

Статья публикуется по итогам конкурса молодых ученых в рамках конгресса «Сердечная недостаточность '2011»

Воробьева Н. М.¹, Панченко Е. П.¹, Добровольский А. Б.¹,

Титаева Е. В.¹, Ермолина О. В.¹, Балахонова Т. В.¹, Кириенко А. И.²

¹ – ФГБУ «РКНПК МЗ и СР РФ», НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² – ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ и СР РФ», 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ. ВЛИЯНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ Д-ДИМЕРА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.12-008.46-036.12:616.151.5-085

АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, Д-ДИМЕР, ХСН
ANTICOAGULANTS, VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS, D-DIMER, CHF

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Хроническая СН является прокоагулянтным состоянием и самостоятельным некорректируемым ФР венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). **Цель.** Изучить влияние ХСН на содержание Д-димера, эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии у больных, перенесших эпизод ВТЭО. **Материалы и методы.** Наблюдали 97 больных с ВТЭО (67 мужчин, 30 женщин) в возрасте 18–76 лет, перенесших первый или повторный эпизод тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоемболии легочной артерии и не имевших противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Все пациенты получали нефракционированный или низкомолекулярный гепарин с последующим переходом на прием варфарина под контролем международного нормализованного отношения (целевые значения МНО 2,0–3,0). Исходно, через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев выполнили ультразвуковое ангиосканирование конечностей и измерили уровень Д-димера. **Результаты.** Наличие ХСН не увеличивало риск геморрагических осложнений, но ассоциировалось с увеличением риска рецидива ТГВ (относительный риск 3,8) и с повышением уровня Д-димера (относительный риск 3,3) в период антикоагулянтной терапии по сравнению с больными с ВТЭО без ХСН.

SUMMARY

Relevance. Chronic HF is a procoagulant condition and independent uncorrectable risk factor of venous thromboembolic events (VTE). **Objective.** Study of CHF influence on D-dimer levels, efficacy and safety of long-term anticoagulant therapy in patients who had VTE. **Materials and methods.** The study included 97 patients with VTE (67 male, 30 female) at the age of 18–76 years, who had suffered the first or repeated deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism event, who had no contraindications for anticoagulant therapy. All patients received unfractionated or low molecular weight heparin with subsequent transfer to warfarin with control of international normalized ratio (targeted INR values 2.0–3.0). US angio scan of extremities was performed and D-dimer levels were measured initially, in 1, 3, 6, 12, and 18 months. **Results.** CHF did not increase risk of hemorrhagic complications, but was not associated with increased risk of DVT recurrence (relative risk 3.8) and increased levels of D-dimer (relative risk 3.3) during anticoagulant therapy in comparison with VTE patients without CHF.

Хроническая СН является закономерным этапом развития ХССЗ и в настоящее время рассматривается как конечная стадия сердечно-сосудистого континуума. Кроме того, ХСН является прокоагулянтным состоянием и самостоятельным некорректируемым ФР венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). При этом длительно существующая компенсированная ХСН, как правило, является предрасполагающим ФР ВТЭО, т.е. состоянием, наличие которого значимо повышает риск или является фоном для развития ВТЭО. Декомпенсированная ХСН, напротив, чаще является провоцирующим ФР или непосредственной причиной эпизода ВТЭО.

В настоящее время значимость ХСН, как независимого ФР ВТЭО, считается доказанной, хотя она была установлена лишь в нескольких исследованиях [1–3]. Так, используя однофакторный анализ, в исследовании SIRIUS [1] было показано, что у амбулаторных пациентов наличие ХСН повышает риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) в 2,4 раза (95% ДИ 1,5–3,9) по сравнению с больными без ХСН. В ретроспек-

тивном исследовании типа «случай-контроль» [2] использовали логистическую регрессионную модель и продемонстрировали, что ХСН является независимым предиктором симптомных эпизодов ВТЭО с относительным риском (ОР) 2,6 (95% ДИ 1,4–4,7). Вторая модель в этом исследовании показала, что риск ВТЭО возрастает с уменьшением ФВ ЛЖ, при значениях которой менее 20% риск ВТЭО увеличивается в 38,3 раза (95% ДИ 9,6–152,5). В другом исследовании [3] Heit J.A. с соавт. при помощи однофакторного анализа выявили, что наличие ХСН ассоциируется с повышением риска ВТЭО в 2,8 раза (95% ДИ 1,9–4,2). Они также обнаружили, что ХСН независимо ассоциирована с эпизодами ВТЭО, не диагностированными при жизни и обнаруженными при проведении аутопсии, которые не были определены в качестве причины смерти (ОР 9,6; 95% ДИ 2,4–38,1). Однако ХСН не являлась ФР ВТЭО в том случае, если тромбоз был диагностирован перед смертью или оказался непосредственной причиной смерти. Результаты многофакторного анализа в исследовании HERS [4] не подтвердили, что наличие

ХСН ассоциируется с увеличением риска ВТЭО у женщин в постменопаузе, страдающих ИБС. Однако в большинстве исследований не оценивали тяжесть ХСН в соответствии с классификацией NYHA, что, возможно, и является причиной неоднозначных результатов.

Предрасположенность к тромбообразованию у больных ХСН обусловлена дисфункцией эндотелия, дилатацией полостей сердца, замедлением внутрисердечной гемодинамики, снижением насосной функции сердца, системной и локальной активацией свертывания крови, повышением вязкости крови за счет гиперфибриногенемии. Кроме того, использование диуретиков для лечения ХСН вызывает снижение объема циркулирующей крови, что приводит к повышению ее вязкости и увеличению гематокрита. В свою очередь, повышение гематокрита >45% у женщин и >50% у мужчин является независимым ФР ВТЭО [5–6]. В некоторых случаях диуретическая терапия ХСН (обычно при использовании больших доз диуретиков или при «стремительной» дегидратации) приводит к избыточной дегидратации, которая также сопровождается сгущением крови и повышает риск тромбообразования. По данным Bergmann J. F. с соавт. [5], тяжелая дегидратация (снижение массы тела более чем на 10%) является самостоятельным ФР ВТЭО.

Таким образом, наличие ХСН предрасполагает к тромбообразованию и значительно повышает риск первого эпизода ВТЭО, но при этом значимость ХСН в отношении риска рецидива ВТЭО практически не изучена.

Цель исследования – изучение влияния ХСН на содержание Д-димера, эффективности и безопасности длительной антикоагулянтной терапии у больных, перенесших эпизод ВТЭО.

Материалы и методы

В исследование включили 97 больных (67 мужчин, 30 женщин) в возрасте 18–76 лет, перенесших первый или повторный эпизод ТГВ и/или тромбоэмболии легочной артерии

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ВТЭО (n=97)

Показатель	Значение
Мужской пол, n	67 (69%)
Возраст, лет [медиана (квартили)]	54 (46; 66)
Индекс массы тела, кг/м ² [медиана (квартили)]	28,4 (25,7; 32,9)
Ожирение, n	40 (41%)
Курение в настоящее время, n	33 (34%)
Длительность симптомов ТГВ/ТЭЛА на момент госпитализации, дни [медиана (квартили)]	31 (23; 44)
Изолированный ТГВ, n	68 (70%)
Изолированная ТЭЛА, n	2 (2%)
ТГВ + ТЭЛА, n	27 (28%)
ТГВ нижних конечностей, n	88 (91%)
ТГВ верхних конечностей, n (%)	7 (7%)
Нет признаков ТГВ, n	2 (2%)
Изолированный ТГВ голени, n	11 (11%)
Двусторонний ТГВ, n	13 (13%)
Повторный эпизод ВТЭО, n	32 (33%)
Идиопатический эпизод ВТЭО, n	31 (32%)
Семейный анамнез ВТЭО, n	12 (12%)
Мутации генов фактора V Leiden и/или протромбина G20210A, n	15 (16%)
Хроническая сердечная недостаточность, n	15 (16%)

(ТЭЛА) и не имевших противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Больных с известной непереносимостью или аллергическими реакциями на антикоагулянты, с геморагическими осложнениями в анамнезе, наличием заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений, а также при невозможности адекватного контроля над терапией в исследование не включали.

Большинство пациентов (n=69) получили стандартную антикоагулянтную терапию – нефракционированный гепарин (НФГ) подкожно каждые 8 ч в суточной дозе 30–45 тыс. ЕД не менее 5 дней с последующим переходом на прием варфарина. Согласно текущим рекомендациям [7–8] нагрузочную дозу варфарина 5,0–7,5 мг назначали до окончания курса гепаринотерапии. Международное нормализованное отношение (МНО) определяли на 3-й день терапии варфарином. Далее дозу варфарина подбирали с учетом уровня МНО (контроль каждые 2–3 дня) до достижения целевых показателей (2,0–3,0). Дозу НФГ уменьшали вдвое при достижении уровня МНО 1,8–2,0 и отменяли при значениях МНО ≥2,0. После получения последовательно двух близких значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) дозу варфарина считали подобранной. Следующий контроль МНО осуществляли через 1 месяц.

У 28 больных вместо НФГ использовали лечебные дозы (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) эноксапарина не менее 30 дней, затем больных переводили на прием варфарина по стандартной схеме [7–8]. Таким образом, начиная со второго месяца терапии, все пациенты принимали варфарин под контролем МНО не реже 1 раза в месяц.

Шесть больных с массивной ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой получили тромболитическую терапию: в 5 случаях использовали стрептокиназу (болюс 250 тыс. ЕД, затем внутривенная инфузия 100 тыс. ЕД/ч в течение 72 ч) и в одном – проурокиназу (болюс 2 млн. ЕД, затем инфузия 6 млн. ЕД в течение 3 ч). У 32 пациентов были выполнены оперативные вмешательства: имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену – 21 больному, пликация нижней полой вены – трем, тромбэктомия – 5, перевязка глубокой вены – 5, удаление съемного кава-фильтра – 2 пациентам.

Характеристика больных с ВТЭО представлена в таблице 1.

Продолжительность приема варфарина определяли индивидуально для каждого пациента с учетом клинического статуса, наличия или отсутствия ФР ВТЭО и других показаний для приема антикоагулянтов. Следует заметить, что наличие ХСН (не только в сочетании с мерцательной аритмией, но и у пациентов с синусовым ритмом) рассматривали, как показание для неопределенно долгого приема варфарина. Антикоагулянтная терапия была расценена как достаточная и прекращена через 3, 6 или 12 месяцев от начала лечения у 28 человек. Еще у двух больных варфарин был отменен через 3 и 6 месяцев из-за высокого риска внутричерепного кровоизлияния, превышавшего потенциальную пользу антикоагулянтной терапии. В остальных случаях имелись показания для неопределенно долгого приема антикоагулянтов. Таким образом, длительность приема варфарина составила 3 месяца у 2 больных, 6 месяцев – у 5, 12 месяцев – у 23, неопределенно долго – у 67 человек.

Для характеристики антикоагулянтной терапии определяли следующие показатели: медиану всех измерений МНО; минимальное и максимальное значения МНО за весь период лечения; размах МНО (разницу между макси-

мальным и минимальным значениями МНО); σ значений МНО (показатель, отражающий разброс значений МНО от измерения к измерению в период лечения); частоту эпизодов повышения МНО $>4,0$; процент всех измерений МНО в период антикоагулянтной терапии, находившихся в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0–3,0), не достигших целевых значений (МНО $<2,0$) или превышавших их (МНО $>3,0$); среднюю дозу, σ и размах дозы варфарина за весь период лечения.

Длительность проспективного наблюдения за больными составила 18 месяцев. Конечными точками были рецидивы ТГВ/ТЭЛА, смерть от любых причин и геморрагические осложнения. Диагностику рецидивов ВТЭО проводили в соответствии с существующими рекомендациями [7–8]. Геморрагические осложнения разделяли на большие и малые кровотечения согласно классификации, предложенной Fihn S. D. с соавт. [9]. У больных, прекративших прием варфарина через 3, 6 или 12 месяцев, эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии оценивали в период лечения варфарином.

Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) конечностей и определение уровня Д-димера выполнили всем больным исходно, через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев от начала антикоагулянтной терапии. УЗДАС конечностей проводили методом компрессионной ультрасонографии на аппарате PHILIPS EnVisor HD (США). Содержание Д-димера определяли методом латексной агглютинации с использованием реактивов «STALiatest® D-DI» (Diagnostica Stago). Верхняя граница нормального распределения Д-димера составила 0,5 мкг/мл.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc., США). Результаты представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Использовали методы непараметрической статистики. Для межгрупповых сравнений применяли U-критерий Манна-Уитни и двусторонний точный тест Фишера. Относительный риск неблагоприятных событий оценивали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

Частота ХСН у обследованных нами больных ВТЭО составила 16%. У всех пациентов проявления ХСН были компенсированными как на момент включения в исследование, так и на протяжении 18 месяцев наблюдения. Этиология ХСН была следующей: ИБС – у 80% больных, хроническая постэмболическая легочная гипертензия (у лиц с ТЭЛА в анамнезе) – у 13%, АГ – у 7%. Распределение больных ХСН по ФК (в соответствии с классификацией NYHA) было таким: I – 13%, II – 40%, III – 40%, IV – 7%.

В зависимости от наличия или отсутствия ХСН всех пациентов распределили на 2 группы. В первую группу включили 15 больных, страдающих ХСН, во вторую – 82 пациента без ХСН. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, основным клинико-анамнестическим показателям, частоте ФР ВТЭО и исходному объему тромботического поражения глубоких вен. У пациентов с наличием ХСН была выше частота ССЗ: АГ (73% против 44%, $p=0,049$), ИБС (80% против 18%, $p < 0,001$) и мерцательной аритмии (47% против 7%, $p=0,001$). Больные ХСН были значительно старше [62 (53;

Таблица 2. Характеристика 18-месячной антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО с наличием и отсутствием ХСН (n=97)

Показатель	Наличие ХСН (n=15)	Отсутствие ХСН (n=82)
Медиана всех измерений МНО	2,25 (2,11; 2,36)	2,29 (2,03; 2,52)
Минимальное МНО	1,20 (1,05; 1,36)	1,20 (1,06; 1,39)
Максимальное МНО	3,82 (3,32; 4,36)	3,83 (3,37; 4,36)
σ значений МНО	0,76 (0,53; 0,91)	0,64 (0,52; 0,76)
Размах значений МНО	2,72 (1,99; 3,33)	2,60 (2,02; 3,21)
% измерений МНО в диапазоне 2,0–3,0	51,9 (42,1; 63,6)	53,9 (42,5; 61,9)
% измерений МНО в диапазоне $<2,0$	34,5 (23,1; 36,8)	31,7 (21,8; 45,7)
% измерений МНО в диапазоне $>3,0$	17,1 (8,0; 21,4)	14,2 (5,3; 20,5)
Частота эпизодов МНО $>4,0$, n (%)	6 (40%)	32 (39%)
Средняя доза варфарина, мг/сут	6,0 (4,6; 7,0)	6,7 (5,2; 8,1)
σ дозы варфарина, мг	1,04 (0,71; 1,50)	0,68 (0,50; 1,23)
Размах дозы варфарина, мг	4,4 (2,5; 5,6)	2,5 (1,9; 4,4)

Различия между группами статистически не значимы; Количественные показатели представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль); σ (сигма) – показатель, отражающий изменение значения признака от измерения к измерению; Размах – разница между максимальным и минимальным значениями показателя.

69) против 53 (44; 63) лет, $p=0,04$], чаще страдали онкологическими заболеваниями (20% против 4%, $p=0,03$), у них была выше частота имплантации кава-фильтра для лечения эпизода ВТЭО (47% против 17%, $p=0,018$). Кроме того, у больных ХСН была несколько больше частота повторных (53% против 29%, $p=0,08$) и идиопатических (53% против 28%, $p=0,072$) эпизодов ВТЭО, а также СД (27% против 9%, $p=0,064$), но различия между группами не достигали статистической значимости. Степень достигнутой антикоагуляции в период приема варфарина у больных с наличием и отсутствием ХСН была практически одинаковой (табл. 2).

Все больные, включенные в исследование, завершили проспективное наблюдение или достигли конечной точки. В течение 18 месяцев умерли 4 (4%) пациента. Причинами смерти были злокачественные новообразования – у 2 больных, геморрагические осложнения – у 2 человек. Среди этих пациентов ХСН имела место только у одного из них, умершего от онкологической патологии. По частоте летальных

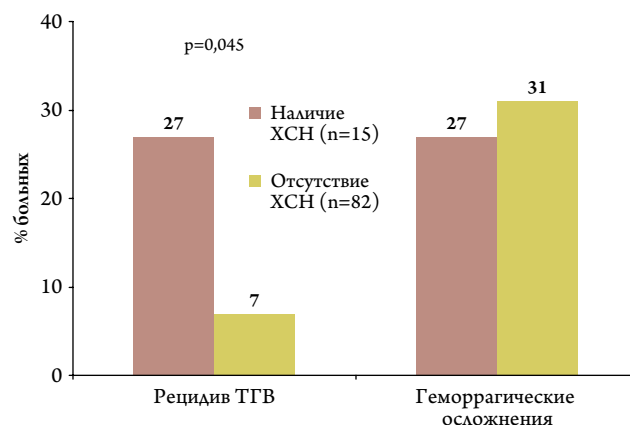


Рисунок 1. Частота рецидивов ТГВ и геморрагических осложнений в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО

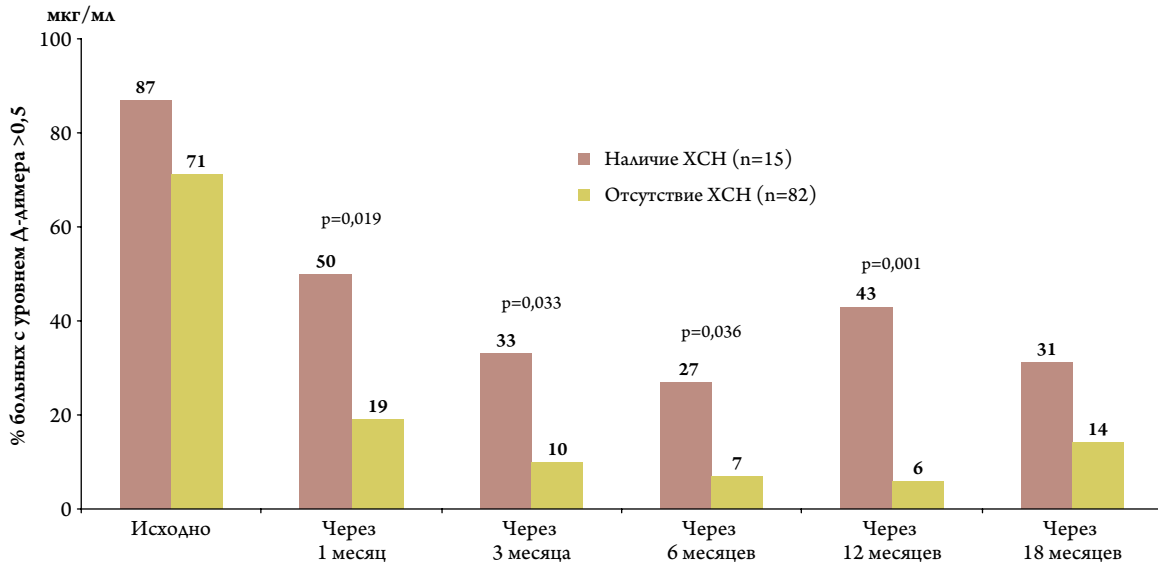


Рисунок 2. Динамика содержания Д-димера у больных ВТЭО на протяжении 18 месяцев лечения антикоагулянтами в зависимости от наличия ХСН

исходов статистически значимых различий между группами больных с наличием или отсутствием ХСН не было (7% против 4%, $p=0,495$).

Частота рецидивов ТГВ в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии у всех пациентов составила 10%. Повторных эпизодов ТЭЛА не было. У больных ХСН частота рецидивов ТГВ была значительно больше (рис. 1), а ОР рецидива ТГВ на фоне антикоагулянтной терапии был в 3,8 раза выше (95% ДИ 1,1–13,4; $p=0,039$), чем у лиц без ХСН.

Частота геморрагических осложнений в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии у всех обследованных составила 30%. У двух пациентов без ХСН геморрагические эпизоды были фатальными. В первом случае причиной смерти оказался геморрагический инсульт, во втором – обширные подкожные гематомы, вызвавшие геморрагический шок, не совместимый с жизнью. Все остальные геморрагические осложнения были расценены, как малые кровотечения. Частота геморрагий у больных с наличием или отсутствием ХСН практически не различалась (рис. 1).

Исходное содержание Д-димера было примерно одинаковым у больных с наличием и отсутствием ХСН – 1,29 (0,6; 2,06) против 1,07 (0,44; 1,98) мкг/мл ($p=0,679$). Наличие ХСН ассоциировалось с более медленным снижением Д-димера в период антикоагулянтной терапии. Так, процент больных с повышенным уровнем Д-димера на протяжении 18 месяцев антикоагулянтной терапии был значительно выше при наличии ХСН (рис. 2). Кроме того, как минимум, один эпизод повышения Д-димера $\geq 0,5$ мкг/мл в период антикоагулянтной терапии имел место у 73% больных ХСН и только у 26% – без ХСН ($p=0,001$). Относительный риск повышения уровня Д-димера в период антикоагулянтной терапии у больных ХСН был в 3,3 раза выше (95% ДИ 1,6–6,7; $p=0,002$), чем у лиц без ХСН.

Обсуждение

В нашем исследовании изучалось влияние компенсированной ХСН на содержание в крови Д-димера, эффективность и безопасность 18-месячной антикоагулянтной терапии у больных, перенесших ВТЭО. Смертность больных ХСН на протяжении 18 месяцев составила 7% или 4,7% в год и была сопоставима с таковой у пациентов без ХСН.

Ни один больной ХСН не умер от ВТЭО, кровотечения, прогрессирования ХСН или внезапной сердечной смерти. Причиной смерти единственного умершего пациента была онкологическая патология. Также у всех больных ХСН оставалась компенсированной на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на то, что почти половина (47%) пациентов имели III–IV ФК ХСН (NYHA). Тем не менее, число больных ХСН в нашем исследовании недостаточно для того, чтобы объективно оценивать прогноз у данной категории пациентов.

Несмотря на небольшое число обследованных, мы получили статистически значимые результаты, касающиеся влияния ХСН на риск рецидива ТГВ и уровень Д-димера. При том, что ХСН является доказанным ФР ВТЭО, ее влияние на риск рецидива венозных тромбозов до сих пор не ясно, поскольку специальных исследований по изучению значимости ХСН в отношении риска рецидива ВТЭО до настоящего времени не проводили. В то же время, в многочисленных ретро- и проспективных исследованиях был выполнен поиск предикторов рецидива ВТЭО среди различных клиничко-анамнестических, генетических, лабораторных и инструментальных показателей. Результаты более чем 30 таких исследований, объединивших свыше 80 тыс. пациентов, были проанализированы в недавно опубликованном систематическом обзоре [10]. В качестве независимых предикторов рецидива ВТЭО были идентифицированы мужской пол, пожилой возраст, наследственные тромбофилии, активный рак, антифосфолипидный синдром, проксимальная локализация ТГВ, идиопатический эпизод ВТЭО, кардиоваскулярные ФР (курение, ожирение, СД), а также остаточный венозный тромбоз и повышенный уровень Д-димера после прекращения антикоагулянтной терапии – но не ХСН.

Полученные результаты можно прокомментировать следующим образом. Во-первых, как мы уже упоминали, ни одно из исследований не было спланировано специально для изучения значимости ХСН, как предиктора рецидива ВТЭО. Во-вторых, в подавляющем большинстве исследований учитывали только симптомные рецидивы ВТЭО, при этом инструментальное обследование проводили лишь при подозрении на рецидив тромбоза, а не всем включен-

ным в исследование пациентам, поэтому существовала вероятность наличия недиагностированных бессимптомных рецидивов ВТЭО. Тем более, что клиническая диагностика ВТЭО у больных ХСН представляет определенные трудности из-за того, что симптомы ВТЭО (отеки нижних конечностей при ТГВ и одышка, удушье при ТЭЛА) и ХСН похожи. В-третьих, количество больных ХСН в этих исследованиях было небольшим. Так, например, в ретроспективном исследовании Spencer F. A. с соавт. [11], включавшем почти 1700 пациентов, частота ХСН составила всего 6,7%. В-четвертых, значимость других ФР рецидива ВТЭО (например, пожилого возраста, активного рака, тромбофилий, повышенного уровня Д-димера), вероятно, все же выше, чем ХСН. К тому же пожилой возраст и кардиоваскулярные ФР рецидива ВТЭО (курение, ожирение, СД) одновременно ассоциированы и с ХСН. В-пятых, прогноз при ХСН (даже при отсутствии ВТЭО) достаточно неблагоприятный, однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН может достигать 30%, поэтому длительное проспективное наблюдение за такими пациентами не всегда возможно.

В качестве примера рассмотрим результаты исследования Worcester Venous Thromboembolism – одного из немногих, в котором изучали влияние ХСН на краткосрочный прогноз больных, перенесших ВТЭО [12]. У больных ХСН была выявлена более высокая частота госпитальной (9,7% против 3,3%) и 30-дневной (15,6% против 6,4%) летальности по сравнению с пациентами без ХСН. Оказалось также, что наличие ХСН и иммобилизация являются независимыми предикторами как госпитальной [ОР 2,04 (95% ДИ 1,15–3,62) и 4,37 (95% ДИ 2,42–7,9) соответственно], так и 30-дневной летальности [ОР 1,57 (95% ДИ 1,01–2,43) и 3,05 (95% ДИ 2,01–4,62) соответственно]. Влияние ХСН на риск рецидива ВТЭО в этой работе не оценивали.

Следует также отметить, что продолжительность антикоагулянтной терапии в этих исследованиях не была стандартизована и имела разную продолжительность (минимум 3 месяца). Например, в исследовании Prandoni P. с соавт. [13], медиана длительности наблюдения в котором была 50 месяцев, продолжительность приема варфарина была 3 месяца или менее – у 33% больных, 3–6 месяцев – у 50%, 6–12 месяцев – у 12%, 1–2 года – у 4,1%, 2–3 года – лишь у 0,7% пациентов. При этом оценивали суммарную частоту рецидивов ВТЭО как в период лечения антикоагулянтами, так и после прекращения антикоагулянтной терапии. Кроме того, 9 исследований, в том числе самое крупное, в котором участвовали 71250 пациентов, были ретроспективными.

В нашей работе определены предикторы рецидива ТГВ на фоне антикоагулянтной терапии. Поскольку наличие ХСН мы рассматривали как показание для неопределенно долгого приема варфарина, то и у больных, прекративших терапию варфарином через 3, 6 или 12 месяцев, риск рецидива ТГВ оценивали только в период лечения антикоагулянтами. Заметим, что такие пациенты составили 30% от общего числа обследованных.

Результаты нашей работы свидетельствуют не только о почти 4-кратном увеличении риска рецидива ТГВ при наличии ХСН, но и позволяют рассматривать ХСН, как предиктор рецидива ТГВ в период лечения антикоагулянтами, и потому подтверждают целесообразность неопределенно долгой антикоагулянтной терапии при сочетании

ХСН и ВТЭО. Интересно, что увеличение риска рецидива ТГВ у больных ХСН не связано с проводимой антикоагулянтной терапией: ведь, как следует из таблицы 2, уровень антикоагуляции, достигнутый на фоне приема варфарина, у больных с наличием или отсутствием ХСН практически одинаковый. При этом только немногим более половины (52% у больных ХСН и 54% – без ХСН) всех значений МНО соответствовали терапевтическому диапазону (2,0–3,0), т. е. уровень антикоагуляции был невысоким, что, впрочем, было отмечено и в других исследованиях с использованием антагонистов витамина К [14].

Необходимо отметить, что вопрос о назначении антикоагулянтов больным ХСН (при отсутствии ВТЭО) до сих пор является предметом дебатов. В настоящее время прием варфарина рекомендован только больным ХСН, страдающим мерцательной аритмией. Доказательств эффективности антикоагулянтов у больных ХСН с синусовым ритмом (даже при наличии внутрисердечных тромбов) пока не получено, поэтому, в соответствии с рекомендациями [15–16], антикоагулянты считаются дополнительными препаратами для лечения ХСН, эффективность и безопасность которых исследованы, но требуют уточнения, несмотря на то, что их назначение при ХСН оправдано патогенетически. В нашем исследовании чуть более половины (53%) больных ХСН имели синусовый ритм, т. е. представляли собой ту категорию больных ХСН, которым длительный прием антикоагулянтов пока не рекомендован. Однако поскольку у них имело место сочетание ХСН и ВТЭО, а ХСН при этом представляет собой некорректируемый ФР ВТЭО, этим пациентам был рекомендован неопределенно долгий прием варфарина. Мы предполагаем, что назначение варфарина больным ВТЭО и ХСН (при синусовом ритме) может оказать положительное влияние и на течение ХСН и, возможно, несколько улучшить прогноз этих пациентов, поскольку антикоагулянтная терапия при ХСН патогенетически обоснована. В настоящее время в связи с отсутствием доказательной базы назначение варфарина больным ХСН с синусовым ритмом остается в компетенции лечащего врача и ограничивается высоким риском геморрагических осложнений при ХСН, особенно у пациентов со сниженной белковосинтетической функцией печени.

Известно, что геморрагические осложнения являются основной проблемой при использовании антикоагулянтов. Наличие ХСН повышает риск кровотечений, поскольку застой крови в печени при ХСН может приводить к изменению активности ферментов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме варфарина (CYP2C9 и VKORC1). При снижении активности этих ферментов концентрация варфарина в крови повышается, антикоагулянтный эффект усиливается, а риск кровотечений соответственно возрастает. Кроме того, снижение белковосинтетической функции печени, нередко возникающее при ХСН, приводит к снижению уровня протромбина и повышению МНО даже в отсутствие приема антикоагулянтов, что также увеличивает риск геморрагических осложнений. Как показала наша работа, наличие компенсированной ХСН не увеличивало риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО. Все имевшие место геморрагические эпизоды у больных ХСН были представлены малыми кровотечениями, частота возникновения которых составила 27% в течение 18 меся-

цев наблюдения (или 18% в год). Отсутствие у больных ХСН больших и фатальных кровотечений связано прежде всего с небольшим количеством обследованных, тщательным патронажем и компенсированной стадией ХСН. Следует отметить, что нарушение любой функции печени (в т. ч. белковосинтетической) является противопоказанием для назначения варфарина, поэтому такие пациенты в наше исследование не включались.

Д-димер – это маркер фибринообразования, представляющий собой конечный продукт деградации поперечно сшитого фибрина. Повышенный уровень Д-димера в крови свидетельствует об активно протекающих процессах тромбообразования, но не позволяет судить о локализации тромба. ХСН является прокоагулянтным состоянием и характеризуется активацией системы гемостаза, что сопровождается повышением плазменных концентраций многих компонентов: фибриногена, Д-димера, тканевого активатора плазминогена, комплекса тромбин-анти-тромбин, тромбомодулина, фактора фон Виллебранда [17]. Причем повышение содержания перечисленных показателей возможно и при отсутствии видимых тромбоэмболических осложнений.

Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь между ХСН и повышением Д-димера в отсутствие видимых ВТЭО. Так, при компенсированной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<50%) уровень Д-димера выше, чем у пациентов с сохранной ФВ [18]. По одним данным [19], Д-димер является независимым предиктором смертности больных ХСН в течение 1 года. В то же время, по данным Jug B. с соавт. [20], повышенный уровень Д-димера хотя и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (смерть или госпитализация вследствие ХСН) у больных компенсированной ХСН II–III ФК, но при этом не является независимым предиктором.

Одна из наших ранее опубликованных работ [21] также посвящена изучению диагностической значимости Д-димера при ХСН в отсутствие тромбоэмболических осложнений. Это было ретроспективное исследование, включившее 230 больных ХСН (170 мужчин, 109 женщин) в возрасте 19–93 (медиана 63) лет, большинство из которых (73%) имели компенсированную ХСН, 27% находились в состоянии декомпенсации. Содержание Д-димера у больных ХСН прямо коррелировало с ФК и тяжестью декомпенсации ХСН и обратно – с ФВ ЛЖ. При этом наиболее значимая корреляция была обнаружена между уровнем Д-димера и декомпенсацией ХСН ($r=0,412$; $p<0,001$). Уровень Д-димера при декомпенсированной ХСН оказался существенно выше, чем при компенсированной – $1,33$ ($0,65$; $3,09$) против $0,42$ ($0,21$; $0,88$) мкг/мл ($p<0,001$). При оценке диагностической значимости Д-димера, как маркера декомпенсации ХСН, установили, что его чувствительность составляет 79%, специфичность – 65%, прогностическая ценность положительного результата – 43%, отрицательного – 90%. Площадь под ROC-кривой равна $0,76$ (95% ДИ $0,69–0,82$; $p<0,001$).

Таким образом, имеются основания полагать, что даже при отсутствии тромбоэмболических осложнений наличие ХСН ассоциируется с повышенным содержанием

Д-димера, уровень которого коррелирует с тяжестью заболевания. Более того, наша работа показала, что Д-димер можно рассматривать, как маркер декомпенсации ХСН. Основным объяснением подобного феномена, на наш взгляд, является прокоагулянтное состояние, возникающее при ХСН, в патогенезе которого участвуют все компоненты классической триады Р. Вирхова: замедление кровотока, застой крови; нарушение коагуляционных свойств крови (гиперкоагуляция, ингибирование фибринолиза; дисфункция эндотелия). Декомпенсированная ХСН, в отличие от компенсированной, характеризуется выраженным застоем крови по одному или обоим кругам кровообращения, что сопровождается значительным снижением скорости кровотока и возникновением стаза крови как в полостях сердца, так и в венах нижних конечностей. Поскольку активация системы гемостаза при декомпенсированной ХСН более выражена, то и уровень Д-димера будет выше, чем при компенсированной.

Известно, что антикоагулянтная терапия способствует снижению уровня Д-димера. Считается также, что нормализация содержания в крови Д-димера под действием антикоагулянтной терапии свидетельствует об эффективности последней. По одним данным [22], нормализация уровня Д-димера происходит в течение первого месяца антикоагулянтной терапии, по другим [23] – через 3 месяца. По нашим данным [24–25], нормализация повышенного уровня Д-димера у большинства больных ВТЭО также происходит в течение первого месяца антикоагулянтной терапии. Более того, сохранение повышенного уровня Д-димера через 1 месяц лечения антикоагулянтами является независимым предиктором рецидива ТГВ в течение 18 месяцев наблюдения, а также предиктором неблагоприятного прогноза (рецидив ТГВ + смерть от любых причин) в течение года после эпизода ВТЭО [26].

Также, по нашим данным, у больных ВТЭО имеет значение любой эпизод повышения Д-димера в период лечения антикоагулянтами, поскольку он ассоциируется с возникновением рецидива ТГВ в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии, причем повышение Д-димера предшествует появлению клинических признаков заболевания. Поэтому более частое повышение уровня Д-димера на фоне антикоагулянтной терапии у больных ХСН, с одной стороны, взаимосвязано с более высокой частотой рецидива ТГВ, поскольку повышение Д-димера «предсказывает» возникновение рецидива ТГВ в дальнейшем. С другой стороны, повышение Д-димера у больных ХСН не обязательно обусловлено повышенным риском рецидива и может быть маркером гиперкоагуляции, возникающей при ХСН и в отсутствие ВТЭО. Заметим, что какой бы ни была причина повышения Д-димера у больных ХСН, это является еще одним аргументом в пользу неопределенно долгой антикоагулянтной терапии при сочетании ВТЭО и ХСН.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что наличие ХСН ухудшает исходы ВТЭО, поскольку ассоциируется с увеличением риска рецидива ТГВ и повышением уровня Д-димера в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии, но при этом не повышает риск геморрагических осложнений.

- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160 (22):3415–3420.
- Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* 2001;54 (8):810–816.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160 (6):809–815.
- Grady D, Wenger NK, Herrington D et al. Postmenopausal Hormone Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2000;132 (9):689–696.
- Bergmann JF, Mahe I. Prevention of deep venous thrombosis in medical patients. *Ann Med Interne.* 2000;151 (3):207–214.
- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998;351 (9109):1077–1080.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2010;4 (1):37.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 (6 Suppl):454S–545S.
- Fihn SD, McDommel M, matin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Groop. *Ann Intern Med.* 1993;118 (7):511–520.
- Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29 (3):298–310.
- Spencer FA, Gore JM, Lessard D. et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008;168 (4):425–430.
- Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM et al. Venous thromboembolism in heart failure: preventable deaths during and after hospitalization. *Am J Med.* 2011;124 (3):252–259.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92 (2):199–205.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365 (10):883–891.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2010;11 (1):3–62.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29 (19):2388–2442.
- Cugno M, Mari D, Meroni PL et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *Br J Haematol.* 2004;126:85–92.
- Jug B, Vene N, Salobir BG et al. Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Int Heart J.* 2009;50: 591–600.
- Marcucci R, Gori AM, Giannotti F et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost.* 2006;4 (5):1017–1022.
- Jug B, Vene N, Salobir BG et al. Prognostic impact of haemostatic derangements in chronic heart failure. *Thromb Haemost.* 2009;102 (2):185–187.
- Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и др. Значимость D-димера как маркера декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *журнал Сердечная Недостаточность.* 2011;12 (1):52–57.
- Timinski U, Rabe E. Results of the D-dimer test during the anticoagulation therapy of deep vein thrombosis. *Vasomed.* 1999; (Suppl 1) 49.
- Elias A, Bonfils S, Daoud-Elias M et al. Influence of long term oral anticoagulants upon prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complex and D-dimer levels in patients affected by proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1993;69:302–305.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. и др. Факторы, определяющие эффективность антикоагулянтной терапии у больных с венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями. *Флебология.* 2010;4 (3):13–20.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Независимые предикторы рецидива тромбоза глубоких вен (результаты проспективного 18-месячного наблюдения). *Кардиология.* 2010;50 (12):52–58.
- Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV et al. Prognostic value of D-dimer in patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9 (Suppl 2):862.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 13/12/2011