

Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью

О.В. Аверков, И.В. Шевченко, Т.Ш. Мирилашвили, Ж.Д. Кобалава*

Российский университет дружбы народов на базе ГКБ № 64. Москва, Россия

Venous thromboembolism in patients with heart failure

O.V. Averkov, I.V. Shevchenko, T.Sh. Mirilashvili, Zh.D. Kobalava*

Russian University of People's Friendship, City Clinical Hospital No. 64. Moscow, Russia

Статья посвящена проблемам профилактики венозных тромбозов и эмболий у больных с сердечной недостаточностью (СН). Представлены данные основных исследований с использованием антитромботических средств, в которых участвовали пациенты с СН. Обсуждается сравнительная эффективность, безопасность и переносимость нефракционированных гепаринов, низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса. Ожидаются результаты двух исследований: **MAGELLAN** и **ADOPT**, в которых может определиться перспектива использования более удобных для применения **per os** антикоагулянтов — ингибиторов Ха фактора свертывания крови: ривароксабана и апиксабана. Привлечено внимание к низкой частоте применения антитромботических средств в профилактических целях.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, ингибиторы Ха фактора.

This review is focussed on the problem of venous thromboembolism in patients with heart failure (HF). The results of the major clinical trials of antithrombotic therapy in HF patients are presented. The authors discuss comparative effectiveness, safety, and tolerability of unfractionated heparins, low molecular weight heparins, and fondaparinux. The results of the two trials, **MAGELLAN** and **ADOPT**, are expected to clarify the clinical potential of such oral anticoagulants as rivaroxaban and apixaban (Factor Xa inhibitors). The problem of low rates of preventive antithrombotic administration is emphasized.

Key words: Venous thromboembolism, pulmonary artery thromboembolism, heart failure, low molecular weight heparin, unfractionated heparin, Factor Xa inhibitors.

Представление о проблеме

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ), включающий тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию ветвей легочной артерии (ТЭЛА) является распространенным и опасным осложнением сердечной недостаточности (СН). В крупных регистрах больных, госпитализированных с СН, частота смертельных исходов в период пребывания в стационаре составляла 4-7 % [1,2]. Среди причин этих исходов ТЭЛА занимает ведущее место [3]. В ретроспективном анализе National Discharge Survey, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА были диагностированы у 1,03 % и у 0,73 % больных с СН, соответственно [4]. Эти данные скорее иллюстрируют недооценку реальной частоты ВТЭ, обусловленную ретроспективным характером анализа и тем, что значительная часть случаев ВТЭ является “немой”, т. е. не имеет клинических симптомов и остается нераспознанной до появления угрожающих жизни и фатальных осложнений. Гораздо более высокая, чем в ретроспективных регистрах, частота ВТЭ сообщается в результатах проспектив-

ных, клинических исследований по профилактике ВТЭ у больных терапевтического профиля. В этих исследованиях в подгруппах больных с СН, частота ТГВ в группе (гр.) больных, получавших плацебо, колебалась от 4,96 % до 14,6 % [5-7]. Не следует забывать, что большая частота ВТЭ в этих исследованиях по сравнению с исследованиями регистрового типа, может быть обусловлена более тщательным поиском признаков ВТЭ, включая использование инструментальных методов, прежде всего ультразвука, иногда — флебографии и радиоизотопной сцинтиграфии. Имеются убедительные доказательства взаимосвязи между степенью дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и риском развития ВТЭ. В одном из исследований типа “случай-контроль” выяснилось, что факт наличия СН увеличивает риск ТГВ в 2,6 раза, а наличие сниженной фракции ЛЖ (< 20 %) в 38,8 раза! [8].

Сходная с данными крупных, международных исследований частота венозных тромботических осложнений была отмечена при оценке госпитального периода у боль-

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: zkobalava@mail.ru

[Аверков О.В. — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Шевченко И.В. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, Мирилашвили Т.Ш. — зав. 18 терапевтическим отделением ГКБ № 64, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Кобалава Ж.Д. (*контактное лицо) — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней].

ных с СН, лечившихся в одной из больниц г. Москвы. Она составила 13,1 % у мужчин и 17,1 % у женщин [9]. При этом ТЭЛА была ответственна за 12 % смертельных исходов у мужчин и 26 % госпитальных смертей у женщин.

Не секрет, что в обычной клинической практике нередко диагноз ТЭЛА появляется в истории болезни не при жизни больного, а уже после его смерти, как правило, внезапной (ВС). Сложность диагностики ВТЭ при СН обусловлена схожестью симптомов СН и ТЭЛА (затрудненное дыхание, сердцебиение, слабость) и СН и ТГВ (отеки нижних конечностей). Дополнительные трудности имеются в лабораторной диагностике: абсолютное большинство больных с декомпенсированной СН имеют повышенный уровень D-димера даже при отсутствии тромбозов.

По данным анализа аутопсийного материала признаки ВТЭ встречаются у 10 % больных, умерших в стационаре, при этом 75 % случаев госпитальных смертельных ТЭЛА приходится на больных терапевтического профиля, значительную часть которых составляют больные с СН [10,11]. Крайне важно, что развитие ВТЭ в период госпитализации больного с СН во многом определяет плохой клинический прогноз. Так в объединенном анализе исследований, посвященных оценке эффективности ингибиторов АПФ при СН (> 70 тыс), выяснилось, что ТЭЛА является пятой, по частоте распространения, причиной смерти [12]. В проспективном, когортном исследовании у 198 больных с тяжелой декомпенсированной СН развитие ТЭЛА было связано с большей продолжительностью госпитализации — в среднем 37,5 сут. vs 15,4 сут. при отсутствии ТЭЛА, и большей частотой комбинированной конечной точки наблюдения — смерть или повторная госпитализация: 72,2 % у больных с ТЭЛА и 43,9 % у больных без ТЭЛА [13].

При оценке аутопсийного материала у 152 больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), выявлены признаки ТЭЛА или большого круга кровообращения более чем в половине случаев [14]. Отдельными проблемами, связанными с ВТЭ при СН, являются посттромботические синдромы, “венозные” язвы кожи нижних конечностей, крайне высокая угроза повторных эпизодов ВТЭ и легочная гипертензия (ЛГ), во многом определяющая прогрессирование СН и ее резистентность к лечению [15,16].

Сердечная недостаточность как ФР венозных тромбозов и эмболий

Роль СН в качестве фактора риска (ФР) ВТЭ изучалась неоднократно. В исследовании SIRIUS (Sirolimus-Coated BX Velocity Ballon Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Coronary Artery Lesions) [17], проведенном во Франции, включены 1272 пациента с ранее диагностированными венозными тромбозомическими осложнениями (ВТЭО), обратившихся к врачам общей практики по другим причинам. Основной задачей исследования являлось определение ФР ВТЭ: СН оказалась третьим в структуре ФР ВТЭ (после ранее перенесенного эпизода ВТЭ и венозной недостаточности), на фоне которого его частота увеличивалась в 3 раза.

Основной задачей исследования FAST (The First Ambulatory Screening for Thromboembolism) [18] было определение распространенности ФР ВТЭ у пациентов, обратившихся к врачам общей практики в связи с другими заболеваниями. Наиболее значимым результатом исследования FAST оказалось обнаружение, как минимум,

1 ФР ВТЭ у 20 % пациентов, ≥ 2 ФР были выявлены у 35 % мужчин и 50 % женщин. Как и в предыдущем исследовании было установлено, что СН служит одним из важнейших ФР.

К сожалению, использование диагноза “Сердечная недостаточность” в качестве показания к профилактике ВТЭ имеет определенные сложности, особенно в период госпитализации. В случае нахождения больного с СН в стационаре, СН может быть как дополнительным ФР ВТЭ, так и основной причиной госпитализации. Кроме того, частое наличие множества сопутствующих ФР ВТЭ: пожилой и старческий возраст, обездвиженность, инфекции, онкозаболевания, артриты, у отдельного пациента увеличивает риск ВТЭ, но уводит наличие СН, как прямого показания к профилактике ВТЭ, на второй план.

В результатах нескольких клинических исследований продемонстрировано, что для СН характерен особенно высокий риск ВТЭ.

В рандомизированном, клиническом испытании (РКИ) MEDENOX (The recent Prophylaxis of Venous Thromboembolism in MEDical Patients With ENOXaparin) изучались эффективность и безопасность профилактического применения эноксапарина у большого количества пациентов, госпитализированных с острой терапевтической патологией. СН была диагностирована у 32 % и являлась непосредственной причиной госпитализации у 34 % [19]. При анализе подгрупп частота ТЭО в гр. плацебо колебалась от 13 % до 30 %, а у пациентов с СН составила 14,6 % [19]. Наибольший интерес представляет прямая зависимость между тяжестью СН III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и риском ВТЭ. Исследование MEDENOX продемонстрировало, что применение клексана в дозе 40 мг/сут. позволяет на 63 % снизить риск развития ТЭО у стационарных больных терапевтического профиля.

В двух клинических испытаниях для профилактики ВТЭ у госпитализированных терапевтических больных использовались дальтепарин: исследование PREVENT (Prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients) [6] и фондапаринукс: исследование ARTEMIS (Arixtra for ThromboEmbolism Prevention in a Medical Indications Study) [7]. В оба исследования было включено значительное количество больных с СН (50 % в исследовании PREVENT и 25 % — в ARTEMIS). При этом в подгруппе больных СН, получавших плацебо, регистрировалась высокая распространенность ВТЭ — 4,2 % и 12,2 % соответственно.

Таким образом, СН является весьма распространенным ФР ВТЭ, имеющим большое практическое значение.

В сравнительно недавно опубликованном обзоре была продемонстрирована высокая частота (~ 9 %) ТЭЛА у больных, госпитализированных с СН; наиболее высокий риск отмечался у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями — относительный риск (ОР) 8,4, иммобилизацией — ОР 5,4, ранее перенесенным эпизодом ВТЭ — ОР 4,4 и хроническими заболеваниями легких — ОР 3,3 [20].

Возможности профилактики ВТЭ у пациентов с СН

В 3 крупномасштабных, вышеупомянутых исследованиях были продемонстрированы эффективность и безопасность фармакологической профилактики у пациентов, госпитализированных с острой терапевтической патологией. Однако исследований, в которых прицельно изучалась

профилактика ВТЭ у пациентов с изолированной СН, до настоящего времени не проводилась.

Существующие данные получены у пациентов, госпитализированных с различными терапевтическими заболеваниями, среди которых распространенность СН составляет от 25 % до 50 % [5-7].

В двойном слепом исследовании MEDENOX 1102 пациента, госпитализированных с острой терапевтической патологией, были рандомизированы на получение эноксапарина в дозе 40 мг/сут., 20 мг/сут. или плацебо; продолжительность лечения составила 6–14 сут.; между шестью и четырнадцатью сут. (или ранее при клиническом подозрении на ТГВ) проводилась двусторонняя флебография [5].

В качестве первичной конечной точки были выбраны случаи ВТЭ, возникающие в течение первых 14 сут. от начала лечения. Частота ВТЭ составила 14,9 % в гр. плацебо, 15 % в гр. эноксапарина в дозе 20 мг/сут. и 5,5 % в гр. эноксапарина в дозе 40 мг/сут. В гр. эноксапарина в дозе 40 мг/сут. отмечалось статистически значимое снижение риска ВТЭ по сравнению с остальными гр. Суммарная частота геморрагических осложнений — 8,6 %, 11,7 % и 12,6 % для плацебо, 20 мг эноксапарина и 40 мг эноксапарина, соответственно, и частота тяжелых геморрагических осложнений были сопоставимы в 3 гр. При анализе подгрупп исследования MEDENOX была подтверждена большая эффективность эноксапарина у пациентов с СН по сравнению с общей популяцией — снижение ОР на 71 % и 63 %, соответственно [11]. Еще одной находкой данного анализа оказалось более выраженное уменьшение риска ВТЭ у больных с более тяжелой СН.

В двойном слепом исследовании PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) 3700 пациентов, госпитализированных с острой терапевтической патологией, были рандомизированы к получению дальтепарина (5000 Ед) или плацебо [6]. Первичными конечными точками исследования служили симптоматический ТГВ, ТЭЛА как с фатальным, так и нефатальным исходом и бессимптомный тромбоз проксимальных глубоких вен, подтвержденный результатами ультразвукового исследования (УЗИ). В ходе исследования было продемонстрировано значительное снижение частоты случаев клинически значимого ВТЭ при использовании дальтепарина по сравнению с плацебо на 45 % — 2,77 % и 4,95 % ($p=0,0015$). В обеих гр. отмечалась низкая частота геморрагических осложнений: 0,49 % — для дальтепарина и 0,19 % — для плацебо; различия в частоте кровотечений между гр. не являлись статистически значимыми. В подгруппе пациентов с СН при введении дальтепарина по сравнению с плацебо отмечалось аналогичное снижение частоты случаев ВТЭ по сравнению с общей популяцией [21].

В исследовании THE PRINCE (The Thromboembolism Prevention in Cardiac or Respiratory Disease With Enoxaparin) 665 пациентов, госпитализированных в связи с тяжелой дыхательной или СН, были рандомизированы к получению эноксапарина (40 мг/однократно) или нефракционированного гепарина (НФГ) (5000 ЕД 3 раза в сут.) в течение 10 сут. [22]. В качестве скринингового исследования применялось определение Д-димера, пациентам с высоким уровнем Д-димера проводилась венография. ВТЭ регистрировался с частотой 10,4 % и 8,4 % в гр. эноксапарина и НФГ, соответственно (статистически незначимо), однако при анализе подгрупп у пациентов с СН отмечалась большая эффективность эноксапарина по сравнению с НФГ

— снижение частоты случаев ВТЭ на 40 % — 11 случаев на 113 больных в гр. эноксапарина и 15 случаев на 93 больных в гр. НФГ ($p=0,0139$). В гр. эноксапарина отмечалась тенденция к меньшей частоте геморрагических осложнений (1,5 % vs 3,6 % в гр. НФГ), в основном за счет меньшего количества гематом в месте инъекций. При использовании эноксапарина отмечалась более низкая частота повышения печеночных трансаминаз, в 2 раза реже отмечалась необходимость отмены антикоагулянта из-за нежелательных явлений.

Отношение к мерам профилактики венозных тромбозов и эмболий при СН в различных рекомендациях

Ряд рекомендаций научных сообществ рассматривают применение фармакологической профилактики ВТЭ у больных с СН как обязательное [23-26]. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [27] СН не является показанием к применению антикоагулянтной терапии, в то время как в рекомендациях экспертов европейского общества кардиологов [28] указано, что поводом к назначению антикоагулянтов может быть лишь наличие фибрилляции предсердий (ФП), тромбоза полостей сердца или протезированных клапанов. Российские рекомендации по хронической [29] и острой [30] СН указывают на возможность профилактики ВТЭ с помощью антикоагулянтов, обозначая эноксапарин как предпочтительный. В российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО указывается на необходимость проведения медикаментозной профилактики ВТЭ всем остро заболевшим нехирургическим пациентам, госпитализированным в стационар с СН, а также всем пациентам с дополнительными ФР развития ВТЭО. Здесь же приведены рекомендуемые дозы различных антикоагулянтов для парентерального введения: НФГ, фондапаринукса, различных низкомолекулярных гепаринов (НМГ) без указания на преимущественное применение того или иного препарата [31].

Различия в отношении к профилактике ВТЭ при СН в рекомендательных документах связаны в основном с отсутствием результатов исследований, специально предназначенных для изучения эффективности антикоагулянтов у больных с СН как основной проблемой. За пределами некоторых документов, сфокусированных на длительном ведении больных с хронической СН, остается ведение этих больных в период ухудшения СН, приведшей к госпитализации.

Таким образом, различные указания в практических рекомендациях создают неопределенность в отношении профилактики ВТЭ у пациентов с СН, что может способствовать ограниченному применению профилактических мероприятий в клинической практике [32].

Режимы медикаментозной профилактики

Рекомендуемые режимы медикаментозной профилактики представлены в таблице 1. Основным источником информации о дозах и способах применения антикоагулянтов являются материалы восьмой конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy) — наиболее авторитетного рекомендательного документа в области антитромботического лечения [26].

Использование НФГ с целью профилактики ВТЭ при СН основывается на результатах нескольких небольших и достаточно давних исследований. В начале 1980-х в исследовании Belch, et al. 180 больных, госпитализиро-

Режимы медикаментозной профилактики ВТЭ при СН

НФГ 5000 ЕД п/к 3 раза в сут или
Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сут. или
Дальтепарин 5000 ЕД п/к 1 раз в сут. или
Фондапаринукс 2,5 мг п/к 1 раз в сут. или
Варфарин, если назначен по другим показаниям, таким как ФП или механические протезы клапанов сердца или
Специальные компрессионные чулки/устройства прерывистого пневматического сжатия нижних конечностей для больных с противопоказаниями к антикоагулянтам
Следует рассмотреть возможность комбинации фармакологической и механической профилактики у больных с СН и высоким риском ВТЭ

ванных с СН, были рандомизированы к п/к применению НФГ по 5000 ЕД каждые 8 ч и к инъекциям плацебо. Было показано снижение частоты ТГВ с 26 % в гр. плацебо до 4 % в гр. вмешательства.

Профилактика ВТЭ при СН: нерешенные вопросы

В настоящее время некоторые вопросы относительно режимов профилактики, такие как, выбор оптимального препарата и оптимальная продолжительность, остаются нерешенными и требуют проведения дополнительных крупных многоцентровых исследований.

Оптимальная продолжительность профилактики

Сообщается об эффективности продленной профилактики у некоторых категорий хирургических больных, например, проходящих онкологические и ортопедические операции с очень высоким риском ТЭО. Длительная профилактическая антикоагулянтная терапия, возможно, является эффективной и у пациентов с СН, поскольку ограниченная подвижность пациента, а значит и риск ВТЭ, часто сохраняются после выписки. Продолжительность медикаментозной профилактики ВТЭ у пациентов, включенных в вышеперечисленные исследования, составляла < 2 нед.

Исследование EXCLAIM (Extended thromboprophylaxis with enoxaparin in acutely ill patients with prolonged periods of immobilization) считается первым, методически правильно проведенным исследованием, предназначенным для определения эффективности длительной профилактической терапии у большой когорты пациентов с острой терапевтической патологией, в т.ч. СН, и высоким риском ВТЭ [33]. EXCLAIM было проспективным, рандомизированным, двойным слепым, международным исследованием, в которое были включены 6 тыс. пациентов. После назначения эноксапарина в дозе 40 мг/сут. в течение 10±4 суток пациенты были рандомизированы на получение эноксапарина в той же дозе или плацебо в течение дополнительного периода 28±4 сут. В результатах исследования продемонстрирована эффективность продленной антикоагулянтной профилактики у терапевтических больных с высоким риском ВТЭ. Следует отметить, что эффективность такого подхода является очевидной и у пациентов с СН [34].

Оптимальная дозировка препаратов для профилактического приема

Исследование MEDENOX является единственным исследованием, в котором сравнивались 2 дозы НМГ (эноксапарин 20 мг/сут. или эноксапарин 40 мг/сут. или плацебо) у терапевтических пациентов [5]. Была продемонстрирована неэффективность низкой дозы НМГ, частота возникновения событий при приеме которой не отличалась от таковой при приеме плацебо; частота ВТЭ составила 15 % в обеих гр., в гр., получавшей эноксапарин в дозе 40 мг/сут., отмечалось ее снижение до 5,5 % при

отсутствии геморрагических осложнений. Показана эффективность профилактического применения НМГ у терапевтических пациентов при использовании более высоких доз препарата. В клинических исследованиях отражены эффективность и безопасность следующих профилактических доз НМГ у пациентов с острой терапевтической патологией (дальтепарин 5000 МЕ/однократно) [35] и обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), требующей механической вентиляции — надрупарин, 3800 МЕ/однократно у пациентов с массой тела (МТ) < 70 кг и 5700 МЕ/однократно у пациентов с МТ > 70 кг) [36].

Таким образом, сравнительный поиск эффективной дозы проводился только для эноксапарина. Оптимальная по эффективности и безопасности доза других антикоагулянтов остается неопределенной и требует уточнения, особенно у пациентов с декомпенсацией СН, сопровождающейся серьезными нарушениями функции почек и печени.

Другие антикоагулянты

Для профилактики тромбозов у терапевтических пациентов из “негепаринов” исследовался только фондапаринукс. В двойном слепом исследовании ARTEMIS [7] приняли участие 849 пациентов > 60 лет, госпитализированные в связи с СН, дыхательной недостаточностью, острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, требующими иммобилизации на ≥ 4 сут. Пациенты были рандомизированы к получению фондапаринукса (2,5 мг/сут. п/к, однократно) или плацебо в течение 6–14 сут. Первичная конечная точка включала комбинацию бессимптомного ТГВ, диагностированного посредством венографии, и клинически значимые тромботические осложнения (ТЭЛА, ТГВ). Суммарная частота ТЭО составила 5,6 % в гр. фондапаринукса и 10,5 % в гр. плацебо, данное различие являлось статистически значимым ($p=0,029$), отношение шансов (ОШ) — 0,49. Частота больших кровотечений была низкой в обеих гр. и составила 0,2 %. В подгруппе с СН отмечалось аналогичное снижение частоты ВТЭ на фоне инъекций фондапаринукса с практически одинаковым риском геморрагических осложнений.

Серьезные ожидания связаны с новыми антитромботическими средствами, прежде всего с ингибиторами Ха фактора, предназначенными для приема *per os*. Два представителя этого класса антикоагулянтов, апиксабан и ривароксабан, испытываются у больных с острой терапевтической патологией. Значительную часть больных в каждом из 2 крупных исследований составляют больные с СН, а в роли препарата сравнения выступает эноксапарин. Включение > 8 тыс. больных в исследование MAGELLAN (Multicenter, rAndomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enox-

арарин) с ривароксабаном завершено летом 2010г, а представление результатов ожидается в первой половине 2011г. Включение > 6 тыс. больных в исследование ADOPT (Arixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis) с апиксабаном завершилось в феврале 2011г. В случае успеха новых антикоагулянтов речь пойдет о применении более удобных препаратов (прием per os 1 (ривароксабан) или 2 (апиксабан) раза в сут.) и о возможности более длительного применения профилактики ВТЭ (30-35 сут.) с распространением профилактики на амбулаторный этап лечения СН.

Парадоксальное отношение к профилактике венозных тромбозов и эмболий при СН

Главным парадоксом в организации профилактики ТГВ и ТЭЛА следует признать несоответствие между имеющимися возможностями, отраженными в действующих рекомендательных документах и их использованием в реальной практике. В одном из крупнейших и серьезнейших регистров, известном под акронимом ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), обнаружили, что из 71316 больных с СН, подходящих для применения мероприятий по предотвращению ВТЭ, подобные мероприятия были использованы только у 21847 (31 %) [37]. Назначить профилактическое лечение в должном виде оказалось еще сложнее. Анализ базы данных PREMIER, показал, что из 34286 больных, госпитализированных с СН, у 79 % применялись какие-либо меры по профилактике ВТЭ, но только у 15,8 % больных эти меры реализовывались в соответствии с действующими рекомендациями (речь идет о правильном выборе лекарственного препарата, правильной дозировке и должной продолжительности лечения) [38].

Таким образом, налицо очевидное противоречие. С одной стороны, ТЭЛА не без оснований занимает первое место среди потенциально "предотвратимых" причин внутрибольничных смертей при СН, с другой стороны частота использования антитромботических вмешательств с доказанной пользой их применения для профилактики ВТЭ в реальной клинической практике остается неприемлемо низкой [39-42]. Несмотря на доступность эффективных средств профилактики ВТЭ и указания рекомендательных документов на необходимость подобной профилактики, при лечении больных с СН мероприятия по пре-

дотвращению ВТЭ большинством врачей не рассматриваются в качестве приоритетных, т. к. эти мероприятия не оказывают прямого влияния на течение СН и риск смерти, связанный с ее прогрессированием, и не имеют своей целью оказать симптоматическое действие (облегчить одышку, устранить отеки). Нередко субъективные соображения об увеличении риска кровотечений и потенциальные трудности по организации такого лечения и наблюдению за больными удерживают врачей от назначения антикоагулянтов даже там, где они могут принести несомненную пользу. Среди тех больных, которым подобное лечение назначается, оно не всегда оказывается адекватным, т.к., руководствуясь вышеуказанными соображениями, врачи используют меньшие дозы или недостаточную продолжительность лечения антикоагулянтами. Подобное отношение практических врачей обусловлено не только недостаточной информированностью о достижениях в области профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбоемболий, но и объективными недостатками некоторых официально рекомендованных антитромботических средств, прежде всего НФГ.

Заключение

Распространенность венозных тромбозов и ВТЭ у больных, госпитализированных с СН, является достаточно высокой. Большинство пациентов с СН имеют множественные ФР ВТЭ, значительная часть эпизодов которого протекает без клинических симптомов, но несет в себе угрозу ТЭ. Развитие ТГВ и ТЭЛА в период госпитализации сопряжено с повышенным риском смерти, плохим ближайшим и отдаленным прогнозом, снижением КЖ.

Своевременная медикаментозная профилактика венозных тромбозов и ТЭ у больных, госпитализированных с СН, позволяет значительно снизить вероятность ВТЭ, но используется с неприемлемо низкой частотой.

Среди изученных антикоагулянтов, НМГ, и прежде всего эноксапарин, назначенные с целью профилактики венозных тромбозов при СН, выглядят более предпочтительными, т. к. имеют более серьезную доказательную базу, особенно убедительную на уровне оценки различных доз препарата и различной продолжительности применения эноксапарина.

Литература

1. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. Am Heart J 2003; 146: 258-64.
2. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. J Am Med Assoc 2005; 293: 572-80.
3. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. Am J Med 2008; 121: 935-42.
4. Beemath A, Stein PD, Skaf E, et al. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. Am J Cardiol 2006; 98: 793-5.
5. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14: 341-6.
6. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110: 874-9.
7. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325-9.
8. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 810-6.
9. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Левчук Н.Н., Кобалава Ж.Д. Клинико-статистический анализ хронической сердечной недостаточности. Тер архив 1999; 1: 42-6.
10. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. BMJ 1991; 302: 709-11.
11. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham study. Am J Med 1983; 74: 1023-8.
12. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. J Am Med Assoc 1995; 273: 1450-6.
13. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Acute pulmonary

- embolism is an independent predictor of adverse events in severe decompensated heart failure patients. *Chest* 2007; 131: 1838-43.
14. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. **Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients.** *Am J Cardio* 1987; 60: 1340-55.
15. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 (suppl 2): 3-13.
16. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. **Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.** *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
17. Samama MM; An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
18. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al: The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicenter, cross-sectional, observational study on risk factors of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1459-66.
19. Samama M, Cohen A, Darmon M, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
20. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al: Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; 128: 2576-80.
21. Cohen AT, Turpie AG, Leizorovicz A, et al: Thromboprophylaxis with dalteparin in medical patients: which patients benefit? *Vase Med* 2007; 12: 123-8.
22. Kleber EX, Witt C, Vogel G, et al., THE-PRINCE Study Group: Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614-21.
23. Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Societa Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi: Profilassi del tromboembolismo venoso in medicina. *Haematologica* 2003; 88(suppl 18): 50-3.
24. Geerts WH, Pineo GP, Heit JA, et al. **Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.** *Chest* 2004; 126(suppl): 338S-400.
25. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology, Union Internationale de Phlebologie: Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
26. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Ches.* 2008; 133 (6 suppl): 381S-453.
27. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119(14): e391-479.
28. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
29. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2010; 11 1 (57).
30. Моисеев В.С., Терешенко С.Н., Павликова Е. П., Явелов И.С. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(6): Приложение 1.
31. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010; 4 (2); 26, 28-35.
32. Ageno W, Squizzato A, Ambrosini F, et al: **Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns.** *Haematologica* 2002; 87: 746-50.
33. Hull R, Schellong S, Tapson V, et al: Extended thromboprophylaxis with enoxaparin in acutely ill patients with prolonged periods of immobilisation: the EXCLAIM Study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 31-8.
34. Hull R, Schellong S, Tapson V, et al: Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(suppl 2): OS00L.
35. Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL: Elevated D-dimer levels is an independent risk factor of cardiovascular death in outpatients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1250-8.
36. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.
37. Jois-Bilowich P, Michota F, Bartholomew JR, et al.; Adhere Scientific Advisory Committee and Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2008; 14: 127-32.
38. Amin AN, Lin J, Yang G, Stemkowski S. Examining the rate of appropriate, ACCP-recommended VTE prophylaxis use in heart failure patients. *J Card Fail* 2008; 14: S83.
39. Rashid ST, Thursz MR, Razvi NA, et al. Venous thromboprophylaxis in UK medical inpatients. *J R Soc Med* 2005; 98: 507-12.
40. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005; 78: 167-72.
41. Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119: 145-55.
42. Yu HT, Dylan ML, Lin J, et al. **Hospitals' compliance with prophylaxis guidelines for venous thromboembolism.** *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 69-76.

Поступила 18/03-2011