

## Тромбоэмболические осложнения и их профилактика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

**И**звестно, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышается риск развития как артериальных, так и венозных тромбоэмболий. При ретроспективном анализе баз данных соответствующих многоцентровых исследований установлено, что частота развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с клинически манифестированной ХСН и/или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) составляет 1,5-3,5% в год, из которых до 90% приходится на долю мозгового инсульта.

О патогенетических механизмах развития ТЭО и современных подходах к их профилактике корреспонденту «Медичної газети «Здоров'я України» рассказал **руководитель отдела сердечной недостаточности НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков.**

**— Какие патогенетические механизмы обуславливают повышение риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН?**

— В патогенезе ТЭО определяющую роль играют компоненты классической триады Вирхова: замедление тока крови, патология сосудистой стенки, повышение тромбогенных свойств крови.

При ХСН наблюдается снижение скорости системного кровотока, обусловленное как снижением пропульсивной способности ЛЖ, так и повышением вязкости крови. В качестве причин локального замедления кровотока в камерах сердца с последующим возможным тромбообразованием у больных ХСН рассматриваются их дилатация, сферизация полости ЛЖ, аневризма ЛЖ, его сегментарный акинез. Общеизвестным фактором, способствующим образованию тромбов в предсердиях и развитию артериальных ТЭ, является стаз крови в ушке левого предсердия при постоянной форме фибрилляции предсердий (ФП). Распространенность данной патологии среди больных с клинически манифестированной ХСН колеблется, по различным данным, от 15 до 50%. Что касается тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), то среди предрасполагающих к ней гемодинамических факторов у больных с ХСН выделяют замедление кровотока в венах на фоне повышения системного венозного давления, гиподинамию, пристеночные тромбы правых камер сердца.

В качестве сосудистого фактора тромбообразования в большинстве случаев ХСН выступают атеросклеротические поражения артерий с локализацией бляшек в наиболее «уязвимых» бассейнах (коронарных, каротидных и церебральных сосудах и аорте).

Наконец, при ХСН наблюдается ряд изменений со стороны самой системы гемостаза, связанных как с присущими этому синдрому системными патофизиологическими сдвигами, так и с описанным системным атеросклеротическим процессом, определяющим у большинства пациентов с данной патологией.

**— Какие именно изменения гемостаза могут наблюдаться у больных ХСН? Какие из них являются наиболее типичными?**

— При ХСН выявляется активация ряда факторов сосудисто-тромбоцитарного

(первичного) гемостаза. Так, у данных пациентов обнаруживается повышение уровня фактора Виллебранда — гликопротеина, содержащегося в эндотелии и  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и играющего ключевую роль в адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и их агрегации. Выявлено, что у больных с ХСН уровень циркулирующего фактора Виллебранда коррелировал как с величиной легочного сосудистого сопротивления и выраженностью дисфункции ЛЖ, так и с концентрацией в плазме эндотелина-1 — одного из ведущих эндотелиальных факторов нейрогуморальной активации при ХСН и важного прогностического фактора. На фоне ХСН определяется повышение содержания в плазме синтезируемых эндотелием молекул адгезии — VCAM-1, E-селектина, PECAM-1. Активация вышеуказанных факторов отражает изменение так называемого эндотелиального фенотипа при ХСН.

Доказано наличие патогенетической взаимосвязи между замедлением системного кровотока при хронической систолической СН и активацией факторов гемостаза, синтезируемых в эндотелии. Снижение скорости кровотока сопровождается уменьшением напряжения сдвига (shear stress) — скользяще-прижимающего давления потока крови на сосудистую стенку, выраженность которого определяет активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). В условиях дефицита оксида азота происходит активация молекул адгезии, стимулирующих тромбоцитарное звено гемостаза.

Уровень циркулирующих маркеров активации тромбоцитов ( $\beta$ -тромбоглобулина, P-селектина, остеоонектина) при ХСН также возрастает.

Количество исследований, касающихся изменений факторов коагуляционного каскада (вторичного гемостаза), у пациентов с ХСН достаточно ограничено. В качестве маркера активации свертывающей системы крови и одного из проявлений иммуновоспалительного ответа рассматривают повышенный уровень фибриногена, с чем в значительной мере связывают характерное для пациентов с ХСН повышение вязкости крови. В терминальной стадии ХСН, наоборот, на фоне дисциркуляторной печеночной недостаточности часто развивается гипофибриногемия, обусловленная нарушением синтеза фибриногена в печени, рассматриваемая как неблагоприятный прогностический маркер. Характерным для ХСН различной этиологии является возрастание уровня циркулирующего D-димера (продукта расщепления фибрина) — общепризнанного маркера тромбообразования.

В активации коагуляционного каскада при ХСН существенная роль принадлежит повышению активности провоспалительных цитокинов (интерлейкину-1,

фактору некроза опухоли  $\alpha$ ), стимулирующих синтез тканевого тромбопластина эндотелиоцитами и макрофагами.

**— Считается, что тяжесть ХСН коррелирует с риском развития ТЭО. Подобное мнение — гипотеза или подтвержденный факт?**

— Риск развития ТЭО прямо пропорционален степени выраженности ХСН. Подтверждением этому являются результаты исследований V-HeFT I и V-HeFT II, включавших пациентов с ХСН II-III ФК, и CONSENSUS, у большинства участников которого определялась ХСН IV ФК. Частота инсульта составила 1,8% (V-HeFT I и V-HeFT II) и 4,6% в год (CONSENSUS).

Прослеживается связь величины максимального потребления кислорода (МПК) по данным спирометрии и частоты возникновения ТЭО: в исследованиях V-HeFT I и V-HeFT II показатель МПК в начале исследования был достоверно ниже у тех пациентов, у которых в ходе дальнейшего наблюдения возникли ТЭО. Более выраженное снижение толерантности к физической нагрузке при ХСН соответствовало более высокому риску системных ТЭО и по данным других авторов.

**— Результаты испытаний, изучавших взаимосвязь риска развития ТЭО и выраженности систолической дисфункции ЛЖ, неоднозначны. В каких исследованиях прослеживалась подобная зависимость?**

— Согласно данным многоцентровых исследований, включавших пациентов с ФП, при наличии систолической дисфункции ЛЖ и клинически манифестированной СН риск артериальных тромбоэмболий значительно (в 1,9-3,2 раза) повышается. Данные о взаимосвязи между величиной фракции выброса (ФВ) ЛЖ и риском ТЭО в популяции пациентов с ХСН и сохраненным синусовым ритмом не столь однозначны. Тем не менее в некоторых исследованиях, охватывавших подобную категорию больных, такая зависимость прослеживается. В исследовании SAVE, включавшем пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , низкая ФВ ЛЖ явилась независимым предиктором повышенного риска возникновения тромбов в ЛЖ. У пациентов с ФВ  $\leq 28\%$  риск инсульта оказался вдвое выше, чем у пациентов с большей величиной ФВ; при снижении ФВ ЛЖ на 5% риск инсульта возрастал на 18%.

При ретроспективном анализе базы данных исследования SOLVD, включавшего пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , зависимость между снижением ФВ и возрастанием риска ТЭО была обнаружена только у женщин — риск развития ТЭО возрастал на 53% при снижении ФВ ЛЖ на 10%; для мужчин подобная взаимосвязь не подтверждена.



Л.Г. Воронков

Повышение риска инсульта, пропорциональное выраженной систолической дисфункции ЛЖ, выявлено при проспективном наблюдении больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

**— Независимым предиктором артериальных ТЭО является ФП. Как оценивается значимость данного фактора риска в сочетании с ХСН?**

— Риск инсульта у больных с ФП неревматического происхождения в 3-5 раз превышает таковой у лиц с синусовым ритмом. При этом ХСН и наличие сниженной ФВ ЛЖ являются доказанными факторами риска возникновения инсульта у пациентов с постоянной формой ФП неревматического происхождения. В исследовании SAVE, включавшем постинфарктных пациентов с дисфункцией ЛЖ (ФВ  $< 40\%$ ), частота инсульта была выше у больных с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом (7,4 vs 4,3% соответственно). Эти данные свидетельствуют в пользу существенной роли ФП как каузального фактора возникновения артериальных тромбоэмболий у больных ХСН.

**— Доказана ли зависимость между наличием тромба, локализующегося в ЛЖ, и частотой артериальных ТЭО?**

— По данным различных работ, частота эхокардиографического обнаружения тромбов в полости дилатированного ЛЖ варьирует в обескураживающе широком диапазоне — от 3 до 50%, что, по мнению экспертов, зависит от контингента обследуемых больных, методики исследования и интерпретации данных. Исследования, проведенные в динамике, свидетельствуют, что у 10-30% пациентов наблюдается возникновение новых тромбов в течение 1-2 лет, однако наряду с этим в 10-20% случаев наблюдались уменьшение размеров тромба или прекращение визуализации, не сопровождающиеся явлениями ТЭО. Между наличием тромба в ЛЖ и частотой артериальных ТЭО зависимости не выявлено. В качестве возможных объяснений данной ситуации рассматриваются морфологическая стабильность тромба с низким риском развития ТЭО; методологические проблемы, связанные

с выявлением тромба; антикоагулянтная терапия, часто назначаемая таким пациентам. Повышенный риск ТЭО доказан лишь в отношении подвижных тромбов («тромб на ножке») и тромбов ЛЖ больших размеров.

Необходимо помнить, что риск возникновения ТЭО у больных с ХСН, в том числе с синусовым ритмом, является значительно более высоким при наличии ТЭО в анамнезе.

#### – Какие факторы можно отнести к независимым предикторам венозных ТЭО?

– Риск тромбозов глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА у больных с ХСН значительно повышен и коррелирует с тяжестью последней (повышен вдвое при ХСН I-II ФК по NYHA и в 5 раз – при ХСН III-IV ФК). В качестве независимых предикторов венозных ТЭО выделяют повышенную вязкость крови, неполную иммобилизацию длительностью свыше 3 суток, периферический отечный синдром, являющиеся характерными для больных с декомпенсированной ХСН.

#### – Необходимо ли проводить превентивные мероприятия в отношении ТЭО у больных ХСН? Какие подходы для этого используются?

– При обсуждении выбора метода превентивного лечения при любом из клинических состояний необходимо дать ответы на три главных вопроса с позиций обобщения соответствующих данных доказательной медицины: а) действительно ли целесообразно проводить это лечение, и если да, то б) в каких именно клинических подгруппах и в) с помощью каких средств?

В настоящее время доказана и задекларирована в действующих международных рекомендациях целесообразность профилактики ТЭО (в частности инсульта) у больных с клинически манифестированной ХСН ревматического (неклапанного) происхождения с низкой (<35%) ФВ ЛЖ, имеющих постоянную форму ФП, с помощью непрямых антикоагулянтов (НАК). Данная рекомендация базируется на следующих предпосылках:

- более высоком риске ТЭО в подгруппах пациентов с клинически манифестированной ХСН и/или систолической дисфункцией ЛЖ, выявленном в многоцентровых исследованиях профилактической эффективности антитромботического лечения у больных с постоянной формой ФП 1980-90-х гг.;

- более выраженном (на 62%) снижении относительного риска возникновения инсульта на фоне приема НАК варфарина по сравнению с плацебо у больных с ФП по данным метаанализа 6 многоцентровых исследований и аспирином в дозе 75-300 мг/сут (снижение риска лишь 22%);

- обобщении результатов многоцентровых исследований, посвященных сравнению эффективности длительного приема варфарина и аспирина в отношении профилактики инсульта у больных с ФП, продемонстрировавшим существенное снижение относительного риска инсульта в пользу варфарина;

- данных, свидетельствующих о наиболее высокой эффективности варфарина в отношении предупреждения инсульта при постоянной форме ФП в когорте пациентов с ХСН.

Наряду с этим нерешенной клинической проблемой остается целесообразность длительного профилактического приема антикоагулянтов больными с ХСН и сохраненным синусовым ритмом ввиду отсутствия соответствующих завершённых многоцентровых исследований.

В пользу целесообразности клинической проверки гипотезы об эффективности антикоагулянтной терапии в отношении предупреждения ТЭО, в том числе и у вышеуказанной категории пациентов с ХСН с сохраненным синусовым ритмом, свидетельствуют:

- наличие изменений системной гемодинамики, эндотелиальной функции и свертывающей системы крови, predisposing к тромбообразованию, у больных ХСН независимо от характера ритма (синусовый или ФП);

- достоверное снижение общей смертности ( $p=0,0006$ ), ассоциированное с приемом варфарина, в исследовании SOLVD, включавшем пациентов с клинически манифестированной или латентной ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , у большинства из которых (5542 из 6273) наблюдался синусовый ритм; при этом снижение смертности у вышеуказанной категории пациентов составило 21% ( $p=0,006$ );

- снижение относительного риска инсульта среди пациентов, получавших сопутствующее лечение варфарином, на 19% по сравнению с принимавшими стандартную терапию по результатам исследования SAVE, среди участников которого преобладали пациенты с синусовым ритмом;

- преимущество варфарина в отношении общей выживаемости, ИМ, инсульта по сравнению с аспирином, продемонстрированное в исследованиях ASPECT II и WARIS II у пациентов после инфаркта миокарда.

Против рутинного использования аспирина при ХСН косвенным образом свидетельствуют сходные данные двух наиболее масштабных многоцентровых исследований эффективности и безопасности данного препарата у больных, перенесших ИМ, – AMIS и PARIS-II, включавших 4524 и 3128 пациентов соответственно. Длительный прием аспирина достоверно снижал частоту нефатального ИМ, нефатального инсульта, однако ассоциировался с тенденцией к увеличению количества новых случаев сердечной недостаточности, не влияя на два таких главных клинических показателя клинического течения заболевания, как смертность от любых причин и частота госпитализаций пациентов. Заслуживающими внимания представляются результаты исследования WATCH, показавшего преимущества антикоагулянтной терапии варфарином перед приемом аспирина у больных ХСН (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) относительно частоты госпитализации по поводу усугубления ХСН.

Завершающееся в ближайшее время международное многоцентровое исследование WARCEF, в которое включено более 2500 пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и синусовым ритмом, должно дать ответы на спорные вопросы, связанные с профилактикой ТЭО у больных этой категории. Целями данного исследования являются сравнение влияния варфарина и аспирина на смертность от любых причин и частоту инсульта, оценка риска внутричерепных кровоизлияний при использовании различных терапевтических подходов у пациентов с систолической ХСН и изучение зависимости эффективности превентивного антитромботического лечения от выраженности дисфункции ЛЖ, ее этиологии, функционального класса пациентов, пола больных.

#### – Какова безопасность различных видов превентивного антитромботического лечения у пациентов с ХСН? Как осуществляется ее мониторинг?

– По данным метаанализа рандомизированных исследований профилактической эффективности антитромботических

средств у пациентов высокого риска с кардиоваскулярной патологией и многоцентровых испытаний у пациентов с постоянной формой ФП, риск значимых кровотечений при применении аспирина варьирует от 0,2 до 1,4% в год, что в 1,2-2,5 раза превышает таковой при применении плацебо, при применении варфарина – от 1,1 до 4,2%. Столь широкий диапазон обусловлен существенными различиями в подходах к контролю антикоагулянтного эффекта варфарина в различных исследованиях либо отсутствием критериев такого контроля. При современном рекомендуемом подходе к мониторингу международного нормализованного отношения – МНО (поддержание его на уровне 2,0-3,0; для некоторых категорий пациентов – до 3,5) – риск клинически значимых кровотечений является относительно невысоким – 0,6-1,5% в год, в том числе риск внутричерепных кровотечений – 0,3% в год (при лечении плацебо – 0,1% в год).

Целесообразно еще раз акцентировать внимание на необходимости перехода отечественных лабораторий на расчет МНО, что позволяет избежать методологически обусловленных колебаний результатов и проводить корректное сравнение таковых, полученных в разных лабораториях.

Мониторинг эффекта НАК у пациентов с клинически манифестированной ХСН чрезвычайно важен и требует особого внимания, учитывая два существенных обстоятельства. Как известно, механизм терапевтического действия НАК реализуется через угнетение зависимости от витамина К активации факторов свертывания (II, VII, IX, X). При развитии или прогрессировании гепатоцеллюлярной недостаточности, обусловленной хроническим венозным застоем (а при терминальной ХСН – и гипоперфузией печени), синтез печеночных факторов свертывания крови угнетается, что может обуславливать потенцирование эффекта НАК со значимым повышением риска жизнеугрожающих кровотечений. В некоторых случаях возможна обратная ситуация: по мере стабилизации гемодинамических показателей, устранения гиперволемии и улучшения функционального состояния печени используемая доза НАК может стать недостаточной для поддержания МНО на целевом уровне, что требует осторожной коррекции в сторону увеличения. Кроме того, НАК присущ достаточно широкий спектр взаимодействия с лекарственными веществами, что особенно актуально для больных кардиологического профиля, в том числе пациентов с ХСН.

Необходимость совместного назначения больным ХСН нескольких препаратов для базисной терапии, а также для лечения осложнений требует осмысленного клинического подхода и проведения тщательного мониторинга МНО и наблюдения за клиническим состоянием пациента на фоне вынужденной полипрагмазии.

Несмотря на высокую профилактическую эффективность, узкое терапевтическое окно остается «ахиллесовой пятой» варфарина. Так, известно, что у пациентов с ФП снижение МНО <2,0 ассоциируется примерно с 3-кратным повышением риска артериальных ТЭО, однако наряду с этим удержание МНО в профилактически эффективном диапазоне (2,0-3,0) сопровождается более чем 2-кратным увеличением риска внутричерепных кровоизлияний. Хотя соответствующие исследования в субпопуляции пациентов с ФП, сочетающейся с ХСН, специально не проводились, есть все основания полагать, что проблема терапевтического окна при

приеме НАК такими пациентами с учетом ранее изложенных особенностей стоит достаточно остро.

#### – Существует ли альтернатива НАК как средства профилактики артериальных ТЭ у пациентов с ФП, в том числе страдающих ХСН?

– Поиск фармакотерапевтических подходов, позволяющих осуществлять столь же эффективную длительную профилактику ТЭО, как и прием варфарина, однако характеризующихся лучшим профилем безопасности, в последние годы существенно активизировался. В исследовании ACTIVE-W (2005), в котором проводилось сравнение комбинации клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты (АСК) с варфарином, частота инсульта на фоне длительного приема последнего оказалась на 44% ниже, что не оправдало надежд, возлагавшихся исследователями на комбинацию клопидогреля и АСК. Более перспективными выглядят клинические испытания новой генерации пероральных препаратов, представленных прямыми ингибиторами тромбина и прямыми ингибиторами фактора Ха. В отличие от НАК указанные средства применяются в фиксированных дозировках, обеспечивают более стабильный и прогнозируемый антикоагулянтный эффект, имеют низкий потенциал лекарственных взаимодействий и не требуют мониторинга лабораторных показателей.

В крупном рандомизированном испытании RE-LY (2009) представитель первой из названных групп препаратов – дабигатран, – принимавшийся в среднем в течение двух лет в дозе 150 мг 2 р/сут, достоверно превосходил варфарин в способности предупреждать инсульт и другие ТЭО при сопоставимой частоте клинически значимых кровотечений (3,1 и 2,7% соответственно;  $p=0,31$ ) у пациентов с ФП, имеющих как минимум один из факторов риска инсульта, около трети из которых страдали ХСН.

В настоящее время международная кардиологическая общественность с интересом ожидает обнародования результатов мультицентрового испытания другого нового перорального антикоагулянта – ингибитора фактора Ха ривароксабана, которое должно состояться в ноябре текущего года в г. Чикаго на ежегодной сессии Американской ассоциации сердца. Рабочей гипотезой данного масштабного (включает более 14 тыс. пациентов) рандомизированного исследования является допущение, что длительный ежедневный однократный прием ривароксабана более эффективен в профилактике инсульта и других ТЭО, чем варфарин, у пациентов с ФП неклапанного генеза с высоким риском ТЭО (инсульт/ТИА/другие ТЭО в анамнезе либо минимум 2 из таких признаков, как наличие СН, артериальной гипертензии, сахарного диабета, возраст более 75 лет). Ранее в серии мультицентровых исследований препарат доказал свою высокую эффективность в профилактике ТЭО у пациентов, подвергающихся ортопедическим хирургическим вмешательствам, и был зарегистрирован под торговым названием Ксарелто по соответствующим показаниям в Северной Америке и ряде европейских стран, включая Украину.

В отличие от исследования RE-LY, в испытании ROCKET-AF преобладают пациенты с ФП и сопутствующей ХСН (более 60%), что в случае его позитивного результата расширит реальные возможности профилактического антитромботического лечения данной категории пациентов.