

ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.П. Панченко, А.Л. Комаров, М.А. Саидова, Е.В. Меркулов,
Е.С. Кропачёва, О.О. Шахматова, Р.В. Казиев
Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

После оперативных вмешательств на сердце пациентам требуется проведение антитромботической терапии. Особенно высока потребность в длительной антикоагуляции у пациентов, перенесших вмешательства с установкой в сердце имплантируемых устройств. К сожалению, антитромботическая терапия ассоциирована с возрастанием частоты геморрагических побочных эффектов, что требует длительного ведения таких пациентов и адекватного подбора антитромботической терапии. В статье представлен разбор клинического случая по применению длительной антитромботической терапии при высоком риске тромбозов и кровотечений на фоне установки имплантируемого устройства *Whatchmann Device*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, антикоагулянты, имплантируемое устройство, окклюдер *Whatchmann Device*

История заболевания. Пациентка Ш., 72 года. В 1983 г. в возрасте 41 года после перенесенной вирусной инфекции неуточненного генеза развился миокардит, осложнившийся нарушениями ритма и проводимости сердца в виде пароксизмов фибрилляции — трепетания предсердий и АВ-блокады 1—2-й степени. В течение последующих 6 лет пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) участились и удлинились. Многочисленные попытки назначения антиаритмических препаратов (новокаиномид, изоптин) не давали положительного эффекта, хинидин и дизопирамид вызывали аллергические реакции. Через 3 года у больной установилась постоянная форма ФП, бета-блокаторы вызывали бради-

кардию до 44 в минуту, дигоксин — удлинение интервала PQ до 0,56 сек, периодику Самойлова — Венкебаха вплоть до синкопальных состояний, увеличение желудочковой эктопической активности.

В 1991 г. при суточном мониторинге ЭКГ на фоне тахиформы ФП регистрировались паузы до 4 сек, был выставлен диагноз CCCU с синкопами, что послужило поводом для имплантации ЭКС *Thermos-02* в июне 1991 г.

В 1995 г. (в возрасте 43 лет) впервые обнаружено снижение Hb до 6,8—7,0—9,1 г/дл, уровень железа крови также был снижен, курсы препаратов железа с этого времени проводились 1—2 раза в год. Источников кровотечения обнаружено не было.

В 1998 г. в связи с истощением источника питания произведена реимплантация ЭКС (режим VVIR) с установкой второго электрода в правый желудочек (ПЖ). После реимплантации ЭКС у больной отмечался тромбоз обеих подключичных вен, подтвержденный результатами УЗДАС вен, а также тромбоз полости ПЖ с тромботическими наложениями на электроде в ПЖ. Проводилось лечение эноксапарином в лечебной дозе в течение месяца с дальнейшим переходом на профилактические в течение нескольких месяцев с положительным эффектом, антагонисты витамина К не назначались в связи с имевшим место эпизодом макрогематурии при попытке насыщения аценокумаролом в 1991 г. При этом содержание гемоглобина у больной оставалось низким (6,8–7,0 г/л), рекомендовалось обследование. В декабре 2001 г. (49 лет) — операция надвлагалищной ампутации матки в связи с некрозом миоматозного узла.

В феврале 2002 г. (в возрасте 50 лет) перенесла ишемический инсульт в бассейне левой среднемозговой артерии.

С 2004 г. у больной появляются ЭКГ-признаки асистолии предсердий и клинические симптомы недостаточности кровообращения, обусловленные трикуспидальной регургитацией, связанной с нахождением двух электродов в правом желудочке, препятствующих полному смыканию створок, а также расширением кольца трикуспидального клапана и дисфункцией ПЖ на фоне постоянной кардиостимуляции.

В период с 2004 по 2006 г. неоднократно госпитализировалась в стационары в связи с декомпенсацией ХСН, проводилось лечение мочегонными, бета-блокаторами, препаратами железа, гастропротекторами. Всякий раз вопрос о назначении оральных АКГ решался отрицательно из-за сохранявшегося низкого значения гемоглобина (7,8–8,2 г/дл), обостре-

ний появившегося эрозивного гастрита. Рекомендованную терапию аспирином периодически приходилось прерывать из-за многочисленных подкожных гематом и обострений эрозивного гастрита.

19 мая 2007 г. (65 лет) кратковременная потеря сознания. Невролог подозревал ТИА. На МСКТ головного мозга — участок пониженной плотности в правой лобной доле — формирующаяся ликворная киста вследствие перенесенного инсульта по ишемическому типу.

Через три дня, 22 мая 2007 г., — тромбоэмболия в левую подколенную артерию с последующей экстренной операцией эмболектомии.

2 июля 2007 г. — госпитализация в ФГБУ РКНПК МЗ РФ с целью подбора антитромботической терапии. По данным ЧПЭХО-КГ в УЛП — спонтанное ЭХО-контрастирование III–IV степени, тромб в УЛП размером 1,5 x 1,9 см, трикуспидальная недостаточность III–IV степени. Повышен Д-Димер до 0,67 мкг/мл. Несмотря на анемию (Hb — 8,0 г/л), по витальным показаниям начата терапия клексаном в дозе для лечения венозных тромбозов в течение двух месяцев с последующим переходом на варфарин (целевое МНО 2,5), назначены препараты, содержащие железо.

В 2007 г. проведено гематологическое обследование с уточнения природы анемии. Внешних источников кровотечения обнаружено не было. Трепанобиопсия подтвердила смешанный характер анемии, обусловленный апластическим процессом в костном мозге на фоне основного заболевания и с дефицитом железа. В 2007 г. и в последующем проводилась терапия стимуляторами эритропоэза, препаратами железа.

Симптомы недостаточности кровообращения усугубились к началу 2009 г.: одышка возникла при разговоре, увеличились размеры печени, появились асцит, отеки нижних ко-

нечностей. По данным ЭхоКГ, отмечалась трикуспидальная регургитация (III—IV ст.), обусловленная нахождением двух электродов в правом желудочке, препятствующих полному смыканию створок, а также расширением кольца трикуспидального клапана и дисфункцией ПЖ на фоне постоянной кардиостимуляции. 5 февраля 2009 г. в связи с неуклонным прогрессированием правожелудочковой недостаточности и отсутствием перспектив медикаментозной терапии академиком РАН Р.С. Акчуриным выполнена операция аннулопластики трикуспидального клапана по Де Вега, удалена эндокардиальная система стимуляции и был имплантирован постоянный однокамерный ЭКС с эпикардиальным электродом. Прощивания ушка левого предсердия не выполнялось. После операции отмечалась положительная динамика: уменьшились размеры печени, исчезли отеки нижних конечностей и одышка в покое и при физической нагрузке.

После операции продолжала принимать варфарин (целевое МНО 2,0—2,5), бисопролол 1,35—2,5 мг, Диувер 5 мг, верошпирон 75 мг, Сорбифер Дурулес, фолиевую кислоту, Париет, Фосфалогель.

Через 6 мес., 24 августа 2009 г., на фоне относительного благополучия и значения МНО 1,9 возникло кровотечение из желудочно-кишечного тракта, потребовавшее экстренной госпитализации и переливания крови. При гастроскопии — острый эрозивно-геморрагический гастрит. При выписке Нв — 9,6 г/дл, эритроциты — 3,24 млн/мкл, железо сыворотки крови — 5,15 мкмоль/л. Из хирургического стационара пациентка была выписана на профилактической дозе эноксапарина (0,4 мл 1 раз в сутки).

Данные ЧП-ЭхоКГ от сентября 2009 г. указывали на 3—4-ю степень спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) в ЛП и УЛП, пиковая скорость кровотока (ПСК) в УЛП была снижена до 20 см/сек, в УЛП сохранялся тромб, III степень

СЭК определялась и в правом предсердии. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений терапия варфарином была возобновлена (целевой диапазон МНО снижен до 2,0—2,5), а также продолжена гастропротективная терапия рабепразолом (париет 40 мг/сут). При контрольной ЭГДС данных за обострение хронического гастрита выявлено не было. Гемоглобин 9,48 г/л.

В сентябре 2011 г., летом 2013 г. у больной усугублялись слабость и одышка, снижался гемоглобин до 8,0—8,94 г/дл, эритроциты 3—3,5 млн, гематокрит 24—26,2%, отмечался крайне низкий уровень железа — 3,7 мкмоль/л. Учитывая смешанный характер анемии, проводилась терапия парентеральными препаратами железа и стимулятором эритропоэза (эпрекс) с положительным эффектом. Гемоглобин повышался до 11,5 г/дл, железо крови — до 7,2 мкмоль/л.

В 2012 г., августе 2013 г., мае 2014 г. — повторные кровотечения из ЖКТ. В 2012 г. источник кровотечения не был найден, а в 2013 г. и в мае 2014 г. при ЭГДС был обнаружен острый эрозивно-геморрагический гастрит. Гемоглобин снижался до 6,5 г/дл. Следует отметить, что в 2012 и 2013 гг. кровотечения возникали на фоне лечения АВК и терапевтических значений МНО, а в 2014 г. — на фоне минимальной дозы аписабана 2,5 мг 2 раза в день. На фоне терапии парентеральным железом, эпрексом, фолиевой кислотой удалось повысить уровень гемоглобина до 11,5 г/дл, железа крови до 7,2 мкмоль/л.

Летом 2014 г. проводились гастро- и колоноскопия в институте проктологии, где был подтвержден диагноз эрозивного поражения ЖКТ на фоне атрофии слизистой оболочки, вызванной основным заболеванием.

Несмотря на длительную (около 3 мес.) стандартную противоязвенную терапию, у пациентки сохранялись эрозии в пищеводе и же-

лудке. Дополнительно был проведен курс инфузионной терапии актовегином, аскорбиновой кислотой; рабепразол был отменен, перорально назначены кватател 20 мг/сут, Де-Нол, Алмагель. По результатам контрольной ЭГДС удалось достичь эпителизации эрозий, что позволило назначить эноксапарин в профилактической дозе (40 мг/сут). Через 2 нед. такой терапии, по данным ЧП-ЭхоКГ, в полости и ушке левого предсердия регистрировался эффект спонтанного эхоконтрастирования 3–4-й степени, тромбов не было, уровень Д-димера вдвое превышал норму. В связи с чем доза эноксапарина была увеличена до 60 мг 2 раза в сутки.

По данным ЭГДС, в октябре 2014 г. эрозии не обнаружены. Крайне высокий риск тромбоэмболических осложнений, невозможность проведения адекватного антитромботического лечения явились жизненными показаниями для имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.

По результатам ЧП-ЭхоКГ от октября 2014 г. в ушке левого предсердия определяется эффект спонтанного эхоконтрастирования 3–4-й степени. Скорость потока в ушке ЛП — 15–18 см/сек (при норме более 40 см/сек). Доза клексана увеличена до 70 мг 2 раза в сутки. По данным МСКТ, с контрастированием ушка ЛП тромбоза не было.

18 ноября 2014 г. в РКНПК МЗ РФ выполнена установка окклюдера Watchmann Device в ушко левого предсердия. Процедура прошла без осложнений, однако послеоперационный период осложнился образованием гематомы в месте пункции бедренной вены. Инъекции клексана были прекращены в общей сложности на 2 нед. и возобновлены в терапевтической дозе в начале декабря 2014 г.

Учитывая абсолютные противопоказания к назначению пероральных антиагрегантов, положенный после установки окклюдера 6-

месячный прием аспирина и клопидогрела был невозможен, и пациентка была выписана на терапии клексаном 60 мг/сут, которая продолжалась до 15 января 2015 г. Далее было принято решение оставить профилактическую дозу НМГ (клексан 40 мг/сут) на 14 дней с последующей его отменой после контрольного ЧП-ЭхоКГ исследования. Однако при контрольной ЧП-ЭхоКГ через 2 нед. после отмены клексана обнаружен тромб на наружной поверхности окклюдера ушка ЛП, потребовавший возобновления инъекций эноксапарина в терапевтической дозе. Контрольная ЧП-ЭхоКГ назначена через 1–1,5 мес. Возобновление терапии эноксапарином привело к нормализации Д-димера (0,43 мг/мл) через 2 нед.

Вашему вниманию представлен 30-летний анамнез пациентки 72 лет, диагноз которой был сформулирован следующим образом: постмиокардитический кардиосклероз.

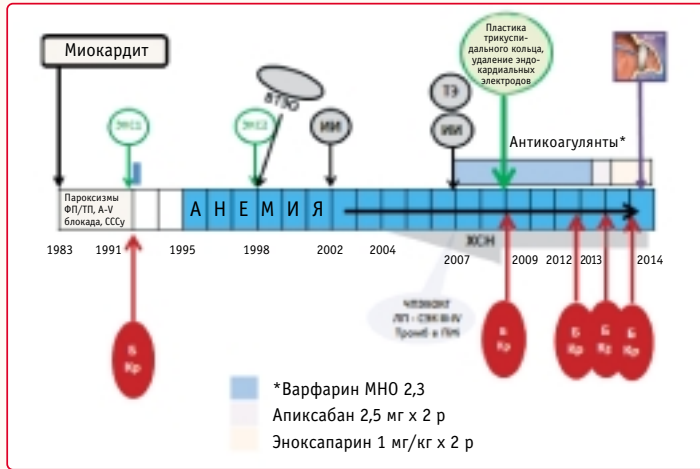
Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий (брадисистолия). Постоянная электрокардиостимуляция сердца с 1991 г. Замена ЭКС и системы стимуляции в связи с истощением элемента питания в 1998 г., осложнившаяся тромбозом обеих подключичных вен, тромбозом электрода в ПЖ.

Дисфункция ПЖ на фоне длительной ЭКС. Недостаточность трикуспидального клапана вследствие растяжения кольца и ограничения смыкания створок системой стимуляции ПЖ. Недостаточность кровообращения (NYHA II–III).

Операция аннулопластики трикуспидального клапана по Де Вега, удаление эндокардиальной системы стимуляции с имплантацией постоянного однокамерного ЭКС с эпикардиальным электродом (2009 г.).

Тромбоз ушка левого предсердия (2007 г.). Повторные ишемические инсульты в 2002 и 2007 гг. Тромбоэмболия в левую подколленную артерию 2007 г.

РИСУНОК 1. Схематичное изображение истоии болезни пациентки от момента развития миокардита до установки Watchmann Device



Врожденные полиморфизмы генов системы гемостаза (гомозигота FGB 455 А/А, гетерозигота PAI-1 4G/5G).

Атрофия слизистой желудочно-кишечного тракта. Рецидивирующие эрозии слизистой желудка и тонкого кишечника. Повторные желудочно-кишечные кровотечения в 2009, 2012, 2013, 2014 гг.

Хроническая анемия смешанного генеза (железодефицитная, апластическая). Имплантация окклюдера Watchman в ушко левого предсердия от 18 ноября 2014 г. (рис. 1).

За прошедшие годы у пациентки возникали многочисленные проблемы, заслуживающие отдельного обсуждения, но в данной публикации мы остановимся на обсуждении тромбозов и кровотечений, возникавших у пациентки в связи с антитромботической терапией, и современных возможностях их решения. В нашем подразделении пациентка наблюдается с 1998 г. в связи с тромбозом обеих подключичных вен, правого желудочка (ПЖ) и тромботическими наложениями на электроде, возникшими после реимплантации источника питания ЭКС и установки вто-

рого электрода в ПЖ. С этого времени у больной имелись абсолютные показания к назначению антикоагулянтов в связи с пароксизмальной ФП, венозным тромбозом и одновременно с этим противопоказания, связанные с крупными геморрагическими осложнениями и хронической анемией.

При оценке риска кровотечения и тромбоза многие врачи, даже при высоком риске тромботических осложнений, в большей степени опасаются

кровотечения и, обнаружив формальное противопоказание к назначению антикоагулянта, не пытаются разобраться в его деталях. Так было и в случае с нашей пациенткой. В 1991 г. при попытке насытить больную аценокумаролом отмечалась макрогематурия, что послужило формальным основанием для неназначения АВК в дальнейшем. Опасения врачей можно понять, т. к. у нашей больной имеется крайне высокий риск кровотечений — наличие 5 из 9 факторов риска кровотечений, упомянутых в шкале HASBLEED, кроме того, она женщина с маленькой массой тела, что тоже необходимо учитывать при оценке риска кровотечений.

Тем не менее у больной имелись абсолютные показания к назначению антикоагулянтов (наличие ФП, ишемический инсульт в 2002 г., два электрода в правом желудочке). Эноксапарин и затем варфарин были назначены лишь в 2007 г. после трех тромбозэмболических эпизодов (два ишемических инсульта и ТЭ в левую подколennую артерию). В то время при ЭхоКГ определялся тромб на электроде в ПЖ и СЭК III-IV степени и тромб в УЛП.

Последние 7 лет больная постоянно получала пероральные антикоагулянты, и в этот период тромботические осложнения не повторялись, но возникали повторные крупные кровотечения. В период 6-летнего приема варфарина случились три больших желудочно-кишечных кровотечения, в связи с этим в начале 2014 г. варфарин заменили на апиксабан, тем не менее и при приеме этого самого безопасного из известных в отношении кровотечений НПАКГ, случилось одно крупное ЖКТ кровотечение. Следует отметить, что терапевтическая доза варфарина была тщательным образом оттитрована в условиях нашей коагуляционной клиники и все три крупных кровотечения на варфарине случились при МНО, не превышающих значение 2,3.

Наш опыт длительного использования АВК указывает, что в возникновении крупных кровотечений основную роль играет наличие источника кровотечения, а не степень антикоагуляции, которая лишь потенцирует возникающее кровотечение. Все четыре крупных кровотечения случились в ЖКТ и, как показало детальное обследование, были связаны с неустранимой причиной — атрофией слизистой, возникшей на фоне длительно существующей хронической сердечной недостаточности и анемии. Определенного источника кровотечений в ЖКТ найдено не было. У больных, подобных нашей пациентке, любой, даже самый безопасный антикоагулянт может потенцировать спонтанно возникшее кровотечение.

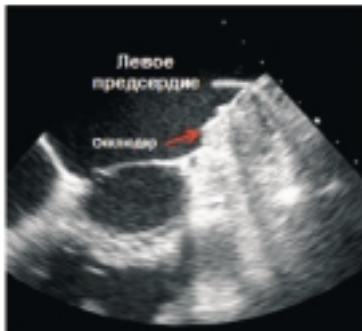
Понимая, что добиться восстановления функции слизистой оболочки ЖКТ у нашей пациентки сложно, а риск ТЭ не становится с возрастом ниже и потребность в защите от КЭ инсульта и ТЭ сохраняется, мы приняли решение об установке в УЛП специального устройства, т. н. окклюдера типа WATCHMAN. В соответствии с современными рекомендациями установка окклюдера может быть рас-

смотрена у больных ФП, которые имеют неустранимый источник кровотечения и не могут получать профилактику антикоагулянтами. Тем не менее установка окклюдера также требует антитромботической терапии: комбинации аспирина и клопидогрела в течение 6 мес. и затем постоянной монотерапии аспирином. Мы решились на установку окклюдера как на терапию отчаяния, т. к. у больной на терапии антикоагулянтами было четыре ЖК-кровотечения, приведших к госпитализации, и при этом сохранялся крайне высокий риск повторных тромбоэмболий. Результаты неоднократно проведенных ЧП-ЭхоКГ в периоды временной отмены антикоагулянтов после кровотечений, указывали на усиление степени СЭК и образование тромба в УЛП, который исчезал после возобновления терапии антикоагулянтами. К моменту установки окклюдера больная на протяжении нескольких месяцев получала терапию эноксапарином и ушко ЛП было «чистым». После имплантации окклюдера мы продолжили терапию эноксапарином, как наиболее безопасным для нашей больной препаратом (учитывая способ введения препарата), назначение двойной антитромботарной терапии было абсолютно противопоказано, учитывая особенности слизистой желудка у нашей больной. Через 1,5 мес. лечения эноксапарином в лечебной дозе ЧП-ЭхоКГ повторили, поверхность окклюдера, обращенная в ЛП, была свободной от наложений. После чего мы рекомендовали уменьшить дозу эноксапарина до профилактической на 2 нед. и затем отменить, и через 2 нед. отмены препарата повторили ЧП-ЭхоКГ (рис. 2). Как видно, двухнедельная отмена антикоагулянта способствовала образованию тромба на наружной поверхности окклюдера и потребовала возобновления лечения эноксапарином. Как быть с антитромботической терапией в дальней-

РИСУНОК 2. Больная Ш., 72 г. Имплантация окклюдера Watchman в УЛП 18.11.2014

15.01.2015

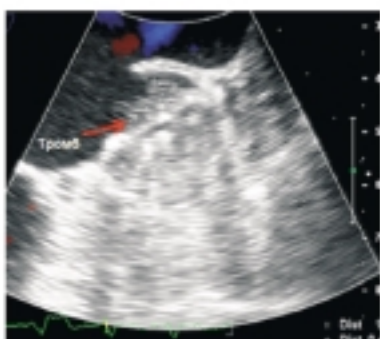
Терапия эноксапарином 0,6 мл х 2 р



В полости ЛП СЭК II—III ст., в ПП СЭК II. Дополнительные образования в полостях сердца и на окклюдере нет

16.02.2015

15-31.01 эноксапарин 0,4 мл → 14 дней отмена



В полости ЛП СЭК II—III ст., в ПП СЭК II. На поверхности окклюдера со стороны гребня УЛП определяются гипэхогенные наслоения толщиной 0,4 см

шем? Многолетний опыт ведения пациентки указывает, что антикоагулянты эффективны в профилактике ТЭ-осложнений, и создается впечатление, что наиболее безопасным для пациентки является парентеральный антикоагулянт эноксапарин. Мы возобновили эноксапарин в лечебной дозе и планируем его продолжать вплоть для растворения

тромба на наружной поверхности окклюдера, а принимая во внимание сроки эндотелизации поверхности окклюдера, указываемые производителем, как минимум в течение 6 мес.

Можно ли в будущем оставить пациентку без антикоагулянтов? На этот вопрос ответить сложно, и при его решении следует учесть, что у больной имеются две малозначимые тромбофилии: она является носителем двух мутаций: гомозиготной в гене бета-фибриногена и гетерозиготной в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1. Кроме того, многолетняя электрокардиостимуляция способствовала атонии и стагнации крови в предсердиях и создала в них идеальные условия для тромбообразования. Принимая решение об установке окклюдера, мы рассчитывали на изоляцию УЛП как основного источника ТЭ и возможность снизить дозу принимаемого больной антикоагулянта. Надежды на полную отмену антикоагулянтной терапии больной после установки окклюдера у нас не было. Надеемся, что спустя 6 мес., когда должна завершиться эндотелизация окклюдера, нам удастся снизить дозу антикоагулянта до профилактической и тем самым понизить риск рецидива кровотечения. Полностью прекратить лечение антикоагулянтами вряд ли удастся из-за имеющихся врожденных особенностей и гемодинамических факторов.

Клиническая практика часто ставит перед врачом вопросы, однозначных ответов на которые нет в существующих рекомендациях, и в этих случаях решающим аргументом в принятии решения являются собственный опыт, знания и здравый смысл. История болезни нашей пациентки подтверждает данное положение. Несмотря на возникавшие крайне сложные ситуации, проводимая стратегия лечения позволяет ей по сей день сохранять активный образ жизни.





РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

105082, Москва, ул. Бакуниной, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

www.remedium.ru