

Острый коронарный синдром у пациента с транзиторной ишемической атакой: трудные вопросы анти тромботической терапии (клинический случай)

Ковальчук Е.Ю., Повзун А.С., Костенко В.А., Брега А.В.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург, Россия
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3А

Представлен опыт применения анти тромботической терапии у пациента с острым коронарным синдромом и транзиторной ишемической атакой, находящегося в критическом состоянии. Охарактеризованы сложности назначения тройной анти тромботической терапии у тяжелого пациента с сочетанной патологией. Продемонстрированы поэтапный подход к выбору терапии в зависимости от клинической картины, оценка факторов риска развития ишемических и геморрагических осложнений в динамике, что очень важно в рутинной практике врача. Кроме того, показано, как проводился на основе имеющихся рекомендаций выбор оптимального анти коагулянта в составе тройной и двойной анти тромботической терапии с учетом ее потенциальных рисков и возможных осложнений.

Ключевые слова: анти коагулянты; инсульт; инфаркт; тромбоэмболия.

Контакты: Евгений Юрьевич Ковальчук; kovalchuk-card@yandex.ru

Для ссылки: Ковальчук ЕЮ, Повзун АС, Костенко ВА, Брега АВ. Острый коронарный синдром у пациента с транзиторной ишемической атакой: трудные вопросы анти тромботической терапии (клинический случай). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):156–159.

Acute coronary syndrome in a patient with transient ischemic attack: challenges of antithrombotic therapy (a clinical case)

Kovalchuk E. Yu., Povzun A. S., Kostenko V. A., Brega A. V.

*I. I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia
3A, Budapeshtskaya St., Saint Petersburg 192242*

The paper presents experience with antithrombotic therapy in a critically ill patient with acute coronary syndrome and transient ischemic attack. It characterizes problems in triple antithrombotic therapy in a very ill patient with comorbidity. The paper demonstrates an incremental approach to choosing therapy according to the clinical picture of disease, an assessment of risk factors for ischemic and hemorrhagic complications over time, which is very important in the routine practice of a physician. It also shows how, based on existing recommendations, the optimal anticoagulant is chosen as part of triple and double antithrombotic therapy in terms of its potential risks and possible complications.

Keywords: anticoagulants; stroke; thromboembolism.

Contact: Evgeny Yurievich Kovalchuk; kovalchuk-card@yandex.ru

For reference: Kovalchuk EYu, Povzun AS, Kostenko VA, Brega AV. Acute coronary syndrome in a patient with transient ischemic attack: challenges of antithrombotic therapy (a clinical case). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):156–159.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-156-159

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – глобальная социально-экономическая проблема, так как они являются основной причиной смерти пациентов во всем мире: ни от какой другой патологии ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ погибло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. 85% этих смертей произошло в результате сердечного приступа и инсульта [2]. Более 75% случаев смерти от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [2]. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, умрет около 23,6 млн человек [1–3].

Столь неутешительный прогноз сделан, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и инсульта, которыми ознаменовалось последнее десятилетие. Сегодня разработаны

подробные алгоритмы диагностики и лечения ССЗ, включая ОКС и инсульт, что во многом облегчает оказание помощи пациентам с этими заболеваниями.

Наше клиническое наблюдение демонстрирует сочетание у одного больного ОКС и транзиторной ишемической атаки (ТИА) с коморбидной патологией. Имеющиеся рекомендации не дают в полной мере ответа, какая тактика и какое лечение будут эффективными и безопасными для пациента.

В представленном наблюдении мы попытались описать пошаговое принятие решений в ходе лечения пациента.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 66 лет, в анамнезе – инфаркт миокарда (в 2011 и 2017 гг.), хроническая застойная сердечная недостаточность (ХЗСН, с 2011 г.), артериальная гипертензия, дислипидемия, постоянная форма фибрилляции предсердий

(ФП, с 2018 г.), сахарный диабет 2-го типа, хроническая obstructивная болезнь легких (с 2011 г.), люмбалгия, хронический вирусный гепатит В. С 2018 г. регулярно принимает варфарин 3,75 мг (до госпитализации международное нормализованное отношение — МНО составляло 1,8), а также сиофор 850 мг 2 раза в сутки, конкор 5 мг, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по поводу дорсалгии 2–3 раза в неделю, фуросемид 40 мг эпизодически (1–2 раза в неделю), престариум 5 мг; диету не соблюдает.

Пациент поступил в отделение реанимации сосудистого центра Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в вертебробазиллярном бассейне (ВББ).

При поступлении: состояние тяжелое, цианоз носогубного треугольника. Кожа и видимые слизистые оболочки бледно-цианотичные. Артериальное давление — 147/64 мм рт. ст., пульс — 120 в минуту аритмичный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 136 в минуту, дефицит пульса — 16 ударов в минуту. Тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке, III тон на верхушке. В легких жесткое дыхание, выдох удлинен, рассеянные свистящие хрипы по всем легочным полям, в нижней доле справа дыхание не прослушивается до нижнего края лопатки, слева — резко ослабленное. Частота дыхания — 27 в минуту; PO_2 — 89–91% без инсуффляции O_2 , при инсуффляции O_2 со скоростью 5 л/мин носовыми канюлями — 97%. Живот увеличен за счет подкожного жирового слоя и асцита (асцит не напряженный). Отеки нижних конечностей до паховых складок, трофические изменения голени нижних конечностей, трофическая язва нижней трети левой голени.

В ходе обследования выявлены значимые отклонения: железодефицитная анемия легкой степени тяжести (Hb 108 г/л); МНО — 1,54; уровень креатинина — 132 мкг/кг; тромбоз глубоких вен правой нижней конечности (ТГВ); фракция выброса (ФВ) по Симпсону — 28%; акинезия передней стенки, межжелудочковой перегородки с захватом верхушки и формированием аневризмы левого желудочка; гепатоспленомегалия; нефросклероз; хронический пиелонефрит.

Учитывая 1-е сутки ОНМК по ишемическому типу (кардиоэмболический подтип) и наличие ТГВНК, было решено отменить варфарин (согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОНМК) и назначить нефракционированный гепарин 20 000 ЕД/сут, а также ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг для вторичной профилактики инсульта.

1-е сутки, вечером: у пациента развилась тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), подтвержденная КТ-ангиографией, в связи с чем он переведен на терапию нефракционированным гепарином в дозе 1000 ЕД/ч через дозатор, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени сроком до 5 дней. Учитывая 1-е сутки ОНМК, мы вынуждены были применить именно эту схему терапии, несмотря на то что имеется большая доказательная база возможности назначения пациентам с ТГВ и ТЭЛА пероральных антикоагулянтов с первых дней развития данной патологии. Однако пероральные антикоагулянты противопоказаны в 1-е сутки ОНМК [4–9]. Состояние пациента оставалось стабильно тяжелым, но наметилась положительная динамика: на фоне терапии к концу 1-х суток произошел полный регресс неврологической симптоматики. При магнитно-резонансной томографии поражения структур головного мозга не обнаружено. Пациенту установлен диагноз ТИА в ВББ.

5-е сутки лечения ТЭЛА на фоне ТИА: у пациента возник ОКС без подъема сегмента ST (на фоне инфузии гепарина и перорального приема АСК 100 мг). При электрокардиографии в 12 стандартных отведениях определялись: ФП с ЧСС 98 в минуту; очаговые изменения неизвестной давности в нижней стенке и переднебоковых отделах левого желудочка. Назначена нагрузочная доза клопидогрела 600 мг и выполнена коронароангиография, при которой выявлены следующие изменения: передняя межжелудочковая ветвь окклюзирована в проксимальной трети, в средней и дистальной трети заполняется межсистемно коллатерально, диффузно стенозирована, максимально до 95%. Проведены баллонная ангиопластика и стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии стентом без лекарственного покрытия 3,5×35 мм.

1-е сутки ОКС после стентирования коронарных артерий на фоне ФП и 5-е сутки рецидивирующей ТЭЛА на фоне ТГВ, ХЗСН, ТИА в ВББ: согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОКС со стентированием на фоне ФП, должна быть назначена тройная антитромботическая терапия в течение 1–6 мес, в зависимости от риска кровотечения, оцененного по шкале HAS-BLED [10]. Помимо этого, у пациента 5-е сутки ТЭЛА на фоне ТГВ, что также требует продолжения антикоагулянтной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ТЭЛА и ТГВ [11, 12]. В целях вторичной профилактики ИБС и ТИА рекомендовано назначение АСК [4, 6, 10].

Для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения проведены дополнительные исследования. Полученные результаты указывали на крайне высокий риск развития геморрагических осложнений и ишемических событий: клиренс креатинина (КК) — 42 мл/мин по формуле Кокрофта–Голта, шкала HAS-BLED — 7 баллов, CHA2DS2-VASc — 6 баллов, по классификации Чайлда–Пью — 8 баллов. Какие антитромботические препараты выбрать в этой ситуации?

При наличии ТИА ривароксабан не является оптимальным выбором, поскольку в исследовании PIONEER-AF пациентов с ОНМК или ТИА не включали [13, 14]. Аписабан также не показан нашему пациенту, так как его следует применять с осторожностью при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести (стадия А или В по классификации Чайлда–Пью), в отличие от дабигатрана этексилата. По данным исследования RE-DUAL-PCI (в которое вошли пациенты с ТИА или инсультом в анамнезе), двойная терапия дабигатраном ассоциирована с меньшим риском больших кровотечений и не менее эффективна, чем комбинированная терапия варфарином [15, 16]. Вместе с тем с учетом высокого тромбоэмболического риска у данного пациента и 5-х суток после развития ТИА было принято решение начать лечение с тройной терапии, содержащей дабигатран, с последующим переходом на двойную терапию.

Существенным аргументом при выборе дабигатрана этексилата было наличие у него специфического антагониста, что важно для пациента с высоким риском кровотечения и для более безопасной терапии. Выбор антагониста P2Y₁₂-рецептора также оказался непростым, так как в двойной или тройной антитромботической терапии не рекомендовано использовать тикагрелор («золотой стандарт» лечения ОКС), хотя в исследовании RE-DUAL-PCI были пациенты, получающие данный препарат [15]. Согласно Европейским клиническим рекомендациям 2015 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и ФП, следует использовать только клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в день [10].

Таким образом, было решено применить тройную терапию (АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг + дабигатрана этаксилат 110 мг 2 раза в сутки) в течение 1 мес с последующей коррекцией дозы дабигатрана. На основании инструкции по медицинскому применению дабигатрана нашему пациенту можно было назначить дозу как 150 мг 2 раза в сутки, так и 110 мг 2 раза в сутки. Однако для тройной антитромботической терапии мы выбрали дозу дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки. Такой подход дал положительный результат — на 18-е сутки в стабильном состоянии пациент был выписан.

Через 1 мес: состояние стабильное, активно жалоб не предъявляет, гемодинамика стабильна. Проведен перерасчет КК и показателей всех шкал: MDRD > 60 мл/мин, шкала Кокрофта—Голта — 79 мл/мин, CHA2DS2-VASc — 6 баллов, HAS-BLED — 2 балла, по классификации Чайлда—Пью — 4 балла. Отмечены значительное уменьшение риска геморрагических осложнений (HAS-BLED — 2 балла), улучшение функции почек (КК > 50 мл/мин) и сохраняющийся высокий риск эмболических событий при ФП (CHA2DS2-VASc — 6 баллов). Поскольку риск геморрагических осложнений значительно уменьшился (HAS-BLED — 2 балла), было рекомендовано продолжить тройную антитромботическую терапию до 6 мес, что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и ФП.

Через 3 мес: жалоб активно не предъявляет, состояние стабильное, гемодинамика стабильна. Побочных эффектов терапии нет. Учитывая сохраняющийся высокий риск эмболических осложнений (CHA2DS2-VASc — 6 баллов) и низкий риск геморрагических осложнений (HAS-BLED — 2 балла и по классификации Чайлда—Пью — 4 балла), а также хорошую переносимость лечения, решено продолжать тройную терапию в тех же дозах до 6 мес.

Через 6 мес: состояние стабильное, жалоб активно не предъявляет, гемодинамика стабильна, терапию переносит удовлетворительно, кровотечений не было. В связи с учащением болевых синдромов в поясничном отделе позвоночника пациент начал регулярно использовать НПВП, что увеличило риск кровотечений (HAS-BLED — 4 балла). Пациент переведен на двойную терапию: АСК 100 мг, дабигатрана этаксилат 150 мг 2 раза в сутки.

Обсуждение. В нашем наблюдении одним из ключевых вопросов был выбор антикоагулянтной терапии у пациента с высоким риском тромбоемболических осложнений и кровотечений. Необходимость проведения тройной антитромботической терапии у пациента, перенесшего ТИА,

требует назначения более низких и в то же время эффективных доз антикоагулянта. Этому условию отвечает только дабигатрана этаксилат в дозе 110 мг 2 раза в день, поскольку для данной дозы в исследовании RE-LY была доказана не меньшая эффективность по сравнению с варфарином в профилактике инсульта у пациентов с ФП при более низком, чем при терапии варфарином, риске больших внутричерепных жизнеугрожающих кровотечений [15]. При последующем переводе пациента на двойную терапию с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, в соответствии с результатами исследования RE-DUAL-PCI, можно ожидать меньший риск больших и клинически значимых кровотечений, чем при комбинированной терапии варфарином, при сохранении адекватной эффективности в отношении профилактики тромботических событий. В представленном наблюдении имелся высокий риск развития геморрагических осложнений (HAS-BLED — 7 баллов). Поэтому при выборе антикоагулянта целесообразно также учитывать наличие у него специфического антагониста, который позволит в кратчайшие сроки нивелировать возможные осложнения на фоне приема этого препарата. Наличие специфического антагониста также имеет значение в случае необходимости в экстренном аортокоронарном шунтировании, что потребует экстренной нейтрализации антикоагулянтного эффекта. На сегодняшний день только у дабигатрана этаксилата имеется специфичный антагонист, что являлось основным аргументом при выборе перорального антикоагулянта у нашего пациента.

Таким образом, мы имеем достаточное количество рекомендаций и большой выбор препаратов, но, к сожалению, пациенты не всегда подходят под конкретные рекомендации и зачастую имеют два и более тяжелых заболевания (как в описанном нами случае). Это делает сложным проведение безопасного и эффективного лечения, особенно назначение той или иной схемы антитромботической терапии. Поэтому целью нашего сообщения было продемонстрировать поэтапный подход к определению тактики лечения в зависимости от клинической картины, оценку факторов риска развития ишемических и геморрагических осложнений у пациента в динамике, что имеет большое значение в рутинной практике врача. Кроме того, важно было объяснить, как проводился (на основе имеющихся рекомендаций) выбор оптимального антикоагулянта в составе тройной и двойной антитромботической терапии у пациента с учетом ее потенциальных рисков и возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2017. Москва: Росстат; 2017. 100 с. [Demograficheskii ezhednevnik Rossii. 2017. Moscow: Rosstat; 2017. 100 p.]
2. Бойцова СА, Самородская ИВ, Старинская МА и др. Анализ структуры и динамики смертности от болезней системы кровообращения в России в 2006 — 2014 гг. Профилактическая медицина. 2016;19(2-2):11-2. [Boitsova SA, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Analysis of the structure and dynamics of mortality from diseases of the circulatory system in Russia in 2006-2014. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016;19(2-2):11-2. (InRuss.)].
3. Towhsend N, Wilson L, Bhatnager P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7; 37(42):3232-3245. Epub 2016 Aug 14.
4. Хеннерити МГ, Богуславски Ж, Сакко РЛ. Инсульт: клиническое руководство. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 224 с. [Khennneritsi MG, Boguslavski Zh, Sakko RL. *Insul't: klinicheskoe rukovodstvo. 2-e izd* [Stroke: A Clinical guide . 2nd ed.]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 224 p.]
5. Adams H, Bendixen B, Kappelle J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
6. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1040 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, redaktory. *Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1040 p.]
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack

2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
11. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Epub 2014 Aug 29.
12. Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2): 1-52. [Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya.* 2015;9(4-2):1-52. (InRuss.)].
13. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454. Epub 2017 Aug 27.
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто. [Instructions for use of the drug for medical use Xarelto] https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
16. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594. Epub 2016 Nov 14.

Поступила 3.10.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.