

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Вопрос. Как проводить профилактику венозных тромбозов у больных с активным раком? Можно ли у них использовать варфарин или он противопоказан?

Ответ. Активный рак не является противопоказанием к применению варфарина и других антагонистов витамина К. Рак – один из многочисленных факторов риска венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии. Подходы к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений при раке и наличии других факторов риска принципиально не отличаются. В хирургии операция по поводу рака – основание для продления подкожного введения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина вплоть до 28 суток. В ортопедической хирургии наличие активного рака – весомое основание в пользу продления профилактики до 35 суток (в качестве одного из подходов здесь рассматривается применение антагонистов витамина К с целевым МНО от 2 до 3). У нехирургических больных целесообразность профилактики с использованием парентерального введения антикоагулянтов рассматривается при возникновении заболеваний, требующих ограничения подвижности, особенно если при этом потребовалась госпитализация.

Помощь в принятии решения о целесообразности профилактики может оказать приведен-

ная ниже модель индивидуальной оценки риска, клиническое значение которой оценено преимущественно у больных раком [N Engl J Med 2005; 352: 969-977].

У больных с постоянным катетером в центральной вене применение низкомолекулярных гепаринов или низкой дозы антагонистов витамина К (в частности, варфарина в фиксированной дозе 1 мг) для предупреждения тромбоза катетера не рекомендуется. До появления новых фактов у больных раком, получающих химиотерапию или гормональную терапию, использование профилактики для предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений не рекомендуется. Применение первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений с целью улучшения выживаемости не рекомендуется [Chest 2008; 133: 381S-453S].

Вопрос. В чем необходимость внутривенного введения нефракционированного гепарина при тромболитической терапии стрептокиназой? Ведь при этом происходит выраженное увеличение АЧТВ вплоть до невозможности его определить?

Ответ. Возможность сочетания внутривенного введения стрептокиназы и нефракционированного гепарина в течение 48 часов можно

Таблица

Индивидуальная оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных больных.

Фактор риска	Число баллов
Рак	3
Венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейдена, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 минут)	2
Предписание соблюдать постельный режим, не связанное с необходимостью операции	1
Возраст старше 70 лет	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: доказана польза профилактики у больных со значениями индекса ≥ 4 .

рассматривать только при лечении острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ. У больных с тромбозом легочной артерии такое сочетание препаратов противопоказано.

В последние годы стала очевидной польза добавления к стрептокиназе антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов эноксапарина и ревиварина, а также фондапаринукса) на достаточно длительный срок (около 1 недели). Однако эффективность и безопасность такого подхода охарактеризована только у больных без выраженного нарушения функции почек и высокого риска кровотечений. Целесообразность сочетания стрептокиназы с 48-часовой инфузией нефракционированного гепарина остается неясной (так, по данным объединенного мета-анализа многочисленных исследований небольшое снижение частоты неблагоприятных исходов практически уравновешивается увеличением опасности серьезных кровотечений [*N Engl J Med* 1997; 336: 847-860]). Однако подобный подход в настоящее время рекомендуется наиболее авторитетными международными профессиональными сообществами [*Chest* 2008; 133: 708S-775S; *JACC* 2008; 52: 210-247; *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945]. При этом особое внимание следует уделять дозе препарата, чтобы не допустить слишком высокого уровня антикоагуляции: первоначальный болюс 60 ЕД/кг (но не более 4000 ЕД) с началом инфузии 12 ЕД/кг (но не более 1000 ЕД/час) и дальнейшем подбором дозы, обеспечивающей удлинение АЧТВ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для данной лаборатории (с обязательным контролем этого показателя через 3, 6, 12 и 24 часа от начала инфузии нефракционированного гепарина). Вместе с тем следует учитывать, что применение стрептокиназы без нефракционированного гепарина более безопасно, что может иметь особое значение у больных с повышенным риском кровотечений. При этом если добавление нефракционированного гепарина к стрептокиназе необходимо для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, можно отступить 4-6 часов после введения фибринолитика, дождавшись, когда АЧТВ вернется в границы терапевтического диапазона.

Вопрос. При введении нефракционированного гепарина не удается добиться необходимого удлинения АЧТВ. Что делать дальше?

Ответ. В случаях, когда терапевтических значений АЧТВ не удается добиться при внутривенной инфузии высоких доз нефракционированного гепарина (при скорости инфузии выше 1667 ЕД/час, что соответствует суточной дозе более 40000 ЕД), говорят о резистентности к препарату. Причины ее многообразны и могут включать дефицит антитромбина, повышенное содержание в крови белков, связывающих гепарин (в частности, белков острой фазы, уровень которых растет в остром периоде различных заболеваний), а также повышенный уровень фибриногена и VIII фактора свертывания крови, способствующего снижению значений АЧТВ. При резистентности к нефракционированному гепарину есть смысл ориентироваться на уровень анти-Ха активности в крови и не увеличивать дозу нефракционированного гепарина, если значения этого показателя составляют как минимум 0,35 МЕ/мл [*Chest* 2008; 133: 141S-159S]. Показано, что у больных с тромбозом легочной артерии подобный подход позволяет добиться таких же клинических результатов, что и дальнейшее повышение дозы под контролем АЧТВ. Он представляется особенно оправданным у больных с повышенным риском кровотечения. В качестве альтернативы можно рассмотреть применение лечебной дозы низкомолекулярных гепаринов, если это позволяют сделать клинические обстоятельства. При определении причин резистентности к нефракционированному гепарину раньше предлагали определять уровень антитромбина в крови, однако его низкое содержание обычно является следствием лечения гепарином, а не причиной резистентности к препарату [*Chest* 2001; 119: 64S-94S].

Вопрос. Мы дважды наблюдали эмболический инсульт после восстановления синусового ритма, несмотря на негативный результат чреспищеводного ультразвукового исследования сердца. Выходит, это не полностью гарантирует безопасность кардиоверсии?

Ответ. Чувствительность чреспищеводного ультразвукового исследования сердца в отно-

шении выявления тромба в левом предсердии и его ушке составляет более 95% (т.е. можно ожидать, что у нескольких человек из 100 результат исследования окажется ложноотрицательным) [JACC 2006; 48: 2077-84]. Кроме того очевидно, что информативность этого метода обследования сильно зависит от опытности специалиста по ультразвуковой диагностике. Известно также, что, несмотря на устранение аритмии и удержание синусового ритма, процесс восстановления сократимости левого предсердия может затягиваться на несколько недель (и он тем дольше, чем длительнее сохранялась аритмия до кардиоверсии). Все это время сохраняются условия для тромбообразования в ушке левого предсердия и повышен риск артериальных тромбоэмболий. Преходящий тромб в ушке левого предсердия описан даже на фоне введения терапевтических доз антикоагулянтов. Поэтому при использовании чреспищеводной эхокардиографии особенно важно строго придерживаться следующего правил [Chest 2008; 133: 546S-592S]:

(1) Исследование должно проводиться на фоне терапевтического уровня антикоагуляции: при внутривенном введении нефракционированного гепарина не ранее, чем будет достигнуто удлинение АЧТВ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для лаборатории конкретного лечебного учреждения; как минимум через 4-6 часов после подкожной инъекции лечебной дозы низкомолекулярного гепарина; как минимум через 5 суток после начала подбора дозы варфарина и не ранее, чем МНО будет находиться в границах терапевтического диапазона (от 2 до 3) два последовательных дня.

(2) Терапевтический уровень антикоагуляции следует поддерживать после чреспищеводной эхокардиографии: по кардиоверсии, во время нее и как минимум в ближайшие 4 недели. При этом в случаях, когда процедуру проводили на фоне парентерального введения антикоагулянтов, в последующем можно перейти на прием варфарина внутрь. Причем лечебную дозу гепарина можно отменить как минимум через 5 суток после начала подбора дозы варфарина и не ранее, чем МНО будет находиться в границах терапевтического диапазона (от 2 до 3) два последовательных дня.

Вопрос. У больного стоит кава-фильтр. Как долго он должен принимать варфарин?

Ответ. Постоянный кава-фильтр в нижней полой вене – один из факторов риска рецидива венозного тромбоза, поэтому такие больные должны достаточно долго получать терапевтическую дозу антикоагулянтов (в широкой практике это антагонисты витамина К с целевым МНО от 2 до 3). Оптимальная длительность такого лечения не определена. Современные рекомендации указывают, что длительность применения лечебной дозы антикоагулянтов у больных с таким устройством должна быть такой же как и без него (т.е. от 3-х месяцев до неопределенно долгого) [Chest 2008; 133: 454S-545S]. Вместе с тем результаты отдаленного наблюдения за больными, получавшими антагонисты витамина К как минимум 3 месяца, показывают, что случаи тромбоза глубоких вен после имплантации кава-фильтра возникают чаще, чем при медикаментозном лечении, в ближайшие 2-2,5 года [Circulation 2005; 112: 416-422]. Очевидно, это свидетельствует в пользу достаточно длительного (многолетнего) применения варфарина у подобных больных.

Вопрос. После операции коронарного шунтирования больному был назначен варфарин. Как долго надо его принимать?

Ответ. Сама по себе операция коронарного шунтирования не является основанием для применения антагонистов витамина К. Для профилактики тромботических осложнений атеросклероза эти больные должны неопределенно долго принимать ацетилсалициловую кислоту (аспирин). В случаях, когда операция выполнялась при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, к аспирину рекомендуют добавить клопидогрел на 9-12 месяцев [Chest 2008; 133: 776S-814S]. Антагонисты витамина К после операции коронарного шунтирования используются в случаях, когда к ним есть специальные показания – в частности, больному имплантированы протезы клапанов сердца, имеется мерцательная аритмия с повышенным риском тромбоэмболических осложнений или он перенес тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболию легочной артерии; целевые значения МНО и длительность приема антагонистов

витамина К определяются этими особыми показаниями. Так, антагонисты витамина К следует использовать пожизненно при наличии механических протезов клапанов сердца, мерцательной аритмии с повышенным риском тромбоемболических осложнений, в то время как в случаях, когда послеоперационный период осложнился развитием тромбоза глубоких вен и/или тромбоемболией легочной артерии и у больного нет сохраняющихся факторов риска рецидива, обычно достаточно 3-х месячного лечения. В случаях, когда антагонисты витамина К были назначены у больных без мерцательной аритмии в анамнезе из-за затянувшегося пароксизма в периоперационном периоде, минимальная длительность применения препаратов этой группы составляет 4 недели после восстановления синусового ритма, а если поводом к назначению послужило развитие обширного переднего инфаркта миокарда, в особенности с тромбом в полости левого желудочка – от 3 до 6 месяцев [http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf]. По мнению ряда экспертов при использовании антагонистов витамина К у больных, перенесших коронарное шунтирование, не стоит отказываться от одно-временного приема аспирина [Chest 2008; 133: 776S-814S]. Однако при высоком риске кровотечений, очевидно, стоит ограничиться монотерапией антагонистами витамина К.

Вопрос. Какова тактика ведения больного, принимающего варфарин и аспирин перед экстракцией зуба?

Ответ. При экстракция одного или нескольких зубов, процедурах на каналах корня зуба у больных, получающих антагонисты витамина К, рекомендуется продолжить прием препаратов этой группы во время вмешательства, а для предотвращения кровотечений использовать гемостатические агенты местно, в полости рта [Chest 2008; 133: 299S-339S]. Очевидно, процедуру лучше выполнять, когда значения МНО находятся на нижней границе терапевтического диапазона. Прерывать прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) не рекомендуют. Из-за недостаточной изученности наилучшие подходы в случаях, когда больной принимает и аспирин и клопидогрел, не ясны. У больных с высоким рис-

ком коронарных осложнений (первые 4-6 недель после имплантации голометаллических стентов; первый год после имплантации стентов, выделяющих антиролиферативные лекарства; недавно перенесенный острый коронарный синдром, особенно с высоким риском тромботических осложнений) разумно не прерывать прием клопидогрела, несмотря на возможное увеличение риска кровотечений во время процедуры. В остальных случаях, когда ожидается достаточно крупное вмешательство и возможности контроля кровотечения ограничены, по-видимому, есть основания приостановить прием клопидогрела как минимум за 5, а лучше за 10 суток до процедуры. Возобновить прием препарата желательнее безотлагательно (через 6-24 часа после лечения) как только будет обеспечен стабильный гемостаз.

Вопрос. Нужен ли варфарин, если пароксизмы мерцательной аритмии возникают достаточно редко (например, 2 раза в год)?

Ответ. У данного больного имеется пароксизмальная мерцательная аритмия, т.к. очевидно, что он перенес, по меньшей мере, 2 пароксизма. Известно, что большинство пароксизмов мерцательной аритмии протекают бессимптомно, даже в случаях, когда их продолжительность приближается к 48 часам или превышает этот срок, и современные антиаритмические средства не способны полностью устранить возникновение подобных эпизодов, даже если клинически выраженные пароксизмы отсутствуют [JACC 2004; 43: 47-52]. Поэтому по современным представлениям антагонисты витамина К показаны всем больным с пароксизмальной мерцательной аритмией в случаях, когда они имеют дополнительные факторы риска возникновения артериальных тромбоемболических осложнений (для принятия решения о необходимости использования антагонистов витамина К в широкой клинической практике в настоящее время используют шкалу CHADS2) [Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030. Chest 2008; 133: 546S-592S].

Вопрос. Массивная ТЭЛА случилась на фоне терапевтической гипокоагуляции (МНО 2,5). Какая должна быть антитромботическая терапия?

Ответ. Больному с массивной ТЭЛА показана тромболитическая терапия. Продолжающееся использование антагонистов витамина К с терапевтическими значениями МНО – относительное противопоказание к тромболитической терапии [Eur Heart J 2008; 29: 2276-2315]. Поэтому решение о ее проведении должно приниматься индивидуально с учетом тяжести нарушений гемодинамики и дыхания с одной стороны и риска угрожающих жизни кровотечений у конкретного больного с другой. Если принято решение проводить тромболитическую терапию, разумно предпочесть краткосрочный режим введения фибринолитика (в частности, 2-х часовое вместо многочасового и суточного) и отказаться от использования гепарина [Chest 2008; 133: 454S-545S]. Рецидив ТЭЛА на фоне терапевтической гипокоагуляции – основание рассмотреть целесообразность установки кафа-фильтра, особенно у больных с не исчезающей выраженной легочной гипертензией. Можно думать также об увеличении целевых значений МНО до 3,0-3,5, причем необходимо предпринять все усилия, чтобы МНО постоянно находилось в границах терапевтического диапазона. В отдельных случаях не исключена целесообразность перехода на подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина, по крайней мере, до ликвидации основных проявлений текущего тромбоза. Кроме того, желательно попытаться выяснить причину рецидивирования ТЭЛА (анатомические особенности, сохраняющиеся факторы риска, наличие тромбофилии).

Вопрос. В последнее время много обсуждается вероятность рикошетного тромбоза на фоне резкой отмены нефракционированного гепарина. Означает ли это, что дозу нефракционированного гепарина надо снижать постепенно?

Ответ. Реактивация тромбообразования после прекращения краткосрочного введения терапевтической дозы антикоагулянта, скорее всего, связана с недостаточной продолжительностью активного антитромботического лечения, кото-

рое прекращается до устранения процессов, приведших к возникновению тромбоза (так, по современным представлениям антитромботическое лечение тромбоза глубоких вен/тромбоза легочной артерии должно продолжаться как минимум 3 месяца). В настоящее время оптимальные подходы к предотвращению реактивации заболевания после прекращения парентерального введения антикоагулянтов остаются не выясненными. Представляется, что наибольшей пользы можно ожидать от ликвидации причины, приведшей к появлению тромбоза (в частности, выполнения ангиопластики/стентирования стеноза, ответственного за возникновение острого коронарного синдрома) и, возможно, продления введения лечебной дозы антикоагулянтов (в частности, недельное, а не 2-х суточное лечение острого коронарного синдрома). Есть свидетельства, что возникновению феномена отмены препятствует также продление подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина в несколько меньшей дозе, чем та, которая применялась в ранние сроки заболевания. Для внутривенной инфузии нефракционированного гепарина у больных с острым коронарным синдромом предлагают уменьшить дозу вдвое примерно за 12 часов до отмены или перейти на несколько дней на подкожное введение более низкой дозы препарата. Однако клиническая эффективность подобных подходов не определена. Кроме того, не исключено, что при остром коронарном синдроме некоторую пользу может принести более интенсивное лечение антиагрегантами (в частности, добавление клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте). При этом не исключено, что указанные подходы приобретают особое значение у больных с неблагоприятным краткосрочным прогнозом заболевания (высоким риском смерти, инфаркта миокарда или его рецидива).

**Ответы подготовил
Явелов И.С.**