

Азбука антитромботической терапии: риск возникновения кровотечения при проведении антитромботической терапии (реферативный перевод)

Дэвид А. Фитцморис, Эндрю Д. Блан
и Грегори И.Х. Лип

David A Fitzmaurice, Andrew D Blann and Gregory Y H Lip.
BMJ 2002; 325; 828–831

У лиц пожилого возраста многие распространённые заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, пороки сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов сопровождаются высоким риском внутрисосудистого тромбообразования и нуждаются в назначении противотромботической терапии. При этом возникает ряд вопросов, связанных с назначением данной терапии пациентам старшей возрастной группы, так как лекарственная гипокоагуляция при помощи таких препаратов как Варфарин, требует регулярного контроля Международного Нормализованного Отношения (МНО), оценки и определения риска геморрагической опасности.

Сопутствующие заболевания и их терапия способны влиять на гипокоагулянтный эффект Варфарина, повышая тем самым возможность кровотечения. В связи с этим у пожилых больных необходимо оценивать степень общего риска, а именно соотношение польза/риск. Известно, что данным пациентам сложнее посещать поликлиники с целью определения МНО, снижение когнитивных функций может привести к снижению комплаентности и неспособности оценить взаимодействие с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Тем не менее, последние исследования применения гипокоагулянтной терапии у пожилых людей выявили отсутствие значительного влияния возраста, пола, социального статуса, мобильности, показаний для антикоагулянтной терапии на конечный результат лечения.

Варфарин

Кровотечение – одно из самых распространённых осложнений при лечении Варфарином. Перед началом терапии практическому врачу чрезвычайно важно оценить потенциальную пользу предупреждения тромбообразования и потенциальный вред от возможного геморрагического проявления.

Незначительные кровотечения. В большинстве случаев проявления кровоточивости клинически не значимы, однако пациенты реагируют на носовые кровотечения, появление синяков и длительное истечение крови при порезах, например, бритье. Боль-

ным необходимо знать об этих проявлениях, и о том, что они являются нормальным явлением при проведении антикоагулянтной терапии. Следует отметить, что меноррагия в качестве серьёзной клинической проблемы возникает довольно редко.

Более серьёзные проблемы. При возникновении серьёзных проблем может потребоваться медицинская помощь. Такие ситуации, в основном, возникают при высоких показателях МНО. Срочного обследования требуют спонтанное появление синяков или кровотечений, которые трудно остановить, явная гематурия, любые признаки кровотечения из желудочно-кишечного тракта или кровохарканье. В большинстве случаев, кроме повышения МНО, первопричиной кровотечения служит сопутствующая патология. Например, у пациента с рецидивирующим кровохарканьем возможно выявление наследственной телеангиэктазии. В связи с этим, в случаях повторных кровотечений следует предполагать более глубокое обследование больного. Не менее важным является взаимодействие Варфарина с другими лекарственными средствами. Пациенты должны знать, что не только аспирин и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты особенно опасны в сочетании с Варфарином, но и такие предположительно не опасные препараты как парацетамол, могут повлиять на склонность к кровотечениям. В подобных случаях необходимо тщательно проверять всю сопутствующую терапию, особенно те препараты, которые пациент может принимать без врачебного назначения.

Частота кровотечений. Вероятность возникновения серьёзных кровотечений, при которых пациенты попадают в отделение интенсивной терапии, возможно, преувеличена. Ежегодные случаи летальных исходов в результате применения Варфарина оценивались на уровне 1 %. Однако эти показатели основаны на устаревших, трудно доказуемых данных. Более реалистичный показатель последних 10–15 лет составляет около 0,2 %, что связано с общим улучшением контроля за проводимой гипокоагуляцией. Следует отметить, что точная регистрация эпизодов и тяжести кровотечений осложняется различными методологическими подходами к их классификации. Например, некоторые исследователи оценивали кровотечения у лиц, поступивших в лечебные заведения, которым перелили до 4 единиц крови, как «незначительные». Несомненно, самыми серьёзными из «значительных» кровотечений являются внутричерепные кровоизлияния. Обзор наблюдательных и экспериментальных исследований показал ежегодный уровень 0–4,8 % для фатальных и 2,4–8,1 % для «значительных» кровотечений. Случаи незначительных кровотечений отмечаются гораздо чаще, при этом около 15 % пациентов испытывают не менее одного такого эпизода в год.

Факторы риска возникновения кровотечения. Возраст – основной фактор, повышающий риск кровотечения. Известно, что за каждое десятилетие жизни после сорока лет, риск всех и больших кровотечений увеличивается соответственно на 32 и 46 %.

Предыдущие исследования выявили взаимосвязь кровоточивости с повышением целевого значения МНО. Однако некоторые из них представляли результаты как в МНО, так и в показателях протромбинового времени, что способствовало возникновению трудностей в интерпретации данных. Фактическая оценка возможного кровотечения, основанная на степени подавления коагуляции, должна осуществляться на основе определения МНО.

Группа итальянских исследователей наблюдала 2745 пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, в общей сложности 2011 пациенто-лет. Ре-

зультаты исследования говорят о более низком уровне возникновения кровотечений, при общем его значении 7,6 на 100 пациенто-лет. Подтверждённый уровень фатальных исходов, больших и малых кровотечений составил 0,25, 1,1 и 6,2 на каждые 100 пациенто-лет соответственно. Данный анализ также подтвердил зависимость риска кровотечения от возраста, сопутствующего поражения периферических и мозговых артерий, а также выявил существенное повышение риска в течение первых 90 дней терапии. Кроме того, показано, что при значениях МНО более 4,5 относительный риск кровотечения составляет 7,9 (95 % ДИ 5,4–11,5, $p < 0,0001$). Британские учёные, проводившие популяционное обследование лиц, длительно находящихся на антикоагулянтной терапии, выявили 39,8 малых, 0,4 серьёзных и отсутствие фатальных кровотечений в расчёте на 100 пациенто-лет. При этом произошло 3,9 серьёзных тромбозмобилических случая на 100 пациенто-лет, 0,79 из которых имели летальный исход. При надлежащем лабораторном и клиническом контроле Варфарин является относительно безопасным лекарственным препаратом. Часто проводятся аналогии между терапевтическим контролем Варфарина и контролем содержания глюкозы в крови у пациентов, страдающих сахарным диабетом. При условии роста числа пациентов, получающих Варфарин, особенно при мерцательной аритмии, масштаб проблемы остаётся практически аналогичным. Ничто не мешает проведению контроля над терапией Варфарином на такой же регулярной основе, как контроля содержания глюкозы у больных сахарным диабетом. В настоящее время этому способствует наличие портативных аппаратов определения МНО.

Перед назначением оральных антикоагулянтов необходимо ответить на следующие вопросы:

- Существуют ли прямые показания (например, фибрилляция предсердий)?
- Существует ли высокий риск кровотечения или серьёзные противопоказания к назначению антикоагулянтов?
- Имеется ли риск кровотечения на фоне сопутствующей терапии?
- Имеются ли сложности соблюдения схемы приёма лекарственных препаратов или посещения поликлиники для проведения контроля МНО?
- Доступно ли регулярное обследование пациента с целью выявления дополнительных факторов риска кровотечения?

Избыточная гипокоагуляция. Избыточная гипокоагуляция без появления кровотечения или при незначительной кровоточивости, устраняется снижением дозы или временным прекращением приёма препарата. Риск возникновения кровотечения значительно уменьшается при снижении МНО от

3,0–4,5 до 2,0–3,0. Если возникает клинически значимое кровотечение, может понадобиться ввести 2,5 мг витамина К₁. Пациентам с искусственными клапанами следует строго оценивать показания к применению витамина К₁ из-за риска возможной гиперкоагуляции, вызванной им. Кроме витамина К₁ для подавления нежелательной гипокоагуляции применяются концентраты протромбиновой группы факторов свёртывания крови, свежемороженая плазма из расчёта 15 мл/кг, а также рекомбинантный фактор VII а.

Аспирин

Основным побочным действием аспирина является возможность развития серьёзного желудочно-кишечного кровотечения. Его риск связан с дозой препарата. В настоящее время не существует единого мнения по поводу оптимальной дозировки аспирина в целях предотвращения нарушений мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий. Мета-анализ контролируемых исследований применения аспирина показал, что средняя дозировка 273 мг/день увеличивала абсолютный риск геморрагического инсульта до 12 осложнений на 10 тыс. человек. Это относительно небольшое увеличение сопоставимо с сокращением риска инфаркта миокарда (до 137 осложнений на 10 тыс. человек) и ишемических нарушений (до 39 осложнений на 10 тыс. человек) (рис. 1). Однако в одном исследовании у пациентов с хорошо контролируемой гипертензией применение аспирина в количестве 75 мг предотвратило 1,5 инфаркта миокарда на 1000 пациентов в год и не вызывало дополнительных геморрагических осложнений, что является дополнительным преимуществом, получаемым в результате снижения давления (рис. 2). Хотя увеличения количества фатальных осложнений в результате кровотечения (семь из десяти пациентов принимали аспирин по сравнению с восемью в группе плацебо) не наблюдалось, на 1,8 % увеличилось количество несмертельных случаев больших кровотечений (129 осложнений у пациентов, принимающих аспирин по сравнению с 70 в группе плацебо) и малых кровотечений (156 и 87 соответственно).

Риск кровотечения. К основным факторам риска кровотечений в процессе получения антикоагулянтного лечения относят пожилой возраст (старше 75 лет), интенсивность гипокоагуляции (МНО более 4,0–4,5), цереброваскулярные заболевания и сопутствующий приём лекарств, влияющих на гемостаз (аспирин или нестероидные противовоспалительные препараты).

Обычно пожилые люди обладают повышенной чувствительностью к антикоагулянтному действию Варфарина и им требуется более низкая среднесуточная доза для достижения терапевтического окна МНО. Например, пациенты старше 75 лет нуж-

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянт непрямого действия

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии (вместе с гепарином), послеоперационный тромбоз, повторный инфаркт миокарда, при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий, рецидивирующий венозный тромбоз, наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов, тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий, вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

ВАРФАРИН НИКОМЕД варфарин натрия

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Начальные дозы Варфарин Никомед составляют 2,5–5 мг в сутки. Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от результатов определения международного нормализованного соотношения (МНО). При протезировании клапанов сердца, остром венозном тромбозе вен или эмболии (на начальных этапах), тромбозе левого желудочка и для профилактики сердечного приступа МНО должно достигать 2,8–4,5. В случае мерцания предсердий и при проведении поддерживающей терапии при тромбозе вен и эмболии – МНО 2,8–3,0. При совместном применении варфарина с препаратами ацетилсалициловой кислоты показатель МНО должен находиться в пределах 2,0–2,5.

Подробнее – см. в инструкции по применению препарата.

Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии ВАРФАРИН НИКОМЕД

Показания к применению

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.



NYCOMED

www.warfarin.ru
www.nycomed.ru

КАРДИОМАГНИЛ

Положа руку на сердце

Уникальная низкодозовая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

Первая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния в России

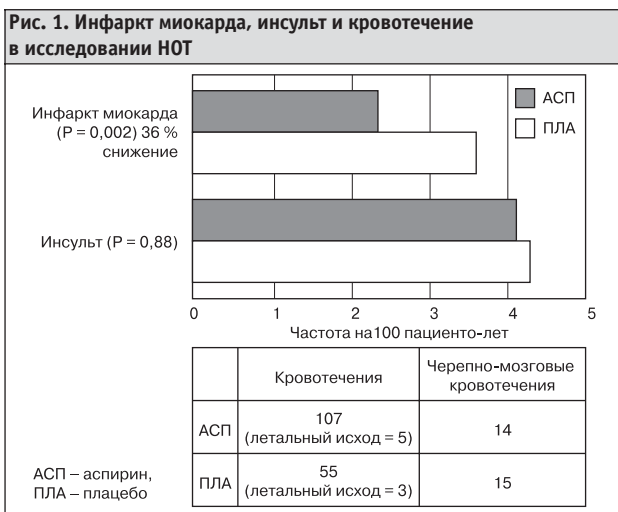
Антацидный компонент препарата – гидроксид магния, устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка

Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам



NYCOMED

www.cardiomagnyl.ru
www.nycomed.ru



даются в менее чем половинной дозе Варфарина по сравнению с пациентами моложе 35 лет для получения одинакового уровня гипокоагуляции. Таким образом, назначение терапии Варфарином пожилым людям должно иметь веские основания и доза препарата должна быть модифицирована и тщательно контролироваться в процессе лечения.

Факторы повышенной чувствительности к Варфарину у пожилых людей:

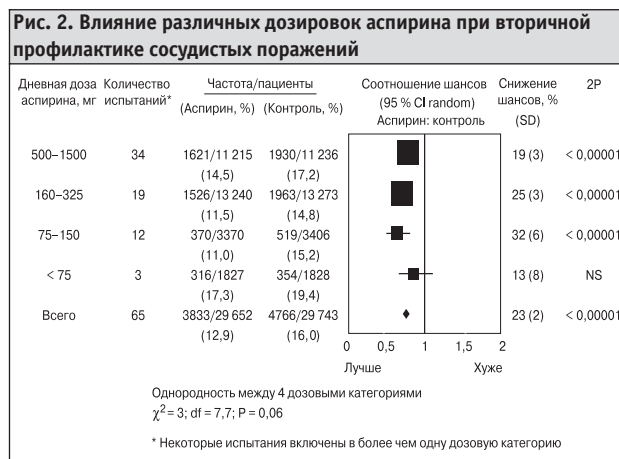
- сниженная масса тела;
- отличия в фармакокинетике с тенденцией к сокращённому выведению лекарственных веществ, либо по причине уменьшения почечного или печёночного кровотока;
- изменение чувствительности рецепторов;
- снижение поступления витамина К с пищей или нарушения всасывания в кишечнике.

Так как существует экспоненциальный риск кровотечения с линейным увеличением гипокоагулянтного воздействия, существует значительное увеличение риска кровотечения при избыточной гипокоагуляции. Например, ежегодный риск кровотечения увеличивается с 1,6 % у пожилых людей, не проходивших лечение антикоагулянтными препаратами (на базе исследования Sixty-Plus) до 5 % (относительный риск 3) при МНО 2,5 и до 50 % (относительный риск 30) при МНО 4,0. В другом исследовании общее количество осложнений в результате кровотечений составило 39 % в группе из 31 пациента с МНО 7,0 по сравнению с 13 % в группе пациентов со стабильным МНО (отношение шансов 5,4, 95 % ДИ 2,1–13,9). Следует отметить, что дополнительный риск кровоточивости определяет сопутствующая терапия антибиотиками на протяжении четырёх недель.

К факторам повышенного риска возникновения кровотечений при приёме Варфарина относятся:

- возраст старше 75 лет;
- неконтролируемая гипертензия (систолическое АД более 180 мм рт. ст. и диастолическое АД более 100 мм рт. ст.);
- острое или хроническое злоупотребление алкоголем, болезни печени;
- нарушение схемы приёма препарата или графика посещения поликлиники;
- недавно перенесённые кровотечения из желудочно-кишечного тракта или геморрагический инсульт;
- склонность к кровоточивости в результате дефектов коагуляции, тромбоцитопении;
- нестабильность МНО или МНО более 3,0.

Известно, что в наши дни широко распространена полипрагмазия, что приводит к нежелатель-



ному взаимодействию лекарственных препаратов. Типичная взаимосвязь воздействия лекарственных препаратов включает изменения в усвояемости и обменных процессах в печени. Пациенты должны быть предупреждены о риске взаимосвязи с варфариновой терапией. Ухудшение когнитивной функции у некоторых пожилых пациентов может означать, что они не осознают, что некоторые препараты могут взаимодействовать с антикоагулянтами, и они не информируют своих лечащих врачей о сопутствующей терапии. Также пожилые люди реже посещают поликлинику для контроля МНО, что в свою очередь, оказывает негативное воздействие на поддержание стабильного МНО. Многие заболевания, относящиеся к нарушению мозгового кровообращения и тромбоэмболизму, чаще встречаются у пожилых пациентов. Они находятся в повышенной группе риска, и надлежащая гипокоагулянтная терапия может сократить заболеваемость и смертность.

Для успешного решения данной проблемы надо проводить тщательное обследование пациентов, чтобы удостовериться, что риск кровотечения у данного контингента больных, не перевешивает преимущества гипокоагуляции.

Литература, цитируемая авторами

1. Blann AD, Hewitt J, Siddique F, Bareford D. Racial background is a determinant of average warfarin dose required to maintain the INR between 2.0 and 3.0. Br J Haematol 1999; 10: 207–9.
2. Erhardtsten E, Nony P, Dechavanne M, French P, Boissel JP, Hedner U. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSevenTM) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an International Normalized Ratio above 2.0. Blood Coag Fibrin 1998; 9: 741–8.
3. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Murray ET, Hodder, RL, Allan TF, Rose, PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerised decision support and near-patient testing. A randomised controlled trial. Arch Intern Med 2000; 160: 2323–48.
4. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risks of long term oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1988; 148: 1733–6.
5. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of haemorrhagic stroke. JAMA 1998; 280: 1930–5.
6. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. Br J Haematol 1998; 101: 374–87.
7. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. Am J Med 1993; 95: 315–28.
8. Levine MN, Hirsh J, Landefeld CS, Raskob G. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1992; 102: 352–63S.
9. Panneerselvam S, Baglin C, Lefort W, Baglin T. Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long-term warfarin. Br J Haematol 1998; 103: 422–4.
10. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996; 348: 423–8.
11. van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. Arch Int Med 1993; 153: 1557–62.