cardio 4_2013.qxd 12.09.2013 10:04 Page 48

В.Ю. Жаринова, д.м.н., профессор, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Профилактика тромботических осложнений у больных с ХСН и синусовым ритмом

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день является доказанным независимым предиктором острых сосудистых событий как кардиальной, так и церебральной локализации. Частота выявления тромбоэмболии у больных с ХСН варьирует от 1-5 случаев на 1000 пациентов ежегодно в общей популяции и до 30 на 1000 – среди лиц старше 75 лет. На основании данных патологоанатомических исследований установлено, что среди больных с ХСН тромботические осложнения встречаются у 53,3%, в основном у пациентов с IIБ-III стадией заболевания (71,4%). В исследованиях SOLVD и V-HeFT выявлена прямая зависимость между наличием венозных тромбозов и тяжестью ХСН: тромбоэмболии ежегодно развиваются у 1,6-2,5% больных с легкой и среднетяжелой и у 5% пациентов с тяжелой ХСН. У больных с ХСН также высок риск развития артериальных тромбозов: они отмечаются у 17,9% пациентов с тромбом в полости левого желудочка (ЛЖ) и у 11,2% больных, не имеющих тромбоза полостей.

В.Ю. Жаринова

Если расширить определение тромбоэмболических событий (ТЭС) с включением коронарного тромбоза, суммарный показатель тромботических осложнений при СН, по-видимому, будет намного выше.

У пациентов с СН наблюдается высокая частота первичного и повторного инсульта. В исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) общий риск инсульта составил 8,1% за 5 лет наблюдения, причем у больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <28% отмечено двукратное увеличение риска инсульта. Установлена обратная связь между частотой инсульта и ФВ ЛЖ с 18% увеличением риска инсульта на каждое 5% снижение ФВ ЛЖ. Анализ исследований V-HeFT I и V-HeFT II (Vasodilator-Heart Failure Trials I и II) показал, что частота ТЭС без варфарина в исследовании V-HeFT I составила 2,7/100 пациенто-лет в течение 1068 пациенто-лет; в исследовании V-HeFT II – 2,1/100 пациенто-лет в течение 1188 пациенто-лет. Вместе с тем у 14-16% больных выявлена фибрилляция предсердий, но не доказана взаимосвязь между ее наличием и ростом частоты ТЭС.

По данным популяционного исследования, частота повторного инсульта составляет 20% в первый год и 45% при пятилетнем наблюдении. Во Фремингемском исследовании установлено, что при СН риск инсульта составляет 4,1% в год у пациентов мужского пола и 2,8% в год – у лиц женского пола, хотя у многих из них одновременно выявляли фибрилляцию предсердий.

Следует отметить, что больные с ХСН имеют высокий риск развития острых сосудистых событий вне зависимости от первичного патологического процесса, поскольку результатом развившихся деструктивных изменений в миокарде являются тотальное замедление скорости кровотока, гипоперфузия органов и тканей, локальная и системная активация тромбообразования, увеличение вязкости крови, прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Как следствие, значительно увеличивается вероятность локальных ишемических событий, а также тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, при ХСН существует системная проблема повышенного риска острых тромботических осложнений, причинами которых являются:

• нарушение интракардиального кровотока в результате ухудшения интракардиальной гемодинамики и патологического тока крови в дилатированных полостях;

• ремоделирование крупных сосудов, развитие эндотелиальной дисфункции, активация системного воспаления, тромбогенеза, повышение риска тромбообразования в зонах регургитации крови (при наличии атеросклеротических бляшек, аневризм);

• микрососудистые нарушения – сладж-феномен и стаз крови, изменения реологических свойств крови, локальное микротромбообразование;

• нарушение кровотока в венозном отделе сосудистого русла с повышением риска развития венозных тромбозов и эмболий.

Представленные данные не оставляют сомнений, что продолжительность и качество жизни больных с ХСН непосредственно связаны с обеспечением грамотной полноценной профилактики тромботических осложнений у данной категории пациентов.

При этом крайне важно, чтобы при проведении профилактических мероприятий были учтены все потенциальные механизмы патологического тромбообразования и включены следующие препараты:

• для профилактики артериальных тромбозов (антитромбоцитарные и непрямые антикоагулянты), а также воздействующие на факторы риска сосудистых осложнений;

• влияющие на микроциркуляцию;

• для профилактики венозных тромбоэмболий (прямые антикоагулянты).

Соотношение и последовательность назначения указанных групп препаратов соответствуют определенным принципам, изложенным в Европейских рекомендациях по лечению ХСН (2012), профилактике инсультов (2011), сердечно-сосудистых заболеваний (2012), внезапной коронарной смерти (2012) и венозных тромбоэмболий (2011), и различаются в зависимости от клинической картины, фонового заболевания, обусловившего развитие ХСН, наличия сопутствующей патологии и дополнительных факторов риска.

В целом синдром ХСН может осложнять течение любого заболевания сердечно-сосудистой системы. Чаще всего (более половины всех случаев) речь идет об ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) или их сочетании. При ИБС ХСН может развиваться как после острого инфаркта с последующим очаговым ухудшением сократимости миокарда и дилатацией полости ЛЖ (ремоделирование), так и без инфаркта миокарда при длительно существующей хронической коронарной недостаточности. Данная ситуация трактуется мировой медицинской общественностью как ишемическая кардиомиопатия. При АГ изменения миокарда ЛЖ, получившие название «гипертоническое сердце», также могут быть причиной ХСН.

Учитывая это, первым этапом профилактики сосудистых осложнений у больных с ХСН является коррекция факторов риска кардиоваскулярной смерти. Согласно Европейским рекомендациям по первичной профилактике инсультов (2011) и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов очень высокого риска (2012) не модифицируемыми факторами риска инфарктов и инсультов являются пол и возраст.

К числу основных модифицируемых факторов отнесены: курение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, недостаточная физическая активность.

В связи с этим для снижения кардиоваскулярного риска необходимо:

• отказаться от курения;

• нормализовать уровень артериального давления (АД) с помощью любого из пяти рекомендованных классов препаратов первой линии (ингибиторы АПФ, сартаны, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики). Целевым уровнем АД у пациентов очень высокого риска являются значения <140/90 мм рт. ст.;

• провести лечение дислипидемии с использованием статинов (целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности для больных с диагностированной кардиоваскулярной патологией – 70 мг/дл, для пациентов с АГ и высоким риском развития острых сосудистых событий – 100 мг/дл);

• нормализовать уровень глюкозы (рекомендованный уровень гликозилированного гемоглобина – 7,0%);

• откорректировать вес: рекомендуемый индекс массы тела, оптимальный для уменьшения сердечно-сосудистого риска, – 20-25 кг/м^2; дальнейшее снижение веса не приводит к уменьшению риска сосудистых осложнений.

Особое место в профилактике сосудистых событий принадлежит физическим тренировкам и коррекции режима питания, и все же, несмотря на крайнюю важность соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни и устранению факторов риска, наиболее значимой составляющей профилактики сосудистых осложнений является антитромботическая терапия.

К сожалению, в современных рекомендациях по ведению пациентов с ХСН 2008 и 2012 гг. этой проблеме уделено крайне незначительное внимание. На сегодняшний день достаточно четко отработаны рекомендации по выбору антитромботической терапии у больных с ХСН и фибрилляцией предсердий, исходя из соотношения польза/риск кровотечений на основании оценки состояния пациента по шкалам CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED.

Однако у лиц с ХСН на фоне синусового ритма выбор антитромботической терапии крайне затруднен. В частности, метаанализ Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm (2013), объединивший результаты основных исследований, посвященных изучению эффективности антитромботической терапии у больных с синусовым ритмом и ХСН, – HELAS (2006), WASH (2004), WATCH (2008), WARCEF(2012), – показал, что варфарин по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) существенно снижает риск развития инсультов у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, однако риск возникновения кровотечения при приеме варфарина был выше.

Кроме того, не было показано преимуществ ни одного из препаратов в отношении влияния на смертность.

В согласительном документе Рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов и Европейской Ассоциации по сердечной недостаточности (2013) указывается, что:

• ТЭС увеличивают частоту всех осложнений и смертности у больных с ХСН;

• использование комбинации варфарина с антитромбоцитарными препаратами не рекомендуется у пациентов с хроническим течением ИБС (более 12 мес после коронарного события), поскольку увеличивается риск развития опасных для жизни кровотечений;

• в отсутствие специальных показаний (таких как ИБС) прием АСК у больных ХСН с синусовым ритмом не рекомендуется;

• несмотря на снижение риска смерти и инсульта на фоне приема варфарина, повышение риска опасных кровотечений на позволяет рутинно назначать этот препарат пациентам с ХСН и синусовым ритмом;

• при назначении антитромботической терапии важно соблюдать баланс между риском тромботических осложнений и риском кровотечений;

• антикоагулянты следует назначать больным, имеющим в анамнезе ТЭС при вновь диагностированном тромбе, легочной гипертензии;

• необходимы исследования для изучения возможности использования новых антитромботических препаратов для уменьшения риска ТЭС у пациентов с ХСН и синусовым ритмом.

Общим выводом данного документа является необходимость индивидуального назначения антикоагулянтов отдельным группам больных с ХСН и синусовым ритмом, в частности пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, тромбозом глубоких вен (ТГВ) и впервые диагностированными интракардиальными тромбами, а также при правожелудочковой ХСН с наличием легочной артериальной гипертензии.

Таким образом, вопрос выбора антитромботической терапии для профилактики острых сосудистых событий у лиц с ХСН и синусовым ритмом на сегодняшний день не решен.

Между тем, у больных с СН ишемического генеза, которые относятся к категории пациентов очень высокого риска с доказанной необходимостью приема антитромбоцитарных препаратов, стратегия выбора лекарственного средства является крайне важной проблемой.

Как было показано в исследовании WASH, рутинное назначение АСК данной категории больных приводило к увеличению частоты госпитализаций и поставило под сомнение целесообразность такой терапии.

Выбору оптимальной антитромботической стратегии было посвящено исследование WATCH, сравнивающее эффективность АСК, клопидогреля и варфарина в профилактике острых сосудистых событий у пациентов с ХСН. К сожалению, результаты исследования не дали ответа на главный вопрос. Согласно полученным данным за период наблюдения (в среднем 23 мес) смерть или нефатальный инфаркт

cardio 4_2013.qxd 12.09.2013 10:04 Page 49

миокарда были зарегистрированы у 20,5% больных, принимавших АСК (n=523), 19,8% пациентов, получавших варфарин (n=540), и у 21,8% больных из группы клопидогреля (n=524). Частота госпитализации из-за ухудшения течения ХСН достигала 22,2, 16,1 и 18,3% соответственно; на фоне приема варфарина, по сравнению с применением АСК, риск госпитализации был достоверно ниже (p=0,01). Небольшие кровотечения чаще регистрировали среди получавших варфарин, чем среди принимавших АСК или клопидогрель: 860 против 696 и 695 случаев соответственно. Интенсивные кровотечения возникали во всех группах с одинаковой частотой.

Последовавшее в 2006 году исследование HELAS (Heart Failure Long-Term Antithrombotic Study) также не зафиксировало значимых различий по конечным точкам и ТЭС у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза, наблюдавшихся более двух лет, рандомизированных для приема варфарина или АСК.

В исследовании WARCEF (2012) была оценена эффективность АСК и варфарина в профилактике инсультов у больных с ХСН и синусовым ритмом. Согласно полученным данным варфарин существенно снижал частоту развития инсультов (0,72%/год по сравнению с АСК – 1,36%/год; ОР=0,52, p=0,005). По влиянию на конечные точки безопасности, включая интрацеребральные и интракраниальные кровотечения, препараты не различались.

Таким образом, представленные исследования подтверждают необходимость индивидуального выбора антитромботической терапии у пациентов с ХСН и синусовым ритмом без конкретных рекомендаций относительно стратегии выбора.

Открытым остается также вопрос о роли клопидогреля в профилактике тромботических осложнений у больных с ХСН. Исследование WATCH показало возможность (но не преимущества) использования препарата. В настоящее время продолжается исследование CACHE, призванное ответить на вопрос о возможности применения клопидогреля как альтернативы АСК у пациентов с ХСН, однако его результаты пока что не опубликованы.

Не используется при ХСН и комбинация клопидогреля с АСК в связи с повышенным риском развития кровотечений.

Еще одним препаратом, имеющим теоретические преимущества перед АСК у больных с ХСН, является трифлузал. Данное лекарственное средство оказывает двойной антиагрегантный эффект: избирательно блокирует тромбоцитарную циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), что приводит к нарушению синтеза тромбоксана, и снижает активность фосфодиэстеразы, в результате чего блокируется кальцийзависимая агрегация тромбоцитов.

Механизм действия трифлузала и результаты клинических исследований эффективности и безопасности его применения позволяют предположить, что препарат является потенциально полезным для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ХСН и синусовым ритмом.

В целом, как свидетельствуют представленные данные, вопрос об оптимальной терапии, направленной на уменьшение риска развития сосудистых осложнений у больных с ХСН и синусовым ритмом, остается открытым. При этом результаты исследования EPICAL, представившего данные пятилетнего наблюдения за пациентами с выраженной СН, показали, что регулярное лечение таких больных с включением антитромбоцитарных препаратов независимо от возраста, уровня АД, наличия венозного тромбоза ассоциируется с лучшей выживаемостью пациентов по сравнению с группой плацебо. Следовательно, вопрос о выборе антитромботической терапии у данной категории больных с повестки дня не снимается, и вероятным путем решения этой проблемы будет разработка шкал риска тромбозов и кровотечений (аналогичных CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED), создание которых позволит сделать оценку эффективности различных видов такого лечения более объективной.

Дополнительную помощь в поддержании стабильности клинического состояния пациентов с ХСН может оказать влияние на микрососудистое русло.

Следует отметить, что у таких больных длительное ухудшение сократительной способности миокарда обусловливает существенное снижение скорости кровотока в периферических тканях, в том числе в жизненно важных органах-мишенях. Замедление кровотока влечет за собой истощение функциональных резервов эндотелия, нарушение стабильности внутрисосудистого гомеостаза, основным проявлением которого является активация микротромбообразования, потенцирующего дальнейшее ухудшение перфузии тканей. В дальнейшем указанные процессы приводят к активации локальных воспалительных и свободнорадикальных реакций, повышению проницаемости эндотелия с развитием отека перикапиллярной ткани, нарушению оттока крови и обмена кислорода и метаболитов между тканями и сосудистым руслом, изменениям реологических свойств крови, водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия.

В связи с этим важным компонентом терапии ХСН ишемического генеза является коррекция системных перфузионных нарушений, восстановление кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса организма.

Учитывая, что инициирующую роль в прогрессировании синдрома ХСН играет избыточная нейрогуморальная активация, препаратами первого ряда для коррекции системных перфузионных расстройств являются ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и ингибиторы альдостерона, а также антитромботические средства. Оптимальным результатом воздействия данной терапии, рассматривающейся в качестве базисной при ХСН, является устранение периферического спазма микрососудов, уменьшение выраженности локальных воспалительных реакций и снижение активности внутрисосудистого микротромбообразования. Вместе с тем, ввиду того что развитие СН у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией происходит на фоне атеросклеротического поражения сосудов различной локализации и повышенного уровня АД, указанного лечения зачастую оказывается недостаточно.

Поэтому для обеспечения адекватной перфузии тканей, восстановления водно-электролитного и кислотно-основного баланса требуется курсовое назначение дополнительных классов препаратов, обладающих системным действием на гемоваскулярный гомеостаз.

Одним из лекарственных средств, имеющих наибольшую доказательную базу в отношении эффективности коррекции перфузионных расстройств у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией, является пентоксифиллин. Данный препарат способен препятствовать адгезии тромбоцитов и эритроцитов, что значительно влияет на реологические свойства крови.

Пентоксифиллин оказывает умеренный сосудорасширяющий эффект и при этом воздействует прежде всего в области микрососудов, ускоряя снабжение тканей кислородом. Действие препарата способствует возникновению сосудистых коллатералей, что поддерживает и улучшает венозный отток. Таким образом, улучшается периферическое и центральное кровообращение, причем этот эффект на фоне приема пентоксифиллина развивается достаточно быстро. Следует отметить, что указанный препарат включен в стандарты лечения цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов атеросклеротического генеза, т.е. его назначение у пациентов с системным атеросклерозом является патогенетически и клинически обоснованным.

Важным аспектом коррекции перфузионных нарушений у больных с ХСН является восстановление реологических свойств крови. В современных исследованиях показана выраженная взаимосвязь снижения сократительной способности миокарда с повышением вязкости крови. Обращает на себя внимание тот факт, что основными гемореологическими показателями, значимыми для ухудшения сократительной способности миокарда, оказались гематокрит выше 44%, повышенный уровень фибриногена и нарушение деформируемости эритроцитов. Очевидно, что указанные маркеры имеют непосредственное патогенетическое отношение к основному патологическому процессу (атеросклерозу), в частности уменьшение деформируемости мембран эритроцитов является следствием повышения уровня холестерина в мембранах клеток крови. Повышенный уровень фибриногена, свидетельствующий об активации процессов коагуляции и одновременно – о наличии системного воспаления, также является признанным маркером прогрессирования атеросклеротического процесса. Это же относится и к повышенному гематокриту, увеличивающему риск развития острых сосудистых событий у пациентов с ИБС в 3,4-4,7 раза по данным различных авторов.

Таким образом, коррекция гемореологических нарушений у больных с ХСН ишемического генеза патогенетически обусловлена. Однако очевидно, что использование с этой целью стандартных инфузионных растворов у пациентов с ХСН невозможно в связи с быстрым выходом жидкости в межклеточное пространство, что приведет к дальнейшему увеличению отечности тканей и декомпенсации патологического процесса. Поэтому коррекция реологических нарушений у таких больных возможна путем применения препаратов, обладающих повышенной осмолярностью и имеющих сбалансированный электролитный состав.

Дополнение стандартного лечения пациентов с ИБС чередующимися курсами инфузионной терапии будет способствовать улучшению клинического течения заболевания – улучшению самочувствия, уменьшению частоты декомпенсаций и госпитализаций, что подтверждается результатами различных локальных исследований, проведенных с участием данной категории больных.

И все же, если пациент госпитализирован в состоянии декомпенсации, крайне важно помнить, что на первый план в профилактике острых тромботических осложнений в таких случаях выступает предупреждение венозных тромбоэмболий.

Венозный тромбоэмболизм, включающий ТГВ и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является распространенным и опасным осложнением СН. По данным многоцентровых регистров больных, госпитализированных по поводу острой декомпенсации ХСН, – ATTEND, ADHERE и EHFSII, внутрибольничная летальность составила 4-8%. В ретроспективном анализе National Discharge Survey риск развития ТГВ и ТЭЛА у пациентов с декомпенсацией недостаточности кровообращения возрастал в 1,2 и 2,1 раза соответственно по сравнению с лицами без застойной ХСН.

У больных с ХСН имеется множество факторов, повышающих риск тромбоэмболий и инсультов. Само наличие ХСН из-за стаза крови в полостях сердца, наблюдаемого при дилатации ЛЖ, является фактором, способствующим развитию как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза. Чем тяжелее ХСН и ниже ФВ, тем более вероятно появление тромбозов и эмболий. Дополнительными факторами являются дегидратационная терапия (чем обильнее диурез, тем выше риск), пожилой возраст, активный онкологический процесс, ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей, тромбозы в анамнезе, инфекционные заболевания, постельный режим, наличие пареза или плегии нижних конечностей.

Все эти факторы обусловливают необходимость проведения антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), что полностью согласуется с национальными и международными руководствами, в том числе с рекомендациями Американской коллегии торакальных врачей (2012), в которых подчеркивается, что пациенты, госпитализированные с ХСН ишемического генеза, имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений и при отсутствии противопоказаний должны получать антикоагулянтную терапию. Противопоказанием к проведению тромбопрофилактики является высокий риск кровотечений, факторами которого являются: возраст старше 85 лет, наличие не леченной язвы желудка, кровотечение в анамнезе в последние 3 мес, тромбоцитопения, печеночная недостаточность (МНО ниже 1,5), выраженная почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/м^2), ревматическое заболевание в активной стадии, мужской пол. Наиболее действенным способом профилактики ВТЭО, эффективность которого лучше всего установлена и многократно подтверждена, является парентеральное введение антикоагулянтов. По совокупным данным девяти рандомизированных исследований, включивших 19 958 нехирургических больных, парентеральное введение антикоагулянтов обеспечивает снижение относительного риска ТЭЛА с симптомами на 57%, смертельной ТЭЛА – на 62%, ТГВ с клиническими проявлениями – на 53%. При этом в целом существенного увеличения частоты крупных кровотечений не ожидается (их частота была невысока и составляла в группах контроля 0,44%, при использовании антикоагулянтов – 0,58%). Рекомендации указывают, что профилактика ВТЭО должна длиться от 6 до 14 суток. У пациентов с сохраняющимися факторами риска ВТЭО (в частности, при длительном ограничении двигательного режима) следует рассмотреть вопрос о продлении использования антикоагулянтов на срок до 6 нед. Однако решение о продлении медикаментозной профилактики на срок более 2 нед необходимо принимать индивидуально с учетом оценки ожидаемой пользы и риска кровотечений и их возможных последствий у конкретного больного.

Следует отметить, что, несмотря на значимость ВТЭО и наличие международных и национальных рекомендаций по их профилактике, частота назначения профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с острой терапевтической патологией, в частности с ХСН, остается низкой. По данным национальной базы данных США, профилактика ВТЭО у больных, госпитализированных по поводу ХСН, проводилась только в 40% случаев.

Представленные данные свидетельствуют о сложности проблемы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН и синусовым ритмом и о важности дальнейшей разработки стандартов для ее решения.

Вместе с тем даже имеющиеся на сегодняшний день наработки при четком и осмысленном их внедрении в клиническую практику позволят существенно снизить риск острых сосудистых событий у больных с ХСН и синусовым ритмом, увеличить продолжительность и улучшить качество их жизни.

Список литературы находится в редакции.