

РОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Кондрашов, А.В. Новикова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Единственным радикальным методом лечения пороков клапанного аппарата сердца (приобретенных или врожденных) является кардиохирургическое вмешательство: клапаносохраняющие операции или протезирование. Ежегодно в мире имплантируется от 250 тыс. до 280 тыс. клапанных протезов, и число операций по протезированию клапанов увеличивается в среднем на 5–7 % в год (биологическими протезами — на 8–11 %, механическими — на 3–5 %). Выбор биологического или механического типа протеза, его локализация, наличие сопутствующих факторов риска эмболий, таких как фибрилляция предсердий, предшествующие тромбоэмболии, дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляционные состояния, определяют тактику ведения пациента. Особенно высокий риск тромбозов протезов и тромбоэмболических осложнений наблюдается при установке протезов механического типа. Многочисленные проспективные и ретроспективные клинические исследования доказали высокую эффективность прямых антикоагулянтов для снижения риска кардиоэмболических осложнений. Степень гипокоагуляции (оптимальное международное нормализованное отношение (МНО)) определяется факторами риска развития тромбоза протезов и тромбоэмболических осложнений у больного, а также тромбогенностью самого протеза; МНО может составлять от 2,5 до 4,0. Международные рекомендации учитывают наличие/отсутствие дополнительных факторов риска тромбоэмболий и основаны на назначении варфарина с достижением целевых значений МНО в сочетании с низкими дозами аспирина. Применение новых прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с протезированными клапанами сердца на сегодняшний день недостаточно изучено и противопоказано. Таким образом, в настоящее время именно варфарин является препаратом выбора для профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца.

Ключевые слова: клапанная болезнь сердца, приобретенные пороки сердца, ревматическая болезнь сердца, протезирование клапанов сердца, тромбоэмболические осложнения, кардиогенная эмболия, тромб в полости левого предсердия, спонтанное эхоконтрастирование в левом предсердии, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, антагонисты витамина К, новые прямые оральные антикоагулянты, варфарин

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-10-17

THE ROLE OF ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, D.Y. Andriyashkina, A.A. Kondrashov, A.V. Novikova

Department of faculty therapy named after academician A.I. Nesterov at the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Cardiac surgery is the only radical method of treatment of valvular defects (congenital or acquired): valve preservation procedures or prosthetics operations. 250 000 — 280 000 valve prostheses are implanted every year worldwide, while the number of prosthetic valves operation increases by an average of 5–7 % per year (biological prostheses — 8–11 %, mechanical prostheses — 3–5 %). Selection of biological or mechanical types of prosthesis, its location, the presence of associated risk factors for embolic events, such as atrial fibrillation, previous embolism, left ventricular dysfunction, hypercoagulable states determine patient management tactics. Particularly high risk of prosthetic thrombosis and thromboembolic complications can be seen in case of mechanical prosthesis implantation. Numerous prospective and retrospective clinical studies have proven high effectiveness of anticoagulants for reduction the risk of cardioembolic complications. The degree of anticoagulation (optimal international normalized ratio (INR)) is determined by risk factors for prosthetic thrombosis and thromboembolic complications in a patient, as well as thrombogenicity of the prosthesis by itself; INR may range from 2.5 to 4.0. International recommendations take into account the presence/absence of additional risk factors for thromboembolism, and based on warfarin administration with the achievement of target INR values combined with low-dose aspirin. Administration of novel direct oral anticoagulation remedies in patients with prosthetic heart valves has not been studied sufficiently up to date and is contraindicated. Thus, warfarin currently is a drug of choice for the prevention of thromboembolic complications in patients with prosthetic heart valves.

Key words: *valvular heart disease, acquired heart disease, rheumatic heart disease, prosthetic heart valves, thromboembolic complications, cardiogenic embolism, blood clot in the left atrium, spontaneous echo contrasting in the left atrium, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, vitamin K antagonists, novel direct oral anticoagulants, warfarin*

Введение

Среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы клапанная патология различной этиологии составляет, по данным разных авторов, от 7 до 13 %, а приобретенные пороки сердца (ППС) в индустриально развитых странах встречаются в 2,5 % случаев. С учетом того, что клапанная болезнь сердца является одной из ведущих причин смерти у лиц молодого и среднего возраста, вопросы ее диагностики и лечения по-прежнему сохраняют свою актуальность [1, 2].

Существенное изменение в структуру причин развития пороков сердца внесло значительное уменьшение числа случаев ревматической лихорадки и ее последствий за последние 50 лет. В настоящее время пороки сердца ревматического генеза уступили первенство кальцинированным (дегенеративным) порокам сердца [3, 4], а также поражениям клапанного аппарата на фоне заболеваний соединительной ткани и, в частности, при соединительнотканых дисплазиях. В работе V.H. Thourani и соавт. по результатам оперативного лечения (99 % пациентов из 5000 наблюдавшихся с пороком сердца) дегенеративный генез порока сердца выявлялся в 81,9 % случаев, а ревматический — в 11,2 % [5]. В течение последних 20 лет отмечается значительное увеличение числа пожилых пациентов на всех континентах [6], что рассматривается как одна из причин увеличения доли пороков сердца дегенеративного генеза: 13 % пациентов старше 75 лет имеют как минимум аортальный или митральный порок сердца средней степени тяжести [2].

Риск кардиоэмболических осложнений у больных ревматическими пороками сердца

Кардиогенные тромбоэмболии (ТЭ) входят в число наиболее опасных, нередко летальных осложнений, возникающих у больных ППС. Высокий риск ТЭ-осложнений имеется у пациентов с митральным стенозом и у больных после протезирования клапанов механическим протезом. При кардиогенной ТЭ более чем в 40 % случаев происходит поражение артерий головного мозга, что является причиной ишемического инсульта, у 15 % пациентов отмечается поражение артерий внутренних органов, у 15 % — эмболия артерий нижних конечностей. Риск развития ишемического инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения у пациентов с поражением клапанов сердца в 3,2 раза выше соответствующего риска в общей популяции [7]. Чаше, чем при других формах ППС, ТЭ-осложнения встречаются при пороках митрального клапана сердца ревматического генеза. В 50-х годах XX

века, до появления антикоагулянтной терапии, частота возникновения системных ТЭ у больных митральным стенозом составляла около 30 % [8], а повторных ТЭ 9–22 % [9, 10] или 1,5–4,7 % в год [11, 12]. Риск возникновения ТЭ в течение жизни имеют более 20 % пациентов с ревматическим генезом митрального порока [13]. Системные ТЭ, особенно сосудов головного мозга, — одна из основных причин смерти больных митральным стенозом [14]. ТЭ может возникать у пациентов с митральным пороком и при синусовом ритме вследствие недиагностированных пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) или развития инфекционного эндокардита. Присоединение ФП увеличивает частоту возникновения ТЭ в 3–7 раз. Примерно у 60–65 % больных кардиогенная эмболия развивается в течение первого года после выявления ФП (в 1/3 случаев в первый месяц) [15, 16].

Независимым фактором риска развития ТЭ у пациентов с ППС является ранее перенесенный эпизод ТЭ: вероятность повторной эмболии составляет 30–65 % [13, 17]. Показано, что ТЭ-осложнения примерно в 5 раз чаще наблюдают у пациентов при наличии тромба в полости левого предсердия (ЛП). Тромбообразование в полости ЛП при митральном пороке сердца обусловлено как местными нарушениями гемодинамики, так и активацией свертывающей системы крови, тромбоцитов, снижением фибринолитической активности, повышением вязкости крови и дисфункцией эндотелия [18, 19]. Спонтанное эхоконтрастирование в полости предсердия, выявляемое по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), встречается более чем у 1/3 больных с митральным пороком и ассоциировано с увеличением риска внутрисердечного тромбоза [18, 20]. Ряд исследователей рассматривает в качестве независимого предиктора ТЭ при митральном стенозе дисфункцию ушка ЛП [20, 21]. Митральная регургитация высокой степени у больных сочетанным митральным пороком сердца снижает риск ТЭ, хотя существуют данные о том, что при наличии митральной регургитации с обратным потоком, направленным к заднелатеральной стенке около входа в предсердие, риск тромбоза предсердия остается повышенным [22].

Необходимость длительной антикоагулянтной терапии для профилактики системных и легочных ТЭ при ревматических митральных пороках была доказана многочисленными свидетельствами снижения частоты осложнений и летальности в 2–15 раз при лечении варфарином [20, 23–26]. Всем больным, имеющим ФП или ТЭ в анамнезе и/или тромб в полости ЛП, показано назначение постоянной антикоагулянтной терапии

варфарином с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне от 2,0 до 3,0 [1]. Для пациентов с синусовым ритмом существуют отдельные показания к назначению постоянной терапии варфарином: указание на ранее перенесенные ТЭ, тромб в ЛП, а также увеличение размера ЛП > 55 мм и спонтанное эхоконтрастирование в ЛП.

Тромбозмеханические осложнения после хирургического лечения клапанных пороков сердца

С учетом того, что единственным радикальным методом лечения клапанного порока является кардиохирургическое вмешательство (протезирование, клапаносохраняющие операции), необходимо оценивать и риск ТЭ-осложнений — как интраоперационных, так и послеоперационных. Ежегодно в мире имплантируют от 250 тыс. до 280 тыс. клапанных протезов [29]. Число операций по протезированию увеличивается в среднем на 5–7 % в год (биологическими протезами — на 8–11 %, механическими — на 3–5 %) [30]. Например, в Швеции ежегодно проводят около 2500 операций на клапанах сердца, при этом 75 % случаев приходится на протезирование аортального клапана; в 70 % случаев вмешательств на митральном клапане выполняют митральную вальвулопластику, а в остальных — протезирование преимущественно (60 %) биологическим протезом [31]. Общий объем хирургической помощи больным с ППС в России с 1996 по 2008 г. увеличился в 2,2 раза: число клапаносохраняющих операций возросло на 492 %, общее количество имплантированных протезов увеличилось на 29,5 % [32]. Преобладание в структуре операций на клапанах сердца техники протезирования (механическим или биологическим протезом) обусловлено недостаточным внедрением в практику пластических вмешательств, а также невозможностью их применения у большей части пациентов в связи с уже развившимися грубыми морфологическими изменениями створок клапана и подклапанных структур. В России большинство хирургических вмешательств проводят с имплантацией механического протеза клапана сердца. Многолетний опыт протезирования митрального клапана при коррекции ППС демонстрирует, что показатели в результате хирургического вмешательства, такие как выживаемость, качество жизни, ремоделирование полостей сердца, сократительная способность миокарда, во многом определяются особенностями конструкции имплантированных протезов [33].

Отмечено, что механические протезы имеют более продолжительный срок использования, чем биологические, но требуют пожизненного проведения пациенту антикоагулянтной терапии [27]. Существуют показания к выбору механического или биологического протеза (см. таблицу), однако применение обоих типов протезов сопряжено с рядом специфических

осложнений, свойственных этим группам клапанных имплантатов.

Показано, что риск тромбозов протеза и ТЭ особенно высок при протезах механического типа: без лечения антикоагулянтами составляет от 4 до 33 % пациенто-лет в зависимости от типа протеза. Причины тромбообразования на искусственных клапанах сердца многообразны: не контролируемый врачом или пациентом прием антикоагулянтов, ФП, расширение камер сердца, систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 35 %), нарушение структуры кровотока в камерах сердца, турбулентность, повышенные сдвиговые напряжения, застойные зоны, обратные течения, инфекционный эндокардит, высокий градиент давления на искусственных клапанах сердца, относительно низкая биологическая инертность материалов для изготовления искусственных клапанов сердца и др. Доказано, что при митральной позиции протеза ТЭ-осложнения возникают чаще, чем при аортальной, что, вероятно, связано с более низкими скоростями кровотока и наличием застойных зон [34–36]. Наиболее высокий риск развития тромбоза независимо от типа протеза наблюдается в течение первых 3 мес послеоперационного периода, особенно в первые дни после операции [37]. Многие осложнения, скорее всего, возникают в связи с достижением только субоптимальной гипокоагуляции. В исследованиях показано, что необходимый уровень МНО у пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К (АВК), достигался лишь в 60–70 % случаев [31].

Риск развития ТЭ-осложнений после хирургического лечения тесно связан с наличием ФП до операции или ее возникновением после хирургического вмешательства [38]. Показано, что клапанная ФП у больных тяжелым митральным стенозом (МС) или с механическим протезом клапана ассоциируется со значительно более высоким риском ТЭ-осложнений, чем неклапанная ФП, что, вероятно, связано с отличием в патогенетических механизмах тромбообразования в предсердии [38]. Все эти данные диктуют необходимость назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) вне зависимости от типа клапанного протеза с поддержанием адекватных значений МНО (приемлемый диапазон МНО составляет +0,5 единицы от терапевтических значений). Мониторинг пациента (периодические визиты больного, телефонные контакты) и контроль уровня гипокоагуляции снижают риск развития массивных кровотечений и геморрагических осложнений. Накопленные данные показывают, что АВК-терапия защищает от клапанного тромбоза и ТЭ [27]. Уровень ТЭ-осложнений у пациентов с механическим протезом аортального клапана при приеме ОАК и дезагрегантов оценивается в 0,53 % пациенто-лет при значении МНО от 2,0 до 4,5. Данные большого ретроспективного исследования показали, что при увеличении значения МНО более 4,0 возрастал риск кровотечений [39].

Показания к установке механического и биологического протезов с учетом класса рекомендаций и уровня доказательности (адаптировано по [58])

Выбор в пользу механического протеза	Выбор в пользу биологического протеза
Желание информированного пациента (IC)	Желание информированного пациента (IC)
Отсутствие противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (IC)	Недоступность качественной антикоагулянтной терапии (противопоказания или высокий риск, нежелание, стиль жизни, низкий комплаенс) (IC)
Повышенный риск структурного повреждения клапана (молодой возраст, гиперпаратиреоз) (IC)	Повторная операция в связи с тромбозом механического протеза и плохой контроль коагуляции (IC)
Возраст до 65–70 лет и высокая ожидаемая продолжительность жизни (IIaC)	Низкий риск клапанной хирургии в будущем (IIaC)
Высокий риск клапанной хирургии в будущем (дисфункция левого желудочка, перенесенное аортокоронарное шунтирование или множественное протезирование клапанов) (IIaC)	Невысокая ожидаемая продолжительность жизни, сопутствующая патология, возраст старше 65–70 лет (IIaC)
	Молодые женщины, планирующие беременность (IIaC)

Примечание. Классы рекомендаций:

Класс I. Доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения благоприятные, полезные и эффективные.

Класс II. Доказательства противоречивы и/или противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения:

- IIa. Большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности;
- IIb. Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/определенного мнения.

Класс III. Доказательства и/или общее согласие свидетельствуют о том, что лечение не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может быть вредным.

Уровни доказательности:

Уровень A. Доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов.

Уровень B. Доказательства основаны на данных 1 рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований.

Уровень C. Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Показания к назначению антагонистов витамина K после протезирования клапанов сердца

При наличии дополнительных факторов риска ТЭ-осложнений, таких как ФП, ТЭ-осложнения в анамнезе, тяжелая дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляция, у пациентов с механическими протезами аортального клапана, с предшествующей генерацией механических протезов аортального клапана (например, шариковый протез клапана), с механическим протезом митрального клапана показана терапия АВК с целевым значением МНО 3,0 (диапазон от 2,5 до 3,5) [40]. В исследовании GELIA (German Experience with Low Intensity Anticoagulation) у пациентов с механическими протезами митрального клапана и низким значением МНО (от 2,0 до 3,5) были продемонстрированы более низкие показатели выживаемости, чем в группе с целевым значением МНО от 2,5 до 4,5 [41]. Значение МНО 3,0 (в диапазоне от 2,5 до 3,5) обеспечивает баланс между риском недостаточной и чрезмерной гипокоагуляции у пациентов с механическим протезом митрального клапана [39, 42].

Терапия ОАК целесообразна в первые 3 мес после биопротезирования митрального и аортального клапанов, с поддержанием уровня МНО 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0). Риск ишемического инсульта в течение 5 лет у пациентов с пластикой митрального клапана ниже ($6,1 \pm 0,9 \%$), нежели у больных с биопротезированием ($8,0$

$\pm 2,1 \%$) и механическим протезом ($16,1 \pm 2,7 \%$). Показано, что пациенты с биопротезом митрального клапана, получавшие терапию варфарином, имели более низкий риск развития ТЭ-состояний, чем те, которые такого лечения не получали ($2,5 \%$ в год против $3,9 \%$; $p = 0,05$) [43]. Вместе с тем М. Heras и соавт. отметили, что даже при раннем назначении антикоагулянтов пациентам после клапанных операций частота ишемического инсульта в течение 30 дней после хирургической коррекции порока была выше в случае биопротезирования ($4,6 \pm 1,5 \%$; $p < 0,0001$), чем после пластики митрального клапана ($1,5 \pm 0,4 \%$) или замены клапана механическим протезом ($1,3 \pm 0,8 \%$; $p < 0,001$), а для биопротезирования аортального клапана этот риск сохранялся в течение 90 дней [44]. Спустя 3 мес ткань клапана уже считается «нативной» и ОАК могут быть отменены более чем у 2/3 пациентов. У трети больных в связи с наличием у них факторов риска ТЭ-осложнений (ФП, предшествующие ТЭ либо гиперкоагуляционные состояния) терапия варфарином показана пожизненно, с уровнем МНО 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0) [45].

Попытки применения новых оральных антикоагулянтов у больных после протезирования клапанов сердца

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило новые ОАК — прямые

ингибиторы тромбина и ингибиторы Ха-фактора (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) для антикоагулянтной профилактики у пациентов с неклапанной ФП. Однако эти группы препаратов не рекомендуют к применению у пациентов с механическими протезами клапанов сердца.

Несмотря на хорошие доклинические показатели использования дабигатрана, ряд клинических исследований продемонстрировал тромбоз механического клапана [46–48]. Исследование RE-ALIGN было досрочно прекращено из-за чрезмерного количества тромботических осложнений у пациентов, получавших лечение дабигатраном. Дизайн исследования предполагал проведение сравнения 2 групп пациентов с механическим протезом клапанов сердца сразу после протезирования и через 3 мес после операции, получающих лечение варфарином (с достижением терапевтического уровня МНО) и дабигатраном в дозе 150–300 мг 2 раза в сутки, с расчетом концентрации препарата в плазме не менее 50 нг. В исследовании принимали участие 39 центров из 10 стран. После включения 252 пациентов ишемический или неуточненный инсульт зарегистрирован у 9 (5 %) больных, рандомизированных в группу дабигатрана, и ни у одного в группе варфарина. В группе пациентов, получавших дабигатран, 15 (9 %) достигли конечные точки: инсульт, транзиторную ишемическую атаку, системную эмболию, инфаркт миокарда, смерть, против 4 (5 %) пациентов в группе варфарина. Кроме того, эпизод массивного кровотечения развился у 7 (4 %) больных в группе дабигатрана против 2 (2 %) больных в группе варфарина, а кровотечение любого типа – у 45 (27 %) пациентов против 10 (12 %) соответственно. Повышенный риск ТЭ-осложнений авторы объяснили тем, что, в отличие от варфарина, спектр действия дабигатрана недостаточен для того, чтобы перекрыть все механизмы гиперкоагуляционного синдрома у больных с протезами клапанов сердца [49].

Ривароксабан был успешно протестирован для предупреждения ТЭ-осложнений при протезировании механическим протезом клапанов сердца в доклинических испытаниях. А. Kaeberich и соавт. провели сравнительную оценку эффективности ривароксабана в больших и малых дозах с нефракционированным гепарином (НФГ) или эноксапаринном. В качестве конечной точки авторы приняли общий вес тромба, а также были количественно определены параметры коагуляции и электронно-микроскопические особенности формирования тромбов на поверхности клапана. Исследователи показали, что высокие дозы ривароксабана не уступают по эффективности низкомолекулярным гепаринам (НМГ) и НФГ. Авторы предполагают, что ривароксабан в высокой дозе может быть конкурентной альтернативой НФГ и НМГ у пациентов, нуждающихся в «переходной» терапии. Однако проспективных исследований пока не проводили [50].

А. Avezum и соавт., проанализировав исследование ARISTOTLE, среди всех участников выделили отдельную группу больных с клапанной болезнью сердца. В исследование ARISTOTLE изначально не включали пациентов с тяжелым МС и протезированными клапанами сердца. Оказалось, что пациенты с ППС были старше, имели большее число инфарктов миокарда и эпизодов кровотечений в анамнезе, рисков ТЭ-осложнений по шкале CHADS₂ и меньше случаев гипертензии и сахарного диабета в анамнезе по сравнению с пациентами с неклапанной ФП. В результате анализа было показано, что апиксабан, так же как и варфарин, уменьшал риск инсульта, системной эмболии и смерти, а также реже был причиной тяжелых кровотечений в исследуемой группе. Авторы делают вывод о том, что апиксабан эффективен у больных как с клапанной, так и с неклапанной ФП. Вместе с тем, по их данным, требуются дополнительные исследования эффективности и безопасности применения апиксабана у пациентов с клапанной ФП, особенно у больных с тяжелым МС и механическими протезами клапанов сердца [51].

В настоящее время FDA ввело противопоказания для использования новых ОАК у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Эти группы препаратов, ввиду отсутствия данных по их безопасности и эффективности, также не рекомендуются больным с биопротезами клапанов, которым требуется назначение антикоагулянтов.

Применение антиагрегантов у больных с протезированными клапанами сердца

Вопрос назначения аспирина в дополнение к антикоагулянтной терапии долгое время оставался спорным. В 2013 г. Рабочая группа по антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца обновила данные на основании обзора исследований, проведенных с 1977 по 2013 г. Согласно этим данным назначение низких доз аспирина (75–100 мг/сут) доказало свою эффективность и безопасность и рекомендовано в дополнение к терапии ОАК у пациентов с механическим протезом клапана сердца при условии отсутствия противопоказаний [37]. Показано, что эта комбинация снижает частоту возникновения эмболий и смерти (1,9 % против 8,5 % в год; $p < 0,001$), инсультов (1,3 % против 4,2 % в год; $p < 0,027$) и общую смертность (2,8 % против 7,4 % в год). Подобное лечение ассоциируется с небольшим повышением риска малых кровотечений (носовые кровотечения, кровоподтеки, гематурия), но риск обширных кровотечений значимо не отличается между теми, кто принимает и не принимает аспирин. Кроме того, оказалось, что риск желудочно-кишечных осложнений на фоне приема аспирина является дозозависимым (100–1000 мг/сут), а антитромбоцитарный эффект – нет [52–54]. Назна-

чение комбинированной терапии особенно важно у пациентов с эпизодами эмболии при изолированном лечении ОАК, с наличием сопутствующего сосудистого заболевания, а также гиперкоагуляции. Аспирин в дозе 75–100 мг/сут рекомендован всем пациентам с биологическим протезом митрального или аортального клапанов. Несмотря на то, что исследований, изучающих долгосрочный эффект приема антиагрегантов у пациентов с биологическими протезами митрального клапана, в настоящее время нет, позитивный опыт применения этой группы лекарственных средств у больных с биопротезами аортального клапана предполагает возможность их применения и при митральной позиции [39].

У пациентов с механическим протезом клапанов сердца, получающих АВК-терапию и аспирин в дозе 75–100 мг/сут ежедневно и имеющих эпизод эмболии, важно оценить адекватность проводимой антикоагулянтной терапии. Если эмболия случилась при терапевтических значениях МНО и в отсутствие других причин, целесообразно повышение уровня МНО с 2,5 до 3,0 (диапазон от 2,5 до 3,5) у пациентов с аортальным протезом и с 3,0 до 4,0 (диапазон от 3,5 до 4,5) у пациентов с митральным протезом. У пациентов с биопротезом и эмболическими событиями, получающих только аспирин в дозе 75–100 мг/сут, возможно рассмотрение вопроса включения в схему лечения варфарина [27].

Антикоагулянтная терапия у беременных с клапанной болезнью сердца

Ведение беременности у женщин с клапанной болезнью сердца представляет наибольшую сложность, поскольку ассоциируется с осложнениями как у матери, так и у плода [55]. По возможности необходимо решить вопрос хирургического лечения порока сердца до беременности, отдавая предпочтение пластике клапана или биопротезированию [39]. В связи с неблагоприятным (тератогенным) влиянием на плод назначение

варфарина во время беременности в целом противопоказано. Поэтому у беременных при необходимости проведения антикоагулянтной терапии следует заменять варфарин на НФГ или НМГ, за исключением женщин с механическими протезами клапанов. У беременных с механическим протезом клапана допускается лечение варфарином, НМГ и НФГ. В 1-м триместре применение варфарина наиболее опасно, так как он может вызывать эмбриопатии, но возможно у беременных с механическим протезом клапана в дозе < 5 мг/сут [56]. Международными руководствами допускается лечение варфарином в течение 2-го и 3-го триместров беременности до 36-й недели с последующим переходом на НМГ вплоть до их отмены перед родами. Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран и апиксабан) в лечении не используются в связи с отсутствием клинических исследований [57]. Добавление низких доз аспирина к ОАК показано при наличии протезированного клапана в сочетании с высоким риском ТЭ-осложнений [57].

Заключение

Таким образом, следует подчеркнуть, что тактика ведения пациентов с клапанной болезнью сердца, оперированных по этому поводу, должна учитывать характер хирургического вмешательства, тип и локализацию использованного протеза, наличие нарушений внутрисердечной гемодинамики и признаков сердечной недостаточности, а также риск развития кардиоэмболических осложнений. Стандартом лечения, рекомендуемым в современных международных руководствах, является варфарин. Это наиболее изученный препарат, эффективность которого убедительно доказана многочисленными исследованиями. Для него разработаны методы самоконтроля и коррекции дозы для поддержания необходимого уровня антикоагуляции. Именно профилактика осложнений ППС, в том числе адекватная антикоагулянтная терапия, определяет прогноз жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):e1–148.
2. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005–11.
3. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. Пискунов Д.В. Аортальные пороки в практике ревматолога: аортальный стеноз. *Consilium medicum* 2003;11(5):620–3. [Shostak N.A., Karpova N.Y., Rashid M.A. Piskunov D.V. Aortal diseases in the rheumatologist's practice: aortic stenosis. *Consilium medicum* 2003;11(5): 620–3. (In Russ.)].
4. Otto C.M., Prendergast B. Aortic-valve stenosis – from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014;371(8):744–56.
5. Thourani V.H., Myung R., Kilgo P. et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann Thorac Surg* 2008;86(5): 1458–64.
6. Ivanovic B., Tadic M., Dincic D. The effects of arterial hypertension on aortic valve stenosis. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(7):588–92.
7. Petty G.W., Khandheria B.K., Whisnant J.P. et al. Predictors of cerebrovascular events

- and death among patients with valvular heart disease: A population-based study. *Stroke* 2000;31(11):2628–35.
8. Wood P. An appreciation of mitral stenosis, I: clinical features. *Br Med J* 1954;1(4870): 1051–63.
 9. Ellis L.B., Harken D.E. Arterial embolization in relation to mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 1961;62:611–20.
 10. Sanada J., Komaki S., Sannou K. et al. Significance of atrial fibrillation, left atrial thrombus and severity of stenosis for risk of systemic embolism in patients with mitral stenosis. *J Cardiol* 1999;33(1):1–5.
 11. Deverall P.B., Olley P.M., Smith D.R. et al. Incidence of embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax* 1968;23(5):530–6.
 12. Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1(5392): 1209–12.
 13. Levine H.J. Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? *J Cardiovasc Med* 1981;6:483–7.
 14. Hwang J.J., Shyu K.G., Hsu K.L. et al. Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast formation, but not against systemic embolism. *Chest* 1994;106(1):8–12.
 15. Dewar H.A., Weightman D. A study of embolism in mitral valve disease and atrial fibrillation. *Br Heart J* 1983;49(2):133–40.
 16. Wada Y., Mizushige K., Ohmori K. Prevention of cerebral thromboembolism by low-dose anticoagulant therapy in atrial fibrillation with mitral regurgitation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37(4): 422–6.
 17. Carter A.B. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet* 1965;2(7411):514–9.
 18. Cayli M., Kanadası I.M., Demir M. Acartürk E. Mitral annular systolic velocity reflects the left atrial appendage function in mitral stenosis. *Echocardiography* 2006;23(7):546–52.
 19. Rastegar R., Harnich D.J., Weidemann P. et al. Spontaneous echo contrast video-density is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):603–10.
 20. Fleming H.A. Anticoagulants in rheumatic heart-disease. *Lancet* 1971;2(7722):486.
 21. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M. et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341(1):8–13.
 22. Chan K.L., Dumesnil J.G., Cujec B. et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):775–80.
 23. Adams G.F., Merrett J.D., Hutchinson W.M., Pollock A.M. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37(4):378–83.
 24. Fleming H.A., Bailay S.M. Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulation. *Postgrad Med J* 1971;47(551):599–604.
 25. Perez-Gomez F., Salvador A., Zumalde J. et al. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J* 2006;27(8):960–7.
 26. Silaruks S., Thinkhamrop B., Tantikosum W. et al. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):886–91.
 27. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(23):521–643.
 28. Supino P.G., Borer J.S., Yin A. The epidemiology of valvular heart disease: an emerging public health problem. *Adv Cardiol* 2002;39:1–6.
 29. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119(7):1034–48.
 30. Butany J., Fayet C., Ahluwalia M.S. et al. Biological replacement heart valves. Identification and evaluation. *Cardiovasc Pathol* 2003;12(3):119–39.
 31. Grzymala-Lubanski B., Labaf A., Englund E. et al. Mechanical heart valve prosthesis and warfarin - treatment quality and prognosis. *Thromb Res* 2014;133(5):795–8.
 32. Бокерия Л.А. Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. [Bokeria L.A. Gudkova R.G. Cardio-vascular surgery – 2008. Diseases and inborn anomalies of the blood circulation system. Moscow: NTSSK im. A.N. Bakuleva RAMN, 2009. (In Russ.)].
 33. Константинов Б.А., Картошкин В.М., Евдокимов С.В. и др. Результаты лабораторных и клинических испытаний новых отечественных клапанов сердца модели ЛИКС-2. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1989;(2):12–7. [Konstantinov B.A., Kartoshkin V.M., Evdokimov S.B. et al. Results of laboratory and clinical tests of new national heart valves of LIKS -2 model. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* = Thoracic and Cardiovascular Surgery 1989;(2):12–7. (In Russ.)].
 34. Орловский П.И., Гриценко В.В., Юхнев А.Д. и др. Искусственные клапаны сердца. Под ред. Ю.Л. Шевченко. СПб: ОЛМА МедиаГрупп, 2007. [Orlovsky P.I., Gritsenko V.V., Yuhnev A.D. et al. Artificial heart valves. Ed. by Y.L. Shevchenko. Saint Petersburg: OLMA MediaGroup, 2007. (In Russ.)].
 35. O'Brein M.F., Stafford E.G., Gardner M.A. et al. Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1995;60(2 Suppl):S65–70.
 36. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C. et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):593S–629S.
 37. Massel D.R., Little S.H. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003464.
 38. De Caterina R., Camm A.J. What is “valvular” atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;35(47):3328–35.
 39. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom L.C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147–97.
 40. Horstkotte D., Scharf R.E., Schultheiss H.P. Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors. *J Heart Valve Dis* 1995;4(2):114–20.
 41. Pruefer D., Dahm M., Dohmen G. Intensity of oral anticoagulation after implantation of St. Jude Medical mitral or multiple valve replacement: lessons learned from GELIA (GELIA 5). *Eur Heart J* 2001;3(Suppl Q):Q39–Q43.
 42. Hering D., Piper C., Bergemann R. et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005;127(1):53–9.
 43. Aramendi J.I., Mestres C.A., Martinez-Leon J. et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):854–60.
 44. Heras M., Chesebro J.H., Fuster V. et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(5):1111–9.
 45. Suri R.M., Thourani V.H., He X. et al. Variation in warfarin thromboprophylaxis after mitral valve repair: does equipoise exist and is a randomized trial warranted? *Ann Thorac Surg* 2013;95(6):1991–8.
 46. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369(13): 1206–14.
 47. Price J., Hynes M., Labinaz M. et al. Mechanical valve thrombosis with dabigatran. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(17):1710–1.
 48. Stewart R.A., Astell H., Young L., White H.D. Thrombosis on a Mechanical Aortic Valve whilst Anti-coagulated With Dabigatran. *Heart Lung Circ* 2012;21(1):53–5.

49. Van de Werf F., Brueckmann M., Connolly S.J. et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatranetexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;163(6):931–7.
50. Kaeberich A., Reindl I., Raaz U. et al. Comparison of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, low-dose and high-dose rivaroxaban in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in vitro study. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32(4):417–25.
51. Avezum A., Lopes R.D., Schulte P.J. et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132(8):624–32.
52. Laffort P., Roudaut R., Roques X. et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):739–46.
53. Pengo V., Palareti G., Cucchini U., et al. Low-intensity oral anticoagulant plus low-dose aspirin during the first six months versus standard-intensity oral anticoagulant therapy after mechanical heart valve replacement: a pilot study of low-intensity warfarin and aspirin in cardiac prostheses (LIWACAP). *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(3):241–8.
54. Altman R., Bouillon F., Rouvier J. et al. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72(1):127–9.
55. Windram J.D., Colman J.M., Wald R.M. et al. Valvular heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(4):507–18.
56. Vitale N., De Feo M., De Santo L.S. et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1637–41.
57. Bates S.M., Greer I.A. Middelorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S–736S.
58. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230–68.