

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ЧТО НОВОГО?

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова

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

В статье представлен обзор современных данных и анализ опубликованных в 2017 г. рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии относительно применения анти тромботической терапии у пациентов с клапанной болезнью сердца. Продемонстрированы результаты исследований, посвященных применению новых оральных антикоагулянтов при клапанной болезни сердца.

Ключевые слова: пороки сердца, клапанная болезнь сердца, клапанная патология, фибрилляция предсердий, митральный стеноз, митральная регургитация, аортальная регургитация, аортальный стеноз, варфарин, антагонисты витамина К, новые оральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан, абляция

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-10-15

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASE: WHAT'S NEW?

N.A. Shostak, A.A. Klimentko, D.Yu. Andriyashkina, N.A. Demidova

Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The article presents an overview of modern data and an analysis of the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery published in 2017 regarding the use of antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease. The results of studies devoted to the use of new oral anticoagulants in patients with valvular heart disease are demonstrated.

Key words: heart defects, valvular heart disease, valvular pathology, atrial fibrillation, mitral stenosis, mitral regurgitation, aortic regurgitation, aortic stenosis, warfarin, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban, ablation

Введение

В настоящее время в клиническую практику активно внедряются новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые при венозной тромбоэмболии и неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) позволили заменить варфарин в большинстве случаев. Для НОАК характерны быстрое начало действия и возможность применения в фиксированных дозировках без обычного контроля показателей коагуляции, они более эффективны, безопасны и удобны в использовании, чем антагонисты витамина К (АВК) [1]. Большинство исследований, посвященных профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, касались неклапанной патологии сердца [2]. В крупные международные исследования, сравнивающие НОАК и АВК, было включено значительное число пациентов с клапанной болезнью сердца (КБС), что позволило оценить возможность использования ривароксабана, апиксабана, дабигатрана и эдоксабана у больных с аортальным стенозом (АС), аортальной

регургитацией (АР) или митральной регургитацией (МР), осложненными ФП. Больные с умеренным и тяжелым митральным стенозом (МС), а также после протезирования клапанов сердца механическим протезом исключались из исследований в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Анализ исследований, посвященных применению новых оральных антикоагулянтов при клапанной болезни сердца

В исследовании ROCKET AF сравнивали эффективность и безопасность назначения ривароксабана и варфарина у больных с ФП с целью профилактики инсультов и других эмболических осложнений. Каждый 7-й пациент с ФП в этом исследовании имел значимое поражение клапанного аппарата. Изначально из исследования были исключены пациенты с тяжелым МС и механическими протезами клапанов. Показана равнозначная эффективность ривароксабана в сравнении с варфарином в предотвращении

инсультов и системных эмболий в группах больных с КБС и без КБС и ФП [3].

В исследовании ARISTOTLE, включавшем 4808 пациентов (из них 26,4 % больных с ФП) с умеренным или тяжелым пороком сердца, а также перенесших его хирургическое лечение, продемонстрировано, что апиксабан в суточной дозе 10 мг в сравнении с варфарином не менее эффективен относительно предотвращения инсульта, эмболических событий, а также снижения смертности и при этом вызывает меньше крупных кровотечений как у пациентов с ФП и КБС, так и с неклапанной ФП [4].

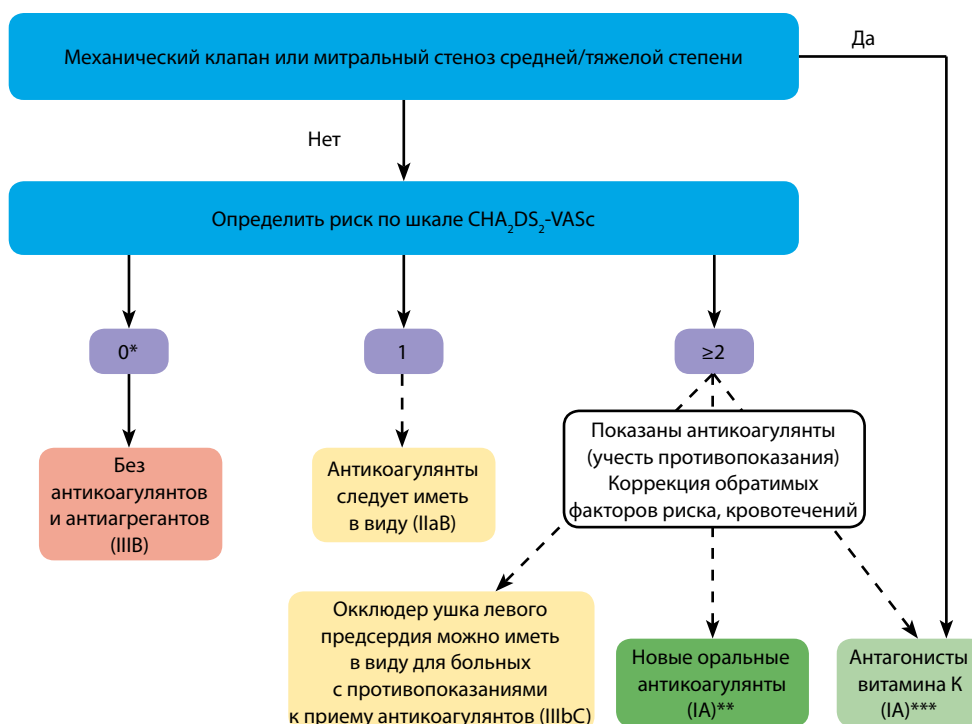
Исследование RE-LY включало 18113 больных с ФП, в том числе 3950 пациентов с пороками сердца (чаще всего – МР). В исследовании сравнивали эффективность дабигатрана при приеме в дозах 150 и 110 мг 2 раза в день и варфарина у больных с ФП. Из исследования первоначально исключали пациентов с тяжелым МС, протезированными клапанами сердца и КБС, требующей хирургического лечения. Авторы исследования показали, что пациенты с КБС имеют более высокий риск больших кровотечений, но частота инсультов и системных эмболий в этой группе не отличается от таковой у больных с неклапанной ФП. У пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг, инсульт и системные эмболии встречались реже, а в дозе 110 мг – с той же частотой, что при приеме варфарина, независимо от наличия КБС. Частота внутричерепных кровотечений и показатели смертности при применении дабигатрана как в дозе 150 мг, так

и 110 мг были ниже по сравнению с варфарином независимо от наличия КБС. Эти данные позволили авторам исследования сделать вывод о том, что наличие КБС не влияет на сравнительные характеристики дабигатрана и варфарина [5].

Таким образом, согласно современным данным, назначение НОАК можно считать альтернативой назначению АВК больным с АС, АР и МР, осложненными ФП. Применение НОАК не рекомендуется пациентам с умеренным и тяжелым МС по причине отсутствия достаточного количества данных и особенно высокого риска тромбоэмболических осложнений в данной группе больных [6]. Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных с ФП в соответствии с современными рекомендациями представлен на рисунке [7].

Антикоагулянтная терапия при митральном стенозе

Пациентам с МС и впервые возникшей или пароксизмальной формой ФП показана антикоагулянтная терапия АВК с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) на уровне от 2 до 3. При сохраненном синусовом ритме антикоагулянтная терапия должна быть назначена, когда имеются указания на перенесенные эмболические осложнения, тромбоз левого предсердия (ЛП), обнаружение спонтанного эхоконтрастирования при проведении чреспищеводной эхокардиографии или увеличения размера ЛП >50 мм и объема >60 мл/м². Пациентам с умеренным или тяжелым МС,



Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных с ФП [7]. *Включая женщин без других факторов риска. **ПаВ для женщин с 1 дополнительным фактором риска инсульта. ***IB для больных с механическим клапаном или митральным стенозом.

осложненным персистирующей формой ФП, показано назначение АВК, но не НОАК.

Пероральная антикоагулянтная терапия пациентам с ФП и факторами риска развития инсульта должна назначаться длительно или пожизненно. Возможно также проведение хирургической аблации как метода лечения ФП либо иссечение/удаление ушка ЛП. Хирургическое иссечение или внешнее клипирование ушка ЛП чаще выполняют одновременно с хирургическим вмешательством на клапане. Однако доказательств того, что это вмешательство снижает риск тромбоэмболий, нет [8].

Антитромботическая терапия пациентов после хирургической коррекции клапанной болезни сердца

Целью антитромботической терапии пациентов после хирургической коррекции пороков сердца является эффективный контроль за модифицируемыми факторами риска тромбоэмболических осложнений в сочетании с антикоагулянтной терапией [9]. Наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений отмечается в 1-й месяц после хирургического лечения КБС. Добавление аспирина к антикоагулянтной терапии уменьшает риск послеоперационных тромбоэмболий, но одновременно увеличивает риск кровотечений и потому не может быть рекомендовано рутинно [10]. Показания к антитромботической терапии после хирургического лечения КБС сердца суммированы в табл. 1 [6].

Целевые значения международного нормализованного отношения при наличии механического протеза клапана

Целевые значения МНО зависят от наличия у пациента факторов риска, а также тромбогенности протеза (табл. 2) [9]. В рекомендациях 2017 г. эксперты советуют придерживаться средних значений МНО, а не диапазона его значений, чтобы избежать экстремальных целевых показателей МНО в качестве допустимых. Высокий разброс значений МНО у больного является сильным независимым предиктором уменьшения выживаемости после замены сердечного клапана [6]. В настоящее время имеются доказательства, подтверждающие, что самоконтроль МНО снижает вариабельность МНО и развитие осложнений лечения, в том числе у пациентов с клапанным протезом сердца, но требует регулярного обучения и контроля качества определения МНО [11]. Согласно данным Н.І. Bussey и соавт., генотипирование пациентов, принимающих АВК, нецелесообразно ввиду отсутствия клинической пользы и высокой стоимости [12].

Комбинированная антитромботическая терапия

Добавление антиагрегантов к АКГ, с одной стороны, уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, но с другой — увеличивает риск больших кровотечений у пациентов после протезирования клапанов сердца

с сосудистой патологией [13]. Поэтому данную комбинацию не следует назначать всем пациентам с протезированным клапаном, но можно использовать при конкретных показаниях в соответствии с учетом анализа соотношения риск/польза. При необходимости комбинированной терапии используют более низкую дозу антиагрегантов (например, аспирин в дозе 75–100 мг/сут). Следует избегать назначения прасугрела или тикагрелора в качестве тройной терапии [8]. Во время тройной антитромбоцитарной терапии (аспирин, клопидогрел, АВК) необходимо тщательно контролировать МНО и удерживать его значения на уровне нижних границ целевого интервала.

Прерывание антикоагулянтной терапии при плановых хирургических вмешательствах

Антикоагулянтная терапия при внесердечных хирургических вмешательствах требует тщательного ведения, основанного на оценке рисков [14]. Нет необходимости отменять АКГ при малых хирургических вмешательствах (включая удаление зубов, замену хрусталика), а также при процедурах, сопровождающихся легко контролируемыми кровотечениями [6]. Большие хирургические вмешательства можно проводить при МНО <1,5. У пациентов с механическими протезами клапанов до операции должен быть прекращен пероральный прием АКГ и назначена мост-терапия с использованием гепарина, внутривенное введение которого предпочтительней подкожного [14]. Вместо гепарина возможно применение низкомолекулярных гепаринов. При введении низкомолекулярных гепаринов необходимо использовать терапевтические дозы, дважды в день, с учетом массы тела и функции почек пациента и, по возможности, контролем анти-Ха-активности с целевым значением 0,5–1,0 Ед/мл. Фондапаринукс не используется для мост-терапии у пациентов с механическим протезом. Лечение аспирином, если возможно, следует прекратить за неделю до внекардиального хирургического вмешательства. У большинства пациентов при проведении катетеризации сердца из лучевого доступа антикоагулянтная терапия может быть продолжена. У пациентов, нуждающихся в транссептальной катетеризации для клапанных вмешательств, прямой пункции левого желудочка или перикардимальном дренаже, прием пероральных АКГ следует прекратить и назначить антикоагулянтную мост-терапию [9].

Тактика ведения пациента при тромбозе протезированного клапана

Окклюзивный тромбоз клапана должен быть заподозрен у пациента с любым типом протеза и внезапно появившейся одышкой или эмболией. Диагноз может быть подтвержден с помощью ЭхоКГ, чреспищеводной ЭхоКГ, компьютерной томографии [15]. Хирургическое лечение ассоциируется с высоким

Таблица 1. Показания к антитромботической терапии после хирургического лечения клапанной болезни сердца [6]

Тип протеза клапана	Рекомендации	Класс	Уровень
Механический протез	Все пациенты должны пожизненно принимать оральные антикоагулянты, в частности АВК	I	B
	При необходимости отмены АВК в качестве «моста» необходимо использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин	I	C
	Низкие дозы (75–100 мг) аспирина необходимо назначать, если у пациента, несмотря на адекватные целевые значения МНО, возникают тромбоэмболические осложнения	IIa	C
	Низкие дозы (75–100 мг) аспирина следует назначать при наличии у пациента сопутствующего атеросклеротического заболевания	IIb	C
	Саморегулирование МНО рекомендуется при условии проведения соответствующей подготовки и контроля качества определения МНО	I	B
	Тройную антитромбоцитарную терапию (аспирин 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут и АВК) следует назначать пациентам с имплантацией коронарного стента в течение 1 мес независимо от типа используемого стента и клинического состояния пациентов (острый коронарный синдром или стабильная ишемическая болезнь сердца)	IIa	B
	Тройная антитромбоцитарная терапия (аспирин 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут и АВК) сроком до 6 мес назначается пациентам с высоким ишемическим риском, связанным с острым коронарным синдромом или другими анатомическими характеристиками либо вмешательствами, превышающим риск кровотечения	IIa	B
	Двойная терапия (АВК и клопидогрел 75 мг/сут) назначается в качестве альтернативы тройной терапии пациентам, у которых риск кровотечения превышает ишемический риск	IIa	A
	Пациентам, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство, антитромбоцитарная терапия должна быть прекращена через 12 мес	IIa	B
	При необходимости совместного назначения АВК и аспирина и/или клопидогрела значения МНО следует поддерживать на уровне нижних границ целевого интервала в течение не менее 60–75 % срока терапии	IIa	B
	Назначение новых оральных антикоагулянтов противопоказано	III	B
Биологический протез	Пожизненный прием оральных антикоагулянтов рекомендован пациентам после хирургической или транскатетерной имплантации биологического протеза в случае наличия дополнительных факторов риска эмболических осложнений	I	C
	Пациентам, перенесшим трансплантацию биологического протеза митрального или трикуспидального клапана, следует назначить АВК на 3 мес	IIa	C
	Пациентам, перенесшим пластику митрального или трикуспидального клапана, следует назначить АВК на 3 мес	IIa	C
	Пациентам, перенесшим клапаносохраняющую операцию на аортальном клапане или хирургическую имплантацию биопротеза аортального клапана следует назначить низкие дозы (75–100 мг/сут) аспирина	IIa	C
	Двойную антитромбоцитарную терапию следует назначить после транскатетерной имплантации аортального клапана сроком на 3–6 мес с последующим переходом на пожизненную монотерапию антиагрегантами при отсутствии показаний к назначению оральных антикоагулянтов в связи с другими причинами	IIa	C
	Монотерапия антиагрегантами показана пациентам после транскатетерной имплантации аортального клапана в случае высокого риска геморрагических осложнений	IIb	C
	После хирургической имплантации биологического протеза аортального клапана оральные антикоагулянты назначаются сроком на 3 мес	IIb	C

Примечание. АВК – антагонисты витамина К, МНО – международное нормализованное отношение.

риском, поскольку выполняется в экстренных условиях и является повторным инвазивным вмешательством. С другой стороны, тромболизис связан

с еще более высоким риском кровотечений, системных эмболий и рецидивирующих тромбозов, чем хирургическое лечение [16].

Таблица 2. Целевые значения МНО при наличии механического протеза клапана [9]

Тромбогенность протеза	Факторы риска, имеющиеся у пациента*	
	Нет	>1
Низкая**	2,5	3,0
Средняя***	3,0	3,5
Высокая****	3,5	4,0

*Протезирование митрального или трикуспидального клапанов; предшествующие тромбоэмболические события; фибрилляция предсердий; митральный стеноз любой степени; фракция выброса левого желудочка <35 %. **Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open Pivot, St. Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon. ***другие двустворчатые клапаны. ****Lillehei—Kaster, Omniscience, Starr—Edwards (ball-cage), Bjork—Shiley и другие клапаны с наклонным диском.

Принципы ведения пациентов с тромбозом механического клапанного протеза не изменились: при отсутствии противопоказаний к хирургическому вмешательству пациентам с окклюзивным тромбозом клапана показано неотложное репротезирование [6]. При неокклюзивном тромбозе механического клапанного протеза тактика зависит от наличия тромбоэмболических событий и размеров тромба. Хирургическое лечение показано при значительном размере (>10 мм) тромба или эмболических осложнениях на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [17]. При невозможности выполнения хирургического вмешательства показано проведение тромболитической терапии, однако оно сопряжено с риском геморрагических и тромбоэмболических осложнений.

Наиболее часто происходит тромбоз механического протеза клапана, однако возможен тромбоз и биологических протезов. Препаратами 1-й линии для ле-

чения тромбоза биологического протеза являются АВК и нефракционированный гепарин [18, 19].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- пациенты с механическим протезом клапана требуют пожизненного назначения АВК с целевыми значениями МНО, адаптированными к конкретному типу протеза и пациенту;
- низкие дозы аспирина следует добавлять к АВК только у пациентов с механическим протезом и сопутствующим атеросклерозом либо при наличии эмболических осложнений;
- в послеоперационный период риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечения повышен, что требует более тщательно наблюдения за проводимой терапией;
- коррекция антикоагулянтной терапии при внесердечных хирургических вмешательствах должна соответствовать типу операции. Малые операции не требуют прерывания лечения [6].

Заключение

Согласно рекомендациям по лечению клапанных пороков сердца, опубликованным в 2017 г. Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии, назначение НОАК можно считать альтернативой назначению АВК больным с АС, АР и МР, осложненными ФП. Назначение НОАК по-прежнему не рекомендуется больным с умеренным и тяжелым МС в связи с отсутствием достаточного количества данных и особенно высоким риском тромбоэмболических осложнений. Эффективность и безопасность применения НОАК у пациентов с механическими протезами любой локализации требуют дальнейшего изучения. Основоположающим принципом в проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с КБС остается необходимость индивидуального подхода к каждому конкретному клиническому случаю.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал 2013;4(приложение 3): 1–100.
2. Di Pasquale G., Zagnoni S., Riva L. Novel oral anticoagulants and valvular atrial fibrillation: are they always contraindicated? Intern Emerg Med 2015;10(1):21–4. DOI: 10.1007/s11739-014-1181-5.
3. Breithardt G., Baumgartner H., Berkowitz S.D. et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. Eur Heart J 2014;35(47):3377–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu305.
4. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.
5. Ezekowitz M.D., Nagarakanti R., Noack H. et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy). Circulation 2016;134(8):589–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.
6. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
7. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации 2016 г. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=888#/text>. [Fibrillation and atrial flutter

- in adults. Clinical recommendations 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=888#/text>. (In Russ.)].
8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
9. Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C., Antunes M.J. et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26(22):2463–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi426.
10. 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. PMID: 10716478.
11. Heneghan C., Ward A., Perera R. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379(9813):322–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61294-4.
12. Bussey H.I., Bussey M., Bussey-Smith K.L., Frei C.R. Evaluation of warfarin management with international normalized ratio self-testing and online remote monitoring and management plus low-dose vitamin K with genomic considerations: a pilot study. *Pharmacotherapy* 2013;33(11):1136–46. DOI: 10.1002/phar.1343.
13. Massel D.R., Little S.H. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003464. DOI: 10.1002/14651858.CD003464.pub2.
14. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31(10):517–73. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000150.
15. Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J. et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the InterAmerican Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(6):589–90. DOI: 10.1093/ehj-ci/jew025.
16. Karthikeyan G., Senguttuvan N.B., Joseph J. et al. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013;34(21):1557–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs486.
17. Laplace G., Lafitte S., Labeque J.N. et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1283–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.064.
18. Brown M.L., Park S.J., Sundt T.M., Schaff H.V. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(1):108–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.05.032.
19. Mylotte D., Andalib A., Theriault-Lauzier P. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2015;36(21):1306–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu388.