

## Глава **АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** **46** **В АРИТМОЛОГИИ** *Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеищikov*

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) у больных с аритмиями, к сожалению, до сих пор составляют отдельную медицинскую проблему. Тех, у кого приходится решать эту проблему, условно можно разделить на три категории.

К *первой* относятся пациенты, у которых нарушение ритма сердца приводит к развитию внутрисердечного тромбоза. Прежде всего, это пациенты с мерцательной аритмией (МА). Проблема имеет как клиническое, так и социальное значение. Это связано с высокой частотой развития ишемических инсультов у больных с МА, не получающих антитромботической терапии. Так, в исследовании Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) частота ишемических инсультов составила 3,2% при пароксизмальной и 3,3% при постоянной форме МА [1], а по данным исследования Framingham Heart Study риск инсультов, предположительно связанных с наличием МА, составил 1,5% в возрастной категории больных 50–59 лет и 23,5% среди пациентов 80–89 лет [2].

*Вторая категория* – больные с тромбоэмболическими осложнениями, связанными с лечебными антиаритмическими мероприятиями. Эти больные, которые перенесли хирургическое вмешательство и вследствие этого вынуждены какое-то время придерживаться постельного режима. Кроме того, сама процедура абляции может создать тромбогенную поверхность в месте вмешательства. Восстановление ритма (у больных мерцательной аритмией) может спровоцировать т.н. нормализационную тромбоэмболию и т.п.

*Третья категория* больных – это лица, имеющие высокий риск тромбоэмболических осложнений независимо от наличия аритмии: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ожирение, некоторые генетические аномалии и т.д.

Достаточно часто у одного и того же больного можно найти признаки, которые позволяют отнести его ко всем трем категориям сразу. Эти пациенты имеют наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому при выборе тактики лечения оценка степени риска имеет ключевое значение.

Самое неприятное заключается в том, что способы профилактики тромбоэмболий хорошо разработаны далеко не для всех категорий больных. Зачастую врач вынужден руководствоваться общими соображениями и здравым смыслом при назначении соответствующей терапии. Кроме того, проблема заключается еще и в том, что все современные антитромботические средства способны вызывать достаточно серьезные и даже фатальные осложнения.

Больше всего сведений имеется в отношении больных с мерцательной аритмией. Это самая многочисленная группа аритмологических больных, у которых необходимо проводить антитромботическое лечение.

### **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ТЭО ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ**

Наибольшее число работ в этой области касается механизмов тромбообразования при мерцательной аритмии. В подавляющем большинстве случаев источником тромбоэмболии при мерцательной аритмии является левое предсердие (ЛП). Частота развития тромбоза ЛП у таких больных колеблется от 8 до 28%, причем более 90% тромбов локализованы в ушке ЛП (УЛП). Полостные тромбы в ЛП чаще встречаются у больных с патологией митрального клапана, а тромбоз УЛП является следствием самой мерцательной аритмии.

Патоморфологически в ушке левого предсердия выделяют два типа тромбов – мембранозные и полиповидные.

Мембранозные тромбы встречаются у большинства больных с клапанной формой МА (до 86% случаев).

Полиповидные тромбы образуются из мембранозных тогда, когда на поверхности последних возникают своеобразные разрывы, которые появляются до завершения организации тромба. Именно эти тромбы чаще всего и попадают в кровотоки, вызывая тромбоэмболии.

При хронической мерцательной аритмии структура ушка левого предсердия существенно изменяется. Увеличивается его объем, уменьша-

ется количество гребешковых мышц, эндокард подвергается значительному истончению, формируются очаги фиброза (так называемый эндокардиальный фиброэластоз).

Эндотелий эндокарда является структурным и метаболическим барьером между кровью и тромбогенной тканью субэндокарда. Биологическая способность эндотелия поддерживать высокий антитромбогенный потенциал в значительной мере зависит от клеточной морфологии эндокарда. Турбулентность потока крови при МА изменяет структуру (появление дезориентации клеток) и функцию эндотелия УЛП.

В крови больных с хронической МА, обусловленной патологией митрального клапана, активируется генерация тромбина – фермента, превращающего растворенный в крови фибриноген в нерастворимый фибрин. Поскольку активный тромбин является быстро инактивируемым ферментом, то уровень тромбинемии можно измерить только на основании фиксации тромбин-антитромбинового комплекса и фрагментов протромбина F1+2.

При МА происходит и активация тромбоцитарного звена гемостаза. Наблюдается не только активация тромбоцитов, но и их усиленное разрушение с выходом в кровоток свободных фрагментов мембранных гликопротеинов. На выраженность этого процесса влияет степень стеноза митрального кольца, а сама степень митральной регургитации имеет небольшое значение. Активация тромбоцитов у пациентов с интактным митральным клапаном и МА не зависит от частоты сердечных сокращений, а обусловлена снижением скорости тока крови в УЛП.

Мерцательная аритмия индуцирует дисфункцию эндотелия в эндокарде левого предсердия и вызывает перестройку метаболической активности эндотелия других областей сердечно-сосудистой системы, что приводит к повышению прокоагулянтной активности крови на фоне снижения фибринолитического резерва.

Фактор Виллебранда (ВФ) синтезируется и накапливается в эндотелиоцитах и тромбоцитах, затем секретруется локально в местах повреждения сосудистой стенки. Это приводит к адгезии тромбоцитов с деэндотелизированной сосудистой стенкой через мембранные рецепторы GP I<sub>b</sub>/IX и GP II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> и является иницилирующим звеном тромбообразования. Повышение уровня ВФ в плазме или эндотелиоцитах увеличивает риск развития тромботических осложнений при легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности и хронической мерцательной аритмии.

Из рутинных лабораторных тестов используют измерение D-димера, который может дать

информацию о наличии активного процесса тромбообразования. D-димер – продукт деградации организованного фибринового тромба, который подвергается действию плазмина. Факт нахождения в крови больного этого маркера свидетельствует о том, что у больного где-то есть недавно образовавшийся тромб, который подвергается резорбции.

Установлено, что появление в крови ряда воспалительных маркеров (молекулы адгезии VCAM-1, моноцитарный хемотаксический фактор-1, тучные клетки) может являться независимым предиктором тромбоза ушка левого предсердия при мерцательной аритмии.

Принято считать, что для формирования тромба в ЛП продолжительность МА должна составлять не менее 48 ч. Однако в некоторых случаях тромбы при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) обнаруживаются гораздо раньше. Нарушения гемостаза выявляются не только при постоянной или персистирующей форме МА, но также и во время коротких пароксизмов.

Таким образом, основными факторами, способствующими тромбообразованию при МА, являются гемодинамические нарушения вследствие утраты активного сокращения предсердий, дисфункция эндотелия в УЛП и нарушения в системе гемостаза.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Из всех групп аритмологических больных вопросы предварительной оценки риска тромбоэмболических осложнений разработаны для пациентов с МА и трепетанием предсердий. Во всех остальных случаях при принятии решения о назначении того или иного лекарства следует придерживаться общетерапевтических принципов.

Можно опираться, например, на отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0007-2003 – Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» (утв. Приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. N 233). В этом документе изложены принципы выявления высокого риска тромбоэмболии (в приложении к тромбоэмболии легочной артерии). В документе подчеркивается, что этиология тромбоэмболии связана с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, развитие которого во многом обусловлено тромбофилическими состояниями, такими как:

- Лейденовская мутация фактора V;
- Кембриджская мутация фактора V;

– вторичные формы резистентности фактора Va к протеину С;

- мутация гена протромбина;
- дисфибриногенемия;
- гипергомоцистинурия;
- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S;
- дефицит кофактора II гепарина;
- дефицит и аномалии плазминогена;
- нарушение высвобождения активатора плазминогена;
- повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена;
- антифосфолипидный синдром.

Дополнительными факторами риска служат:

- травма, в том числе операционная;
- висцеральные формы злокачественных новообразований и проводимая химиотерапия;
- сердечная недостаточность;
- беременность и ее осложнения (гестозы), роды, послеродовый период;
- воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- нефротический синдром, ожирение;
- сахарный диабет;
- возраст старше 45 лет;
- иммобилизация;
- локальное сдавление сосудов;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- инфаркт миокарда;
- инсульт;
- лучевая терапия;
- болезнь Бехчета;
- гнойные инфекции и сепсис;
- прием эстрогенов.

Учет этих факторов важен при оценке риска тромбоэмболии легочной артерии и выборе метода ее профилактики.

В данном нормативном документе устанавливается следующая градация факторов риска тромбоэмболии у стационарных больных (при наличии более одного фактора риска общий риск возрастает).

*Низкий риск:*

1. Факторы риска, обусловленные операцией: неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 минут (аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия).

2. Факторы риска, обусловленные состоянием больного, отсутствуют.

*Высокий риск (наличие одного из следующих признаков или любое их сочетание):*

1. Факторы риска, обусловленные операцией:

- расширенные операции на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного простран-

ства (экстирпация пищевода, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия и др.), ортопедические и травматологические операции на крупных суставах и костях, ампутация бедра, эндоваскулярные вмешательства (баллонная дилатация артерий, имплантация стентов в сосуд, эндоваскулярная тромбэктомия и др.);

– планируемая продолжительность операции более 2 часов.

2. Факторы риска, обусловленные состоянием больного:

- висцеральные злокачественные новообразования, химиотерапия;
- тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе, варикозное расширение вен;
- паралич нижних конечностей, длительная иммобилизация больного;
- гнойная инфекция;
- тромбофилии;
- сахарный диабет;
- ожирение;
- прием эстрогенов;
- послеродовой период менее 6 недель;
- иммобилизация больного более 4 дней до операции;
- возраст старше 45 лет;
- сердечная или легочная недостаточность II стадии и выше.

К сожалению, как и многие другие документы, этот написан на основании зарубежного опыта. Так, упомянутые мутации гена фактора V в Российской популяции, к счастью, встречаются крайне редко (существенно реже, чем в Европе). В то же время какие-либо сведения, касающиеся распространенности других генетических факторов риска в России, полностью отсутствуют. Отсутствуют также сведения и о том, какие из этих факторов более значимы, какие – менее. Кроме того, данный документ имеет отношение, в основном, к тромбоэмболии легочной артерии у хирургических больных. Поэтому туда не попали состояния, увеличивающие риск тромбоэмболических осложнений по большому кругу кровообращения.

При мерцательной аритмии и трепетании предсердий абсолютная частота развития эмболических инсультов значительно различается среди отдельных групп больных. У молодых лиц с идиопатической МА частота инсультов составляет всего 0,5% в год, а у пожилых больных с инсультом в анамнезе достигает 12%. Поэтому определение риска ТЭО является обязательным при принятии решения о проведении антикоагулянтной терапии. Так, адекватно подобранная доза непрямого антикоагулянта снижает вероятность развития инсультов при МА, но у больных с низким риском этого осложнения абсолютное

снижение частоты инсультов при проведении терапии непрямими антикоагулянтами невелико. При этом важную роль играет вероятность развития побочных эффектов, которая может способствовать сдвигу соотношения между риском и пользой от лечения в неблагоприятную сторону. Поэтому оценка риска ТЭО у конкретного больного с МА чрезвычайно важна при принятии решения о необходимости выбора той или иной схемы лечения.

К факторам риска тромбоэмболических осложнений при МА относят: преклонный возраст, артериальную гипертензию (АГ), застойную сердечную недостаточность, ИБС, сахарный диабет, инсульт, указания в анамнезе на эпизоды преходящего нарушения мозгового кровообращения или эмболию в другие органы [6, 8].

Наибольший риск тромбоэмболических осложнений при МА наблюдается во время недавно начавшейся аритмии, в первый год ее существования и непосредственно после восстановления синусового ритма.

Количество системных эмболий при поражении митрального клапана (стеноз или недостаточность) также возрастает при наличии МА. У больных с ревматическим поражением митрального клапана и МА риск эмболий в 7 раз выше, чем у больных с синусовым ритмом; при сочетании поражения митрального клапана и МА признаки системных эмболий обнаруживаются в 41% аутопсий. При митральном стенозе эмболии отмечаются в 1,5 раза чаще, чем при недостаточности митрального клапана. Возможно, это связано с тем, что недостаточность митрального клапана способствует возникновению турбулентного регургитационного потока, уменьшающего стаз крови в левом предсердии.

В относительно недавних рекомендациях по лечению больных с фибрилляцией предсердий, выпущенных Американской коллегией кардиологов, Американской ассоциацией сердца и Европейским обществом кардиологии в 2006 г. [4], все факторы риска разделены на три категории (большие, умеренные и малые).

К **большим** факторам риска отнесены инсульт, транзиторная ишемическая атака или эмболии в анамнезе, а также наличие митрального стеноза или протезированных клапанов сердца.

К **умеренным** факторам риска относят возраст  $\geq 75$  лет, АГ, сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и сахарный диабет.

К **малым** (менее доказанным или слабым) факторам риска относятся женский пол, возраст 65–74 года, ИБС, тиреотоксикоз.

Считается, что риск ТЭО при трепетании предсердий не так хорошо установлен, как для

мерцательной аритмии. Он расценивается как более высокий в сравнении с лицами с синусовым ритмом, но более низкий, чем при персистирующей или постоянной форме мерцательной аритмии. В этом случае, до тех пор пока не будут получены более точные данные, представляется разумным оценивать риск с использованием тех же критериев стратификации, которые сегодня используются в отношении пациентов с МА.

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВНУТРИСЕРДЕЧНЫХ ТРОМБОВ И ВЫБОР ТАКТИКИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Часто в сознании врачей ставится знак равенства между риском тромбоэмболическими осложнениями и наличием тромба в левом предсердии. Во многих случаях это действительно так. Примерно у 75% больных, у которых ишемический инсульт развился на фоне мерцательной аритмии, удается зарегистрировать внутрисердечный тромбоз. Остальные 25% инсультов обусловлены другими причинами (эрозией и/или отрывом атеросклеротических бляшек, расположенных в дуге аорты, сонных артериях; поражением мелких сосудов вследствие артериальной гипертонии; другими заболеваниями сердца).

Наиболее часто тромб при МА возникает в УЛП, которое не может быть визуализировано при трансторакальной эхокардиографии. Считается, что чреспищеводная доплеровская эхокардиография может быть достаточно чувствительным и специфичным методом оценки функции УЛП и определения в нем тромботических масс. Феномен спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии и УЛП, наблюдаемый при ЧПЭхоКГ, считается предиктором тромбоэмболий у больных с МА, не имеющих ревматического поражения клапанов сердца. Этот феномен является отражением сниженного кровотока и гиперкоагуляционного состояния в левом предсердии. Спонтанное эхоконтрастирование наблюдается не только в левом предсердии или других камерах сердца, но и в аорте. Имеются данные об ассоциации между наличием спонтанного эхоконтрастирования в аорте и риском развития эмболий периферических артерий.

Итак, эхокардиографическими предикторами тромбоэмболий являются следующие признаки: нарушение систолической функции левого желудочка, выявляемое при трансторакальной эхокардиографии; тромб; спонтанное эхоконтрастирование или снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия, а также наличие атероматозных бляшек в грудной аорте по данным ЧПЭхоКГ. Другие эхокардиографические пока-



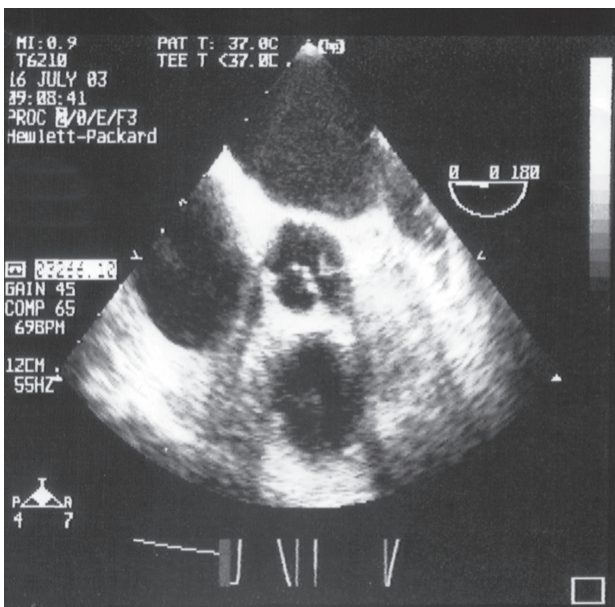
затели и симптомы, такие как диаметр левого предсердия и фиброкальцифицирующие эндокардиальные изменения, не обладают достаточной предсказательной ценностью в отношении тромбоэмболических осложнений, и их наличие не нашло пока отражения в схемах стратификации риска.

Восстановление синусового ритма приводит к транзиторной механической дисфункции левого предсердия и его ушка (так называемая “станация”), которая может наблюдаться после спонтанной, фармакологической или электрической кардиоверсии, а также после радиочастотной катетерной абляции трепетания предсердий, и может сопровождаться появлением спонтанного эхоконтрастирования. Восстановление механической функции предсердий может задерживаться на несколько недель. Длительность этого периода частично зависит от продолжительности приступа МА до проведения кардиоверсии. Поэтому у ряда больных, у которых тромбоз левого предсердия не выявлялся до выполнения кардиоверсии (по данным ЧПЭхоКГ), впоследствии развивались тромбоэмболические осложнения. По-видимому, формирование тромбов происходит в период “станации”, и их выброс в системный кровоток происходит после восстановления механической функции. Этот факт может объяснять большое число тромбоэмболий в первые 10 дней после восстановления ритма.

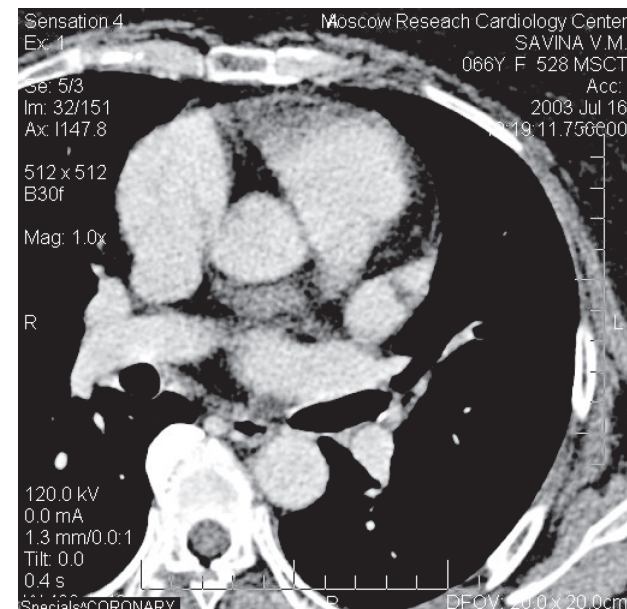
Относительно новые методы визуализации структур сердца, такие как мультиспиральная

компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) также позволяют выявлять тромбы в ушке левого предсердия. Нами проводилось сопоставление диагностической ценности МСКТ и чреспищеводной эхокардиографии у больных с высоким риском развития тромбоза УЛП. Оказалось, что значительное количество образований в предсердиях, первоначально трактуемых как “тромб”, при динамическом наблюдении на фоне антикоагулянтной терапии оказывались структурами предсердия (прежде всего, гребешковыми мышцами). Если тромб выявлялся обеими методиками, то размер тромба практически полностью совпадал. МСКТ позволяла более точно рассмотреть структуру тромба, выявить, например, наличие фрагментации. Тем не менее, некоторые тромбы, визуализируемые с помощью ЧПЭхоКГ, не были видны при МСКТ и наоборот (рис. 46.1 и 46.2). Следовательно, проведение кардиоверсии в этих случаях может быть весьма рискованной манипуляцией даже у больных без видимых тромбов.

Итак, пытаться найти тромб или лечить всех? Ответ простой. Да, пытаться искать тромб, используя современные методы визуализации. Это позволит отобрать больных для более длительной антикоагулянтной терапии, поскольку, “стандартных” трех недель может не хватить для резорбции тромба. В этом случае проведение повторных исследований позволяет следить за динамикой тромбоза и минимизировать риски последующих вмешательств. Сроки резорбции, по нашим дан-



Панель А



Панель Б

**Рис. 46.1.** Больная С., 66 лет, трепетание предсердий неизвестной давности. Панель А – при проведении ЧПЭхоКГ тромб не визуализируется. Панель Б – тромб ушка левого предсердия, обнаруженный при мультиспиральной компьютерной томографии

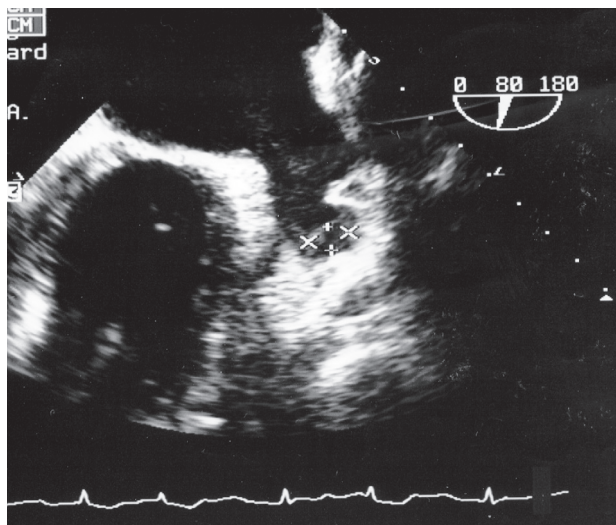


Рис. 46.2. Больная М., 81 г., с МА неизвестной давности на фоне артериальной гипертензии. По данным ЧПЭхоКГ (помечено стрелкой) визуализируется тромб. По данным МСКТ – ушко ЛПП продолговатой формы, данных о наличии тромба в ЛПП нет

ным, могут колебаться от 3 до 8 недель и более. Вторая часть ответа: если тромб не найден, лечить антикоагулянтами необходимо. Стандартный срок такого лечения – 3 недели.

### НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ – ОСНОВНОЕ СРЕДСТВО ДЛИТЕЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТЭО У БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Витамин К – это группа производных 1,4-нафтохинона. Различают витамин К<sub>1</sub> (филлохинон), который содержится во многих овощах; витамин К<sub>2</sub> (пренилменахинон) – синтезируется микрофлорой кишечника и витамин К<sub>3</sub> (менадион) – образуется при отщеплении кишечными бактериями боковой цепи витамина К.

Непрямые антикоагулянты – это антагонисты витамина К, являющегося кофактором для посттрансляционного карбоксилирования глутаматных остатков N-терминальных участков витамин К-зависимых белков (факторы свертывания II, VII, IX и X). Непрямые антикоагулянты нарушают цикл превращения витамина К, результатом чего становится продукция печенью частично карбоксилированных и декарбоксилированных белков со сниженной прокоагулянтной активностью. Наряду с этим указанные препараты угнетают карбоксилирование регуляторных антикоагулянтных протеинов С и S и при их врожденном дефиците могут оказывать и парадоксальное прокоагулянтное действие.

Варфарин вмешивается в процесс карбоксилирования g-карбоксиглутаматных белков, синтезирующихся в костях. Этот эффект способствует возникновению фетальных аномалий ко-

стной ткани при приеме варфарина матерью во время беременности. В то же время доказательств его влияния на костный метаболизм при назначении детям или взрослым не существует.

В зависимости от химической структуры непрямым антикоагулянтам делят на производные монокумарина и индандионы. За десятилетия применения этих препаратов в клинической практике обнаружены несомненные преимущества монокумаринов перед другими оральными антикоагулянтами: они реже вызывают аллергические реакции и обеспечивают более стабильный антикоагулянтный эффект. Наиболее активно применяющимися производными монокумарина являются варфарин и аценокумарол. При этом варфарин является препаратом выбора благодаря более стабильному воздействию на процесс свертывания крови. Ранее популярный в нашей стране фенилин (группа индандиона) сегодня почти не используется из-за своей токсичности.

### Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина

Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных R- и S-изомеров в приблизительно равной пропорции. Он обладает высокой биодоступностью, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и достигает максимальной концентрации в крови здоровых добровольцев через 90 мин после приема внутрь. Время полужизни рацемического варфарина составляет от 36 до 42 ч, в крови он находится в связанном с белками плазмы (главным образом, с альбумином) состоянии и только 1–3% свободного варфарина оказывают влияние на превращение витамина К в печени. Варфарин накапливается в этом органе, где оба его изомера метаболически трансформируются различными путями.

### Факторы, влияющие на действие оральных антикоагулянтов

Различные заболевания, лекарства и диетические факторы могут очень существенно влиять на выраженность антикоагулянтного эффекта непрямым антикоагулянтам. Кроме того, определенную роль может играть небрежное лабораторное тестирование, некомплаентность пациента, недопонимание между пациентом и врачом, а также нецелесообразно большие изменения дозы варфарина в ответ на умеренные колебания *международного нормализованного отношения* (МНО). Действие непрямым антикоагулянтам может быть нейтрализовано витамином К (получаемым с пищей или назначенным с лечебной целью). Больные, получившие большую дозу витамина К, могут в течение недели оставаться резистентными к варфарину, так как витамин К аккумулируется в печени.

Больные, длительно получающие варфарин, чувствительны к колебаниям уровня витамина К, поступающего с пищей. Увеличение потребления витамина К с пищей достаточно для снижения антикоагулянтного ответа. Это наблюдается у лиц, находящихся на диете, включающей большое количество зеленых овощей или добавок, содержащих витамин К.

Напротив, снижение потребления витамина К с пищей потенцирует эффект варфарина, что наблюдается, например, при синдроме мальабсорбции. Дисфункция печени может усиливать ответ на варфарин, если имеется исходное нарушение синтеза факторов коагуляции. Гиперметаболическое состояние, вызванное лихорадкой или гипертиреозом, усиливает действие варфарина, возможно, путем увеличения катаболизма витамин К-зависимых факторов свертывания.

Сопутствующее лечение также может влиять на фармакокинетику варфарина, снижая абсорбцию в желудочно-кишечном тракте или нарушая его метаболизм. Например, действие варфарина ослабляется холестирамином, уменьшающим его абсорбцию, и потенцируется препаратами, которые угнетают клиренс варфарина стереоселективным или неселективным путем. Стереоселективные взаимодействия влияют на оксидативный метаболизм S- или R-изомеров варфарина. Ингибирование метаболизма S-изомера варфарина клинически более важно, так как этот изомер в 5 раз активнее в качестве антагониста витамина К, чем R-изомер.

Клиренс S-изомера ингибируется фенилбутазоном, сульфипиразоном, метронидазолом и триметоприм-сульфаметоксазолом, каждый из которых потенцирует эффект варфарина на протромбиновое время (ПВ). В то же время циметидин и омепразол, ингибирующие клиренс R-изомера, оказывают на ПВ у больных, получающих варфарин, весьма умеренный потенцирующий эффект. Антикоагулянтное действие варфарина блокируется барбитуратами, рифампицином и карбамазепином, которые увеличивают его метаболический клиренс, индуцируя печеночную смешанную оксидазную активность. Длительный прием алкоголя потенциально может повышать клиренс варфарина по сходному механизму. Как было показано в одном из исследований, употребление даже большого количества вина мало влияет на ПВ при проведении терапии этим антикоагулянтом.

Антиагреганты могут увеличивать риск кровотечений. В первую очередь это относится к аспирину, так как он оказывает пролонгированное действие на гемостаз, а также вызывает эрозии желудка, что увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений.

Многие лекарства могут потенцировать действие варфарина. Поэтому при назначении какого-либо нового препарата ПВ должно измеряться через день, особенно на начальном этапе комбинированной терапии, и, если имеется необходимость, доза варфарина должна быть изменена (табл. 46.1) [6].

Таблица 46.1

#### Взаимодействие варфарина с лекарствами и пищевыми продуктами (P. Wells, 1994)

Вероятность	Потенцирование	Угнетение	Нет эффекта
Взаимодействие высоко вероятно*	Алкоголь (при сопутствующем поражении печени), амидарон, анаболические стероиды, циметидин, клофибрат, котримоксазол, эритромицин, флуконазол, изониазид, метронидазол, миконазол, омепразол, фенилбутазон, пироксикам, пропafenон, пропранолол, сульфипиразон	Барбитураты, карбамазепин, хлордiazепоксид, колестирамин, гризеофульвин, нафциллин, рифамицин, сукралфат, продукты, содержащие большое количество витамина К (зондовое питание, большое количество авокадо)	Алкоголь, антациды, ателолол, буметадин, эноксацин, фамотидин, флуоксетин, кеторолак, метопролол, напроксен, низатидин, псиллиум, ранитидин
Взаимодействие вероятно*	Ацетаминофен, хлоралгидрат, ципрофлоксацин, декстропроксифен, дисульфирам, итраконазол, хинидин, фенитоин, тамоксифен, тетрациклин, противогриппозная вакцина	Диклосациллин	Ибупрофен, кетоконазол
Взаимодействие возможно**	Ацетилсалициловая кислота, дизопирамид, фторурацил, ифосфамид, кетопрофен, ловастатин, метозалон, морицизин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, пропоксифен, сулиндак, толметин, местные салицилаты	Азатиоприм, циклоспорин, этретинат, тразодон	
Взаимодействие сомнительно**	Цефамандол, цефазолин, гемфиброзил, гепарин, индометацин, сульфисоксазол		Дилтиазем, ванкомицин, табак

Примечание: \* по данным рандомизированных контролируемых исследований; \*\* по данным наблюдательных исследований



На дозозависимый эффект варфарина влияют также генетические факторы. Среди них – недавно открытая мутация гена, кодирующего один из изоферментов системы цитохрома P450–2C9. Эта мутация, вероятно, влияет на вариабельность ответа на одну и ту же дозу варфарина у здоровых лиц. Лица с генетической резистентностью к варфарину требуют 5–20-кратного увеличения дозы по сравнению со средними значениями, необходимыми для достижения антикоагулянтного эффекта. Этот феномен, вероятно, связан с нарушением аффинности рецепторов к варфарину. Полиморфизм еще одного гена, кодирующего витамин К-эпоксидредуктазу (VKORC1), также может обуславливать колебания чувствительности к варфарину. Таким образом, случаи аномально высокой или низкой чувствительности к этому лекарству могут явиться основанием для проведения генетического тестирования.

#### **Методы лабораторного контроля при проведении терапии оральными антикоагулянтами**

Определение протромбинового времени – наиболее частый метод мониторинга терапии непрямыми антикоагулянтами. ПВ отражает снижение уровня трех из четырех витамин К-зависимых прокоагулянтных факторов свертывания (II, VII и X). В течение первых нескольких дней терапии варфарином удлинение ПВ связано, главным образом, со снижением уровня фактора VII, позднее – факторов X и II. Измерение ПВ производится путем добавления кальция и тромбопластина к цитратной плазме. Тромбопластином называется фосфолипидно-белковый экстракт из тканей легкого, мозга или плаценты различных млекопитающих. Он содержит тканевой фактор и фосфолипиды, необходимые для активации фактора X фактором VII. При очевидной простоте выполнения самого теста оценка его результатов представляет серьезную проблему, так как ПВ, определенное в одном и том же образце крови в разных лабораториях, может существенно различаться, что не позволяет правильно интерпретировать результаты, а это принципиально важно для оценки эффективности лечения.

Причинами такого различия могут быть используемые реактивы (тип тромбопластина), метод определения ПВ, техника выполнения исследования и способ оценки его результатов. Тромбопластины различаются по биологической активности, в зависимости от источника их получения и технологии приготовления. Неактивный тромбопластин вызывает меньшее удлинение ПВ по сравнению с активным при одной и

той же степени снижения витамин К-зависимых факторов свертывания.

Определенным выходом является внедрение оценок активности тромбопластина с помощью Международного индекса чувствительности (МИЧ). МИЧ отражает чувствительность данного тромбопластина к снижению витамин К-зависимых факторов свертывания по сравнению с первичным Референтным стандартом тромбопластина, определенным ВОЗ (МИЧ равен 1); наиболее чувствительным является реагент с наименьшим значением МИЧ.

Результаты протромбинового теста выражают в виде показателя МНО:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного} / \text{ПВ контрольной нормальной плазмы})^{\text{МИЧ}}$$

МНО базируется на значении МИЧ в отношении плазмы больных, получающих стабильную дозу антикоагулянтов в течение, как минимум, 6 недель. Поэтому МНО – недостаточно точный показатель в начале курса терапии варфарином, особенно когда результаты получены в разных лабораториях. Тем не менее, в клинической практике использование МНО более оправдано, чем, в частности, неконвертированного отношения ПВ. Определение неконвертированного отношения ПВ рекомендуется как в начальную фазу лечения, так и во время поддерживающей терапии варфарином. Хотя точность этого показателя у больных с заболеваниями печени остается предметом обсуждений, и в этом случае МНО является более предпочтительным тестом определения ПВ.

#### **Противопоказания к проведению терапии непрямыми антикоагулянтами**

Абсолютными противопоказаниями к применению не прямых антикоагулянтов являются продолжающееся внутреннее кровотечение; геморрагический инсульт в анамнезе, любой инсульт в предшествующие 6 месяцев; гемофилия, тромбоцитопеническая пурпура и другие болезни крови; опухоль спинного мозга, травма спинного мозга; операция или биопсия в предшествующие 6 недель; желудочно-кишечные, гинекологические или урологические кровотечения в предшествующие 3 месяца; цирроз печени с варикозным расширением вен пищевода; аневризма аорты, перикардит, подострый инфекционный эндокардит; злокачественные новообразования; гиперчувствительность к варфарину.

К относительным противопоказаниям относят тяжелую артериальную гипертензию, тяжелую почечную или печеночную недостаточность с коагулопатией, менструацию, беременность (имеются данные о тератогенном действии, возможно развитие кровотечений у плода и гибель



плода), пункцию артерии. В эту же категорию попадают лица, имеющие повышенный риск случайных потерь равновесия.

### Подбор дозы варфарина

До начала лечения следует выполнить общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением параметров функционального состояния печени (билирубин, активность трансаминаз,  $\gamma$ -ГГТ) и почек, определить ПВ и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Если требуется быстрое достижение антикоагулянтного эффекта, варфарин должен быть назначен одновременно с гепарином и применяться вместе как минимум в течение 4 дней. Когда уровень МНО достигнет терапевтического уровня в двух измерениях с интервалом в 24 часа, гепарин может быть отменен. Ранее рекомендовалось использование варфарина в начальной дозе 5 мг.

Эти данные были основаны на данных рандомизированных исследований, выполненных у госпитализированных больных. Более поздние клинические исследования, проведенные с участием амбулаторных пациентов, показали, что терапевтический уровень МНО достигается более быстро, если варфарин назначается в начальной дозе 10 мг в течение первых 2 дней с последующим переходом на дозу 5 мг.

Выбор подходящей стартовой дозы варфарина зависит от состояния больного. У здоровых в остальных отношениях пациентов допустима стартовая доза от 7,5 до 10 мг. Доза 5 мг и менее должна назначаться больным старше 60 лет, уроженцам Азии, в особенности лицам китайского происхождения, больным с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, потенцирующими действие оральных антикоагулянтов. Если терапия не является ургентной (например, хроническая стабильная МА), варфарин без сопутствующего назначения гепарина может быть начат амбулаторно в дозе 4–5 мг/сутки.

Последующее изменение дозы варфарина происходит в зависимости от уровня МНО. Более низкие стартовые дозы могут применяться у пожилых, ослабленных или плохо питающихся больных, а также у больных с застойной сердечной недостаточностью или заболеванием печени.

Российские рекомендации по лечению оральными антикоагулянтами (2002) подробно описывают алгоритм подбора и изменения дозы варфарина (табл. 46.2).

Таблица 46.2

### Алгоритм стартового лечения оральными антикоагулянтами на примере варфарина

Дни лечения варфарином	МНО (в 9–11 ч)	Доза варфарина (прием в 17–19 ч)
1-й день	Исходное МНО	5,0 мг
2-й день	<1,5	5,0 мг
	1,5-1,9	2,5 мг
	2,0-2,5	1,0-2,5 мг
	>2,5	0 мг
3-й день	<1,5	
	1,5-1,9	5,0–10 мг
	2,0-3,0	2,5–5 мг
	>3,0	0 мг
4-й день	<1,5	10,0 мг
	1,5-1,9	5,0-7,5 мг
	2,0-3,0	0-5,0 мг
	>3,0	0 мг
5-й день	<1,5	10,0 мг
	1,5-1,9	7,5-10,0 мг
	2,0-3,0	0-5,0 мг
	>3,0	0 мг
6-й день	<1,5	7,5-12,5 мг
	1,5-1,9	5,0-10,0 мг
	2,0-3,0	0-7,5 мг
	>3,0	0 мг

Варфарин принимается один раз в день в фиксированное время после еды. Контроль МНО проводится через 8–10 ч после приема препарата.

У госпитализированных больных МНО обычно определяется ежедневно до достижения терапевтического эффекта, сохраняемого в течение 2 последовательных дней, затем 2 или 3 раза в неделю в течение 1–2 недель и в последующем менее часто, в зависимости от стабильности показателей. В дальнейшем частота проведения анализа постепенно уменьшается до 1 раза в 4 недели. Исключение составляют ситуации, когда прием сопутствующей терапии или другие заболевания могут изменить эффективность антикоагулянтов. Коррекция дозы варфарина проводится с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью учитывают суммарную недельную дозу препарата (табл. 46.3 и 46.4).

### Действия при превышении терапевтических значений уровня МНО

Если МНО выходит за пределы терапевтических значений, рекомендуется увеличение или уменьшение дозы варфарина на 5–20% от суммарной недельной дозы. В качестве альтернативы может быть предложено более частое измере-

Таблица 46.3  
Алгоритм изменения дозы варфарина при среднем уровне гипokoагуляции МНО 2,5 (2,0–3,0)

	МНО					
	< 1,5	1,5-1,9	2,0-3,0	3,1-3,9	4,0-4,9	5,0-6,0
Изменение дозы	Увеличение недельной дозы на 10-20%	Увеличение недельной дозы на 5-10%	Без изменений	Снижение недельной дозы на 5-10%	Пропустить 1 день и снизить недельную дозу на 10%	Пропустить 1–2 дня и снизить недельную дозу на 5-10%
Контроль МНО	через 4-8 дней	через 7-14 дней	См. алгоритм наблюдения в тексте	через 7-14 дней	через 4-7 дней	через 1-5 дней

Таблица 46.4  
Алгоритм изменения дозы варфарина при высоком уровне гипokoагуляции МНО 3,0 (2,5–3,5)

	<1,5	1,5	2,5-3,5	3,6-4,5	4,5-6,0
	Изменение дозы	Увеличение недельной дозы на 10-20%	Увеличение недельной дозы на 5-10%	Без изменений	Снижение недельной дозы на 5-10%
Контроль МНО	через 4-8 дней	через 7-14 дней	см. алгоритм наблюдения в тексте	через 7-14 дней	через 2-8 дней

ние МНО для того, чтобы удостовериться, что показатель вернулся к терапевтическому уровню без дополнительных вмешательств.

Если МНО выше терапевтического уровня, но менее 5,0 и нет признаков клинически значимого кровотечения, следует уменьшить дозу варфарина или один раз пропустить его прием с последующим более частым измерением МНО и продолжением приема в более низкой дозе, когда МНО достигнет терапевтического уровня.

Если уровень МНО находится в диапазоне от 5,0 до 9,0 и нет признаков клинически значимого кровотечения, следует пропустить одну или две дозы варфарина, более часто измерять МНО и продолжить терапию в более низкой дозе, когда МНО достигнет терапевтического уровня. Альтернативой является отмена одной дозы варфарина и однократный прием витамина К (1–2,5 мг) перорально, особенно если больной имеет повышенный риск кровотечения.

Если требуется более быстрое снижение МНО, например при необходимости срочного хирургического вмешательства, то витамин К может быть назначен перорально в дозе до 5 мг, при этом снижение МНО можно ожидать в течение 24 ч. Если МНО все еще остается высоким, может быть назначена дополнительная доза витамина К (1–2 мг).

Если МНО >9,0 и нет признаков клинически значимого кровотечения, варфарин должен быть отменен и назначена высокая доза витамина К<sub>1</sub> (5–10 мг) перорально; при этом снижение МНО можно ожидать в течение 24–48 ч. Необходим более частый контроль МНО и дополнительное

назначение витамина К<sub>1</sub>. Продолжение терапии варфарином возможно в более низкой дозе, когда МНО достигнет терапевтического уровня.

#### Осложнения, возникающие при проведении терапии оральными антикоагулянтами

Кровотечения являются наиболее значимыми и опасными осложнениями терапии оральными антикоагулянтами. Частота внутримозговых кровоизлияний (наиболее опасных осложнений антикоагулянтной терапии из-за высокой вероятности фатального исхода или инвалидности) составляет около 2% от всех кровотечений. Риск кровотечений резко возрастает при достижении уровня МНО >4,0–5,0.

Возраст больного и интенсивность антикоагуляции – наиболее важные предикторы серьезных кровотечений. Факторами риска кровотечений являются возраст старше 65 лет, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе (язвенная болезнь без кровотечения в анамнезе не ассоциируется с увеличением риска кровотечения), тяжелые сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, цереброваскулярная болезнь, тяжелые заболевания сердца, почечная недостаточность, онкологические заболевания). Сопутствующая терапия аспирином также ассоциируется с увеличением частоты кровотечений даже у больных, получающих низкие дозы варфарина.

Другим серьезным осложнением терапии оральными антикоагулянтами являются кожные некрозы вследствие тромбоза микрососудов, связанного с врожденным дефицитом протеина С.

Это осложнение чаще развивается в первые недели терапии, преимущественно у женщин, и почти всегда заканчивается летальным исходом.

### Рекомендации в случае возникновения кровотечения

Рекомендации, касающиеся необходимости снижения дозы или отмены варфарина при возникновении кровотечения, зависят от выраженности геморрагического синдрома и срочности ситуации. При серьезных кровотечениях или значительном повышении МНО требуется немедленная отмена оральных антикоагулянтов. При этом назначается витамин  $K_1$  (10 мг путем медленной в/в инфузии) и рассматривается возможность трансфузии свежезамороженной плазмы или концентратов протромбина или рекомбинантного фактора VIIa. Инфузия витамина  $K_1$  может потребоваться каждые 12 часов. Угрожающие жизни кровотечения требуют прекращения лечения варфарином, назначения концентрата протромбинового комплекса и 10 мг витамина  $K_1$  путем медленной в/в инфузии. Витамин  $K_1$  внутривенно следует применять с осторожностью из-за возможности анафилактических реакций.

Витамин  $K_1$  должен назначаться в дозе, которая быстро снизит уровень МНО до безопасного, но субтерапевтического уровня, что не вызывает резистентности к варфарину при его последующем назначении, а также анафилактических реакций. Высокие дозы витамина  $K_1$ , хотя и эффективны, могут снижать МНО более чем это необходимо и приводить к развитию последующей устойчивости к варфарину сроком на 1 неделю и более. Внутривенное введение витамина  $K_1$  может вызвать анафилактические реакции. Ответ на подкожное введение витамина  $K_1$  более предсказуем, чем на его пероральный прием, тогда как пероральное назначение имеет преимущества в силу своей безопасности и удобства. Доза витамина  $K_1$  от 1,0 до 2,5 мг вполне достаточна, когда МНО находится в диапазоне от 5,0 до 9,0. Назначение больших доз (5 мг) требуется для при значениях МНО более 9,0. Витамин  $K_1$  может также назначаться медленно внутривенно если имеется крайняя необходимость в нормализации показателей МНО. При необходимости продолжения лечения варфарином после применения высоких доз витамина  $K_1$  целесообразно назначение гепарина до тех пор, пока у больных вновь не появится способность к ответу на терапию варфарином.

### Подготовка к плановому хирургическому вмешательству у больных, получающих антикоагулянтную терапию

У больных с *низким* риском развития ТЭО варфарин может быть отменен приблизительно

за 4 дня до планируемого хирургического вмешательства. После операции рекомендовано профилактическое введение гепарина коротким курсом (если вмешательство само по себе создаст высокий риск тромбоэмболии). Для этой цели применяются низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ) – 5000 ЕД п/к или профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ). Одновременно может быть возобновлен прием варфарина. Низкие дозы НФГ или профилактические дозы НМГ могут быть назначены и до операции.

Если риск ТЭО оценивается как *промежуточный*, то варфарин отменяется за 4 дня до хирургического вмешательства, при снижении уровня МНО за 2 дня до операции назначается низкая доза НФГ (5000 ЕД п/к) или профилактическая доза НМГ, а после операции назначается низкая доза НФГ (или НМГ) и возобновляется прием варфарина.

У больных с *высоким* риском развития ТЭО варфарин отменяется за 4 дня до хирургического вмешательства. При снижении уровня МНО ниже 2,0 начинается терапия НФГ в полной дозе или НМГ в полной дозе (приблизительно за 2 дня до вмешательства). У этой категории больных МНО должно измеряться ежедневно. Терапия НФГ может быть начата амбулаторно. В стационаре больного рекомендуется перевести на постоянную в/в инфузию гепарина, которая должна быть прекращена приблизительно за 5 ч до начала операции. Хирургическое вмешательство может быть выполнено, когда МНО снизится до 1,5. В качестве альтернативы возможно продолжение п/к введения НФГ или НМГ и прекращение терапии за 12–24 ч до операции. Лечение гепарином и варфарином должно быть возобновлено после операции в наиболее короткие сроки. Терапия гепарином может быть отменена, когда уровень МНО достигнет 2,0 или более.

Кроме того, необходимо учитывать и риск развития послеоперационных кровотечений. Так, у больных с низким риском прием варфарина может быть продолжен в более низкой дозе, и проведение операции возможно при уровне МНО 1,3–1,5. Данная степень антикоагуляции безопасна, что было показано в рандомизированных исследованиях у гинекологических и ортопедических больных. Терапия варфарином в полной дозе может быть возобновлена после операции при дополнительном назначении низкой дозы НФГ (5000 ЕД п/к) или профилактической дозы НМГ.

### Антикоагулянтная терапия у пожилых

Больные преклонного возраста являются группой повышенного риска в отношении разви-



тия кровотечений, связанных с проведением антикоагулянтной терапии. Поэтому оральные коагулянты должны назначаться им с большой осторожностью, даже при наличии четких показаний. Использование минимально эффективных доз антикоагулянтов особенно важно у больных старше 75 лет, так как в этой возрастной группе большие и незначительные кровотечения особенно часты (последние нередко приводят к отмене антикоагулянтов). Для первичной профилактики тромбоэмболий у больных старше 75 лет рекомендуется удерживать МНО в пределах 1,6–2,5.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АСПИРИНА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ**

Аспирин обеспечивает лишь умеренную защиту в отношении инсульта у больных с МА. Мета-анализ 5 рандомизированных исследований по применению аспирина у таких больных показал снижение частоты развития инсультов на 19% [8, 12]. Аспирин может быть более эффективен у больных с МА, имеющих артериальную гипертензию или сахарный диабет [9], а также для снижения риска некардиоэмболических инсультов [10]. В то же время, кардиоэмболические инсульты обычно являются более инвалидизирующими, чем некардиоэмболические [1, 3, 12]. Таким образом, установлено, что аспирин предотвращает неинвалидизирующие инсульты с большей эффективностью, чем инвалидизирующие [8], которые составляют большую часть у больных с МА.

### **КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ**

Нет убедительных данных, что применение комбинации оральных антикоагулянтов и антиагрегантов по сравнению с монотерапией оральными антикоагулянтами снижает риск кровотечения или увеличивает эффективность лечения. Наоборот, комбинация аспирина с оральными антикоагулянтами может увеличивать риск внутричерепных кровотечений, особенно у пожилых больных [8].

### **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ**

Использование низкомолекулярных гепаринов вместо нефракционированного гепарина у больных с МА основывается в значительной мере на экстраполяции данных, касающихся венозных тромбозов, а также из ограниченно числа обсервационных исследований [13].

НМГ имеют некоторые фармакологические преимущества над НФГ. К ним относятся большее время полужизни, более предсказуемая биодоступность (более 90% после подкожной инъекции), предсказуемый клиренс (возможность 1–2-разового подкожного применения) и предсказуемый антитромботический ответ (основывается на массе тела), что позволяет использовать фиксированные дозы без лабораторного мониторинга, исключая особые случаи (ожирение, почечная недостаточность, беременность) [14]. Эти особенности НМГ могут упрощать лечение МА в острых ситуациях и укорачивать сроки его проведения или, вообще, устранять необходимость госпитализации для начала антикоагулянтной терапии. Также возможно самостоятельное применение НМГ в амбулаторных условиях больными с МА, которым планируется проведение кардиоверсии [15]. Следует учитывать тот факт, что при прямом сопоставлении безопасности низкомолекулярных гепаринов с нефракционированными первые несколько проигрывают, так как частота кровотечений на фоне их применения несколько выше.

### **НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТЭО**

Облитерация УЛП является альтернативным методом профилактики ТЭО у тех больных с МА, у которых в силу различных причин не может применяться антикоагулянтная терапия. Однако этот метод не изучен в достаточной мере для того, чтобы быть внедренным в широкую клиническую практику [16]. Кроме непосредственного хирургического удаления или усечения ушка, некоторые методы находятся в стадии изучения, в том числе методы, использующие внутрисосудистые катетеры или трансперикардальный доступ [17]. Их эффективность, по-видимому, связана с полнотой и стабильностью элиминации кровотока в УЛП.

### **ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ И ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ**

Целями антитромботической терапии у больных мерцательной аритмией является предотвращение образования тромбов в предсердиях, увеличения и отрыва имеющихся стабильных тромбов при постоянной форме, а также профилактика образования тромбов (в т.ч. при подготовке к кардиоверсии), “нормализационных эмболий” при пароксизмальной форме МА.

В настоящее время с целью тестирования различных типов и комбинаций антитромботической терапии для профилактики инсульта при МА

проведено около 25 рандомизированных исследований, которые показали, что антитромботическая терапия обеспечивала снижение риска инсульта приблизительно на 60%. Кроме того, было установлено, что профилактика тромбэмболических осложнений может иметь даже большее значение для продления жизни у этой категории больных, чем антиаритмическая терапия, направленная на поддержание синусового ритма.

### Тактика антитромботической терапии при восстановлении синусового ритма

Антикоагулянтная терапия должна проводиться вне зависимости от использованного для восстановления синусового ритма метода кардиоверсии (электрический или фармакологический).

У больных с продолжительностью пароксизма МА < 48 ч кардиоверсия может быть выполнена без проведения антикоагулянтной терапии. Тем не менее, если нет противопоказаний к применению антикоагулянтов, следует начать внутривенное введение гепарина (целевой уровень АЧТВ 60 с, в диапазоне от 50 до 70 с) или низкомолекулярного гепарина в полной дозе с момента поступления в стационар.

У больных с длительностью МА более 48 ч или с пароксизмом неизвестной давности, которым планируется фармакологическая или электрическая кардиоверсия, рекомендуется применение непрямых антикоагулянтов (целевой уровень МНО 2,5; от 2,0 до 3,0) в течение 3 недель до кардиоверсии и как минимум 4 недель после успешной кардиоверсии.

Если в период трехнедельной подготовки к кардиоверсии выявляется значение МНО ниже терапевтического уровня, лечение удлиняется, и его продолжительность (3 недели) следует отсчитывать от даты следующего показателя МНО, находящегося в целевом диапазоне.

Для более быстрого достижения терапевтического уровня антикоагуляции целесообразно начинать лечение с введения гепарина с целевого уровня АЧТВ 60 сек (от 50 до 70 с) одновременно с назначением варфарина в течение, как минимум, 4 дней (целевой уровень МНО 2,5; от 2,0 до 3,0). После достижения целевого уровня МНО гепарин может быть отменен.

Антикоагулянтная терапия должна также проводиться как минимум в течение 4 недель после фармакологической или электрической кардиоверсии. Следует отметить, что в последнее время появляется все больше данных, указывающих на необходимость более длительной (>4 недель) терапии варфарином у больных с длительным анамнезом МА.

Если с помощью какого-либо метода инструментальной диагностики (ЧПЭхоКГ или МСКТ)

выявляется тромб в левом предсердии, то восстановление ритма следует отсрочить до полной резорбции тромба.

При проведении кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий антикоагулянты применяют так же, как и при МА.

Кардиоверсия у больных с острой (недавно начавшейся) МА, сопровождающейся признаками гемодинамической нестабильности, не должна откладываться до достижения требуемого уровня антикоагуляции. При отсутствии противопоказаний назначается гепарин: внутривенная болюсная инъекция с последующей продолжительной инфузией в дозе, достаточной для достижения АЧТВ в 1,5–2 раза выше рекомендованного контрольного уровня. В дальнейшем показано назначение оральных антикоагулянтов (целевой уровень МНО от 2,0 до 3,0) в течение не менее 3–4 недель.

У больных с МА, наблюдающейся в ранние сроки после операции на открытом сердце и продолжающейся более 48 ч, рекомендуется применение непрямых антикоагулянтов (целевой уровень МНО 2,5, в диапазоне от 2,0 до 3,0), при условии приемлемого риска кровотечений. После восстановления синусового ритма рекомендуется длительное применение непрямых антикоагулянтов (в течение нескольких недель), особенно у больных, имеющих факторы риска развития ТЭО.

### Длительная антитромботическая терапия

У всех больных (если нет противопоказаний) с постоянной, персистирующей и пароксизмальной формами МА и высоким риском инсульта рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов с целевым уровнем МНО 2,5 (от 2,0 до 3,0).

У больных с персистирующей или пароксизмальной МА в возрасте от 65 до 75 лет в отсутствие других факторов риска (промежуточный риск инсульта), рекомендуется применение оральных антикоагулянтов (целевой уровень МНО 2,5; от 2,0 до 3,0) или аспирина (325 мг/сут).

У больных с персистирующей МА или пароксизмальной МА моложе 65 лет без других факторов риска, рекомендуется назначать аспирин, 325 мг в сутки (табл. 46.5) [4].

Таблица 46.5

#### Антитромботическая терапия в зависимости от степени риска ТЭО (V. Fuster, 2006)

Категория риска	Рекомендуемая терапия
Нет факторов риска	Аспирин 81–325 мг/сут
Один умеренный фактор риска	Аспирин 81–325 мг/сут или варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое – 2,5)
Любой фактор высокого риска или более одного фактора умеренного риска	Аспирин 81–325 мг/сут или варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое – 2,5)

Для больных с трепетанием предсердий подходы к назначению антикоагулянтной терапии должны быть такими, как и при МА.

### **АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

Как упоминалось выше, в настоящее время в аритмологии существует ряд ситуаций, для которых нет достаточных данных, позволяющих обоснованно выбрать ту или иную тактику антикоагулянтной терапии. К ним относятся периоперационный период при имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) или кардиовертера-дефибриллятора, лечения МА с помощью метода катетерной абляции и т.д. Сегодня в литературе существуют лишь единичные сведения в этой области.

#### **Имплантация ЭКС**

##### *Проблемы периоперационного периода при имплантации ЭКС*

При планировании операции имплантации искусственного водителя ритма приходится решать следующие вопросы.

Какова тактика назначения антитромботической терапии во время операции у больного, принимающего варфарин длительное время?

Проведение операций подобного рода у больных, получающих варфарин, относительно безопасно при условии выполнения их в специализированном лечебном учреждении [18, 19].

Совершенно другая ситуация с гепарином. Его применение у больных после имплантации ЭКС приводит к существенному (пятикратному) увеличению риска кровотечений, и прежде всего кровотечений из ложа ЭКС, и формирования гематомы (так называемой гематомы кармана) [20]. Геморрагические осложнения могут возникать как при раннем (6 часов), так и при отсроченном (24 часа) введении лекарства. Более того, на фоне гепаринотерапии у этих пациентов не было отмечено снижения частоты развития тромбоэмболических осложнений [19]. Не нашло пока подтверждения и мнение о необходимости послеоперационной гепаринотерапии у больных с механическими протезами клапанов [21].

##### *Проблемы длительного ведения больных после имплантации ЭКС, требующих назначения антикоагулянтов*

Другая непростая проблема – длительная терапия антикоагулянтами у больных, которым ранее был установлен ЭКС.

По некоторым данным, частота развития МА на фоне ЭКС весьма существенно недооценивается. Нередко у больных с имплантированным ЭКС МА часто может быть бессимптомной. Этой категории больных, как и другим лицам с МА следует назначать постоянную адекватную варфаринотерапию [22].

По данным проспективного исследования, в котором принимали участие 47 больных, госпитализированных для имплантации пейсмекера или ИКД, пациенты продолжали получать варфарин в дозе, необходимой для поддержания МНО <3,5. В 33 случаях регистрировалась МА. В послеоперационном периоде не было зафиксировано случаев больших кровотечений или гематом, потребовавших их эвакуации [18].

#### **Абляция мерцательной аритмии и эндоЭФИ**

Перед проведением эндокардиального электрофизиологического исследования (эндоЭФИ) и радиочастотной абляции (РЧА) МА надо обеспечить условия, снижающие риск тромбообразования в предсердиях. В тех случаях, когда тромб выявляется каким-нибудь из методов визуализации, необходимо обеспечить резорбцию тромба с помощью длительной антитромботической терапии.

Совсем мало сведений, касающихся тактики антитромботической терапии во время проведения абляции по поводу МА. С одной стороны, РЧА МА теоретически существенно увеличивает риск тромбообразований в предсердии, активирует свертывающую систему крови, может провоцировать отрывы уже имеющихся тромбов. С другой стороны, объем и характер РЧА МА сам по себе существенно увеличивает риск развития кровотечений.

В единственном относительно небольшом исследовании 355 больных, которым выполнялась РЧА МА, сравнивались два тактических подхода назначения антитромботической терапии. В первой группе во время абляции проводилась отмена варфарина и назначался эноксапарин (одна из разновидностей низкомолекулярного гепарина) с последующим возобновлением лечения варфарином. Во второй группе – РЧА выполнялась на фоне продолжения лечения варфарином. Оказалось, что использование одного варфарина безопаснее с точки зрения развития геморрагических осложнений и, по крайней мере, так же эффективно с точки зрения предотвращения ТЭО [23].

Относится ли то же самое к обычному (нефракционированному) гепарину, неясно. Известно, что на фоне его применения частота “больших” и “малых” кровотечений меньше,



чем на фоне применения низкомолекулярного гепарина.

Поэтому сегодня, видимо, существуют две равнозначные тактики ведения таких больных – продолжение лечения варфарином (МНО 2,0–3,0) или временная его замена на нефракционированный гепарин (увеличение АЧТВ в 2 раза).

### **Тактика ведения больных, получающих постоянную антикоагулянтную терапию в случае развития острого коронарного синдрома или планируемого чрескожного хирургического вмешательства на коронарных артериях**

Еще одна частая проблема, встречающаяся у больных, которые получают антикоагулянтную терапию, – развитие острого коронарного синдрома. Для большинства больных с МА, имеющих стабильный вариант течения ИБС, монотерапия варфарином (целевое МНО 2,0–3,0) может обеспечить достаточный уровень профилактики как мозговых, так и коронарных ишемических событий.

В настоящее время нет четких рекомендаций, как следует модифицировать антикоагулянтную терапию при развитии острого коронарного синдрома у больных, получающих постоянно варфарин по поводу МА. По-видимому, если уровень МНО находится в пределах терапевтических значений, изменения режима антикоагуляции не требуется.

По мнению авторов совместных рекомендаций ACC/АНА/ESC по лечению МА [4], при проведении чрескожного коронарного вмешательства необходимо прервать или снизить интенсивность антикоагулянтной терапии варфарином для предотвращения кровотечений в месте пункции периферической артерии. При этом терапия антагонистами витамина К должна начинаться как можно раньше после выполнения процедуры. Аспирин может назначаться во время вынужденных пропусков, но постоянный режим лечения должен состоять из комбинации клопидогреля 75 мг/сут и варфарина (МНО 2,0–3,0) в течение 9–12 месяцев, после чего должна быть продолжена монотерапия варфарином (при отсутствии рецидива коронарных событий).

### **ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КАБИНЕТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ**

Лечение аритмологических больных убедительно подтверждает тот факт, что для правильной терапии больного мало быть хорошим и грамотным специалистом; необходимо, чтобы была организационная возможность применить эти

знания на практике. Несмотря на то что метод контроля лечения непрямыми антикоагулянтами (регистрация уровня протромбина, выраженного в виде международного нормализованного отношения) очень прост, в практической жизни организовать правильное его измерение для подбора и контроля дозы лекарства очень сложно. Это связано с тем, что в большинстве амбулаторных учреждений для проведения какого-либо анализа требуется записать больного заранее, результат анализа при этом становится известным, в лучшем случае, на следующий день.

Сложность правильного ведения больных, требующих проведения антикоагулянтной терапии, с одной стороны, и очень большое количество таких больных – с другой, делает целесообразным организацию специализированных кабинетов по лечению больных антикоагулянтами. Имеющийся у авторов опыт организации подобного подразделения дает основание для рекомендаций по широкому внедрению подобного опыта.

Специализированный амбулаторный кабинет целесообразно организовывать на базе стационара, имеющего кардиологический блок интенсивной терапии либо аритмологическое отделение.

#### *Минимальный набор помещений:*

- смотровые кабинеты – 2;
- процедурный кабинет – 1;
- кабинет функциональной диагностики – 1.

Для расширенного приема целесообразно дополнительное выделение кабинета для проведения эхокардиографии.

#### *Штаты:*

Для дневного приема по 5-дневной рабочей неделе при 6-часовом рабочем дне и 2-сменной работе необходимо выделение следующих ставок:

- заведующий (старший ординатор) – 0,5 ставки;
- врач-кардиолог – 2 ставки;
- врач функциональной диагностики – 0,5 ставки;
- медсестра – 2 ставки;
- процедурная медсестра – 1 ставка;
- медсестра функциональной диагностики – 1 ставка;
- медрегистратор – 1 ставка;
- санитарка – 1 ставка.

*Оснащение специализированного амбулаторного кабинета для лечения больных с МА:*

- электрокардиограф – 2 шт;
- медицинская мебель и приборы для оснащения процедурного кабинета.

Предполагаются наличие клинической лаборатории, способной выполнить от 20 до 40 анализов в день для больных, находящихся под наблюдением в кабинете, и возможность выполнения эхокардиографии.

Используются нормативы приема больных кардиологами и документация, утвержденная директивными документами и действующими приказами.

Организация такого кабинета позволяет резко сократить сроки госпитализации и существенно улучшить качество оказания медицинской помощи, приблизив стандарты ведения больных к идеалу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение антитромботической терапии – довольно сложная задача и важный компонент лечения аритмологического больного. Именно она способна увеличивать продолжительность жизни больного. Однако цель будет достигнута лишь в том случае, если удастся снизить риск развития побочных эффектов этой терапии, прежде всего кровотечений.

Основными лекарствами, применяемыми для профилактики тромбоэмболических осложнений, остаются аспирин, варфарин и гепарин.

Широкому внедрению современной антитромботической терапии препятствуют организационные проблемы, без решения которых реальный прогресс в этой области весьма проблематичен.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183–7.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22:983–988.
- Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke* 1999; 30:1223–9.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114:e257–e354.
- Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 87:346–349.
- Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al. The interaction of warfarin with drugs and food: a critical review of the literature. *Ann Intern Med* 1994; 121:676–83.
- Лечение оральными антикоагулянтами: Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта - Б.А. Кудряшова, М.: РКИ Соверо-пресс. 2002.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international. Ann Intern Med* 1999; 131:492–501.
- Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment. *The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med* 1997; 157:1237–40.
- Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993; 43:32–6.
- Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:39–43.
- Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:215–7.
- Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004; 109:997–1003.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and lowmolecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119:64S–94S.
- Murray RD, Deitcher SR, Shah A, et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided lowmolecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:200–8.
- Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, et al. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 2002; 23:734–41.
- Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82:792–7.
- Al-Khadra AS. Implantation of Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators in Orally Anticoagulated Patients. *PACE* 2003; 26(II):511–514.
- Michaud GF, Pelosi F, Noble MD, Knight BP, Morady F, Strickberger SA. A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1915–1918.
- Wiegand U, LeJeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, Eberhardt F, Schunkert H, Bode F. Pocket Hematoma After Pacemaker or Implantable Cardioverter Defibrillator Surgery. Influence of Patient Morbidity, Operation Strategy, and Perioperative Antiplatelet/Anticoagulation Therapy. *Chest* 2004; 126:1177–1186.
- Marquie C, De Geeter G, Klug D, Kouakam C, Brigadeau F, Jabourek O, Trillot N, Lacroix D, Kacet S. Post-operative use of heparin increases morbidity of pacemaker implantation. *Europace* 2006; 8(4):283–287.
- Sparks PB, Mond HG, Kalman JM, Jayaprakash S, Lewis MA, Grigg LE. Atrial Fibrillation and Anticoagulation in Patients with Permanent Pacemakers: Implications for Stroke Prevention Pacing and Clinical Electrophysiology 1998; 21(6):1258–1267.
- Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, et al. Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Therapeutic International Normalized Ratio: Comparison of Strategies of Anticoagulation Management in the Periprocedural Period. *Circulation*; 116:2531–2534.