

Клинический случай
УДК 61506

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. КАК УДЕРЖАТЬ БАЛАНС МЕЖДУ ТРОМБОЗОМ И КРОВОТЕЧЕНИЕМ?

В.Е. Юдин^{1,2}, В.П. Ярошенко^{1,2}, В.В. Климов^{1,2}, М.К. Саркисова²

¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО "Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)". Москва, Россия

² Филиал № 2 «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневого» Минобороны России. Москва, Россия.

АННОТАЦИЯ

Подбор антитромботической терапии пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей патологией, несмотря на клинические рекомендации и шкалы, определяющие риск тромбозов и кровотечений, в некоторых случаях может представиться затруднительным. В практической деятельности каждого врача может возникнуть клиническая ситуация, не укладывающаяся в рамки общих рекомендаций. Практический опыт и определение показаний к применению антикоагулянтов в зависимости от дозировки в каждом конкретном случае поможет в безошибочном выборе комбинации антитромботической терапии. Представлен клинический пример пациента ИБС очень высокого риска с сопутствующей травматологической патологией, требующей подбора антитромботической терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, профилактика венозной тромбоэмболии, ортопедические оперативные вмешательства, антитромботическая терапия.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Саркисова Марина Карленовна, e-mail: m220392@yandex.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Климов В.В., Саркисова М.К. Особенности антитромботической терапии у больных ИБС с сопутствующей травматологической патологией. Как удержать баланс между тромбозом и кровотечением? // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2023. — Т. 3, № 3. — С. 48–52. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-3-48-52.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

PECULIARITIES OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN THE PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WITH CONMINANT TRAUMATOLOGICAL PATHOLOGY. HOW TO KEEP THE BALANCE BETWEEN THROMBOSIS AND BLEEDING?

V.E. Yudin^{1,2}, V.P. Yaroshenko^{1,2}, V.V. Klimko^{1,2}, M.K. Sarkisova².

¹ Medical Institute of Continuing Education of Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

² Branch No. 2 "National Medical Research Center for High Medical Technologies named after A.A. Vishnevsky of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

The selection of antithrombotic therapy for patients with coronary heart disease (CHD) and concomitant pathology, despite clinical recommendations and scales defining the risk of thrombosis and bleeding may be difficult in some cases. Each doctor may face a clinical situation that does not fit within the general recommendations. Practical experience and determination of indications for the use of anticoagulants depending on the dosage in each specific case will help in the faultless choice of a combination of antithrombotic therapy. A clinical example of a very high-risk CHD patient with concomitant traumatological pathology requiring the selection of antithrombotic therapy is presented.

KEYWORDS: coronary heart disease, prevention of venous thromboembolism, orthopedic surgical interventions, antithrombotic therapy.

CORRESPONDENCE: Marina Karlenovna Sarkisova, e-mail: m220392@yandex.ru

FOR CITATIONS: Yudin V.E., Yaroshenko V. P., Klimko V.V., Sarkisova M.K. Peculiarities of antithrombotic therapy in the patients with coronary heart disease with concomitant traumatological pathology. How to keep the balance between thrombosis and bleeding? // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2023. — V. 3, No. 3. — S. 48–52. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-3-48-52.

FUNDING SOURCE: The authors state that there is no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no conflicts of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Показания к приему антитромботической (антиагрегантной и антикоагулянтной) терапии четко определены в современных клинических рекомендациях [1]. В зависимости от стадии заболевания и/или сочетания его с другими фоновыми нозологиями и их осложнениями указаны дозировка и длительность приема препаратов. Антитромботическая терапия назначается при кардиологической, травматологической, хирургической, неврологической патологиях. Подбор терапии у коморбидных пациентов чаще всего не представляет затруднений, сложности могут возникнуть при назначении препаратов пациентам с сочетанием нескольких заболеваний различного генеза. Во избежание осложнений антитромботической терапии, таких как тромбоз и кровотечение, комбинация и дозировка препаратов должна быть четко определена. Для оценки риска тромбообразования распространена шкала CHA₂DS₂-VASc [2]. Для оценки риска и тяжести кровотечения в настоящее время известны следующие шкалы: классификация тяжести кровотечений согласно критериям группы TIMI [3], классификация тяжести кровотечений согласно критериям группы GUSTO [4], классификация тяжести кровотечений BLEEDSCORE [5], классификация тяжести кровотечений по BARC [6], ШКАЛА HEMORR2HAGES риска геморрагического инсульта [7], шкала HAS-BLED [8], оценки риска развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты, шкала PRECISE-DAPT для оценки риска кровотечений при определении длительности двойной антиагрегантной терапии [9] и т.д. Каждая из шкал используется в определенной клинической ситуации.

Антитромботическая терапия в кардиологии.

Антитромботическая терапия является неотъемлемым атрибутом в фармакотерапии пациентов ИБС очень высокого риска [10]. Подбор оптимальной комбинации, дозировки и длительности терапии зависит от временного интервала после перенесенных острых коронарных событий, вмешательств на коронарных сосудах, сопутствующей патологии. Пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда, ангиопластику коронарных артерий, аорто-коронарное шунтирование нуждаются в пожизненном приеме антиагрегантов. Предпочтение отдается ацетилсалициловой кислоте (АСК) 75–100 мг в защитной оболочке или при противопоказаниях к приему АСК назначают клопидогрель 75 мг/сут [10]. В течение первого года (а иногда и дольше) при вышеуказанных клинических ситуациях пациент нуждается в приеме двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрель). Тикагрелор, как альтернатива клопидогрелю, используется в случаях непереносимости АСК и клопидогреля [10]. Альтернативой тикагрелору может выступать прасугрель [11]. Принимается он в дозировке 90 мг 2 р/сут. в течение 1 года после стентирования или ОКС. Прасугрель и тикагрелор противопоказаны при высоком риске кровотечения, особенно у пациентов старческого возраста [12].

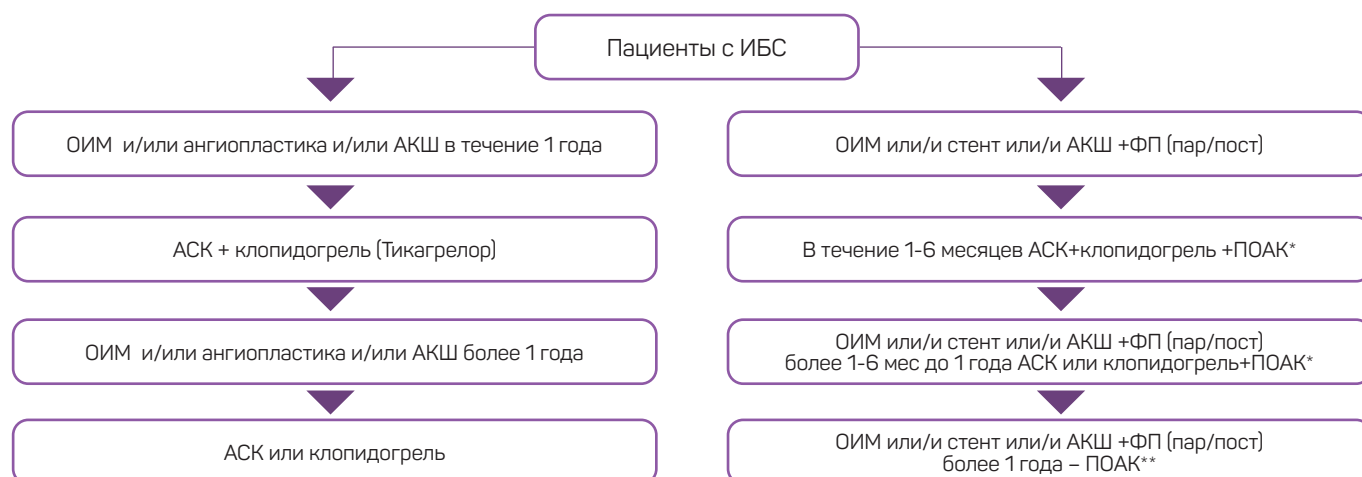
Важную роль в профилактике тромбообразования играют также антикоагулянты. В настоящее время известны и широко применяются следующие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): прямой ингибитор тромбина дабигатран (Прадакса) [13], прямые ингибиторы Ха фактора ривароксабан (Ксарелто) [14] и апиксабан (Эликвис) [15]. В отличие от непрямых антикоагулянтов, антагонистов витамина К (АВК) назначение ПОАК не требует обязательного контроля показателей гемостаза, что намного облегчает прием этих препаратов для врачей и пациентов. Кроме того, на основании крупномасштабных исследований, ARISTOTLE (апиксабан), RE-LY (дабигатран), ROCKET AF (ривароксабан) и ПОАК доказали свою эффективность и безопасность. В настоящее время при многих патологических состояниях ПОАК вытеснили варфарин, а показания к приему варфарина в настоящее время ограничены. К абсолютным показаниям к назначению варфарина относятся: механические протезы клапанов сердца, биопротезы клапанов сердца в течение 6 месяцев после операции, фибрилляция предсердий клапанного происхождения (умеренный и выраженный стеноз митрального клапана), тромбированная аневризма левого желудочка, выраженная почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин), малая масса тела (менее 50 кг) и избыточная масса тела (более 150 кг) [16].

Показаниями к приему антикоагулянтов являются:

- пароксизмальная и постоянная форма мерцательной аритмии для профилактики инсультов;
- профилактика венозных тромбоэмболий при больших ортопедических вмешательствах;
- лечение и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС);
- профилактика инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти, а также острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеваниями периферических артерий.

Комбинированная терапия, антиагрегант и антикоагулянт назначается у коморбидных и полиморбидных пациентов. Например, у больных ИБС с сопутствующей мерцательной аритмией в течение 1 года после коронарных событий и операций на коронарных сосудах необходимо принимать тройную, а позже — двойную антитромботическую терапию [1]. Длительность тройной терапии определяется алгоритмом длительности приема тройной антитромботической терапии [17]. Продолжительность приема и комбинации препаратов антитромботической терапии представлены на схеме.

Схема назначения анти тромботической терапии у пациентов ИБС и сопутствующей патологией.



*при комбинированной терапии ПОАК с антиагрегантами дозировка подбирается индивидуально

**при монотерапии ПОАК дозировка подбирается индивидуально

АСК – ацетилсалициловая кислота, ОИМ – острый инфаркт миокарда, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ФП – фибрилляция предсердий.

Анти тромботическая терапия в травматологии. У пациентов, подвергшихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, к которым относят тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава, в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) показан прием ривароксабана, апиксабана или дабигартана. При профилактике венозной тромбоэмболии рекомендованы к использованию

низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс, дабигатран, ривароксабан, нефракционированный гепарин, антагонист витамина К, а при невозможности их назначения — ацетилсалициловая кислота. В клинической практике предпочтение отдается ПОАК, характеристика которых наглядно представлена в таблице [18]. Характеристика препаратов и дозировки при профилактике ТЭО при ортопедических вмешательствах приведены в таблице.

Таблица. Фармакокинетические особенности представителей группы ПОАК при назначении после ортопедических операций

Целевая молекула	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Ингибитор	Ila	Ха	Ха
Режим дозирования, в сутки	В день операции 110 (75*) мг, далее 220 (150*) мг × 1 раз	10 мг × 1 раз	2,5 × 2 раза
1-я доза после операции после достижения гемостаза, не ранее чем через	1–4 ч	6–10 ч	12–24 ч
Биодоступность 80–	6 %	100%	50 %
Связь с белками плазмы крови	35 %	92–95 %	87 %
Период полувыведения	12–14 ч	9–13 ч	8–15 ч
Метаболизм	Печеночный: пролекарство (дабигатрана этексилат) гидролизруется до лекарства (дабигатран). Далее дабигатран конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием до 4 активных метаболитов, каждый из которых составляет <10 % от общего количества дабигатрана в плазме.	Печеночный: окислительный метаболизм через систему цитохрома CYP3A4/5 и CYP2J2	Печеночный: окислительный метаболизм в основном через систему цитохрома CYP3A4/5 с незначительным вкладом от CYP1A2, CYP2C8/9/19 и CYP2J2
Почечная экскреция	80 %	66 % (36 % — в неизменном виде и 30% в качестве неактивного метаболита)	25 %
Другая экскреция	—	28 % — через ЖКТ (7 % в неизменном виде и 21 % в качестве неактивного метаболита)	25 % — через ЖКТ

* — при наличии у пациента дополнительных факторов риска венозного тромбоза.

АК — антикоагулянты; НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; АВК — антагонист витамина К; АСК — ацетилсалициловая кислота.

Однако не все клинические ситуации находят отражение в рекомендациях к применению ПОАК. Гораздо сложнее подобрать терапию пациентам с кардиальной и сопутствующей, например, травматологической патологией. Подобный пример приведен ниже.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Клинический пример. Пациент С., 1938 года рождения, поступил в травматологическое отделение на реабилитацию после протезирования левого тазобедренного сустава. При поступлении предъявлял жалобы на умеренные боли в области оперированного сустава. Кардиальных жалоб не отмечал. У пациента длительный ишемический анамнез, двукратный, перенесенный ОИМ (2006, 2015 г.г.), стентирование коронарных артерий (2006, 2015, 2018 г.г.), а также гипертоническая болезнь в течение многих лет. Принимает постоянно в течение последнего года бисопролол 5 мг/сут., периндоприл 4 мг/сут., амлодипин 5 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут., АСК 75 мг/сут. В течение 1 года диагностирован кальцинированный порок (незначительный стеноз) аортального клапана. Из сопутствующих заболеваний облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, эрозивный эзофагит, хронический гастрит в стадии ремиссии. Курит в течение 60 лет по 7–10 сигарет в день, алкоголь употребляет умеренно. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена.

Объективно состояние пациента при осмотре удовлетворительное. Рост 167 см., вес 67 кг. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, нижние конечности — в эластичных бинтах. Дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, глухие, систолический шум над аортой. АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул оформленный, регулярный, дизурии нет.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 85 уд/мин. ЭОС отклонена влево. Рубцовые изменения ниже-боковой стенки ЛЖ.

ЭхоКГ: незначительный кальцинированный стеноз аортального клапана с недостаточностью 1 ст., гипертрофия ЛЖ, глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (48 %), гипокинез базального задне-бокового сегмента ЛЖ. Общий анализ крови и мочи — без отклонений, в биохимическом анализе обращают на себя внимание показатели липидного профиля (холестерин (ХС) общий 5,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) 3,6 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л, остальные показатели в норме. Коагулограмма АЧТВ 31,6 с, протромбиновое время 11,2 с, МНО 0,92 ед, тромбиновое время 15,7 с., протромбин по Квику 115,5 %, фибриноген 4,6 г/л.

Диагноз. Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 0 ст., медикаментозно достигнутая, риск 4 (СКФ по CKD-EPI 85 мл/мин/1,73м²). ХСН 0-1. ИБС. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. ПИКС (2006, 2015 г.г.), стентирование коронарных артерий (2006, 2015, 2018 г.г.). Незначительный кальци-

нированный стеноз аортального клапана с недостаточностью 1 ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В связи с проведенным эндопротезированием тазобедренного сустава с целью профилактики тромбозомболических осложнений пациенту показан прием антикоагулянта, предпочтительно ПОАК (в данном случае ривароксабан 10 мг/сут). Целью консультации кардиолога была коррекция терапии, в том числе антитромботической (комбинированный прием АСК и ривароксабана или монотерапия ривароксабаном).

С учетом высокого пульса увеличена дозировка бисопролола 10 мг/сут, а также с учетом того, что целевой уровень ЛПНП не достигнут (в данном случае он составляет 1,4 ммоль/л), скорректирована дозировка статинов (аторвастатин 40 мг/сут). Рекомендовано продолжить прием комбинации АСК 75–100 мг/сут и ривароксабана 10 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особого внимания заслуживает подбор антитромботической терапии. Учитывая срок после перенесенных острых кардиальных событий (ОИМ, стентирования КА) более года, необходимо по всем рекомендациям отменить АСК, продолжить прием ПОАК (ривароксабана, апиксабана или дабигатрана). При прочих равных условиях, например, при сопутствующей мерцательной аритмии, используется именно такая схема лечения. При расчете дозировки ривароксабана, учитывая высокую фильтрационную способность почек, монотерапия ривароксабаном в дозировке 10 мг недостаточна. При сопутствующей мерцательной аритмии в данном клиническом случае показан прием ривароксабана 20 мг/сут. Учитывая показания к приему ПОАК как профилактики тромбоэмболических осложнений прием ривароксабана 10 мг/сут для профилактики коронарных событий недостаточен, рекомендована комбинация АСК 75–100 мг/сут и ривароксабана 10 мг/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье приведен пример подбора антитромботической терапии на примере ривароксабана. Комбинация антитромботической терапии зачастую сложна, особенно при высоком риске кровотечений и тромбообразования и при очень высоком сердечно-сосудистом риске. Стараясь удержать баланс между риском кровотечения и осложнений, вызванных тромбообразованием, важно тщательно подойти к расчету дозировки антикоагулянта, как в данном клиническом примере. Расчет показаний к выбору дозировки ПОАК (учитывая высокую фильтрационную способность почек, являющаяся ведущей в выборе дозировки ривароксабана) позволит безошибочно подобрать дозировку и комбинацию антитромботической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации Российского кардиологического общества по фибрилляции и трепетанию предсердий от 2020 г.
2. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal. Published online: August 29, 2010 . doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
3. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Hoacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making JAMA. 2000;284(7):835-42.
4. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. NEJM, 1993, 329(10): 673-682.
5. Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials — proposed of a new classification. Am J Cardiol, 2007, 99(2): 288-290.
6. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011 Jun 14;123(23):2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
7. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. Ann. Hematol. 2011; 90: 1191-1200.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. Chest, 2010, 138(5): 1093-1100.
9. Costa F, Van Klaveren D., James S., et al. Derivation and validation of predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISEDAPT) score: pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet.2017;389(10073):1025-34. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
10. Рекомендации Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца 2020 г.
11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehs215
12. Акашева Д.У., Булгакова Е.С., Явелов И.С. и др. Трудности ведения пациента старческого возраста: особенности подбора анти-тромботической терапии. Клинический случай // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2018. — Т. 14. — № 4. — С. 515-523. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-515-523
13. Blommel M.L., Blommel A.L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. Am. J. Health Syst. Pharm. 2011; 68 (16): 1506-19.
14. Paikin J.S., Manolagos J.J., Eikelboom J.W. Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2012; 10 (8): 965-72.
15. Nutescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. Am. J. Health. Syst. Pharm. 2012; 69 (13): 1113-26.
16. Рекомендации EHRA 2021 г.
17. Roffi M., Patrono C., Collet J. P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: European Heart J. 2016; 37(3): 267-315; Sousa-Uva M., et al 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165.
18. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б. и др. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбозомболических осложнений после больших ортопедических операций? // Травматология и ортопедия России. — 2018. — Т. 24. — №1. — С. 129-143. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдин Владимир Егорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Россия, Москва, ORCID 0000-0002-7677-5342, SPIN код: 8598-4703, Author ID: 891195.

Ярошенко Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Россия, Москва, ORCID 0000-0003-2328-0909, SPIN код: 3632-9640, Author ID: 561165.

Климко Василий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Россия, Москва, ORCID 0000-0003-2170-2469, SPIN код: 8593-9388, Author ID: 994083.

Саркисова Марина Карленовна — врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения филиала №2 «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневского» Минобороны РФ. Россия, Москва, ORCID 0009-0009-6516-4712.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

В.Е. Юдин — концепция и дизайн статьи.

В.В. Климко — концепция и дизайн статьи, редактирование, одобрение окончательной версии статьи.

М.К. Саркисова — анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста.

В.П. Ярошенко — концепция и дизайн статьи.

ПОСТУПИЛА: 08.07.2023

ПРИНЯТА: 21.08.2023

ОПУБЛИКОВАНА: 25.09.2023