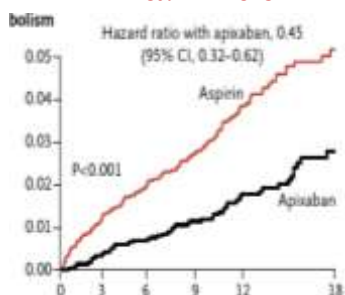
- I. Прямой ингибитор тромбина -  
Дабигатран
- II. Прямые ингибиторы Ха фактора:
  - Ривароксабан
  - Аписабан
  - Эдоксабан



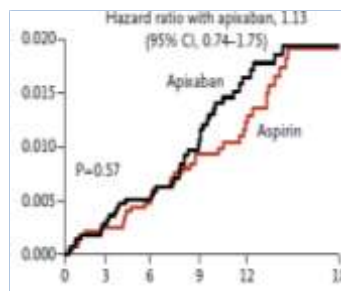
## Аписабан эффективнее аспирина при профилактике инсульта у больных ФП

Первичная конечная точка:

Σ: ИНСУЛЬТ + СТЭ



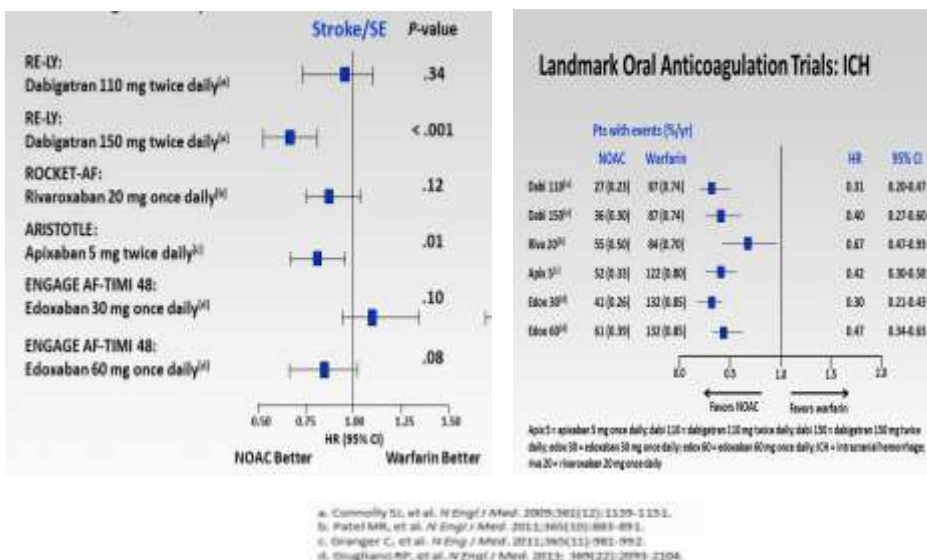
Большие кровотечения



Исследование AVERROES

N Engl J Med 2011;364:806-17.

- Все НПАКГ как минимум не хуже варфарина в профилактике инсульта и более безопасны в отношении риска внутримозговых кровоизлияний
- Новые предпочтительнее АВК у большинства больных с ФП без поражения клапанов сердца



ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
 ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.  
 Рекомендации ВНОК и ВНОА.

- Антитромбоцитарные препараты уступают по эффективности антикоагулянтам в отношении профилактики инсульта у больных ФП

Если пациенты отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты (как антагонисты витамина К, так и новые пероральные антикоагулянты), следует рассмотреть использование антиагрегантов: сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг ежедневно (при низком риске кровотечения) или — что менее эффективно — монотерапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг ежедневно.	IIa	B
---	-----	---

## Антикоагулянты у больных, переживших ОКС Что известно?

### Варфарин у больных, перенесших ОКС Консервативное лечение в «доклопидогреловую эру»

#### Добавление Варфарина (МНО 2,0-2,5) к Аспирину 80 мг

- ↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов  
(ASPECT-2, OASIS-2, WARIS-II),
- ↓ риск реокклюзий ИСА у больных ИМ после тромболизиса  
(APRICOT-2)
- не ↑ частоты “больших” геморрагий (ASPECT-2, OASIS-2)

#### Варфарин (МНО 2,8-3,2) в большей степени, чем Аспирин 80мг

↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов (ASPECT-2, WARIS-II)

	WARIS II	WARIS II	WARIS II	CURE
<b>Большие кровотечения</b>	Aspirin	Aspirin + Warfarin (МНО2,2)	Warfarin (МНО 2,8)	Aspirin + Clopidogrel
	0,15% в год	0,52% в год	0,58% в год	3,6% за 9 мес.

## КАК УМЕНЬШИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ?

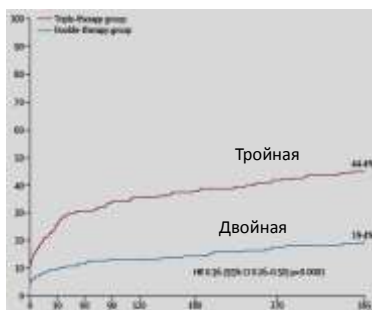
1. Уменьшить количество антитромботических препаратов
2. Выбрать оптимальную комбинацию антикоагулянта (АВК/НПАКГ) и антиагреганта (аспирин или клопидогрел или аспирин+клопидогрел)

Может быть можно заменить тройную терапию двойной (АВК+ КЛОПИДОГРЕЛ) у больных ИБС после ЧКВ?

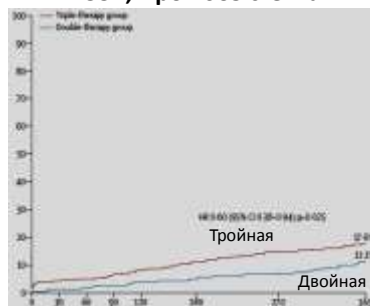
## WOEST. КЛОПИДОГРЕЛ +АВК vs КЛОПИДОГРЕЛ+АСПИРИН+ АВК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЧКВ

- Открытое, рандомизированное, контролируемое
- 573 больных получающих АВК (ФП-67%, Мех.Клап.-11%, Др.-20%)
- ОКС-25-30%; Исходная ср.ФВ -13-15%; радиальный доступ -25-27%

### Все кровотечения



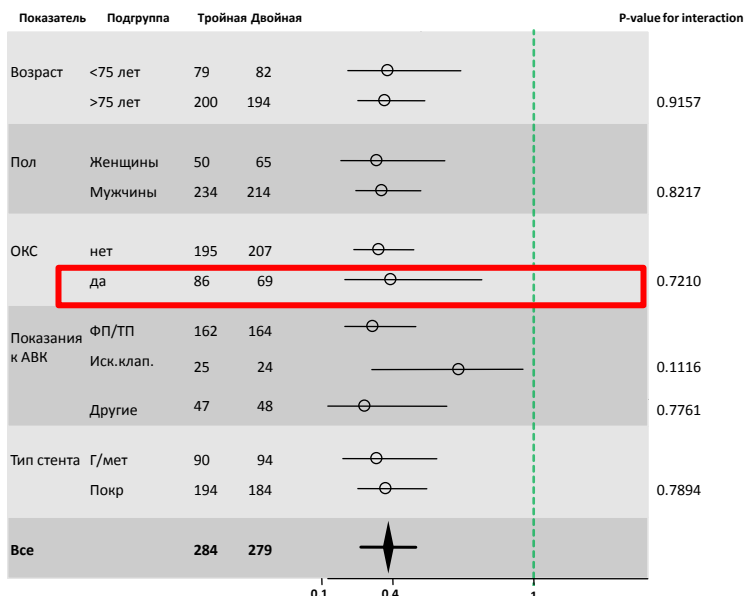
### Смерть, ИМ,ИИ,ЧКВ/АКШ на ССА, тромбоз стента



Willeij M, Dendale, Tam Oubens, Frank W A Verheugt, Johannes C Kofler, Baer J G L De Smet, Jean-Paul Hermer, Tom Adriaenssens, Mathias Voske, Antonius A CM Heestermans, Maaije M Vb, Jan G P Tijen, Arnold W van Thof, Jurrein M ten Berg, for the WOEST study investigators

www.thelancet.com Published online February 13, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)

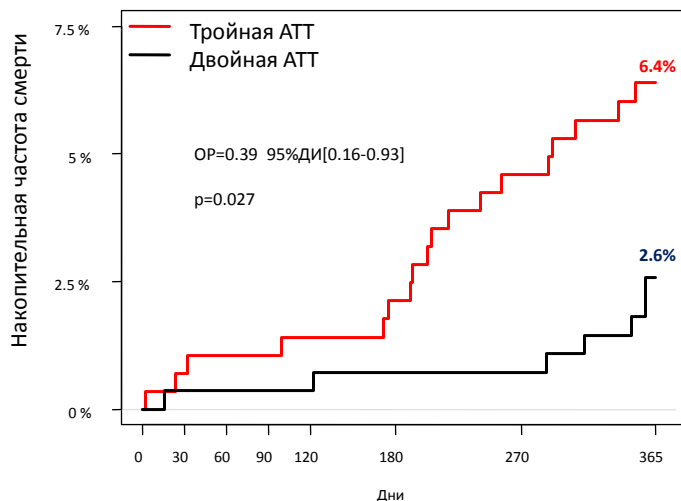
## WOEST Первичная конечная точка . Анализ подгрупп



Двойная терапия лучше <=> Тройная терапия лучше

## WOEST

## Смерть от всех причин



## ВАРФАРИН И АНТИАГРЕГАНТ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС

- ВАРФ+АСП лучше аспирина в профилактике повторных эпизодов
- У больных с низким и средним риском кровотечений польза превышает риск кровотечений (WARIS-2)

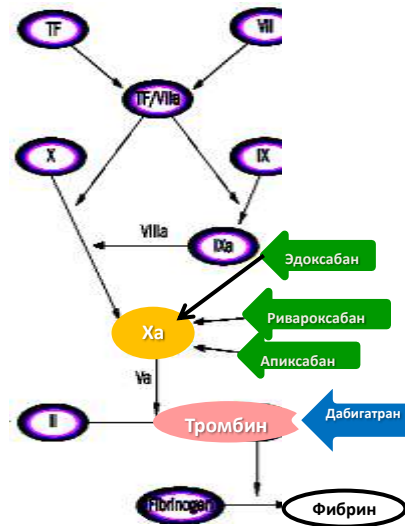
Консервативная стратегия

## WOEST

- ВАРФ+КЛОПИ лучше, чем ВАРФ+КЛОПИ+АСП в отношении частоты кровотечений и не хуже в отношении тромботических эпизодов

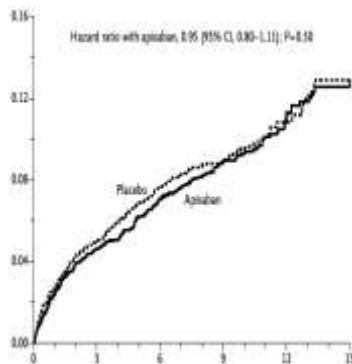
Инвазивная стратегия (ЧКВ)

**Что известно об эффективности новых АКГ у больных переживших ОКС, в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии?**

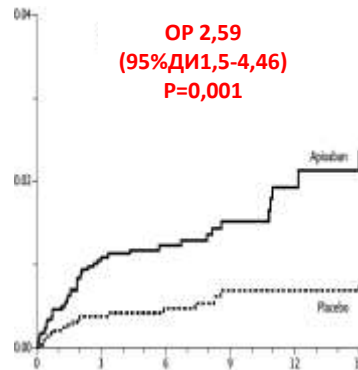


**АПИКСАБАН (5 мгx2p) ВМЕСТЕ С АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС**

**Вероятность ССС/ИМ/ИИ**



**Вероятность Б.кровотечения TIMI**



N Engl J Med 2011;365:699-708.



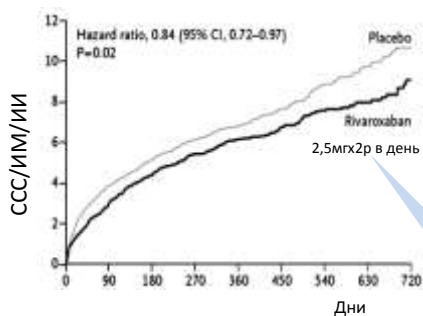
## Дабигатран vs плацебо у больных ОКС в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии

Рандомизированное двойное слепое II фаза



European Heart Journal (2011) 32, 2781–2789  
doi:10.1093/eurheartj/ehr113

- У больных, недавно переживших ОКС, РИВАРОКСАБАН ↓ риск ССС/ИМ/ИИ при этом ↑ риск больших и внутричерепных кровотечений, но не фатальных ATLAS ACS 2-TIMI 51



98,7% -получали аспирин  
92,6% -получали клопидогрел

**Доза намного меньше применяемой при ФП**

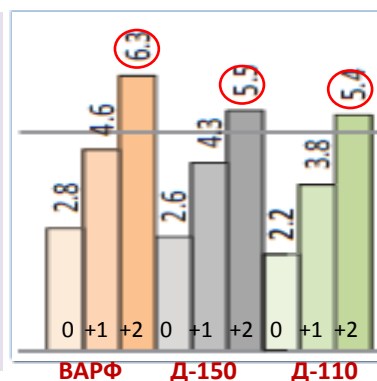
	2,5 мгх2р в день N=5114	Плацебо N=5113
Б.кров. (TIMI) без связи с АКШ	65 (1,8%)	19 (0,6%)
М.кров. (TIMI)	32 (0,9%)	20 (0,5%)
Внутричерепн.	14 (0,4%)	5 (0,2%)
Фатальные	6 (0,1%)	9 (0,2%)

N Engl J Med 2012;366:9-19.

## НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ И ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ?

### Дабигатран. Большие кровотечения при двойной и тройной антитромботической терапии

- 18 113 больных с ФП в исследовании RELY
- 6952 пациента помимо антикоагулянта получали антиагрегант
  - n=5789 - аспирин
  - n=351 - клопидогрел
  - **812 пациентов - аспирин+ клопидогрел**

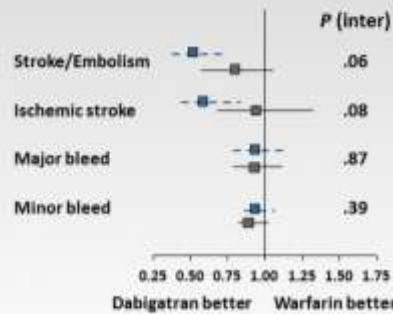


- Сопутствующая терапия антитромбоцитарными препаратами увеличивала риск крупных кровотечений в исследовании RELY и не влияла на преимущества дабигатрана перед варфарином

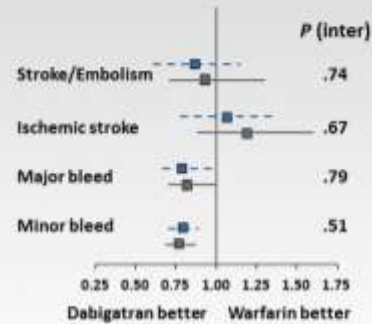
*Circulation*. 2013;127:634-640; originally published online December 27, 2012; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386

# Одновременное назначение антиагрегантов с дабигатраном и варфарином. Субанализ исследования RELY.

Dabigatran 150 mg vs Warfarin



Dabigatran 110 mg vs Warfarin



--- Антиагрегант (-)      — Антиагрегант (+)

Medscape  
EDUCATION

Dans AL, et al. *Circulation*. 2013;127:634-640.

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel<sup>1</sup>, Peter Verhaeghe<sup>1</sup>, Marco Alings<sup>2</sup>, Matthias Arz<sup>3</sup>, Werner Haddad<sup>4</sup>, Jonas Oldgren<sup>5</sup>, Peter Sinagra<sup>6</sup>, A. John Camm<sup>7</sup>, and Paulus Kirchhof<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Maastricht University Hospital, University of Limburg, Limburg, <sup>2</sup>Treatment of Cardiology, Padova, <sup>3</sup>Cardiotech, Bonn, <sup>4</sup>Netherlands, <sup>5</sup>Department of Cardiology, Erlangen-Elmberg, Erlangen, Germany, <sup>6</sup>Department of Neurology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark, <sup>7</sup>Cardiac Research Center and Department of Public Health, Imperial College School of Medicine, London, <sup>8</sup>Department of Cardiology, St George's University, London, UK, <sup>9</sup>University of Birmingham, <sup>10</sup>Center for Cardiovascular Science, Birmingham, UK, and <sup>11</sup>Department of Cardiology and Hypertension, University of Marburg, Germany

Received 12 November 2014; accepted after revision 10 March 2015

European Heart Journal Advance Access published August 21, 2014

CURRENT OPINION

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)

**Task Force Members:** Gregory S.H. Lip<sup>1</sup> (UK, Chairman), Stephan Windecker (Switzerland), Kurt Huber (Austria), Paulus Kirchhof (UK), Frederique Morillon (Spain), Jantien M. Tze-Bing (Netherlands), Karl Georg Heizer (Germany), Giuseppe Bernardi (Italy), Davide Caporin (Italy), Marcio Gilad (France), Uwe Zeyneer (Germany), Doreine Lane (UK, Patient Representative).

**Disclaimer:** Reviewers Robert P. Bevilacqua (Reviewer Co-ordinator), Hector Bueno, Jean-Philippe Collet, Laurent Facchini, Signor Holmstrom, Maddalena Lucifora, Juan Morán, Christian Mueller, Tatjana S. Potpara, Lars Hylander Rosqvist, Andrea Rabbini, Jose Torregrosa, Marco Valgimigli, and Jose L. Zamora

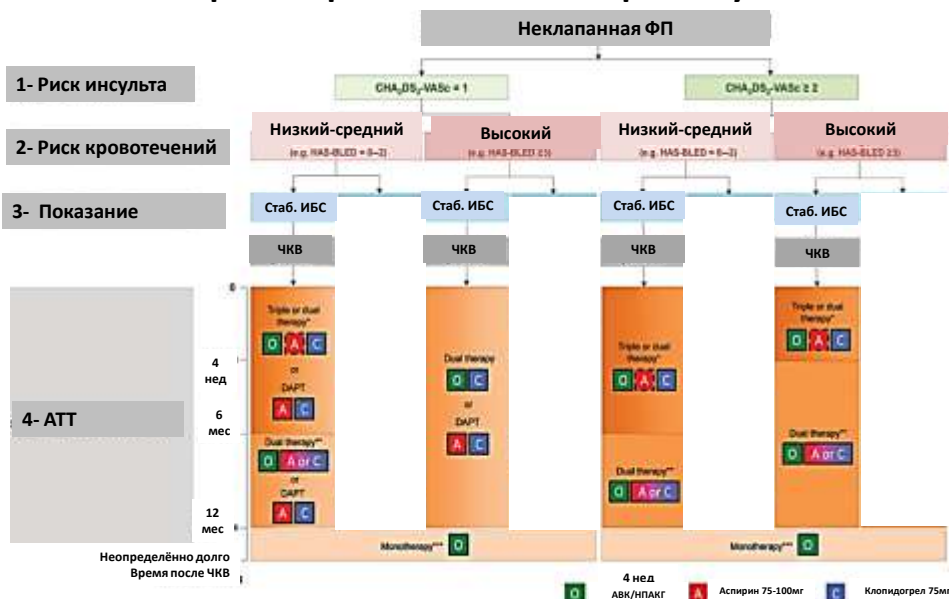
Основаны на мнении экспертов и результатах наблюдательных исследований. Остаётся много вопросов...

Общие рекомендации		Класс	Уровень
1.	У больных ФП оценивать риск ИИ по шкале CHA2DS2VASc, а риск кровотечения по шкале HAS-BLED. Оценка рисков должна регулярно пересматриваться а) HAS-BLED использовать для выявления и коррекции ФР б) GRACE использовать для оценки риска ОКС	I	C
2.	При использовании АВК антикоагуляция считается адекватной при TTR>70%	I	A
3.	При комбинации АВК с клопи и/или асп целевое МНО 2,0-2,5	IIa	C
4.	При комбинации НПАКГ с клопи и/или асп, использовать их минимальные изученные дозы (Даби- 110mg x2р., Рива- 15mg x1р., Апи-2,5 mg x2р.)	IIb	C
5.	У больных ФП и стабильным течением ССЗ(без ишемических эпизодов и реваскул. >1 годаг) можно назначить один АКГ (НПАКГ или АВК)	IIa	B
6.	Для снижения риска из места пункции артерии при КАГ/ЧКВ использовать радиальный доступ	IIa	C
7.	У больных с низким риском кровотечения (HAS-BLED 0-2) стенты с ЛП нового поколения предпочтительнее ГМС	IIb	C
8.	Новые ингибиторы P2Y12 рецепторов (Празу и Тика) не использовать в составе тройной АТТ у больных ФП	III	C



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehv298

## Выбор анти тромботической терапии у больных ФП



Аспирин 75-100mg

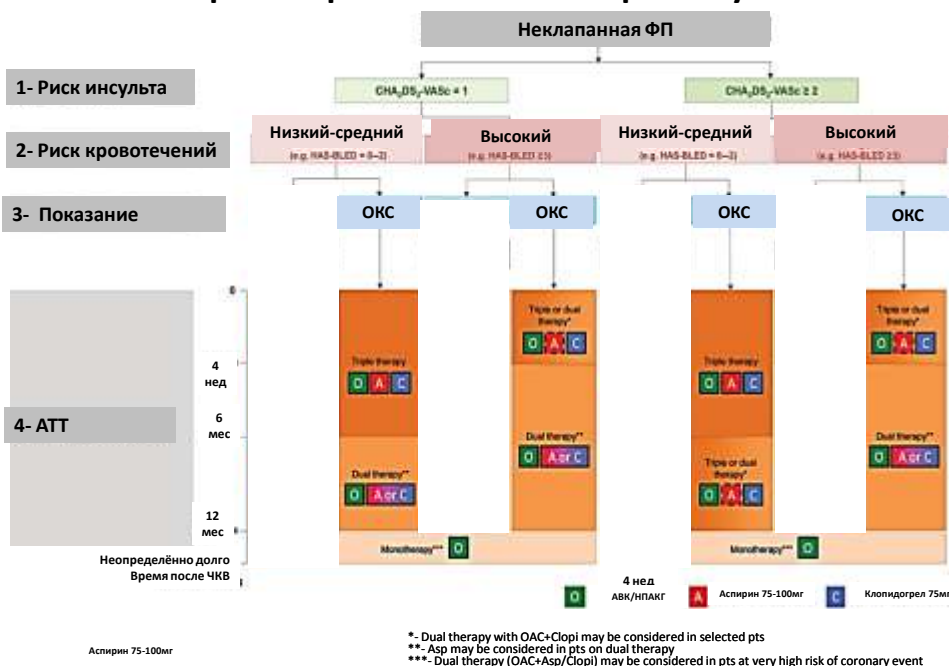
\*- Dual therapy with OAC+Clopi may be considered in selected pts

\*\*-. Asp may be considered in pts on dual therapy

\*\*\*-. Dual therapy (OAC+Asp/Clopi) may be considered in pts at very high risk of coronary event



## Выбор анти тромботической терапии у больных ФП



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ



- Длительность тройной АТТ должна быть как можно более короткой
- Длительность тройной АТТ определяется множеством факторов: острое или плановое ЧКВ, риск кровотечения (HAS-BLED), тип стента (отдавать предпочтение стентам с ЛП нового поколения и ГМС)
- Использовать малые дозы аспирина (75-100мг в день)
- В качестве ингибитора P2Y12 рецепторов использовать только клопидогрел, вместо более мощных тикагрелора и празугрела
- АКГ – или АВК, но МНО должно быть 2,0-2,5; а  $TTR > 70\%$  или НПАКГ
- ГМС\*, для сокращения длительности тройной АТТ
- Использовать радиальный доступ для снижения риска кровотечений из места пункции артерии

### НПАКГ у больных ФП, ОКС и ЧКВ не изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях

\* - остается не ясным должна ли быть длительность двойной анти тромботической терапии при установке ГМС короче, чем при использовании ЛПС нового поколения. Новые исследования по раннему прекращению двойной АТТ не показывают различий между ГМС и ЛПС нового поколения

Пациент К., 61 год, юрист  
 житель г. Балашиха Московская область  
 Рост 172 см  
 Вес 84 кг  
 Поступил 9 сентября 2009 г.  
 Жалобы: одышка, кашель, сердцебиение

## Анамнез

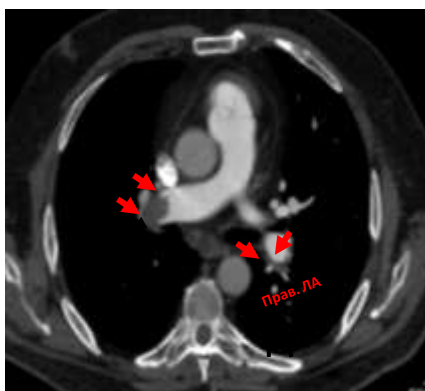
1989 г. в 37 лет – удаление мениска справа → ТГВ правой голени → 10 дней НФГ	2008г в 56 лет – боль в груди, удушье коротко –ТЭЛА?	Июль 2009г. в 57 лет повторный эпизод удушья → госпитализация. При выписке диагноз м/о ИМ (динамики ЭКГ и маркёров повреждения миокарда не было)	Август 2009 г. Приступы удушья повторялись 3 раза	9 сентября 2009г. Обратился в НКО РКНПК и был госпитализирован
--	--	--	---	--

При поступлении 9 сентября 2009 года: одышка при разговоре, ЧДД -28 в минуту, ЧСС84 уд в минуту, АД120/70 мм рт.ст  
 Признаков НК - нет

*Больной К., 61 г.*

### МСКТ-пульмонография

09.2009 РКНПК

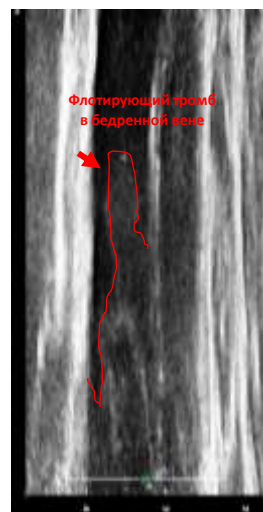


Множественная двухсторонняя эмболия ветвей легочной артерии

По данным ЭХО-КГ –Давление в ЛА -58 мм рт ст

### УЗДАС вен н/к

09.2009 РКНПК



Тромбоз нижней трети БВ, подколенной и ЗБВ

## Терапия в сентябре 2009 года

- Эноксапарин 1мг/кг х 2 раза подкожно
- С переходом на варфарин или апиксабан в рамках протокола AMPLIFY
- В течение 6 месяцев принимал пероральный антикоагулянт (варфарин или апиксабан)

Через 6 месяцев лечения антикоагулянтами - февраль 2010г.

- ЭХО КГ - ↓ давление в ЛА до 45 мм рт.ст.
- Одышка исчезла
- УЗДАС – частичная реканализация БВ

## Как быть с антикоагулянтами через 6 месяцев лечения ВТЭО?

- Повторный эпизод ВТЭО
- Не спровоцированный эпизод ВТЭО
- Флотирующих тромбов нет
- Отсутствие полной реканализации
- Легочная гипертензия снизилась, но не до нормы
- Низкий риск кровотечений

### Что рекомендуют эксперты?

 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism | European Heart Journal | doi:10.1093/eurheartj/ehu283

### Рекомендации по длительности антикоагуляции у больных, переживших ТЭЛА(1)

Рекомендации	Класс	Уровень
Если ТЭЛА возникла на фоне преходящего <u>(обратимого) ФР, длительность лечения оральными АКГ – 3 месяца</u>	I	B
Если ТЭЛА <u>без провоцирующего ФР, длительность лечения оральными АКГ – как минимум , 3 месяца</u>	I	A
<u>Продлённую терапию оральными АКГ следует иметь в виду для больных с не спровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечения</u>	IIa	B
<u>Неопределённо долгая терапия антикоагулянтами рекомендована у больных с повторной не спровоцированной ТЭЛА</u>	I	B



## Что повлияло на выбор антикоагулянта для продления лечения ВТЭО в марте 2010 года?

- Больной категорически отказался от варфарина
- Знали о результатах следования RE-COVER
- Значение Д-Димера – 0,7 мкг/мл ( норма <0,5 мкг/мл)
- В выписках упоминался один эпизод ФП в прошлом

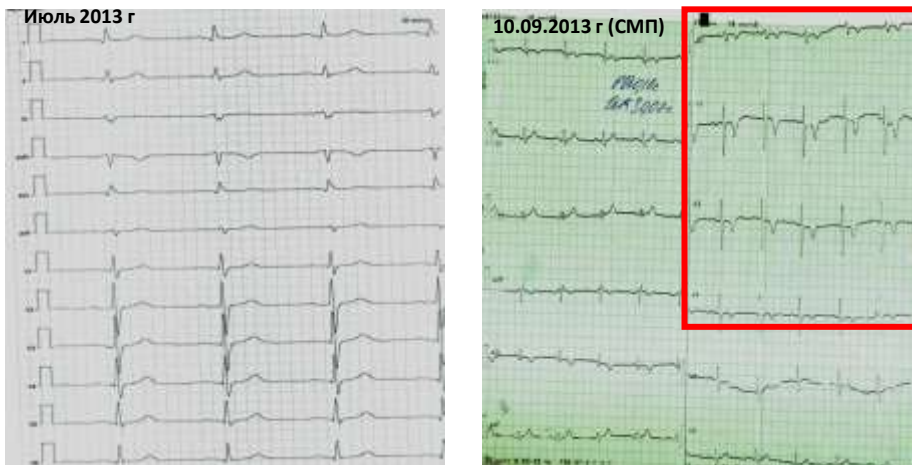
- Назначили Дабигатран 150 мг х2 раза в день (в то время «off label»)
- С марта 2014 года дабигатран зарегистрирован в РФ по показанию «Лечение ВТЭО»

## Март 2010- сентябрь 2013г.

- Продолжал принимать дабигатран с марта 2010 до дебюта ОКС в 29.08.2013 (3,5 года)
- Был короткий перерыв (не более 7 дней) в связи операцией удаления стриктуры уретры в июне 2013 года
- 10 сентября 2013 обратился в ИКК РКНПК в связи с болями сердце

**Больной К., 61 год**

- Госпитализирован 10.09.2013 г в связи с болями за грудиной, возникающими в покое и при минимальной физической нагрузке.
- Клиника стенокардии впервые за 2 недели до поступления (29.08.13 был 3-х часовой приступ стено покоя)
- **Диагноз «О3»: ИБС:ОКС без подъема сегмента S»**

**ЭКГ при поступлении****Больной К., 61 года****Биохимические маркеры некроза миокарда (10.09.2013 г)**

КФК МВ: 0.6 нг/мл (N < 10.4 нг/мл)

Тропонин I: 0.911 нг/мл (N < 0.3 нг/мл)

**ЭХО КГ (10.09.2013 г)**

общая сократимость ЛЖ в норме (ФВ > 60%)

зон нарушений локальной сократимости нет

- Д-Димер в норме
- ТЭЛА исключена МСКТ ЛА с контрастированием
- УЗДАС вен н/конечностей без отр. динамики

**Диагноз: Инфаркт миокарда без Q от 29.08.2013 г.  
Ранняя постинфарктная стенокардия.**

### К моменту поступления терапия

- длительно (3,5 года) -дабигатран 150 мг два раза в день в связи с перенесенной в 2009 году ТЭЛА

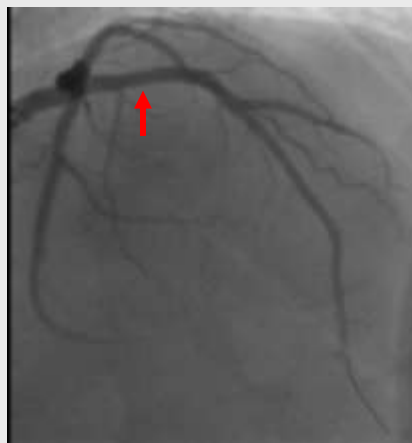
### В связи с ИМ без Q изменили терапию:

- Аспирин 250 мг+ 75 мг
- Клопидогрел 300 мг + 75 мг
- Заменяли Дабигатран на Эноксапарин 1 мг/кг х 2 раза в день - ввели первую дозу эноксапарина в момент приёма очередной капсулы дабигатрана
- Аторвастатин 20 мг
- Бисопролол 2,5 мг х 2 раза в день

Больной К., 61 год ИМ(передний м/о) от 29.08.2013  
 На дабигатране 150 мгх 2 р.  
 КАГ +ЧКВ 11 сентября 2013



Субтотальный стеноз в ПНА +  
 признаки ВКТ

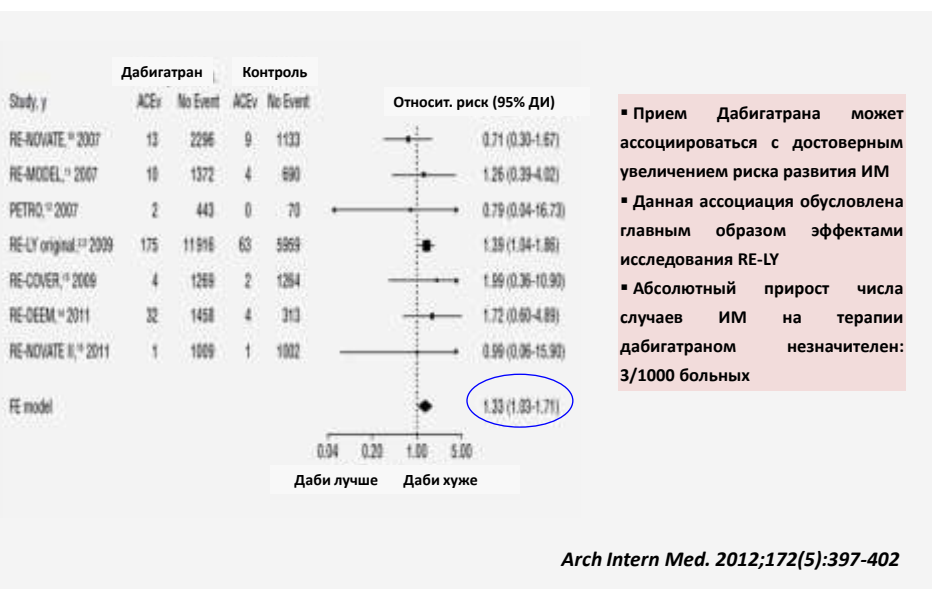


Результат ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием в ПНА

## ВОПРОСЫ

- ИМ без Q развился на фоне приёма дабигатрана (Дабигатран предотвратил большой ИМ?)
- Как быть с приёмом дабигатрана в остром периоде ИМ и в дальнейшем?
- Какой должна быть оптимальная антитромботическая терапия у больного с ВТЭО и ОКС?
- Насколько повышается риск кровотечений при многокомпонентной АТТ?

### Прием дабигатрана и развитие ОКС (метаанализ 7 рандомизированных исследований)



## Подтверждают ли данный вывод анамнез нашего пациента?

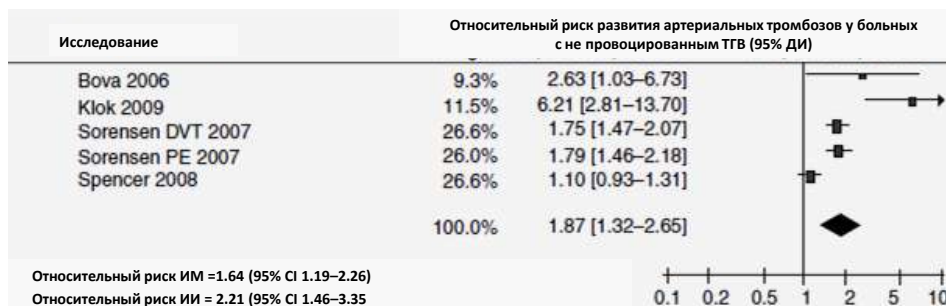
✓ Скорее нет, по данным КАГ: стеноз субтотальный, признаки ВКТ, но большого инфаркта не случилось



✓ ... на основе данных регистров и отсутствии новых РКИ, пока не ясно стоит ли считать риск ИМ критерием выбора НПАКГ у больного с ФП. Доступные данные не дают оснований переводить пациента, принимающего дабигатран на другой НПАКГ в случае развития у него ОКС

## Взаимосвязь между венозными и артериальными тромбозами

(мета-анализ популяционных когортных исследований)

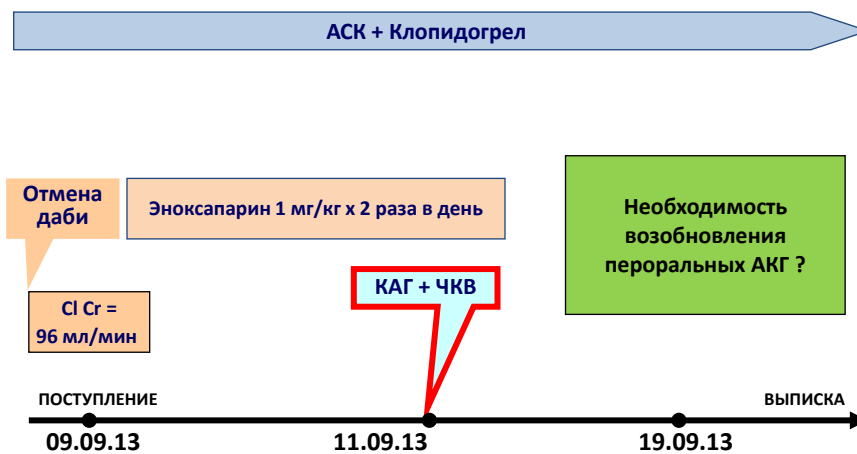


- Перенесенный эпизод неспровоцированного ТГВ / ТЭЛА ассоциируется с увеличением риска развития артериальных тромбозов, прежде всего, ИМ и ишемического инсульта.
- Больные с неспровоцированным ТГВ / ТЭЛА характеризуются большей частотой встречаемости бессимптомного атеросклеротического поражения каротидных артерий.
- **Возможные причины ассоциации венозных и артериальных тромбозов:**
  - общие ФР (напр., ожирение, гипергомоцистеинемия, протромботические мутации),
  - венозный тромбоз – триггер, вызывающий системную активацию атеротромботического процесса.

J Thromb Haemost 2010; 8: 891–7.

Больной К., 61 год

## Госпитализация в РКНПК (2013 г, сентябрь)



Больной К., 61 год

### Врожденные тромбофилии:

- мутация Ф V Лейден – нет,
- мутация гена протромбина – нет,
- **полиморфизм гена PAI-I 4G/5G (???)**

## Рекомендации при выписке 19 сентября 2013г.

1. Продолжить двойную АТТ (аспирин + клопидогрел в течение 12 месяцев после ЧКВ)
2. Пероральный АКГ не был возобновлён, но было рекомендовано:
  - контроль уровня Д-димера и
  - УЗДАС вен н/к через 1 месяц

*Больной К., 61 год*

### Контрольное обследование через 1 месяц (25.10.2013 г)

- **↑ Д-Димер 1,7 мкг/мл**
- **УЗДАС вен н/к: проксимальное распространение верхней границы тромба в правой БВ до уровня средней трети бедра, новый тромб в большой подкожной вене на левой голени**

## Начат эноксапарин 1мг/кг х 2 раза в день, через 7 дней перевели на ривароксабан (15 мгх2р до 21 дня, затем 20 мгх1р), учитывая:

1. Предпочтения больного (отказ от приёма варфарина)
2. Доказанную эффективность новых оральных антикоагулянтов в лечении ТГВ/ТЭЛА
3. Ривароксабан был зарегистрирован в РФ для лечения ВТЭО
4. Контроль УЗДАС и Д-Димера через 2 месяца

### НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АСПИРИН ПРОДЛЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВТЭО

Исследование	Препарат	С чем сравнивали	Дизайн	Ожидание снижения риска	Длит. Лечение	Кол-во больн	% ВТЭО в группе сравнения	↓ ОР рецидива ВТЭО	% Б и КЗ кровот у лечившихся
RESONATE	Даби 150мгх2р	Пл	Лучше	70%	6 мес	1343	5,6%	92%	5,3%
REMEDY	Даби 150мг х2р	Варф МНО2-3	Не хуже	Абс↑< 2,8	18-36 мес	2856	1,3%	Разница в ОР vsABK 0,38%	Даби-5,6% Варф 10,2%
EINSTEIN Ext	Рива 20мгх1р	Пл	Лучше	70%	6-12 мес	1196	7.1%	82%	6%
AMPLIFY Ext	Апи 5мгх2р	Пл	Лучше	41%	12 мес	2486	8,8%	80%	4,2%
	Апи2,5 мгх2р							81%	3,0%
WARFASA	Аспирин	Пл	Лучше	40%	≥24 мес	402	11,2%	40%	1,0%
ASPIRE	Аспирин	Пл	Лучше	30%	4 года (реал 27 мес)	822	6,5%	26%	1,7%

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism | European Heart Journal | doi:10.1093/eurheartj/ehu283



## Рекомендации по длительности антикоагуляции у больных, переживших ТЭЛА(2)

Рекомендации	Класс	Уровень
<p><b>Ривароксабан</b> (20мгх1р);  <b>Дабигатран</b> (150мгх2р или 110 мгх2р у лиц ≥80 лет или принимающих верапамил);  <b>Апиксабан</b> (2,5мгх2р) следует иметь в виду <u>в качестве альтернативы АВК</u> (за исключением больных с тяжёлой ХПН) <u>в случае необходимости продлённого*</u> лечения антикоагулянтами</p>	IIa	B

\* - результаты длительного наблюдения за пациентами, принимающими НПАКГ с целью вторичной профилактики ТЭЛА пока недостаточны

### Портрет пациента на продлённое лечение ТЭЛА



- ВТЭО в анамнезе
- АФС
- Врожденные тромбофилии (дефициты протеинов С и S, гомозиготы: фактор V Лейден и протромбин G20210A),
- Остаточный тромбоз в проксимальных венах
- Устойчивая дисфункция ПЖ
- Д-Димер выше нормы

## Декабрь 2014 года

- Стенокардии нет
- Неполная реканализация вен остаётся
- Д-Димер 0,6 мкг/мл
- Клопидогрел 75 мг– 12 месяцев (до 11 сентября 2014 года)
- Аспирин 75 мг – продолжает
- Ривароксабан 20 мгх1р – продолжает
- Регулярный активный поиск потенциальных источников кровотечений
- Можно ли когда-нибудь отменить пероральный антикоагулянт???