

Больному  
мерцательной аритмией,  
длительно получающему варфарин,  
необходимо чрескожное  
коронарное вмешательство.

Как выбрать оптимальную  
и безопасную комбинацию  
анти тромботических препаратов?

И.С. Явелов

Апрель 2009

# Чрескожное коронарное вмешательство у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин

- применение антикоагулянтов во время процедуры
- антитромботические препараты после процедуры

# Антикоагулянты во время чрескожного коронарного вмешательства у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин

## Возможные сценарии

в зависимости от обстоятельств

Отмена варфарина

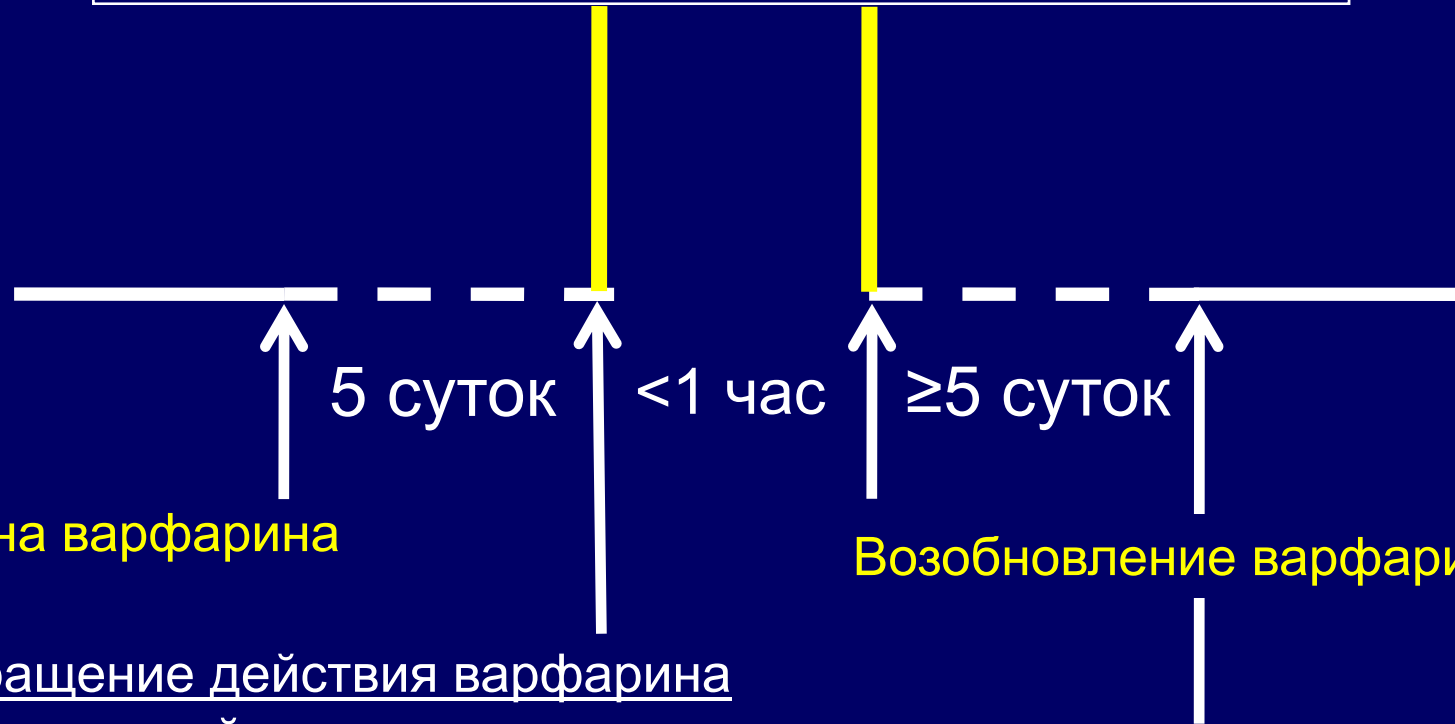
Без отмены варфарина

Процедура

- как минимум через 5 суток
- когда МНО станет  $<1,5$

# Исчезновение и возобновление антикоагулянтного действия варфарина

Чрескожное коронарное вмешательство



Отмена варфарина

Прекращение действия варфарина

- остановка действия препарата
- наработка новых ФСК

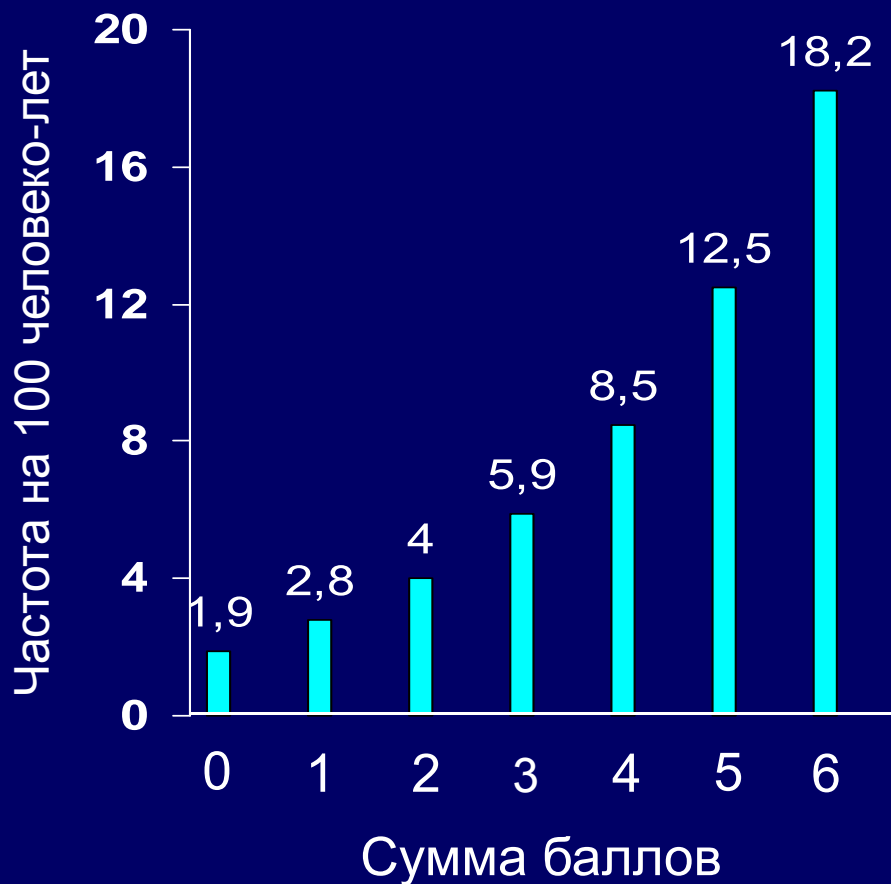
Возобновление варфарина

Полный эффект варфарина

- как минимум через 5 суток
- терапевтическое МНО 2 дня подряд

# Риск инсульта при “неклапанной” МА у 1733 больных 65-95 лет, не получавших АВК (модифицированная схема CHADS<sub>2</sub>)

Фактор риска	Балл
≥75 лет	1
АГ	1
Сахарный диабет	1
Недавняя ХСН	1
Инсульт или ПНМК в анамнезе	2



# Риск инсульта при “неклапанной” МА в период кратковременной отмены варфарина

Сумма баллов по шкале CHADS <sub>2</sub>	Частота инсультов (%)		
	в год	в день	за 10 суток
1	1,9	0,005	0,05
2	2,8	0,008	0,08
3	4,0	0,011	0,11
4	5,9	0,016	0,16
5	8,5	0,023	0,23
6	18,2	0,05	0,5

## Антагонисты витамина К при мерцательной аритмии

Рекомендации Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества (2006)

<p>У больных без механических протезов клапанов сердца разумно прерывать применение АВК на срок до 1 недели без применения гепарина перед инвазивными вмешательствами с высоким риском кровотечений</p>	<p><b>IIa (C)</b></p>
<p>Если операция требует прекращения приема АВК у больных с высоким риском тромбозов, может использоваться лечебная доза НФГ или НМГ. Однако эффективность такого подхода не известна.</p>	<p><b>IIb (C)</b></p>

# Риск артериальных тромбоэмболий в периоперационный период при механических протезах клапанов сердца и мерцательной аритмии

Риск	Мерцательная аритмия	Протезы клапанов
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> = 5 или 6</li> <li>• инсульт/ПНМК &lt;3 месяца</li> <li>• ревматическое поражение клапанов сердца</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• протез митрального клапана</li> <li>• протез аортального клапана старых конструкций</li> <li>• инсульт/ПНМК &lt;6 месяцев</li> </ul>
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> = 3 или 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• двустворчатый протез аортального клапана в сочетании с мерцательной аритмией</li> </ul>
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> = от 0 до 2 (если нет инсульта или ПНМК в анамнезе)</li> </ul>	

# Использование парентеральных антикоагулянтов в качестве “моста” в период отмены варфарина

## Лечебные дозы:

- нефракционированного гепарина
- низкомолекулярного гепарина

МНО < 2

5 суток

Отмена варфарина

Прекращение действия варфарина

- остановка действия препарата
- наработка новых ФСК

≥ 5 суток

Возобновление варфарина

Полный эффект варфарина

- как минимум через 5 суток
- терапевтическое МНО 2 дня подряд

# Использование гепарина в качестве “моста” при чрескожных коронарных вмешательствах

Нефракционированный гепарин

Эноксапарин

- в/в инфузия
- удлинение АЧТВ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для данной лаборатории

- п/к инъекции 2 раза в сутки
- доза 1 мг/кг

Во время чрескожного коронарного вмешательства

- Без БР IIb/IIIa тромбоцитов

В/в болюс 70-100 ЕД/кг  
Целевое АВС: 250-350 сек

- С БР IIb/IIIa тромбоцитов

В/в болюс 50-70 ЕД/кг  
Целевое АВС: 200-250 сек

Время от последней п/к инъекции

- <8 ч – не надо вводить
- 8-12 ч – в/в болюс 0,3 мг/кг

# Чрескожное коронарное вмешательство у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин

Применение антикоагулянтов во время процедуры  
Возможные сценарии

в зависимости от обстоятельств

Отмена варфарина

Без отмены варфарина

- срочные вмешательства
- механические протезы клапанов сердца (МНО 2)
- в целом предпочтительнее?

Процедура при МНО 1,5-1,9

# Сравнение лучевого и бедренного доступов при ЧКВ

## Мета-анализ 12 рандомизированных исследований (n=3 224)

	Бедренный	Лучевой	ОР	p
Смерть, инфаркт миокарда, немедленная реваскуляризация или инсульт	2,4%	2,1%		0,7
Крупная гематома, хирургическое лечение кровотечения или артериовенозная фистула	2,8%	0,3%	0,20	<0,001
Неуспех процедуры	2,4%	7,2%	3,3	<0,001

## Чрескожные коронарные вмешательства и антагонисты витамина К

- Чрескожная пункция артерии безопасна при МНО <2
- При более высоком МНО рекомендуют радиальный доступ

- пытаться уменьшить действие варфарина ?
- полная доза гепарина ?
- 1/2 дозы гепарина ?
- гепарин только для промывания катетера ?
- отказаться от гепарина ?
- предпочесть нефракционированный гепарин ?

# ЧКВ на фоне продолжающегося приема варфарина

## Ретроспективный анализ исходов у 523 больных

- Отмена варфарина в среднем за 3 суток (МНО в среднем 1,7)
- Процедура на варфарине (МНО в среднем 2,2)

	Отмена	Без отмены	ОР*	p
Смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация стентированного сосуда, тромбоз стента	3,2%	5,4%		0,28
Крупные кровотечения	5,0%	1,2%	3,9	0,05*
Осложнения в месте пункции	11,3%	5,0%	2,8	0,008*

\* с учетом различий между группами

# ЧКВ на фоне продолжающегося приема варфарина

## Ретроспективный анализ исходов у 523 больных

- Отмена варфарина в среднем за 3 суток (МНО в среднем 1,7)
- Процедура на варфарине (МНО в среднем 2,2)

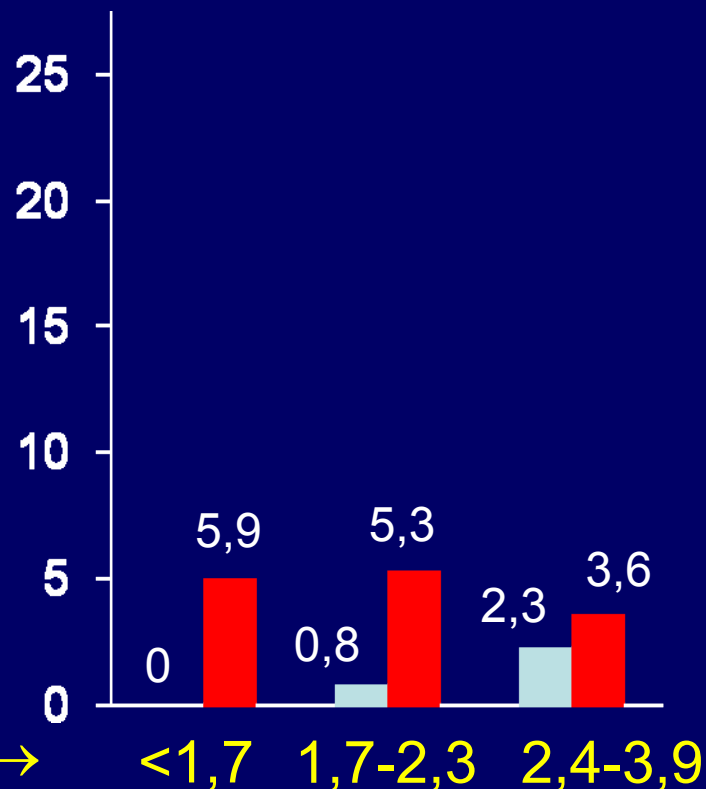
	Отмена	Без отмены	p
Во время ЧКВ:			
• нефракционированный гепарин	9%	9%	1,0
• низкомолекулярный гепарин	74%	42%	<0,001
• бивалирудин	4%	1%	0,1
• без антикоагулянтов	13%	48%	<0,001
• блокатор ГП IIb/IIIa	35%	18%	<0,001
После ЧКВ:			
• аспирин, клопидогрел	32%	0	<0,001
• варфарин, аспирин, клопидогрел	56%	53%	0,48
• варфарин, аспирин	5%	22%	<0,001
• варфарин, клопидогрел	6%	21%	<0,001

# ЧКВ на фоне продолжающегося приема варфарина

## Ретроспективный анализ исходов у 523 больных

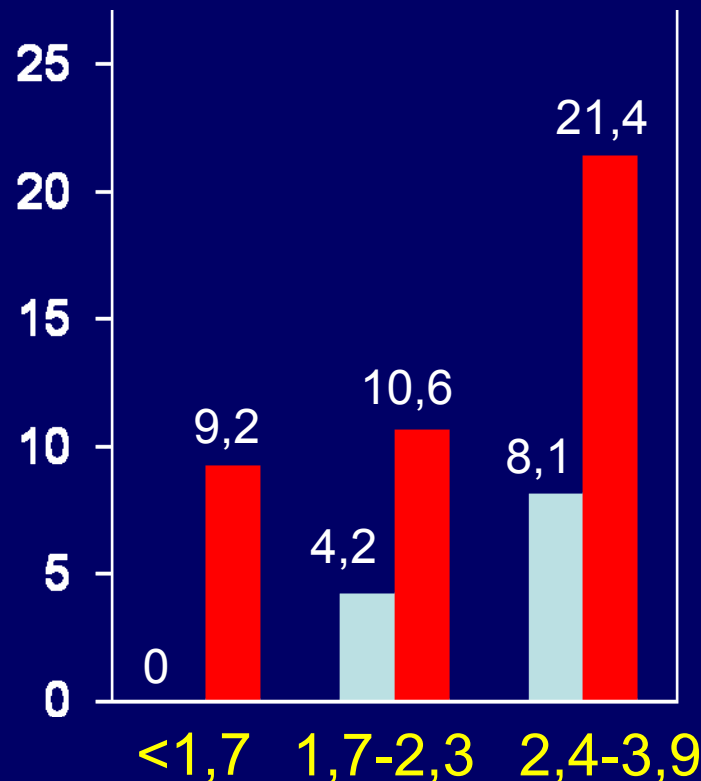
■ Без отмены варфарина ■ Отмена варфарина

### Крупные кровотечения



**Предикторы:** применение блокаторов ГП IIb/IIIa

### Осложнения в месте пункции



**Предикторы:** бедренный доступ, применение устройств закрытия, применение НМГ, пожилой возраст

# ЧКВ на фоне продолжающегося приема варфарина

## Ретроспективный анализ исходов у 144 больных

- Отмена варфарина с переходом на низкомолекулярный гепарин
- Варфарин с МНО 2-2,5 без других антикоагулянтов

	Отмена	Без отмены	p
Смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация стентированного сосуда, тромбоз стента	6,4%	3,0%	0,5
Крупные кровотечения	11,5%	1,5%	0,02
Осложнения в месте пункции	21,8%	7,6%	0,02

# Чрескожное коронарное вмешательство у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин

- применение антикоагулянтов во время процедуры
- антитромботические препараты после процедуры

# Чрескожное коронарное вмешательство у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин

Антитромботические препараты после процедуры

Ангиопластика

Стентирование

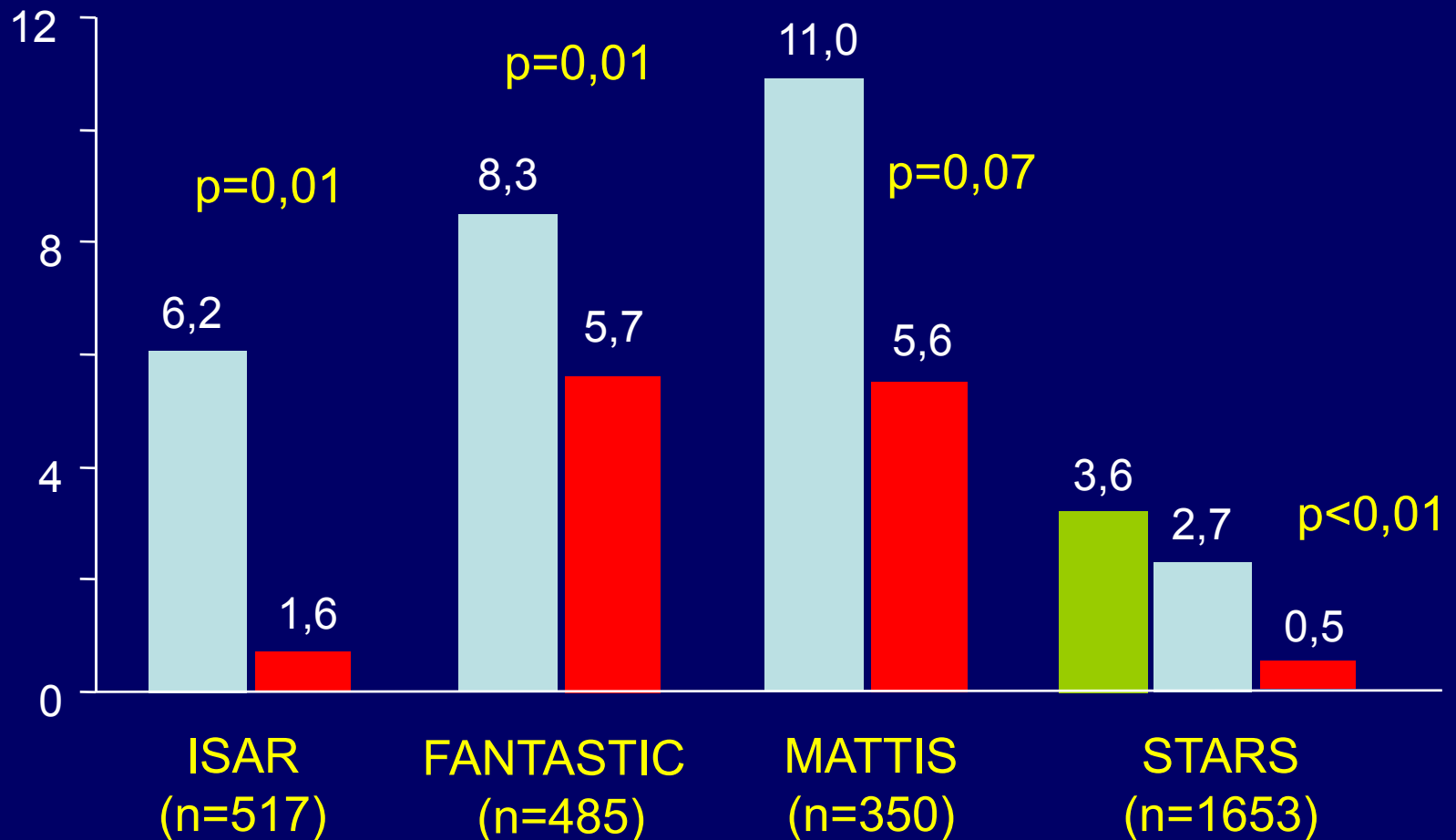
- “голый” металлический стент
- стент, выделяющий сиролимус
- стент, выделяющий паклитексел

- Возобновить (продолжить) варфарин
- Возможно, сочетать с аспирином в дозе 75-100 мг 1 раз/сут

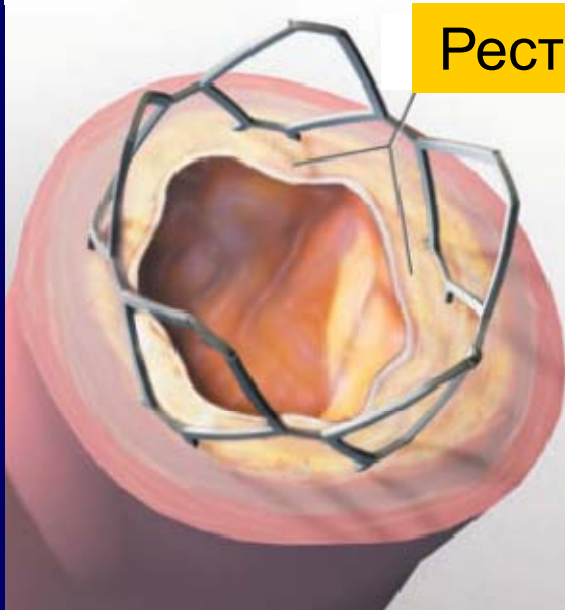
# Профилактика тромботических осложнений при коронарном стентировании

■ аспирин      ■ аспирин + АВК      ■ аспирин + тиклопидин

Смерть, инфаркт миокарда или реваскуляризация (%)



# “Не покрытые” металлические стенты

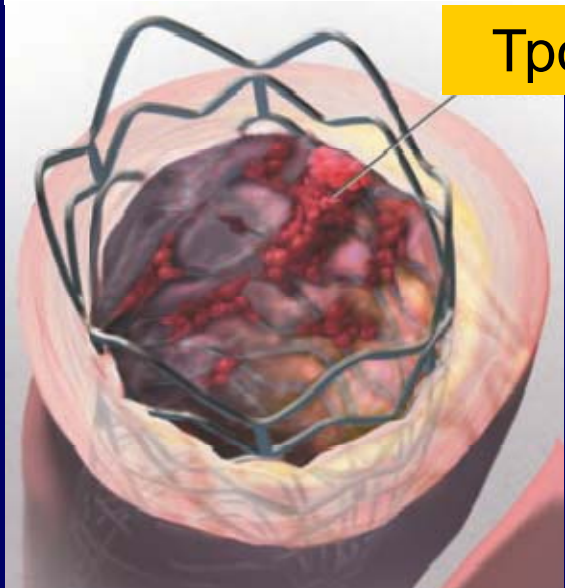


Рестеноз

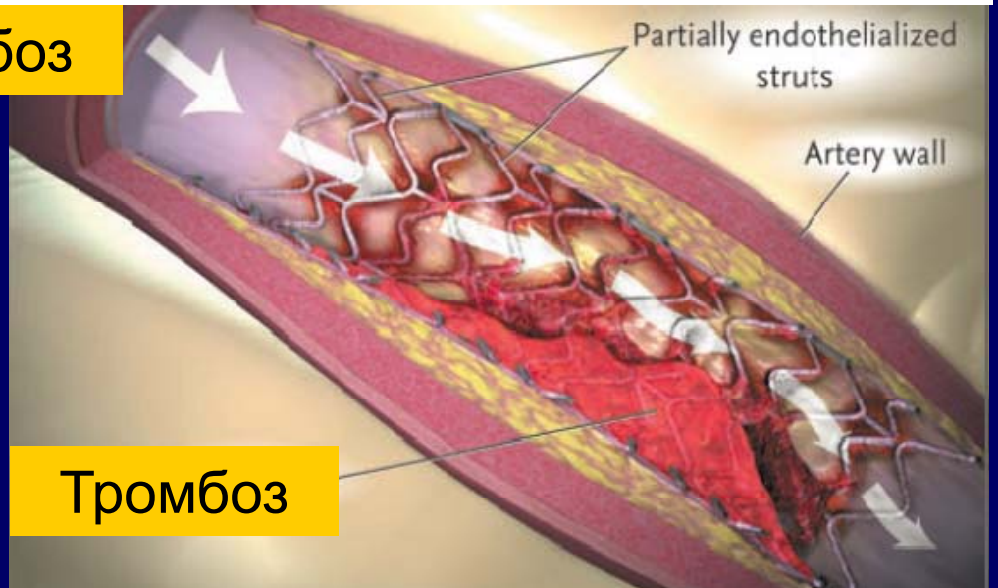


Рестеноз

# Стенты, выделяющие лекарства



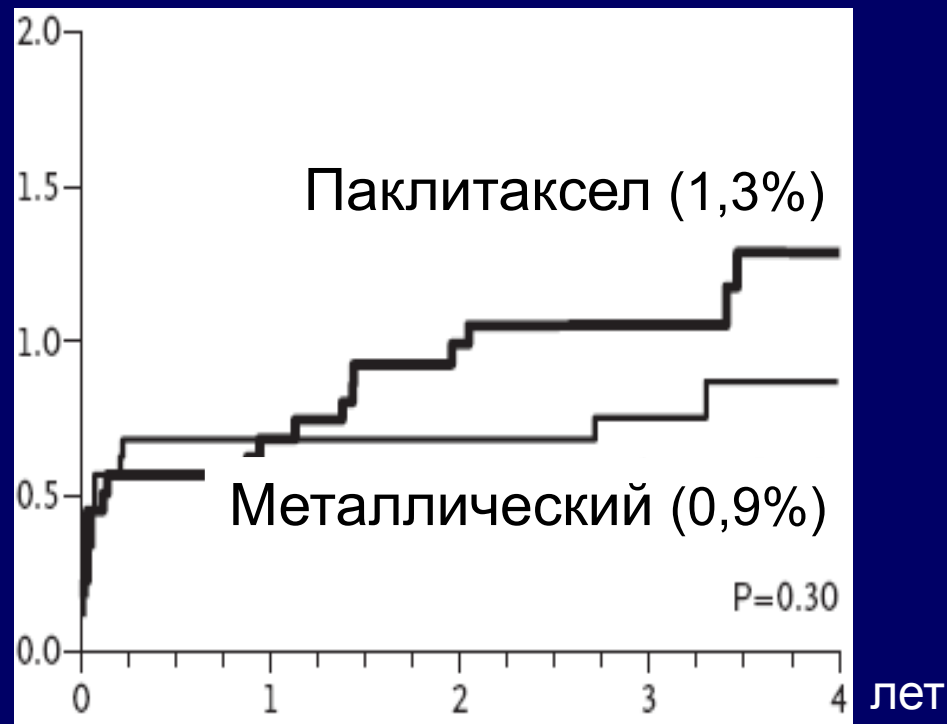
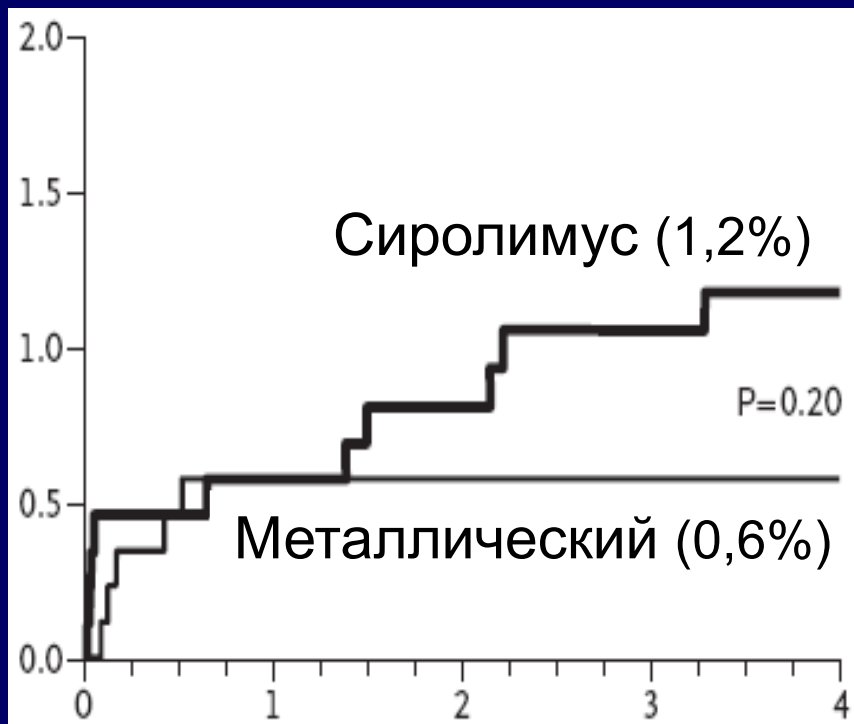
Тромбоз



Тромбоз

# Частота тромбоза стентов

## Мета-анализ 4 контролируемых исследований (n=1 748)



Повышенная вероятность позднего тромбоза стентов, выделяющих антипролиферативные лекарства, в сравнении с металлическими стентами без покрытия

Не установлена

Установка по официальным показаниям (“on label”)

Продемонстрирована

Установка вне официальных показаний (“off label”)

Стабильные больные, стенозы de novo

Cypher®

- длина  $\leq 30$  мм
- сосуды  $\varnothing 2,5-3,5$  мм

TAXUS™ Express<sup>2</sup>™

- длина  $\leq 28$  мм
- сосуды  $\varnothing 2,5-3,75$  мм

# Факторы риска тромбоза коронарных стентов, выделяющие антипролиферативные лекарства

Клинические	Ангиографические
<ul style="list-style-type: none"><li>• пожилой возраст</li><li>• острый коронарный синдром</li><li>• сахарный диабет</li><li>• низкая фракция выброса</li><li>• предшествующая брахитерапия</li><li>• почечная недостаточность</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• протяженные стенозы</li><li>• множественные стенозы</li><li>• наложение стентов</li><li>• стенозы на бифуркации</li><li>• стенозы в устье артерий</li><li>• мелкие сосуды</li><li>• неоптимальные результаты стентирования (недораскрытие, дефект наложения, диссекция)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• преждевременное прекращение приема антиагрегантов</li></ul>	

# Предотвращение преждевременного прекращения двойной антитромбоцитарной терапии у больных с имплантированными коронарными стентами

Предупреждение Американских ассоциации сердца, коллегии кардиологов, общества ангиографии и сердечно-сосудистых вмешательств, коллегии хирургов, ассоциации стоматологов, представителей коллегии торакальных врачей (январь 2007)

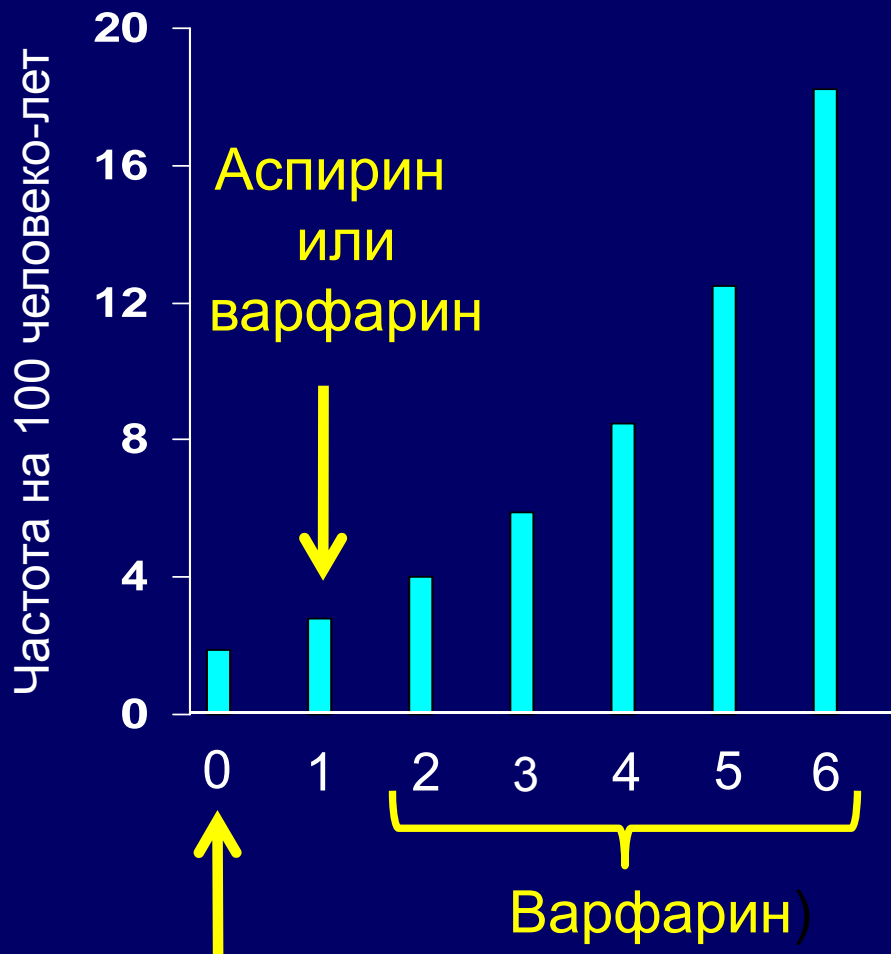
- К факторам риска позднего (через 1-12 месяцев) тромбоза стентов, выделяющих антипролиферативные лекарства, относится ...  
преждевременное прекращение антитромбоцитарной терапии...

- Если ожидается, что больной не будет использовать сочетание аспирина и тенолола [клопидогрела] на протяжении 12 месяцев, следует серьезно обсудить возможность установки металлического стента без покрытия или баллонной ангиопластики вместо рутинного использования стентов, выделяющих антипролиферативные лекарства.

# Применение антитромботических средств при МА в зависимости от степени риска тромбоэмболических осложнений Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2008)

Фактор риска	Балл
Инсульт или ПНМК в анамнезе	2
>75 лет	1
АГ	1
Сахарный диабет	1
Умеренное или тяжелое снижение сократимости ЛЖ и/или сердечная недостаточность	1

## Сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>



Аспирин 75-325 мг/сут)

# Варфарин и сочетание аспирина с клопидогрелом у больных с мерцательной аритмией

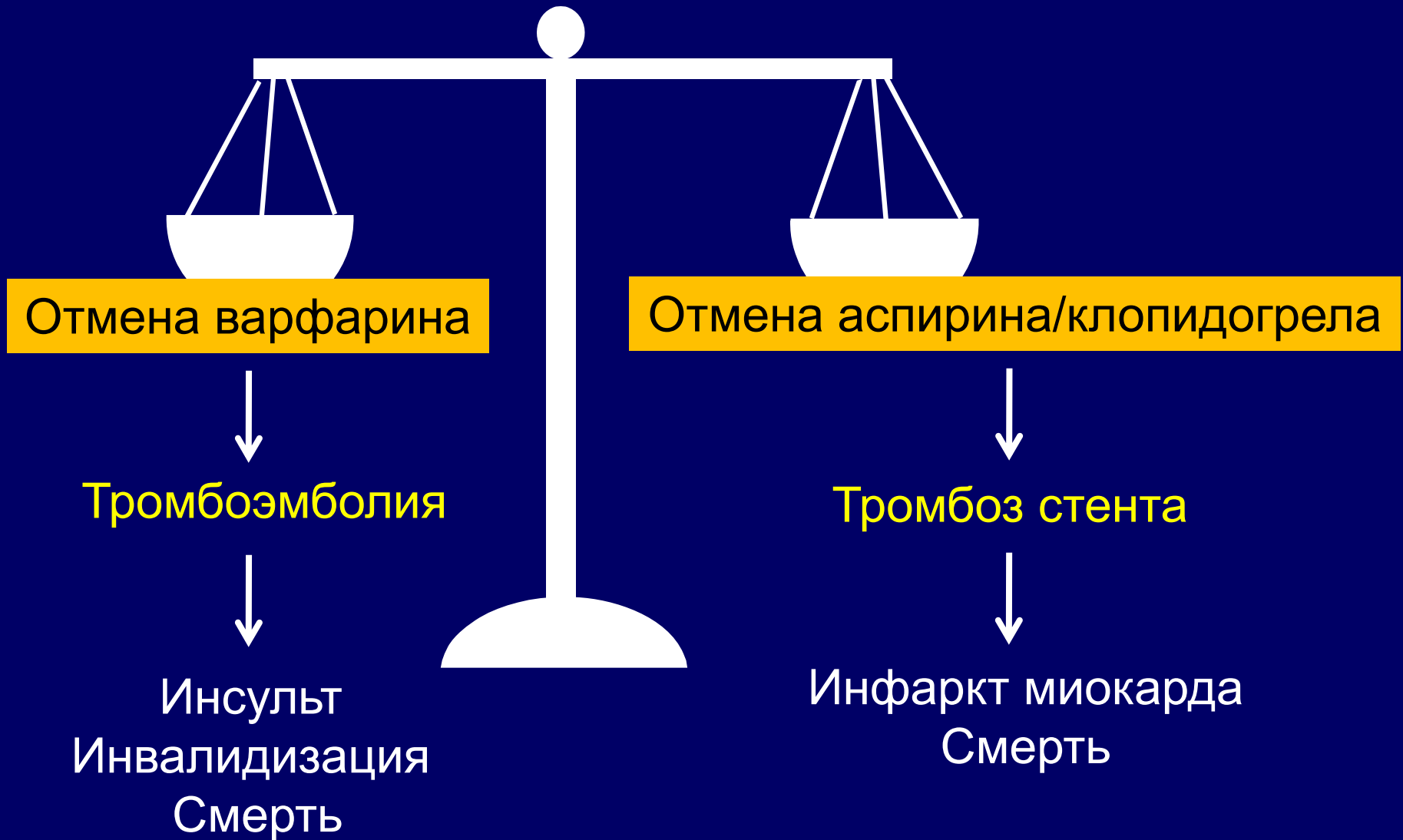
## Исследование ACTIVE W (n=6 706)

Постоянная или пароксизмальная МА  
+ как минимум 1 фактор риска инсульта

Наблюдение в среднем 1,28 года

Число событий в год	Аспирин 75-100 + клопидогрел 75	Варфарин МНО 2-3	p
Сосудистая смерть, ИМ, инсульт, системные эмболии	5,6%	3,9%	0,0003
Ишемический инсульт	2,15%	1,0%	<0,0001
Другие эмболии	0,43%	0,1%	0,005
Крупные кровотечения	2,4%	2,2%	нд

# Последствия отмены аспирина, клопидогрела или варфарина после коронарного стентирования у больных с мерцательной аритмией



# Последствия отмены аспирина, клопидогрела или варфарина после коронарного стентирования у больных с мерцательной аритмией



# Стентирование у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин. Соглашение экспертов (2008)

*Annals of Medicine*. 2008; 40: 428–436

**informa**  
healthcare

## REVIEW ARTICLE

### **Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation**

ANDREA RUBBOLI<sup>1</sup>, JONATHAN L. HALPERIN<sup>2</sup>, K. E. JUHANI AIRAKSINEN<sup>3</sup>,  
MICHAEL BUERKE<sup>4</sup>, ERIC EECKHOUT<sup>5</sup>, SAUL B. FREEDMAN<sup>6</sup>,  
ANTHONY H. GERSHLICK<sup>7</sup>, AXEL SCHLITT<sup>4</sup>, HUNG FAT TSE<sup>8</sup>,  
FREEK W. A. VERHEUGT<sup>9</sup> & GREGORY Y. H. LIP<sup>10</sup>

<sup>1</sup>*Division of Cardiology, Cardiac Catheterization Laboratory, Maggiore Hospital, Bologna, Italy,* <sup>2</sup>*The Cardiovascular Institute, Mount Sinai Medical Center, New York, New York, USA,* <sup>3</sup>*Department of Medicine, University of Turku, Finland,* <sup>4</sup>*Department of Medicine III, Martin Luther-University, Halle-Wittenberg, Germany,* <sup>5</sup>*Division of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudoise, Lausanne, Switzerland,* <sup>6</sup>*Department of Cardiology, Concord Hospital and Anzac Research Institute, University of Sydney, Australia,* <sup>7</sup>*Department of Cardiology, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK,* <sup>8</sup>*Cardiology Division, Department of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China,* <sup>9</sup>*Department of Cardiology, University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, and* <sup>10</sup>*University Department of Medicine, City Hospital, Birmingham, UK*

# Стентирование у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин. Соглашение экспертов (2008)

Выбор подхода к ведению больного с учетом:

- **условий установки коронарного стента**
  - плановая
  - острый коронарный синдром
- **типа коронарного стента**
  - “голый” металлический
  - выделяющий лекарства
- **риска кровотечений**

# Риск крупных кровотечений при амбулаторном приеме варфарина

Фактор риска	Балл
Возраст $\geq 65$ лет	1
Инсульт в анамнезе	1
Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	1
Недавний инфаркт миокарда или гематокрит $< 30\%$ или креатинин $> 1,5$ мг/дл или сахарный диабет	1
<b>Частота крупных кровотечений за 1 и 2 года</b>	
• низкий риск — 3 и 3-5%	0
• средний риск — 8-12 и 12-26%	1-2
• высокий риск — 30-48 и 53-78%	3-4

# Антитромботическое лечение после стентирования у больных мерцательной аритмией с умеренным и высоким риском инсульта (CHADS<sub>2</sub> ≥2)

Низкий и средний риск кровотечений  
Плановое стентирование

Тип стента	Подход
• “голый” металл	<b>1 месяц:</b> варфарин (МНО 2-3) + аспирин ≤100 + клопидогрел 75 + ингибитор протонного насоса <b>Всю жизнь:</b> варфарин (МНО 2-3)
• выделяющий лекарства	<b>3 месяца (сиролимус)</b> <b>6 месяцев (паклитаксел):</b> варфарин (МНО 2-3) + аспирин ≤100 + клопидогрел 75 + ИПН <b>До 12 месяцев:</b> варфарин (МНО 2-3) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин ≤100 с ИПН <b>Всю жизнь:</b> варфарин (МНО 2-3)

# Антитромботическое лечение после стентирования у больных мерцательной аритмией с умеренным и высоким риском инсульта (CHADS<sub>2</sub> ≥2)

Низкий и средний риск кровотечений  
Острый коронарный синдром

Тип стента	Подход
<ul style="list-style-type: none"><li>• “голый” металл</li><li>• выделяющий лекарства</li></ul>	<p><b>6 месяцев:</b> варфарин (МНО 2-3) + аспирин ≤100 + клопидогрел 75 + ингибитор протонного насоса</p> <p><b>До 12 месяцев:</b> варфарин (МНО 2-3) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин ≤100 с ИПН</p> <p><b>Всю жизнь:</b> варфарин (МНО 2-3)</p>

# Антитромботическое лечение после стентирования у больных мерцательной аритмией с умеренным и высоким риском инсульта (CHADS<sub>2</sub> ≥2)

## Высокий риск кровотечений Плановое стентирование

Тип стента	Подход
<ul style="list-style-type: none"><li>• “голый” металл</li><li>• выделяющий лекарства использовать не следует</li></ul>	<p><b>2-4 недели:</b> варфарин (МНО 2-3) + аспирин ≤100 + клопидогрел 75 + ингибитор протонного насоса</p> <p><b>Всю жизнь:</b> варфарин (МНО 2-3)</p>

# Антитромботическое лечение после стентирования у больных мерцательной аритмией с умеренным и высоким риском инсульта (CHADS<sub>2</sub> ≥2)

Высокий риск кровотечений  
Острый коронарный синдром

Тип стента	Подход
<ul style="list-style-type: none"><li>• “голый” металл</li><li>• выделяющий лекарства использовать не следует</li></ul>	<p><b>2-4 недели:</b> варфарин (МНО 2-3) + аспирин ≤100 + клопидогрел 75 + ингибитор протонного насоса</p> <p><b>До 12 месяцев:</b> варфарин (МНО 2-3) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин ≤100 с ИПН</p> <p><b>Всю жизнь:</b> варфарин (МНО 2-3)</p>

# Сочетание аспирина, клопидогрела и антагонистов витамина К

- использовать максимально короткое время
- применять минимальные эффективные дозы аспирина (75-80 мг/сутки)
- тщательно поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2-2,5)  
- контроль до 1 раза в неделю

# Коронарное стентирование при мерцательной аритмии

## Многоцентровый проспективный регистр AFCAS

- оценка проводимого антитромботического лечения
- сопоставление эффективности и безопасности
  - различных антитромботических режимов после стентирования
  - различных типов стентов
  - бедренного и лучевого доступа
- оценка безопасности различных способов антитромботического лечения по время стентирования