

Антикоагулянтная терапия в профилактике

По итогам Российского национального

Профилактика и лечение тромбоемболических осложнений у хирургических и терапевтических больных – проблема, которой сегодня уделяется большое внимание. Этой теме был посвящен симпозиум компании «санofi-авентис», состоявшийся в рамках Российского национального конгресса кардиологов.



Современным стратегиям лечения тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ), выработанным на основе последних международных рекомендаций, был посвящен доклад **руководителя лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, доктора медицинских наук, профессора** **Елизаветы Павловны Панченко.**

– Терапия ТГВ и ТЭЛА осуществляется с целью предотвращения легочной гипертензии, рецидива венозного тромбоза, развития посттромботического синдрома, венозной гангрены, ампутации конечности и смерти.

Патогенетическое лечение ТЭЛА, осложняющейся критической легочной гипотензией, приводящей к смерти, заслуживает особого внимания. Ведение пациентов с ТЭЛА включает проведение тромболитической, антитромботической и симптоматической терапии. Симптоматическая терапия заключается в адекватной оксигенации, применении нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в грудной клетке, использовании искусственной вентиляции легких при критической гипоксии и введении положительных инотропных агентов в случае развития критической гипотензии, сопровождающейся гипоперфузией органов.

Принятие решения о проведении тромболитической терапии (ТЛТ) и выбор ее оптимального режима – очень важный момент, при котором определяющим фактором является риск смерти в период госпитализации или на протяжении месяца. Кроме того, при решении данного вопроса важно учитывать и степень риска возникновения кровотечений. Если принимать во внимание ранее использовавшуюся классификацию ТЭЛА, то самый высокий риск смерти (>15%) характерен для массивной ТЭЛА, средний (3-15%) – для субмассивной ТЭЛА и низкий – для ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии.

В настоящее время риск смерти пациентов с ТЭЛА оценивается на основании суммарных данных, включающих клиническую картину, сведения о размерах полостей сердца, оцениваемых с помощью ЭхоКГ, результаты определения маркеров некроза миокарда, а также данные о степени перерастяжения миокарда (уровень мозгового натрийуретического пептида в крови).

Высокий риск имеют больные ТЭЛА, у которых наблюдаются тяжелые нарушения гемодинамики (кардиогенный шок, гипотония), а также имеются признаки дисфункции правого желудочка (ПЖ) сердца и повреждения миокарда на ЭхоКГ. Количество таких больных составляет приблизительно 5% от всех пациентов с ТЭЛА. В группу среднего риска смерти входят пациенты, у которых отсутствуют шок и гипотония, но есть признаки дисфункции ПЖ и/или повреждения миокарда. Низкий риск смерти определяется в отсутствие всех перечисленных признаков.

При выраженных нарушениях гемодинамики целесообразно незамедлительное проведение ТЛТ независимо от наличия риска кровотечений (степень доказательности 1В). На сегодня является доказанным, что проведение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА способствует ускорению лизиса тромба, что позволяет достичь быстрого восстановления перфузии, снижения давления в легких, нормализации функции ПЖ.



Сложнее всего сделать вывод о целесообразности ТЛТ у пациентов с ТЭЛА без гипотонии. Для этого международные эксперты предлагают оценить клиническое состояние больного (общее состояние, уровень АД, ЧСС, показания ЭКГ и т. д.), определить маркеры повреждения миокарда, размеры и функцию ПЖ. Неудовлетворительное общее состояние (одышка, беспокойство, признаки гипоксии), повышенный уровень сердечных тропонинов, признаки дисфункции ПЖ на ЭхоКГ и увеличения ПЖ при проведении компьютерной томографии являются основанием для ожидания преимуществ от проведения ТЛТ. Большинству же больных ТЭЛА со средним и низким риском смерти проведение ТЛТ не рекомендовано (уровень доказательности 1В).

Экспертами АССР (American College of Chest Physicians) сделаны следующие выводы об оптимальном режиме тромболитизиса при ТЭЛА: при принятии решения о проведении ТЛТ препарат следует вводить в периферическую вену (уровень доказательности 1В), при этом двухчасовое введение тромболитика имеет преимущество по сравнению с длительной инфузией (уровень доказательности 1В). В случае использования ингибиторов тканевого активатора плазминогена (т-АП) наиболее широко на сегодня применяется стандартная схема введения этих препаратов (100 мг за 2 ч). Болюсное введение тромболитика целесообразно в случае остановки сердца или ее угрозы.

Антитромботическая терапия – наиболее важный аспект лечения ТЭЛА и ТГВ, и назначать ее следует уже при наличии подозрения о возможности установления этого диагноза до момента его верификации.

На первом этапе лечения рекомендовано применение нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и селективного ингибитора Ха фактора фондапаринукса. Важно не только назначить терапию, но и сделать правильный выбор препарата и его дозы.

Так, при принятии решения об одновременном проведении ТЛТ и антикоагулянтной терапии или в случае наличия предположения о последующем осуществлении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА преимущества имеет введение НФГ в режиме 80 ЕД/1 кг массы тела болюсно + 18 ЕД/1 кг/ч инфузионно. НФГ предпочтительно применять у пациентов с хронической почечной недостаточностью. На современном этапе мнения американских и европейских экспертов относительно целесообразности прерывания во время ТЛТ начатого ранее введения НФГ расходятся. Согласно рекомендациям американских экспертов введение НФГ необходимо приостановить при использовании двухчасового введения т-АП и возобновить при достижении значения активированного частичного тромбопластинового времени ≤ 80 с, тогда как европейские рекомендации предусматривают одновременное введение препаратов.

При лечении острого ТГВ и острой немассивной ТЭЛА назначаются НМГ, НФГ или фондапаринукс на протяжении не менее 5 дней, при этом предпочтительным является применение НМГ (уровень доказательности 1А), при использовании которых нет необходимости мониторинга анти-Ха активности. При

лечении острого ТГВ оптимальной тактикой является назначение антагонистов витамина К (АВК) одновременно с парентеральным введением антикоагулянта (уровень доказательности 1А). В современных рекомендациях приведены несколько схем применения вышеперечисленных антикоагулянтов. Так, один из наиболее изученных НМГ – эноксапарин (Клексан, «санofi-авентис») рекомендуется вводить в дозе 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг подкожно каждые 12 ч или в дозе 150 анти-Ха МЕ (1,5 мг)/кг подкожно 1 р/сут.

Очень важно осуществлять назначение антикоагулянтной терапии с учетом степени риска кровотечений, массы тела и возраста, а во время ее проведения – контролировать уровень креатинина крови. При высоком риске кровотечений у пациентов с ТЭЛА и острым проксимальным ТГВ целесообразной является установка кава-фильтров, а после устранения угрозы кровотечения – назначение антикоагулянтов в адекватной дозе.

Общая продолжительность антикоагулянтной терапии у больных ТЭЛА и ТГВ во многом определяется тем, насколько обратимыми являются факторы риска (ФР). От решения этого вопроса напрямую зависит вероятность развития рецидива венозного тромбоза.

У больных после эпизода ТЭЛА с обратимыми или неопределенными ФР назначают АВК в течение 3 мес. После 1-го и 2-го эпизодов заболевания при условии отсутствия провоцирующих ФР и при низком риске возникновения кровотечения целесообразным является длительное использование АВК. При наличии необратимых или трудноустраняемых ФР (например, опухолевой патологии) пациенту необходимо назначить НМГ на протяжении 3-6 мес, в дальнейшем – АВК/НМГ длительно или до устранения ФР.

Что касается продолжительности антикоагулянтной терапии (в частности, длительности применения НМГ) у пациентов с ТГВ, то собственные наблюдения больных с данной патологией, которым на протяжении 1 мес проводилась терапия эноксапарином в различных режимах (в сочетании с предварительным использованием НФГ в течение 7 дней и последующим назначением варфарина), показали, что данная тактика способствует более существенному снижению общего количества ТГВ и окклюзий вен по сравнению с применением только НФГ и варфарина по стандартной схеме. Частота рецидивов венозных тромбоемболий на протяжении 12 мес проведения антикоагулянтной терапии была значительно ниже у пациентов, получавших эноксапарин в течение месяца (после 12 мес наблюдения – 4,2% по сравнению с 24,1% при использовании только НФГ и варфарина). В ходе исследований, проведенных специалистами института, показано, что даже при флотировании ТГВ нижних конечностей терапия эноксапарином на протяжении месяца способствовала более быстрому лизису тромбов.

Результаты пошагового дискриминантного анализа результатов исследований позволили сделать вывод о том, что продление лечения эноксапарином до 1,5 мес является важным предиктором отсутствия венозных окклюзий через 12 мес после проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с венозными тромбоемболиями.

и лечения тромбоемболических осложнений

конгресса кардиологов, 6-8 октября, г. Москва



«Профилактика и еще раз профилактика» – так назывался доклад доктора медицинских наук, профессора Сергея Николаевича Терещенко (Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ), посвященный вопросам профилактики венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) у пациентов стационаров.

– Результаты последних международных исследований показывают, что частота проведения профилактики ВТЭО (в частности ТГВ, являющихся основной причиной развития ТЭЛА) у соматических пациентов остается крайне низкой. Это связано с недооценкой риска развития данных осложнений у пациентов, которым не проводились хирургические вмешательства, но у которых имеются другие значимые факторы риска. Частота развития ТГВ при отсутствии профилактики у госпитализированных пациентов с инфарктом составляет 11-75%, у пациентов с острым инфарктом миокарда – 17-34%, у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – 20-40% (А.С. Spigopoulos, 2005; J. Segal, 1978; D.W. Baker, 1994).

Согласно результатам анализа уровня смертности по причине ТЭЛА среди терапевтических и хирургических пациентов за период с 1966 по 2000 год, проводившегося на основании данных аутопсии, частота развития фатальной ТЭЛА у соматических пациентов в 2000 г. оказалась в несколько раз выше таковой у больных хирургического профиля (А.Т. Cohen et al., 2004). Этот же анализ показал, что в результате проведения профилактических мероприятий риск смерти от ТЭЛА у пациентов хирургического профиля снизился в течение указанного периода на 71%, тогда как у терапевтических больных – только на 18%.

В соответствии с современной стратегией проведения профилактики ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных профилактические мероприятия должны осуществляться при наличии соматического заболевания, для которого характерен высокий риск развития ТГВ. В том случае, когда основное заболевание характеризуется меньшей степенью риска развития ТГВ, но имеется как минимум один дополнительный ФР, осуществление профилактики ВТЭО также целесообразно.

Высокий риск развития ВТЭО характерен для пациентов с ишемическим инфарктом, острым инфарктом миокарда, обострением хронической obstructивной болезни легких, декомпенсацией сердечной недостаточности (СН), сепсисом, тяжелым инфекционным заболеванием, предполагающим длительный постельный режим, при сочетании с серьезными ФР (тромбофилия, наличие венозной тромбоемболии или онкозаболевания в анамнезе). Не следует недооценивать и роль дополнительных ФР, которые также обуславливают высокий риск развития ВТЭО у пациентов в острых состояниях. К таким ФР относятся пожилой возраст, наличие признаков дегидратации, тромбоцитоз, ожирение, прием пероральных контрацептивов, беременность, нефротический синдром, отягощенный семейный анамнез.

Согласно современным рекомендациям по профилактике ВТЭО у нехирургических пациентов с этой целью могут использоваться прямые и непрямые антикоагулянты. Длительность антикоагулянтной терапии определяется тяжестью основного заболевания, сроками пребывания в стационаре и другими факторами. Данные рекомендации основаны на результатах плацебо контролируемых исследований, в которых была доказана эффективность этих групп препаратов в профилактике ВТЭО.

Значимые результаты были достигнуты в исследовании MEDENOX, где применение НМГ эноксапарина на протяжении 6-14 дней позволило снизить риск развития ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных терапевтических больных на 63%. При этом профилактический

эффект сохранялся на протяжении 3 мес наблюдения. На основании полученных данных экспертами был сделан вывод, что больные с высоким риском ВТЭО без противопоказаний к медикаментозной профилактике должны получать НМГ (эноксапарин в дозе 40 мг/сут) или НФГ в дозе 5000 ЕД 3 р/сут. Доказано, что НМГ по сравнению с НФГ не только снижают риск возникновения кровотечений (и гематом в месте инъекции), но и уменьшают опасность развития тромбозитопении.

При наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов осуществляется механическая тромбопрофилактика (использование компрессионного трикотажа, прерывистая пневматическая компрессия). Очень важным является и ранний отказ от постельного режима с восстановлением двигательной активности пациента.

Однако мнение, что в профилактике ВТЭО нуждаются только пациенты с острыми заболеваниями, для которых характерен высокий риск данных осложнений, является ошибочным. Так, само по себе наличие тромбофилии, венозной эмболии или онкозаболеваний

незначительно отличался от такового при использовании плацебо. С целью оптимизации антикоагулянтной терапии необходимо помнить и о коррекции доз препаратов в процессе ее проведения в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний пациента и его веса. Так, при клиренсе креатинина <30 мл/мин дозу эноксапарина следует уменьшить с 40 до 20 мг/сут (фондапаринукс при таком значении этого показателя противопоказан). Коррекция дозы препарата требуется также у пациентов с ожирением: при индексе массы тела >50 кг/м² дозу эноксапарина необходимо повысить на 25%, а при массе тела ниже 50 кг – снизить до 30 мг/сут.



В ходе симпозиума докладчиками были сделаны следующие выводы.

- Антикоагулянтная терапия является важным аспектом профилактики и лечения ВТЭО.

- Целесообразность проведения профилактики ВТЭО следует обсуждать у всех больных, поступающих в стационары соматического профиля.

- Антикоагулянтную терапию как в профилактических, так и в лечебных целях следует назначать после осуществления стратификации риска.

- Антикоагулянтная терапия должна проводиться с учетом риска возникновения кровотечений, наличия ФР, тяжести сопутствующих заболеваний и массы тела при периодическом контроле клиренса креатинина.

- Коррекция дозы антикоагулянтов является необходимой в случае наличия тяжелой почечной недостаточности, патологического ожирения, а также у пациентов с низким весом.

- Большинству пациентов с ТЭЛА со средним и низким риском смерти показано проведение антикоагулянтной терапии с использованием НМГ.

- Доказаны преимущества НМГ эноксапарина перед НФГ при проведении антикоагулянтной терапии с профилактической целью у соматических пациентов с высоким риском развития ВТЭО.

- Длительность антикоагулянтной терапии, в частности применения НМГ, зависит от обратимости ФР.

- При лечении пациентов с ТГВ целесообразным является продление терапии НМГ (эноксапарин) до 1,5 мес.

- Длительное применение НМГ в профилактических дозах не приводит к значимому повышению риска развития кровотечений.

- Более высокая фармакоэкономическая эффективность профилактики ВТЭО по сравнению с их лечением является на сегодня неоспоримой.

- С целью снижения смертности по причине ВТЭО необходимо повысить настороженность и уровень образованности врачей (особенно терапевтического профиля), сталкивающихся в своей повседневной практике с пациентами, имеющими данные осложнения или же высокий риск их развития.

Подготовила Наталья Очеретяная
Фото автора