

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА И ТЕРАПЕВТА

Е.С. Кропачева,
Е.П. Панченко

Лаборатория клинических проблем
атеротромбоза, Институт
клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова, РКНПК,
Москва

Контакты: Кропачева Екатерина Станиславовна 9966@mail.ru

Ключевые слова: непрямые антикоагулянты, терапия, лабораторный контроль

Key words: oral anticoagulants, treatment, laboratory monitoring

ORAL ANTICOAGULANTS IN THE PRACTICE OF A CARDIOLOGIST AND A PHYSICIAN

Ye.S. Kropacheva, Ye.P. Panchenko

Laboratory of Clinical Problems of Atherothrombosis, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

The paper deals with the present-day principles of therapy with oral anticoagulants, which reflects indications for and contraindications to the prescription of oral anticoagulants, a laboratory monitoring of the therapy, as well as practical aspects of the use of warfarin and acenocumarol.

В настоящее время непрямые антикоагулянты (НАКГ) нашли широкое применение в клинической практике. НАКГ назначают для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией (МА) и пациентов, перенесших операцию протезирования клапанов сердца, а также для лечения и профилактики венозных тромбозов. Целью настоящей статьи является освещение современных принципов терапии НАКГ.

Назначение НАКГ больным МА

Снижение риска ишемического инсульта при терапии варфарином у больных МА без поражения клапанов сердца доказано крупными рандомизированными исследованиями и составляет 61% [1]. При этом НАКГ эффективны как для первичной, так и

для вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Результаты исследований PIAF и AFFIRM показали, что НАКГ снижают не только риск ТЭО, но и смертность у больных МА [2, 3]. В основу выбора тактики антитромботической терапии у каждого конкретного больного МА положены наличие факторов риска ТЭО и возраст больного (таблица) [4].

С практической точки зрения это означает, что НАКГ должны быть назначены (при отсутствии противопоказаний) пациенту любого возраста при наличии у него хотя бы одного из факторов риска ТЭО высоких градаций: ишемический инсульт/преходящее нарушение мозгового кровообращения или системные эмболии в анамнезе, артериальная гипертензия,

Рекомендации по антитромботической терапии у больных МА

(ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, 2001)

Наличие факторов риска ТЭО	В о з р а с т , г о д ы				
	< 65	≥1 фактор риска ТЭО высоких градаций*	65–75	≥1 фактор риска ТЭО высоких градаций	> 75
Тактика лечения	Нет факторов риска ТЭО Ничего или аспирин	Нет факторов риска ТЭО или есть факторы риска ТЭО средних градаций**	Нет факторов риска ТЭО или есть факторы риска ТЭО средних градаций**	Нет факторов риска ТЭО или есть факторы риска ТЭО средних градаций**	Нет факторов риска ТЭО или есть факторы риска ТЭО средних градаций**
	Ничего или аспирин	НАКГ (МНО 2,0–3,0)	Аспирин или НАКГ (МНО 2,0–3,0)	НАКГ (МНО 2,0–3,0)	НАКГ (МНО 1,8–2,5)

* Ишемический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, системные эмболии в анамнезе, артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, митральный стеноз, протезы клапанов сердца.

** ИБС, сахарный диабет.

МНО — международное нормализованное отношение.

недостаточность кровообращения, митральный стеноз. В отсутствие факторов риска или при наличии ИБС или сахарного диабета (так называемых факторов риска средних градаций) тактика зависит от возраста больного. Пациентам моложе 65 лет достаточно назначить аспирин; больным старше 65 лет возможно назначение как аспирина, так и НАКГ, на усмотрение врача. Для профилактики ТЭО у больных старше 75 лет данные рекомендации предусматривают назначение только антикоагулянтов. Однако данная категория больных требует особого внимания в связи с тем, что частота геморрагических осложнений с возрастом увеличивается. В связи с этим перед назначением НАКГ пожилым пациентам требуется тщательное обследование для исключения противопоказаний к приему этих препаратов, а уровень антикоагуляции должен быть ниже (целевое МНО 1,8–2,5). В период приема НАКГ необходим строгий лабораторный контроль. При соблюдении данных условий назначение НАКГ лицам пожилого возраста является не более опасным, чем в других возрастных группах.

Вторая группа больных МА, которым требуется назначение антикоагулянтов, — пациенты, которым планируется восстановление синусового ритма. Рандомизированные исследования, посвященные антитромботической терапии у больных МА, указывают на то, что риск системных тромбоэмболий при кардиоверсии доходит до 5% [5, 6]. Использование 4-недельной терапии антикоагулянтами до и после кардиоверсии позволяет уменьшить этот риск до 1% [7]. В настоящее время больным МА длительностью более 2 сут или при неизвестной давности возникновения пароксизма при принятии решения о восстановлении синусового ритма принято проводить антикоагулянтную терапию в течение 3–4 нед до и после вмешательства. Назначение антикоагулянтной терапии показано независимо от способа восстановления синусового ритма (электрическая или медикаментозная кардиоверсия).

Использование чреспищеводной эхокардиографии позволяет исключить тромб в ушке левого предсердия — основной источник тромбоэмболий у больных МА, что позволяет приблизить сроки проведения кардиоверсии, однако не отменяет назначение антикоагулянтов вообще. В этом случае кардиоверсия может быть проведена или на фоне гепаринотерапии, или после насыщения больного НАКГ (получения в двух анализах подряд значений МНО, находящихся внутри терапевтического диапазона 2,0–3,0). При обеих тактиках обязательна терапия НАКГ после восстановления синусового ритма в течение 4 нед. Отсутствие внутрисердечного тромба не дает оснований не применять антикоагулянтную терапию, так как тромб может образоваться спустя некоторое время после успешного восстановления синусового ритма. Причиной этого является прехо-

дящая механическая дисфункция левого предсердия и его ушка, которая в англоязычной литературе получила название «stunning» («оглушение») [8]. Предполагают, что тромб, сформировавшийся в ушке в период оглушения предсердия, изгоняется из него при восстановлении механической функции левого предсердия, что и является причиной так называемых нормализационных тромбоэмболий, возникающих в первые 10 дней после кардиоверсии.

Однако необходимо помнить, что в случае остро возникшего пароксизма МА, сопровождающегося нестабильной гемодинамикой (стенокардия, инфаркт миокарда, шок, отек легких) кардиоверсия может быть проведена, не дожидаясь адекватной антикоагуляции. В данном случае при отсутствии противопоказаний внутривенно вводят гепарин болюсно и затем в виде инфузии под контролем АЧТВ с увеличением последнего в 1,5–2 раза. В дальнейшем переходят на НАКГ (МНО 2,0–3,0) в течение 3–4 нед.

Назначение НАКГ больным, перенесшим операцию протезирования клапанов сердца

Еще одну большую группу пациентов, которым требуется назначение НАКГ, составляют больные, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца. Основную опасность для жизни таких больных составляют тромбоэмболические осложнения, источником которых являются тромбы, образующиеся на поверхность протеза клапана. Назначение варфарина позволяет снизить риск тромбоэмболий у пациентов с искусственными клапанами сердца на 75% [9], поэтому длительная (пожизненная) терапия НАКГ обязательна практически всем больным после операции протезирования клапанов. Исключение составляют пациенты без факторов риска ТЭО, которым был установлен биопротез: в этом случае длительность терапии может быть ограничена тремя месяцами. Факторами риска ТЭО для больных с искусственными клапанами сердца являются наличие тромбоэмболий в анамнезе, мерцательной аритмии, недостаточности кровообращения, атриомегалии. Уровень антикоагуляции в подавляющем большинстве случаев должен соответствовать диапазону МНО 2,5–3,5. Исключение составляют больные после имплантации протеза аортального клапана «Saint-Jude» при отсутствии у них других факторов риска ТЭО, в этом случае целевое значение МНО 2,0–3,0.

НАКГ в лечении венозных тромбозов

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и связанная с ним тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляют собой серьезную проблему, с которой приходится сталкиваться как хирургу, так и терапевту. С опасностью развития венозных ТЭО в той или иной степени сопряжены не только большинство хирургических вмешательств, но и терапевтические заболевания, сопровождающиеся длительной иммобилизацией больного. В амбулаторной

практике врачу чаще приходится сталкиваться с последствиями венозного тромбоза — посттромбофлебитической болезнью, проявляющейся хронической венозной недостаточностью. Тромбоз глубоких вен и ТЭЛА требуют стационарного лечения, а профилактика рецидивов венозного тромбоза должна осуществляться врачами всех специальностей.

Фармакологические средства, используемые для профилактики тромбоза глубоких вен, представлены низкомолекулярными декстранами, гепаринами, а также непрямыми антикоагулянтами. Длительность лечения НАКГ у больных, перенесших венозный тромбоз, зависит от соотношения риска повторных эпизодов и геморрагических осложнений и составляет как минимум 3–6 мес. При высоком риске тромбоза (проксимальная локализация тромба, повторные эпизоды венозных тромбозов) и сохранении причин активации системы свертывания крови терапия НАКГ продолжается дольше, а в ряде случаев (наличие онкологического заболевания, антифосфолипидный синдром, врожденная патология системы гемостаза) — пожизненно [10]. Наиболее частыми причинами врожденной предрасположенности к тромбозам, тромбофилии являются дефицит естественных антикоагулянтов антитромбина III, протеинов C и S, а также мутация фактора V Leiden и мутация в гене протромбина G20210A. Эти состояния достаточно редки, но должны приниматься во внимание у больных, имевших тромботический эпизод в отсутствие провоцирующих факторов в возрасте до 40 лет, повторные венозные тромбозы и соответствующий семейный анамнез. Уровень антикоагуляции для профилактики рецидивов венозного тромбоза соответствует МНО 2,0–3,0.

Лабораторный контроль терапии НАКГ

НАКГ с химической точки зрения представляют собой производные двух веществ: индан-1-3-диона (препарат фенилин, с плохо предсказуемым антикоагулянтным эффектом) и 4-гидроксикумарина, которые обеспечивают более стабильный уровень антикоагуляции при длительном приеме и поэтому шире применяются в клинической практике. К ним относятся зарегистрированные в нашей стране варфарин («Варфарин Никомед» в дозе 2,5 мг) и аценокумарол («Синкумар ICN» в дозе 2 мг).

Следует еще раз подчеркнуть, что на сегодняшний день единственным адекватным способом контроля терапии НАКГ является протромбиновый тест с представлением результатов в виде МНО [11]. Однако несмотря на то что внедрение системы МНО в практику лабораторных анализов было рекомендовано ВОЗ еще в 1983 г., во многих лечебно-профилактических учреждениях России до настоящего времени продолжают представлять данные теста в виде секунд свертывания или протромбинового индекса. Эти показатели зависят от используемого препарата тромбопластина и поэтому могут сильно различаться при определении в

разных лабораториях, а также в одной лаборатории при переходе от одной серии реактива к другой. Система МНО представляет собой один из вариантов стандартизации протромбинового теста и позволяет учесть особенности препаратов тромбопластина, используемых в каждой конкретной лаборатории. Величина МНО прямо пропорциональна степени достигнутой антикоагуляции. На основании многочисленных исследований установлено, что терапевтический уровень антикоагуляции, при котором достигается оптимальное соотношение эффективности лечения и риска кровотечений, соответствует МНО 2,0–3,5.

Основные принципы терапии НАКГ

Терапия НАКГ требует назначения насыщающей дозы препарата для достижения целевого уровня МНО, после чего доза титруется для определения индивидуальной. Стартовая насыщающая доза для варфарина составляет не более 5–7,5 мг/сут, для аценокумарола — 4–6 мг. У больных старше 70 лет при содержании белка в сыворотке крови менее 60 г/л или массе тела больного менее 60 кг насыщающая доза может быть меньше — 2,5–3,75 мг для варфарина и 2–3 мг для аценокумарола. Не стоит назначать сразу 10 мг варфарина в качестве насыщающей дозы, так как в начале терапии НАКГ происходит снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С, что может привести к развитию венозного тромбоза. Возможно, с подобным механизмом связано развитие редкого осложнения при терапии НАКГ — некроза кожи, возникающего на 3–8-й день терапии. Точный механизм его развития неизвестен, предполагается, что причиной его является тромбоз мелких сосудов кожи, обусловленный резким снижением уровня протеина С [12].

Варфарин и аценокумарол принимаются один раз в день, вечером [13]. Насыщающую дозу следует давать в течение 3 сут, после которых титрование дозы для определения индивидуальной осуществляется с помощью 1/4–1/2 таблетки. На этапе подбора индивидуальной дозы уровень МНО необходимо контролировать каждые 2–3 дня. После получения в двух анализах подряд значений МНО в пределах терапевтического диапазона 2,0–3,0 дальнейший контроль МНО следует проводить с периодичностью 1 раз в месяц. В случае необходимости коррекции дозы антикоагулянта следующее изменение МНО необходимо провести через 1 нед. На этапе подбора индивидуальной дозы необходимо контролировать анализ мочи по Нечипоренко 1 раз в 3 дня. Подробный алгоритм насыщения варфарином приведен в статье «Практические аспекты терапии варфарином» [14].

Следует стремиться к поддержанию МНО на уровне 2,0–3,0 у всех больных (2,5–3,5 в случае профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца), однако более низкие значения МНО (1,8–2,5) могут быть рекомендованы для

больных старше 75 лет, а также в случае возобновления терапии после эпизодов малых кровотечений.

При назначении варфарина необходимо учитывать противопоказания к НАКГ:

Непереносимость или аллергия на препарат.

Наличие заболеваний и состояний, потенциально опасных развитием кровотечений:

- внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации;
 - недавняя травма или обширное оперативное вмешательство;
 - язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
 - гиповитаминоз витамина К;
 - злоупотребление алкоголем;
 - портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода;
 - нарушение функции почек (уровень креатинина в крови более 200 мкмоль/л);
 - нарушение функции печени с более чем трехкратным повышением уровня гепатоспецифичных ферментов;
 - высокая артериальная гипертензия, устойчивая к медикаментозному лечению (уровень АД 160/100 мм рт. ст.);
 - тромбоцитопения;
 - необходимость постоянного приема нестероидных противовоспалительных средств;
 - злокачественные новообразования.
- Наличие геморрагических осложнений в анамнезе:
- активное кровотечение любой локализации;
 - геморрагический инсульт в анамнезе;
 - кровотечение из желудочно-кишечного тракта в анамнезе;

- геморрагические диатезы в анамнезе;
- макрогематурия в анамнезе;
- метроррагии в менопаузе у женщин.

Невозможность адекватного контроля за терапией:

- тяжелые нарушения центральной нервной системы в анамнезе;
- деменция;
- отсутствие возможности лабораторного контроля за уровнем антикоагуляции.

Среди перечисленных противопоказаний абсолютными являются: наличие аллергии, активного кровотечения любой локализации, тромбоцитопения и геморрагический инсульт в анамнезе. Все остальные противопоказания являются относительными, требующими индивидуальной оценки соотношения риска и пользы.

Обследование больного повышает безопасность терапии. Для исключения потенциальных источников кровотечения рекомендуется использовать общий анализ крови, анализ мочи по Нечипоренко и ультразвуковое исследование почек, анализ кала на скрытую кровь. У всех больных с язвенной болезнью желудка и

двенадцатиперстной кишки в анамнезе, а также при положительном результате анализа кала на скрытую кровь или наличии болевого синдрома в животе необходимо проводить эзофагогастродуоденоскопию для исключения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастрита. Назначение НАКГ пациентам с артериальной гипертензией возможно только после достижения целевого уровня артериального давления, не превышающего 150/100 мм рт. ст. У лиц с инсультом и преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе целесообразно проводить компьютерную томографию, а в ряде случаев для исключения сосудистых мальформаций — магнитно-резонансную томографию головного мозга с исследованием внутримозговых сосудов.

Основная опасность назначения НАКГ заключается в развитии кровотечений, частота которых, по данным крупных исследований, составляет 9–26,5%, из них больших — 0,3–4,2% в год [15, 16]. Тактика поведения врача в случае развития кровотечения у больного, находящегося на терапии НАКГ, а также при бессимптомном повышении уровня МНО выходит за рамки данной статьи и описана отдельно [14].

Надо отметить, что именно геморрагические осложнения, а также необходимость регулярного тщательного лабораторного контроля останавливают врача при назначении варфарина и аценокумарола. Однако отказ от назначения антикоагулянтов больным МА и пациентам с искусственными клапанами сердца чреват развитием инсульта, приводящего к смерти и стойкой инвалидизации пациента. Собственный опыт авторов свидетельствует, что при тщательном отборе больных, их ежемесячном патронаже с контролем МНО и наличии мотивации у пациента к приему препаратов, терапия НАКГ является относительно безопасной [17]. Еще раз необходимо отметить, что именно поддержание целевого уровня МНО более 2,0 при терапии НАКГ приводит к снижению риска ТЭО и смерти у больных, принимающих НАКГ [18].

Заключение

Таким образом, НАКГ являются незаменимыми препаратами для большого числа пациентов. Систематический патронаж больных, принимающих варфарин и аценокумарол, и регулярный лабораторный контроль с использованием показателя МНО позволяют повысить безопасность терапии. Широкое распространение разрабатываемых в настоящее время новых антитромботических препаратов ограничивается их высокой стоимостью. Комбинация клопидогреля и аспирина для профилактики ТЭО у больных МА без поражения клапанов сердца уступила по эффективности терапии варфарином, в связи с чем одна из ветвей исследования ACTIVE была завершена досрочно. Поэтому НАКГ являются препаратами выбора, эффективность и доступность которых в ближайшее время вряд ли удастся преодолеть другим антитромботическим препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
2. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–94.
3. Marshall D.A., Levy A.R., Vidaillet H. et al. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141: 653–61.
4. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852–1923.
5. Arnold A.Z., Mick M.J., Mazurek R.P. Role of prophylactic anti-coagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19: 851– 5.
6. Naccarelli G.V., Wolbrette D.L., Bhatta L. et al. A review of clinical trials assessing the efficacy and safety of newer antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;9(2):215–22.
7. Prystowsky E.N., Woodrow Benson. D. Jr., Fuster V. et al. Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996;93:1262–77.
8. Black I., Fatkin D., Sagar K. et al. Exclusion of atrial thrombus by trans-esophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89:2509–13.
9. Дземешкевич С.Л., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца. *PMЖ* 2001, 9 (10):427–30.
10. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. М., 1999.
11. Poller L. International normalized ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004;2:849–60.
12. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. М.: Медицина, 1986.
13. Hirsh J., Dalen J.E., Anderson D.R. et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl):8S–21S.
14. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Практические аспекты терапии варфарином. *PMЖ* 2005;13(19):1246–50.
15. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118(7):511–20.
16. Copland M., Walker I.D., Campbell R. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;161:2125–8.
17. Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и соавт. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть II. Эффективность и безопасность 3-летней терапии. *Кардиология* 2004;7:10–6.
18. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА

Н.А. Шостак,
А.А. Клименко

Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова, ГОУ
ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Клименко Алеся Александровна alexales@gcnet.ru

Ключевые слова: дорсопатия, мышечный спазм, миорелаксанты

Key words: dorsopathy, muscle spasm, myorelaxants

EFFECTS OF MYORELAXANTS IN SPINAL DISEASES

N.A. Shostak, A.A. Klimenko

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper discusses the problems of dorsopathies and their treatment. Myotonic disorders in spondyloarthritis and ankylosing spondylitis are one of the most important mechanisms that are responsible for disease progression.

Therefore, the main approaches to treating back pain are its elimination and relief and muscle spasm diminution. Myorelaxants reduce abnormal myotonia, relieve pain, improve motor functions, and make the performance of physiotherapy and therapeutic physical training easier.

Боль в спине (БС) отмечена как приоритетное направление в рамках Костно-мышечной декады, объявленной ВОЗ в 1999 г. (The Bone and Joint Decade 2000–2010 гг.) [1]. Согласно международным оценкам, от 80 до 100% взрослого населения хотя бы раз в жизни испытывают БС [1]. БС является самой частой причиной нетрудоспособности работающих моложе 45 лет, а

у людей трудоспособного возраста старше 45 лет занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. По данным R.M. Gullugher и P. Myers, затраты на лечение одного пациента, страдающего хроническим синдромом БС, в США составляют в среднем 26159 долл., что покрывает расходы на лечение трех больных с другими заболеваниями [1, 3].