

Профілактика тромботических осложнений у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией

В.Ю. Жаринова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье представлены результаты анализа обзорных исследований, связанных с профилактикой тромботических осложнений у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией. Подчеркивается, что комплексные профилактические мероприятия должны включать препараты для профилактики артериальных тромбозов, венозных тромбозов и воздействия на факторы риска сосудистых осложнений, а также препараты, влияющие на кровоток в микрососудах.

Ключевые слова: профилактика, тромботические осложнения, комплексная кардиоваскулярная патология.

Пациенты с кардиоваскулярной патологией и сопутствующей сердечной недостаточностью являются крайне сложной для ведения категорией больных. Одной из основных проблем, с которыми сталкивается врач при лечении такого пациента, – высокий риск тромботических осложнений различной локализации, связанный как с основным заболеванием (атеросклероз, артериальная гипертензия), так и с наличием сердечной недостаточности.

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что лица с диагностированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, атеросклероз церебральных и периферических сосудов, артериальная гипертензия) относятся к категории пациентов высокого и очень высокого риска острых сосудистых событий. Вместе с тем, не следует забывать, что сердечная недостаточность также является доказанным независимым предиктором острых сосудистых событий как кардиальной, так и церебральной локализации. Считается, что снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на каждые 5% сопровождается увеличением риска тромботических осложнений на 18%.

Показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) наблюдается высокая частота как первичного, так и повторного инсульта. В исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) общий риск инсульта составил 8,1% за 5 лет наблюдений, причем у больных с ФВЛЖ менее 28% отмечено 2-кратное увеличение риска инсульта. Установлена обратная связь между

частотой инсульта и ФВЛЖ с 18% увеличением риска инсульта на каждое 5% снижение ФВЛЖ. Анализ исследований V-HeFT I и V-HeFT II (Vasodilator-Heart Failure Trials I и II) показал, что частота транскраниальной электростимуляции (ТЭС) без варфарина в исследовании V-HeFT I составила 2,7/100 пациенто-лет в течение 1068 пациенто-лет; в исследовании V-HeFT II – 2,1/100 пациенто-лет в течение 1188 пациенто-лет [28]. Вместе с тем у 14-16% пациентов выявлена фибрилляция предсердий (ФП), но не отмечено взаимосвязи между ее наличием и ростом частоты ТЭС.

По данным популяционного исследования частота повторного инсульта составляет 20% в первый год и 45% при 5-летнем наблюдении. Во Фремингемском исследовании установлено, что при СН риск инсульта составляет 4,1% в год у лиц мужского пола и 2,8% в год у женского, хотя у многих из них одновременно выявляли ФП.

Если расширить определение тромботических событий с включением коронарного тромбоза, суммарный показатель тромботических осложнений при СН, по-видимому, будет намного выше. Данные аутопсии в исследовании по оценке выживаемости при лечении лизиноприлом (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) позволили реклассифицировать 33% случая смерти, рассматривавшиеся как «внезапная сердечная смерть», на острый инфаркт миокарда (ИМ) (коронарный тромбоз), а в 37% случаев смертей, классифицируемых как «прогрессирующая хроническая СН (ХСН)», был уста-

новлен коронарний тромбоз. Действительно, длительная ишемия миокарда может стать триггером остановки сердца примерно в 20% случаев среди госпитализированных стабильных пациентов с СН.

Следует отметить, что пациенты с хронической сердечной недостаточностью имеют высокий риск развития острых сосудистых событий вне зависимости от первичного патологического процесса, поскольку результатом развившихся деструктивных изменений в миокарде являются тотальное замедление скорости кровотока, гипоперфузия органов и тканей, локальная и системная активация тромбообразования, увеличение вязкости крови, прогрессирование эндотелиальной дисфункции. В результате чего значительно увеличивается вероятность развития локальных ишемических событий, а также возможности тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, при ХСН существует системная проблема повышенного риска острых тромботических осложнений, причиной которых являются:

1. Нарушения интракардиального кровотока в результате ухудшения интракардиальной гемодинамики и патологического тока крови в дилатированных полостях.
2. Ремоделирования крупных сосудов, эндотелиальной дисфункции, активации системного воспаления, тромбогенеза, повышения риска тромбообразования в зонах регургитации крови (при наличии атеросклеротических бляшек, аневризм).
3. Микрососудистые нарушения – стаз и сладж крови, реологические нарушения, локальное микротромбообразование.
4. Нарушения кровотока в венозном отделе сосудистого русла с повышением риска развития венозных тромбозов и эмболий.

Представленные данные не оставляют сомнений, что продолжительность и качество жизни больных с сердечной недостаточностью непосредственно связаны с обеспечением грамотной полноценной профилактики тромботических осложнений у данной категории больных.

При этом крайне важно, чтобы профилактические мероприятия учитывали все потенциальные механизмы патологического тромбообразования и включали:

- препараты для профилактики артериальных тромбозов (антитромбоцитарные и непрямые антикоагулянты), а также факторов риска сосудистых осложнений;
 - препараты, влияющие на кровоток в микросудах;
 - препараты для профилактики венозных тромбозов (прямые антикоагулянты).
- Соотношение и последовательность назна-

чения указанных групп препаратов подчинены определенным принципам, соответствующим Европейским рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности (2012 г.), по профилактике инсультов (2011 г.), профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2012 г.), внезапной коронарной смерти (2012 г.) и профилактике венозных тромбозов (2011 г.) и различаются в зависимости от клинической картины, фонового заболевания, приведшего к развитию ХСН, наличия сопутствующей патологии и дополнительных факторов риска.

В целом синдром ХСН может осложнять течение любого заболевания сердечно-сосудистой системы. Но главными причинами, составляющими более половины всех случаев, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия или сочетание этих заболеваний. При ИБС ХСН может развиваться как результат потери жизнеспособности участка миокарда после острого инфаркта с последующим очаговым снижением сократимости миокарда и дилатацией полости левого желудочка (ремоделирование), так и без инфаркта миокарда при длительно существующей хронической коронарной недостаточности в результате прогрессирующей потери жизнеспособности миокарда и диффузного снижения сократимости, дилатации камер сердца и развитии симптомов ХСН. Эта ситуация трактуется в мире как ишемическая кардиомиопатия. При артериальной гипертензии изменения миокарда левого желудочка, получившие название «гипертоническое сердце», также могут быть причиной ХСН.

Учитывая это, первым этапом профилактики сосудистых осложнений у больных с ХСН является коррекция факторов риска кардиоваскулярной смерти. Согласно Европейским рекомендациям по первичной профилактике инсультов (2011 г.) и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов очень высокого риска (2012 г.), не модифицируемыми факторами риска инфарктов и инсультов являются пол и возраст.

К числу основных модифицируемых факторов отнесены: курение, гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, недостаточная физическая активность.

В связи с этим уменьшение кардиоваскулярного риска предполагает:

- отказ от курения;
- нормализацию уровня артериального давления любым из 5 рекомендованных классов препаратов первой линии (ингибиторы АПФ, сартаны, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные); целевой уровень АД – ниже 140/90 мм рт.ст.;
- коррекцию дислипидемии с применением статинов (целевой уровень ХС ЛПНП у боль-

ных с диагностированной кардиоваскулярной патологией 70 мг/дл, для пациентов с АГ и высоким риском развития острых сосудистых событий – 100 мг/дл);

- нормализацию уровня глюкозы (рекомендованный уровень гликозилированного гемоглобина – 7,0%);
- коррекцию веса – рекомендуемый индекс массы тела, оптимальный для уменьшения риска осложнений – 20-25 кг/м²; дальнейшее снижение веса не приводит к уменьшению риска сосудистых осложнений.

Важное место в профилактике сосудистых событий принадлежит физическим тренировкам и коррекции режима питания. Следует помнить, что наличие ХСН не является поводом для отказа от физических тренировок: физическая реабилитация рекомендуется всем больным с I-IV ФК ХСН. Единственным требованием можно считать стабильное состояние пациента, когда нет необходимости в экстренном приеме мочегонных и внутривенном введении вазодилататоров и положительных инотропных средств. Выбор режима физической активности регулируется результатами теста с 6-минутной ходьбой. Для пациентов, прошедших менее 150 м, т.е. находящихся в III-IV ФК, а также имеющих выраженный дефицит массы тела, кахексию, общепринятые физические нагрузки не показаны (по крайней мере, на начальном этапе). В этих случаях на первом этапе (период стабилизации состояния) больной выполняет упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха. Для тренировок используются дыхательные тренажеры с созданием дополнительного сопротивления на вдохе и выдохе.

При стабилизации состояния должна быть предпринята попытка проведения повторного теста 6-мин. ходьбы. Дальнейшая тактика зависит от полученных результатов. Если пройденное расстояние менее 200 м, то пациентам рекомендуется продолжить дыхательные упражнения. Если пройденное расстояние более 200 м, то целесообразно рекомендовать физические нагрузки в виде ходьбы. Ухудшение состояния (усиление одышки, тахикардия, прогрессия усталости, снижение общей массы тела) является основанием для перехода на предыдущую ступень либо возврата к дыхательным упражнениям. Полный отказ от физических нагрузок нежелателен и должен рассматриваться как крайняя мера. Для пациентов, прошедших за 6 мин. хотя бы 350 м, показаны динамические нагрузки (прежде всего в виде ходьбы).

Не менее значимым фактором уменьшения риска кардиоваскулярных осложнений является модификация режима питания. При ХСН рекомендуется, в первую очередь, ограничение приема поваренной соли, причем тем большее, чем

выраженнее симптомы болезни и застойные явления: I ФК – не употреблять соленой пищи (до 3 г NaCl); II ФК – плюс не досаливать пищу (до 1,5 г NaCl); III ФК – плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли (<1,0 г NaCl).

Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем в/в введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сутки (минимум приема жидкости – 1,5 л/сутки).

Пища больных с ХСН должна быть калорийной, легко усваиваться, содержать достаточное количество витаминов, белка.

Несмотря на крайнюю важность соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни и коррекции факторов риска, наиболее значимым элементом профилактики сосудистых осложнений является антитромботическая терапия.

К сожалению, современные рекомендации по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью 2008 г. и 2012 г. изданий уделяют этой проблеме крайне незначительное внимание. На сегодняшний день достаточно четко отработаны рекомендации по выбору антитромботической терапии у больных с ХСН и фибрилляцией предсердий исходя из соотношения польза/риск кровотечений на основании оценки состояния пациента по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Однако у пациентов с ХСН, на фоне синусового ритма, выбор антитромботической терапии крайне затруднен. В частности, мета-анализ Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm (2013 г.), объединивший результаты основных исследований, посвященных изучению эффективности антитромботической терапии у больных с синусовым ритмом и ХСН – HELAS (2006), WASH (2004 г.), WATCH (2008), WARCEF (2012), показал, что варфарин по сравнению с аспирином существенно снижает риск развития инсультов у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, однако риск развития кровотечения при приеме варфарина был выше.

Кроме того, не было показано преимущество ни одного из препаратов по влиянию на смертность.

В опубликованном в 2013 году в Европейском журнале по сердечной недостаточности согласительном документе Рабочей группы по тромбозам ЕОК и Европейской Ассоциации по сердечной недостаточности говорится, что:

- тромбоемболические осложнения увеличивают частоту осложнений и смертность больных с сердечной недостаточностью;
- использование комбинации варфарина с ан-

титромбоцитарними препаратами не рекомендується у пацієнтів з хронічним течением ИБС (более 12 месяцев после коронарного события), поскольку увеличивается риск развития опасных для жизни кровотечений;

- в отсутствие специальных показаний (таких как ИБС) прием аспирина у больных с ХСН и синусовым ритмом не показан;
- несмотря на снижение риска смерти и инсульта на фоне приема варфарина, повышение риска опасных кровотечений на позволяет рутинное назначение препарата больным с ХСН и синусовым ритмом;
- при назначении антитромботической терапии важно соблюдать баланс между риском тромботических осложнений и риском кровотечений;
- антикоагулянты должны назначаться пациентам, имеющим в анамнезе тромбоемболические (ТЭ) события при вновь диагностированном тромбе, легочной гипертензии;
- необходимы исследования относительно возможности использования новых антитромботических препаратов для уменьшения риска ТЭ осложнений у больных с ХСН и синусовым ритмом.

Общим выводом данного документа является необходимость индивидуального назначения антикоагулянтов отдельным группам пациентов с ХСН и синусовым ритмом, в частности пациентам с инсультом в анамнезе, ТИА, тромбозом глубоких вен и впервые диагностированными интракардиальными тромбами и при правожелудочковой ХСН с наличием легочной артериальной гипертензии.

Таким образом, несмотря на крайнюю важность, вопрос выбора антитромботической терапии для профилактики острых сосудистых событий у пациентов с ХСН и синусовым ритмом на сегодняшний день не решен.

Однако учитывая, что данная статья посвящена проблеме профилактики тромботических осложнений у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза, т.е. у категории пациентов очень высокого риска с доказанной необходимостью приема антитромбоцитарных препаратов, стратегия выбора препарата является крайне важной.

Вместе с тем, именно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ИБС, результаты международных исследований оставляют вопрос выбора антитромбоцитарного препарата открытым.

Как было показано в исследовании WASH рутинное назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) данной категории пациентов приводило к увеличению частоты госпитализаций и поставило под сомнение целесообразность такой терапии.

Наряду с клиническими существуют теоретические предпосылки к высказанному сомнению, поскольку у больных с ХСН длительный прием аспирина приводит к ингибированию синтеза простаглицлина сосудистой стенкой и ухудшает положение и без того истощенного эндотелия.

Выбору оптимальной антитромботической стратегии было посвящено исследование WATCH, сравнивающее эффективность АСК, клопидогреля и варфарина в профилактике острых сосудистых событий у больных с ХСН. К сожалению результаты исследования не дали ответа на целевой вопрос. Согласно полученным данным за период наблюдения (в среднем 23 месяца) смерть или нефатальный ИМ были зарегистрированы у 20,5% принимавших аспирин (n=523), 19,8% получавших варфарин (n=540) и 21,8% пациентов из группы клопидогреля (n=524). Частота госпитализации из-за ухудшения течения ХСН достигала 22,2%, 16,1% и 18,3% соответственно; на варфарине, по сравнению с аспирином, риск госпитализации был достоверно ниже (p=0,01). Небольшие кровотечения чаще регистрировались среди получавших варфарин, чем среди принимавших аспирин или клопидогрель: 860 против 696 и 695 случаев соответственно. Интенсивные кровотечения возникали во всех группах с одинаковой частотой.

Последовавшее в 2006 году исследование HELAS (Heart Failure Long-Term Antithrombotic Study) также не зафиксировало значимых различий по конечным точкам и тромбоемболическим событиям у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза, наблюдавшихся свыше двух лет, рандомизированных к варфарину или аспирину.

В представленном в 2012 году исследовании WARCEF, была оценена эффективность аспирина и варфарина в профилактике инсультов у больных с ХСН и синусовым ритмом. Согласно полученным данным варфарин существенно снижал частоту развития инсультов (0,72%/год, по сравнению с аспирином – 1,36%/год, HR=0,52, p=0,005). По влиянию на конечные точки, включая интрацеребральные и интракраниальные кровотечения, препараты не различались.

Таким образом, представленные исследования подтверждают необходимость индивидуального выбора антитромботической терапии у больных с ХСН и синусовым ритмом без конкретных рекомендаций относительно стратегии выбора.

Открытым остается также вопрос о роли клопидогреля в профилактике тромботических осложнений у больных с ХСН. Исследование WATCH показало возможность (хотя не преимущества) использования препарата. В настоящее время продолжается исследование SACHE, призванное ответить на вопрос о возможности ис-

пользования клопидогреля, как альтернативы аспирина у больных с ХСН, однако результаты данного проекта пока не опубликованы.

Не используется при ХСН и комбинация клопидогреля с АСК в связи с повышением риска развития кровотечений.

Еще одним препаратом, имеющим теоретические преимущества перед аспирином у пациентов с ХСН является трифлузал. Препарат имеет двойной антиагрегантный эффект: избирательно блокирует тромбоцитарную циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), что приводит к нарушению синтеза тромбоксана и снижает активность фосфодиэстеразы, в результате чего блокируется кальцийзависимая агрегация тромбоцитов.

Кроме того, в отличие от АСК, дисгрена не только не снижает синтез простаглицина эндотелием, но обладает дополнительной способностью (путем повышения уровня цГМФ) увеличивать синтез эндотелием оксида азота, то есть обладает плейотропным эндотелиопротекторным эффектом, доказанным как в клинике, так и в эксперименте.

Доказательная база клинической эффективности трифлузала достаточно обширна. Учитывая, что «золотым стандартом» антитромбоцитарной терапии является АСК, основные исследования направленные на изучение эффективности дисгрена были сравнительными, что, безусловно, увеличивает их доказательную ценность.

Так, мета-анализ крупных рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследований по церебральным инфарктам (ТАСIP и ТАPIRSS), показал, что трифлузал по эффективности не уступает АСК: согласно результатам исследования, частота возникновения сосудистых событий составляла 12,7-19,8% в группе пациентов, принимавших трифлузал и 12,4-28,8% в группе, принимавших АСК [3, 56, 88].

Анализ результатов исследований, посвященных изучению эффективности трифлузала у различных категорий больных по протоколу Antithrombotic Trials Collaboration, также не выявил значимых различий антитромботической эффективности трифлузала и АСК [25]. Частота первичной конечной точки для препаратов была, соответственно 13,3% и 12,9%, $p=0,87$, отношение шансов 1,03 (ДИ 95% 0,80-1,33) [21, 76].

Более того, субанализ в подгруппе пациентов с каротидным стенозом более 70%, подтвержденным ангиографией, показал преимущества трифлузала по сравнению с АСК в снижении риска развития ишемических мозговых событий: отношение шансов достижения конечной точки составило 0,3 (ДИ 95% 0,10-0,92).

Наряду с высокой эффективностью крайне важным преимуществом трифлузала является его безопасность. Частота геморрагических ослож-

нений на фоне приема дисгрена составила 1,9-2,8% по сравнению с АСК – 4,0-10,8%, $p<0,05$ [34].

В исследовании ТИМ – масштабном ($n=2275$) рандомизированном последовательном двойном слепом многоцентровом исследовании трифлузала у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в котором в качестве первичных конечных точек были избраны смерть, нефатальный повторный инфаркт миокарда и нефатальное цереброваскулярное событие в течение 35 дней после острого инфаркта миокарда, было показано, что конечная точка была достигнута у 99 из 1056 пациентов, принимавших трифлузал и у 105 из 1068 пациентов, принимавших АСК (9,1% по сравнению с 10,2%, отношение шансов 0,88) При этом показатели возникновения кровотечений в ЦНС в группе трифлузала были в 3,5 раза ниже (0,3% по сравнению с 1,0%, $p=0,033$).

То есть, несмотря на отсутствие прямой доказательной базы, механизм действия трифлузала и результаты клинических исследований по эффективности и безопасности его применения позволяют предположить, что препарат является потенциально полезным для профилактики тромботических осложнений у больных с ХСН и синусовым ритмом.

В целом, как свидетельствуют представленные данные, вопрос об оптимальной терапии по уменьшению риска развития сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и синусовым ритмом остается открытым. При этом, результаты исследования EPICAL, представившего результаты 5-летнего наблюдения за больными с выраженной сердечной недостаточностью показали, что регулярное лечение таких пациентов с включением антитромбоцитарной терапии не зависимо от возраста, уровня артериального давления, наличия венозного тромбоза, ассоциируется с лучшей выживаемостью пациентов, по сравнению с группой плацебо. Следовательно, вопрос о выборе антитромботической терапии у данной категории пациентов с повестки дня не снимается и вероятным путем решения данной проблемы будет разработка шкал риска тромбозов и кровотечений (аналогичных CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED), создание которых позволит сделать оценку эффективности различных видов антитромботической терапии более объективной.

Пока этого не произошло, дополнительную помощь в поддержании стабильности клинического состояния больных с ХСН может оказать влияние на микрососудистое русло.

Следует отметить, что у больных с ХСН длительное ухудшение сократительной способности миокарда обуславливает существенное снижение скорости кровотока в периферических тканях, в том числе в жизненно важных органах-мишенях. Замедление кровотока влечет за собой истоще-

ние функциональных резервов эндотелия, нарушение стабильности внутрисосудистого гомеостаза, основным проявлением которого является активация микротромбообразования, потенцирующего дальнейшее ухудшение перфузии тканей. В дальнейшем указанные процессы приводят к активации локальных воспалительных и свободнорадикальных реакций, повышению проницаемости эндотелия с развитием отека перикапиллярной ткани, нарушению оттока крови и обмена кислорода и метаболитов между тканями и сосудистым руслом, изменению реологических свойств крови, водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия.

В связи с этим, важным компонентом терапии ХСН ишемического генеза является коррекция системных перфузионных нарушений, восстановление кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса организма.

Учитывая то, что иницирующую роль в прогрессировании синдрома хронической сердечной недостаточности играет избыточная нейрогуморальная активация, препаратами первого ряда для коррекции системных перфузионных расстройств являются ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и ингибиторы альдостерона, а также антитромботические препараты. Оптимальным результатом воздействия данной терапии, являющейся базисной для лечения ХСН, является устранение периферического спазма микрососудов, уменьшение выраженности локальных воспалительных реакций и снижение активности внутрисосудистого микротромбообразования. Вместе с тем учитывая, что развитие СН у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией происходит на фоне атеросклеротического поражения сосудов различной локализации, повышенного уровня артериального давления, указанной терапии зачастую оказывается недостаточно.

Поэтому с целью обеспечения адекватной перфузии тканей, восстановления водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса требуется курсовое назначение дополнительных классов препаратов, обладающих системным воздействием на систему гемоваскулярного гомеостаза.

Одним из препаратов, имеющих наибольшую доказательную базу для коррекции перфузионных расстройств у больных с комплексной кардиоваскулярной патологией является пентоксифиллин.

Благодаря своей химической структуре пентоксифиллин (как производное ксантина) обладает способностью блокировать аденозиновые рецепторы, повышает эластичность эритроцитов за счет активирования процессов гликолиза и увеличения содержания в их мембранах АТФ, а также соотношения АТФ/АДФ, что особенно важ-

но для микроциркуляторных сосудов, где диаметр капилляра меньше диаметра эритроцита. Под его влиянием увеличивается синтез простаглицлина и уменьшается образование тромбксана А₂ в эндотелиальных клетках, изменяются концентрация фибриногена в плазме и активность ингибитора активатора плазминогена, блокируется фермент фосфодиэстераза, что приводит к накоплению в тромбоцитах цАМФ. Все вышеперечисленные эффекты препятствуют адгезии тромбоцитов и эритроцитов, что значительно влияет на реологические свойства крови.

Препарат оказывает умеренное сосудорасширяющее действие и при этом воздействует прежде всего в области микрососудов, ускоряя снабжение тканей кислородом. Под его действием открываются функционально способные коллатерали, что поддерживает и улучшает венозный отток. Таким образом улучшается периферическое и центральное кровообращение, причем этот эффект на фоне приема препарата возникает достаточно быстро.

Следует отметить, что пентоксифиллин входит в стандарты лечения цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов атеросклеротического генеза, т.е. его назначение у больных с системным атеросклерозом является патогенетически и клинически обоснованным. Кроме того, существует значительное число исследований, подтверждающих целесообразность назначения пентоксифиллина у больных с ХСН не только для коррекции гемореологических нарушений, но и для снижения уровня TNF- α , являющегося не только показателем активности внутрисосудистого воспаления, но и доказанным индуктором апоптоза кардиомиоцитов у больных с ХСН. Показано, что пентоксифиллин способен снижать продукцию ФНО- α как *in vitro*, так и *in vivo*. Препарат блокирует внутриклеточную аккумуляцию мРНК ФНО- α , предотвращая синтез этого цитокина, и увеличивает уровень внутриклеточного цАМФ. Эффективность пентоксифиллина у больных с ХСН изучалась в ряде исследований. Так, назначение пентоксифиллина (1200 мг/сутки) больным дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ХСН приводило к снижению уровня ФНО- α в плазме, увеличению фракции выброса (ФВ) (с 26,8% до 38,7%, $p < 0,04$) и регрессу клинических симптомов ХСН. Положительное действие пентоксифиллина выявлено у больных не только с умеренной ХСН, но и с декомпенсацией кровообращения вследствие идиопатической ДКМП. Добавление пентоксифиллина к стандартной терапии больных с ДКМП и ишемического генеза приводило к улучшению клинического состояния больных, увеличению ФВ ЛЖ, а также сопровождалось уменьшением уровня маркеров воспаления (мозгового натрийуретического пептида

(BNP), С-реактивного белка, ФНО- α) и апоптоза.

Важным элементом коррекции микросудистых нарушений является поддержание функционального состояния эндотелия. В этом аспекте пентоксифиллин играет важную роль у больных с ХСН, поскольку, в отличие от других эндотелиопротекторов, активирует выработку эндотелием простаглицина, тем самым поддерживая NO-независимый механизм эндотелиопротекции. Это особенно важно для пациентов с тяжелым течением заболевания, у которых на фоне локальной гипоксии происходит активация индуцибельной NO-синтазы, приводящей к избыточному синтезу NO с последующей трансформацией его в токсический пероксинитрит, обладающий, в том числе эндотелиотоксическим действием.

При лечении больных с обратимой клинической симптоматикой (I-III ФК по NYHA) при отсутствии выраженной системной гипоксии, с целью оптимальной коррекции функционального состояния эндотелия целесообразно чередовать назначение пентоксифиллина с предшественником NO L-аргинином, резервы которого в условиях длительной (в том числе фармакологической) стимуляции эндотелия и нарушении ресинтеза аминокислоты в печени и дистальных канальцах почек, истощаются.

В исследованиях показано, что периодический прием L-аргинина у больных с ХСН способствует улучшению функционального состояния эндотелия, увеличению продолжительности теста с 6-минутной ходьбой, повышению качества жизни пациентов. Кроме того, были получены данные относительно положительного влияния этой аминокислоты на показатели центральной гемодинамики, активность воспалительных процессов и процессов перекисидации.

Важным аспектом коррекции перфузионных нарушений у больных с ХСН является восстановление реологических свойств крови. В современных исследованиях показана выраженная взаимосвязь снижения сократительной способности миокарда с повышением вязкости крови. Обращает на себя внимание то, что основными гемореологическими показателями, значимыми для ухудшения сократительной способности миокарда оказались гематокрит выше 44%, повышенный уровень фибриногена и нарушение деформируемости эритроцитов. Очевидно, что указанные маркеры имеют непосредственное патогенетическое отношение как к основному патологическому процессу (атеросклерозу) – в частности, уменьшение деформируемости мембран эритроцитов является следствием повышения уровня холестерина в мембранах клеток крови. Фибриноген, характеризующий активацию процессов коагуляции и одновременно наличие системного

воспаления, также является признанным маркером прогрессирования атеросклеротического процесса. Это же относится и к гематокриту, повышение которого увеличивает риск развития острых сосудистых событий у больных ИБС в 3,4-4,7 раза, по данным различных авторов.

Таким образом, коррекция гемореологических нарушений у больных с ХСН ишемического генеза патогенетически обусловлена. Однако очевидно, что использование стандартных инфузионных растворов с целью коррекции гемореологических нарушений у больных с ХСН невозможно в связи с быстрым выходом жидкости в межклеточное пространство, что приведет к дальнейшему увеличению отежности тканей и декомпенсации патологического процесса. Поэтому коррекция реологических нарушений у больных с ХСН возможна только с применением препарата с повышенной осмолярностью и сбалансированным электролитным составом. В качестве примера такого препарата можно привести реосорбилакт.

Реологический эффект реосорбилакта реализуется за счет снижения относительной вязкости крови (в первую очередь – снижения концентрации фибриногена), дезагрегации эритроцитов и тромбоцитов, гиперосмолярности (способствует перемещению жидкости из тканей в сосудистое русло, что сопровождается гемодилюционным эффектом – снижением гематокрита).

Кроме того, благодаря перемещению жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло происходит стимуляция диуреза, что является крайне желательным для пациентов с систолической дисфункцией миокарда.

Таким образом, дополнение стандартного лечения больных ИБС чередующимися курсами инфузионной терапии будет способствовать улучшению клинического течения заболевания: улучшению самочувствия, уменьшению частоты декомпенсаций и госпитализаций, что и подтверждается результатами различных локальных исследований, проведенных на данной категории пациентов.

И все же, если больной госпитализирован в состоянии декомпенсации, крайне важно помнить, что на первый план в профилактике острых тромботических осложнений у таких больных выступает профилактика венозных тромбоемболий (ВТЭО).

Венозный тромбоемболизм, включающий тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболию ветвей легочной артерии (ТЭЛА), является крайне распространенным и опасным осложнением сердечной недостаточности. По данным многоцентровых регистров больных, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) – ATTEND, ADHERE

и EHFSII, внутривольничная летальность составила 4-8%. В ретроспективном анализе National Discharge Survey риск развития ТГВ и ТЭЛА у пациентов с декомпенсацией недостаточности кровообращения возрастал в 1,2 и 2,1 раза соответственно, по сравнению с пациентами без застойной ХСН.

У пациентов с ХСН имеется множество факторов, повышающих риск тромбозов и инсультов. Само наличие ХСН из-за стаза в полостях сердца, наблюдаемого при дилатации левого желудочка, является фактором, способствующим развитию как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза как источника будущих тромбозов и эмболий. Чем тяжелее ХСН и ниже фракция выброса, тем более вероятно появление тромбозов и эмболий. Дополнительными факторами являются дегидратационная терапия (чем обильнее диурез, тем хуже), пожилой возраст, активный рак, ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей, тромбозы в анамнезе, инфекционные заболевания, постельный режим, наличие пареза или пlegии нижних конечностей. Все эти факторы обуславливают необходимость проведения антикоагулянтной профилактики ВТЭО, что полностью согласуется с национальными и международными руководствами, в том числе рекомендациями Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2012 г.) где подчеркивается, что пациенты, госпитализированные с ХСН ишемического генеза, имеют высокий риск тромбозов и эмболий, при отсутствии противопоказаний, должны получать антикоагулянтную терапию. Противопоказанием к тромбозо-профилактике является высокий риск кровотечений к числу которых относится: возраста старше 85 лет, наличие нелеченной язвы желудка, кровотечение в анамнезе в ближайшие 3 месяца, тромбоцитопения, печеночная недостаточность (МНО ниже 1,5) выраженная почечная недостаточность (ИГФ меньше 30 мл/мин/м²), активная ревматическая болезнь, мужской пол. Наиболее действенным способом профилактики ВТЭО, эффективность которого наиболее хорошо установлена и многократно подтверждена, является парентеральное введение антикоагулянтов. По совокупным данным 9-ти рандомизированных исследований, включавших 19 958 нехирургических больных, парентеральное введение антикоагулянтов обеспечивает снижение относительного риска ТЭЛА с симптомами на 57%, смертельной ТЭЛА – на 62%, ТГВ с клиническими проявлениями – на 53%. При этом, в целом, существенного увеличения частоты крупных кровотечений не ожидается (их частота была невелика и составля-

ла в группах контроля 0,44%, при использовании антикоагулянтов – 0,58%). Рекомендации указывают, что профилактика ВТЭО должна длиться от 6 до 14 сут. У больных с сохраняющимися факторами риска ВТЭО (в частности, при длительном ограничении двигательного режима) следует рассмотреть вопрос о продлении использования антикоагулянтов на срок до 6 нед. Однако решение о продлении медикаментозной профилактики более 2-х недель необходимо принимать индивидуально с учетом оценки ожидаемой пользы и опасности кровотечений и их возможных последствий у конкретного больного.

Несмотря на значимость ВТЭО и наличие международных и национальных рекомендаций по их профилактике, частота использования профилактической антикоагулянтной терапии у больных с острой терапевтической патологией, в частности с ОДХСН, остается низкой. По сведениям базы данных US Healthcare Cost and Utilization Project Nation wide Inpatient Sample, профилактика ВТЭО у больных, госпитализированных с ХСН, проводилась только в 40% случаев. Согласно глобальному эпидемиологическому регистру ENDORSE по оценке факторов риска ВТЭО и их профилактики у пациентов, госпитализированных с острыми заболеваниями, антикоагулянтная терапия не назначается 52% больных терапевтического профиля во всем мире.

Список использованной литературы

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal (2012) 33: 1787–1847.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Heart Journal (2012) 33: 1635–1701.
3. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M. et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141(2) suppl: e227S-e277S.
4. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141(2) suppl: e601S-e636S.
5. Guyatt G.H., Norris S.L., Schulman S. et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141(2) suppl: 53S-70S.