

Профилактика тромбоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий: стандарты и реальность

В.И. Целуйко, Т.В. Мотылевская, И.М. Марцovenko, Н.А. Ополонская

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Областной кардиологический диспансер, г. Сумы

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, факторы риска, варфарин

Среди осложнений фибрилляции предсердий (ФП) наиболее частыми и опасными для жизни являются тромбоэмболические осложнения и, прежде всего, мозговой инсульт. Риск развития мозгового инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА) при неревматической ФП составляет около 5 %, в некоторых подгруппах – до 8–12 %. Наиболее высокий риск отмечают в течение 1 года после развития ФП, после восстановления синусового ритма, при митральном пороке, особенно стенозе [1].

В структуре причин ишемического инсульта ФП занимает значимое место (15–20 %). ФП повышает риск развития инсульта в 4–5 раз и ассоциирована с более тяжелым течением и повторным инсультом. Причем высокий риск развития инсульта не зависит существенно от выраженности клинических проявлений заболевания и сохраняется даже при асимптомной ФП [2].

Следует отметить, что течение ишемического инсульта может быть «немой» (бессимптомным), о чем свидетельствуют данные многих исследований. Так, в The Framingham Offspring Study магниторезонансную томографию выполнили 2040 пациентам без клинических признаков инсульта. Повторное обследование через год выявило характерные для перенесенного инсульта изменения у 10,7 % обследованных пациентов, причем преимущественно «немой» инсульт ассоциирован с ФП [1].

Высокий риск тромбоэмболического инсульта при ФП стал основанием для проведения большого количества исследований по определению факторов риска этого осложнения и разработке профилактических подходов (AFASAK – Atrial Fibrillation, ASpirin, AntiKoagulation; BAATAF – Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA – Canadian Atrial Fibrillation

Anticoagulation; EAFT – European Atrial Fibrillation Trial; SPAF – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF – Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation) [5, 6].

По данным Фремингемского исследования, риск развития инсульта при ФП увеличивается с возрастом, и наиболее критическим в этом отношении является возраст после 70 лет: в возрасте 60–69 лет частота инсульта составила 2,8 %, 70–79 лет – уже 9,9 %, а старше 80 – 23,6 %. Кроме того, установлено, что большое значение имеет фон, на котором развивается ФП, – наличие структурных изменений в сердце, сопутствующей патологии – сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности [3].

Была предложена специальная шкала CHADS2 для расчета риска тромбоэмболического инсульта, где С – сердечная недостаточность, 1 балл; Н – гипертензия, 1 балл; А – возраст более 75 лет, 1 балл; D – сахарный диабет, 1 балл, S2 – инсульт, 2 балла. Количество баллов при стратификации риска коррелирует с частотой инсультов в год от 1,9 при 0 баллов до 4 при 2 баллах и 18,2 при 6. Определен критический уровень, после которого больные должны принимать профилактически антикоагулянтную терапию, – 2 балла или более [4].

Многие рандомизированные исследования (AFASAK, SPAF, LASAF, UK-TIA, EAFT, ESPS) были посвящены изучению эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК), варфарина и их комбинации у больных с мерцательной аритмией неревматического генеза. Установлено, что применение АСК способствует снижению риска развития инсульта на 22 %. Следует отметить, что были исследованы различные дозы АСК – от 50 до 1300 мг/сут. Использование больших доз

сопровождалось увеличением риска возникновения кровотечений [5, 6].

Преимуществом варфарина по сравнению с АСК было большее снижение под его влиянием риска возникновения инсульта и общей смертности у пациентов с ФП – соответственно на 62 и 26 %. Параллельно наблюдали повышение риска экстракраниальных кровотечений в год – 0,3 по сравнению с 0,1 % в группе контроля [4].

Успешные результаты исследований по применению варфарина при ФП стали поводом к изучению эффективности комбинированной терапии варфарином и АСК в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с высоким и низким риском (SPAF III, AFASAK II). Результаты этих исследований свидетельствуют, что комбинация варфарина и АСК позволяет снизить риск возникновения инсульта на 36 %, но при этом значительно возрастает риск внечерепных кровотечений [5, 6].

Результаты исследований стали основанием для разработки рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Согласно рекомендациям больные, имеющие 2 балла или более при стратификации риска по шкале CHADS2, нуждаются в постоянном приеме варфарина (в последних рекомендациях – пероральных антикоагулянтов). Дозу варфарина подбирают индивидуально под лабораторным контролем и считают оптимальной, если уровень международного нормализованного отношения (МНО) находится в диапазоне от 2 до 3 [2].

К сожалению, наличие четких рекомендаций, базирующихся на положительных результатах клинических исследований, не гарантирует их широкого внедрения в практическое здравоохранение, и огромное количество больных, которые могли бы избежать инсульта или смерти, не получают адекватной терапии.

Цель исследования – проанализировать распространенность факторов риска развития тромбоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и оценить выполнение стандартов ведения больных в рутинной врачебной практике.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 205 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в двух больницах г. Сумы (областном кардиологическом диспансере и городской кли-

Таблица 1

Стратификация риска по шкале CHADS2

CHADS2	Все пациенты	Мужчины	Женщины
Сердечная недостаточность	68 (21 %)	44 (21,85 %)	24 (20,2 %)
Гипертоническая болезнь	254 (78,3 %)	153 (74,6 %)	101 (84,8 %)
Возраст 75 и старше	23 (7 %)	11 (5,4 %)	12 (10,1 %)
Сахарный диабет	38 (11,7 %)	21 (11,7 %)	17 (14,2 %)
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	39 (12,0 %)	24 (11,7 %)	15 (12,6 %)
Сосудистые заболевания	39 (12,0 %)	24 (11,7 %)	15 (12,6 %)
Возраст 65–74 года	99 (30,6 %)	50 (24,4 %)	49 (41,2 %)

нической больнице № 5), и 119 историй болезни пациентов, участвовавших в научно-исследовательской работе, проводившейся на кафедре кардиологии и функциональной диагностики МАПО на базе городской клинической больницы № 8. Таким образом, всего проанализировано 324 истории болезни пациентов с неклапанной формой ФП: 205 (63,3 %) мужчин и 119 (36,7 %) женщин в возрасте от 36 до 83 лет. Среди обследованных у 52 (16,1 %) была пароксизмальная форма ФП, у 90 (27,7 %) – персистирующая, 182 (56,2 %) имели постоянную форму заболевания.

У всех пациентов проведена стратификация риска по шкале CHADS2, результаты которой представлены в табл. 1.

Детальный анализ отдельных факторов риска свидетельствует, что наиболее часто встречается артериальная гипертензия – у 78,3 % всех обследованных пациентов. Сердечную недостаточность отмечали у 21 % больных, сахарный диабет – у 11,7 %, перенесенный ранее инсульт – у 12 %, возраст более 65 лет – у 30,6 %.

При сопоставлении частоты отдельных факторов риска в зависимости от пола обнаружено, что у женщин частота встречаемости гипертонической болезни выше (84,8 %) по сравнению с мужчинами (74,6 %). Также среди женщин было больше больных старше 75 лет – 10,1 % по сравнению с 5,4 % у мужчин.

Больных с пароксизмальной формой ФП, если нет других показаний, например, искусственных протезов клапанов сердца, обычно не

Таблица 2

Сравнительный анализ факторов риска у больных с различными формами ФП

Показатель	Пароксизмальная форма (n=52)	Постоянная форма (n=182)	Персистирующая форма (n=90)
Средний возраст, лет	59,11±3,35	62,87±4,66	59,62±0,94
Мужчины	31 (57,4 %)	124 (68,1 %)	51 (56,7 %)
Женщины	23 (44,2 %)	58 (31,9 %)	39 (43,3 %)
Сердечная недостаточность (фракция выброса ≤ 40)	4 (7,7 %)	58 (31,9 %)	4 (4,4 %)
Гипертоническая болезнь	28 (53,8 %)	146 (80,2 %)	73 (81,1 %)
Возраст ≥ 75 лет	2 (3,7 %)	16 (8,8 %)	4 (4,45 %)
Сахарный диабет	6 (11,5 %)	23 (12,6 %)	9 (10 %)
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	8 (15,4 %)	21 (11,5 %)	13 (14,5 %)
Возраст 65–74 года	15 (28,8 %)	65 (35,7 %)	23 (25,5 %)
ИБС в анамнезе	6 (11,5 %)	15 (8,2 %)	10 (11,1 %)
Другие сосудистые заболевания в анамнезе	0	3 (1,6 %)	1 (1,11 %)
Средний балл по CHADS2	1,37	1,59	0,64
Балл по CHADS2 ≥ 2	20 (38,4 %)	86 (47,2 %)	27 (30,0 %)
Принимали варфарин	5 (9,6 %)	123 (67,5 %)	20 (22,2 %)

рассматривают как пациентов, нуждающихся в длительной профилактической антикоагулянтной терапии. Однако имеются сообщения о высоком риске развития ишемического инсульта у пациентов с этой формой ФП.

В 2010 г. L. Friberg и соавторы опубликовали результаты наблюдения за 855 больными с пароксизмальной ФП ((73±13) лет) и 1126 больными с постоянной ФП ((78±10) лет) в течение 3,6 года. В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП ишемический инсульт встречался в 2 раза чаще, чем в популяции, и частота его развития не отличалась от таковой во второй группе (21 по сравнению с 25 на 1000 пациенто-лет). Следует отметить, что по исходному состоянию больные с пароксизмальной формой ФП были моложе на 5 лет, имели менее тяжелое клиническое течение и меньший риск развития инсульта (CHADS2 SCORE 1,7 балла по сравнению с группой с постоянной формой ФП – 2,4 балла). Частота инсульта в первой группе не зависела от возраста и пола пациентов. Авторы отмечают, что при пароксизмальной форме инсульт достоверно чаще наблюдали у пациентов, не принимавших варфарин. Риск развития геморрагического инсульта (2,3 на 1000 пациенто-лет) не отличался от популяционных показателей [7].

В заключение авторы отмечают, что в связи с высоким риском возникновения ишемического инсульта у больных с пароксизмальной фор-

мой ФП необходимо увеличение использования антитромботической терапии [7].

Сравнительный анализ факторов риска у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП показал, что группы не отличались по среднему возрасту пациентов, частоте сопутствующего сахарного диабета, инсультов/ТИА/тромбоэмболий в анамнезе, а также ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе. В группе с постоянной формой ФП чаще регистрировали сердечную недостаточность со сниженной систолической функцией левого желудочка, а также больше пациентов старшей возрастной группы (табл. 2).

При подсчете среднего балла по CHADS2 было обнаружено, что больные с пароксизмальной и постоянной формой ФП были сопоставимы по риску развития тромбоэмболических событий, в группе с персистирующей формой риск был даже ниже, чем в двух предыдущих. Более детальный анализ показал, что процент пациентов с высоким риском (балл по шкале CHADS2 ≥ 2) был примерно одинаковым в группах с пароксизмальной и персистирующей формами, и, что естественно, выше в группе с постоянной формой. В то же время в группе с пароксизмальной формой ФП варфарин принимали всего 5 (9,6 %) пациентов, при необходимости приема у 20 (38,4 %) пациентов, несколько лучше ситуация в группе с персистирующей

формой: варфарин был назначен 20 (22,2 %) пациентам (все они принимали препарат) при потребности в приеме у 27 (30,0 %). В группе же с постоянной формой мы обнаружили что варфарин был назначен в 67,5 % случаев при необходимости у 47,2 % пациентов.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2010) шкала CHADS2 была пересмотрена и дополнена – CHA2DS2-VASc SCORE, с включением поражения сосудов, пола и дифференциацией риска в зависимости от возраста (табл. 3) [4].

При анализе дополнительных факторов риска, согласно CHADS2-VASc SCORE установлено, что наиболее частым дополнительным фактором риска являются заболевания сосудов, прежде всего ИБС и поражение сосудов другой локализации. К дополнительным факторам риска был отнесен женский пол и возраст 65–74 года. В нашем наблюдении сопутствующая ИБС встречалась у 32 (9,9 %) обследованных, поражение сосудов другой локализации – у 10 (3 %), возраст 65–74 года отмечен у 101 (31,2 %) больного. С учетом дополнительных факторов риска, среди анализируемых пациентов в длительной антикоагулянтной терапии нуждались 58 (17,9 %) больных.

Применение антикоагулянтов – это всегда попытка найти баланс между риском развития тромбоза и риском возникновения кровотечения. В новой редакции рекомендаций приведена шкала стратификации риска геморрагических осложнений (табл. 4) [4].

Среди обследованных пациентов наиболее частым фактором риска развития кровотечения был возраст более 65 лет – 37,5 % случаев. Хроническую почечную недостаточность или заболевания печени наблюдали у 16 % пациентов, перенесенный инсульт в анамнезе – у 12 %, алкогольную зависимость – у 12 %, артериальную гипертензию (САД выше 160 мм рт. ст.) – у 4 %, прием антитромбоцитарных препаратов, преимущественно АСК – у 4,3 %. Определить такой фактор риска, как лабильность МНО по историям болезни не представлялось возможным, так как не всем больным, принимающим варфарин, проводили лабораторный контроль, а если и проводили, то один раз.

Известно, что показанием к применению пероральных антикоагулянтов при ФП является 2 и более баллов по шкале CHADS2 SCORE. Согласно проведенному анализу, в длительной

Таблица 3
CHA2DS2-VASc SCORE

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст более 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт /ТИА /тромбоэмболии	2
Сосудистые заболевания	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Таблица 4
Шкала риска кровотечений HAS-BLED

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия (САД выше 160 мм рт. ст.)	1
Нарушения функции почек (креатинин более 200 ммоль/л) и печени – билирубин в 2 раза, ферменты – в 3 раза (по 1 баллу за орган)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение	1
Лабильное МНО (менее 60 % попадания)	1
Возраст более 65 лет	1
Прием медикаментов (АСК и др. антитромбоцитарных или противовоспалительных препаратов) и алкоголя	1 или 2
Максимум 9 баллов	

Примечание. САД – систолическое артериальное давление.

антикоагулянтной терапии нуждались 133 (41,0 %) пациента. Варфарин принимали 148 больных, что составляет 45,6 % от всех обследованных или 111,3 % от нуждающихся. Настораживают два обнаруженных факта: во-первых, среди больных, которые принимали варфарин, у 15 пациентов CHADS2 SCORE был ниже 2 баллов, то есть строгих показаний к приему препарата не было. Во-вторых, только у 51 (38,3 %) пациента, принимавшего варфарин по показаниям, и у 9 из 15 больных, которые принимали препарат при низком риске тромбоза эмболических осложнений по шкале CHADS2 SCORE, проводили лабораторное определение МНО. Но даже в этом случае определение МНО носило одноразовый характер и не являлось основой для подбора оптимальной дозы варфарина.

Согласно рекомендациям и результатам многоцентровых исследований контроль МНО является обязательным, так как доказано положительное влияние варфарина в достаточно

узком диапазоне лабораторного показателя – от 2 до 3. Если уровень МНО до 1,6 – достоверного влияния на риск ишемического инсульта не наблюдают, при МНО свыше 3,0 увеличивается риск геморрагического инсульта. Даже при использовании МНО в качестве критерия подбора оптимальной дозы далеко не всегда удается удержать этот показатель в рекомендуемых пределах. Так, в рутинной врачебной практике, по данным зарубежных авторов, прием варфарина обеспечивает уровень МНО в терапевтическом диапазоне в 37 % измерений. А колебания показателя за рекомендуемые пределы свидетельствуют о недостаточной дозе препарата в 45 %, об избыточной – в 19 % случаев [8]. В клинических исследованиях эти показатели несколько лучше: показатели МНО в диапазоне от 2 до 3 достигаются в 60–66 % измерений. Это достигается благодаря тщательному подбору дозы в начале терапии, ежемесячному контролю МНО и повторному титрованию дозы препарата в случае отклонений лабораторных показателей. Высокая вариабельность дозы варфарина у больных, колебаний МНО даже у одного пациента обусловлена наличием многочисленных факторов, влияющих на эффективность препарата как в сторону повышения, так и снижения эффекта.

Эффективность варфарина зависит от генетических факторов, наличия сопутствующей патологии, приема некоторых препаратов и особенностей питания. Факторы, ослабляющие эффект антагонистов витамина К, включают: повышенное поступление витамина К с пищей (вегетарианское питание), генетическая резистентность, связывание с сорбентами в кишечнике, хронический алкоголизм, прием антацидов, антигистаминных препаратов, барбитуратов, галоперидола, оральных контрацептивов [8].

Среди продуктов наиболее высокое содержание витамина К в зеленом чае – 712 мкг/100 г, шпинате – 415 мкг/100 г, соевом масле – 193 мкг/100 г, салате – 123/100 г, печени – 93 мкг/100 г. Достаточно много витамина К и в кофе, сливочном масле, сыре, яйцах. Все эти продукты могут снижать эффективность варфарина и влиять на МНО [8].

С другой стороны, имеются факторы, усиливающие эффект непрямых коагулянтов: недостаточное поступление витамина К с пищей, нарушение функции щитовидной железы, острая алкогольная интоксикация,

прием некоторых антибиотиков, сульфаниламидов, аллопуринола, амиодарона, АСК, клофибрата, омепразола, ранитидина, тиреоидных гормонов, симвастатина, тиклопидина, хинидина [8].

Такое большое количество факторов, которые могут влиять на эффективность варфарина, и обосновывает пристальное внимание к контролю МНО при применении этого препарата, чего, к сожалению, не наблюдали в анализируемых историях болезни. А при приеме варфарина без надлежащего лабораторного контроля всегда есть риск возникновения как тромбозных, так и геморрагических осложнений, тем более что 8 больных среди пациентов с риском менее 2 баллов по CHADS2 SCORE и 3 пациента с высоким риском принимали комбинированную терапию – варфарин и АСК.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют, что около половины пациентов с ФП с высоким риском развития тромбозного инсульта имеют абсолютные показания к применению антикоагулянтной терапии. А если при наличии абсолютных показаний к применению антикоагулянтов они не назначаются, то врач должен это обосновать (например, невозможность лабораторного контроля или наличие противопоказаний), что отсутствовало в историях болезни. С другой стороны, 11,3 % больных с низким риском по CHADS2 SCORE, не нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, был назначен варфарин. При этом адекватного лабораторного контроля не осуществлялось.

Наличие высокого риска тромбозного инсульта у больных с пароксизмальной формой ФП, по данным некоторых авторов, и высокая распространенность среди пациентов группы высокого риска (по шкале CHADS2 более 2 баллов) согласно проведенному анализу историй болезни (38,4 %), на наш взгляд, обосновывают необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии и у этих больных.

Безусловно, ограниченные возможности определения МНО при приеме варфарина в нашей стране обуславливают сложности в подборе дозы препарата, и решить эту проблему можно только при условии доступности метода или появления на рынке новых антикоагулянтов, которые доказали свою эффективность при ФП и не требуют лабораторного контроля.

Литература

1. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation // Arch Intern. Med. – 1994. – № 154. – P. 1449-1457.
2. Bath P., Albers G. Stroke. – Science Press Ltd., 2001. – P. 1-7.
3. Brian F.G., Yan Yan, Milligan P.E. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) // Amer. Heart J. – 2006. – Vol. 151 (3). – P. 713-719.
4. Camm A.J., Kirchhof P., Gregory Y.H. et al. ACC/AHA/ESC 2010 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.
5. Cleland J.G.F., Findlay I., Jafri S. et al. Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): A Randomized Trial Comparing Antithrombotic Strategies for Patients With Heart Failure // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 148(1). – P. 157-164.
6. Fang V.C., Singer D.E., Chang Y. et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1687-1691.
7. Friberg L., Hammar N., Rosengvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: Report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 967-975.
8. Waldo A.L. An Alternative to Oral Anticoagulation With Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at Risk for Stroke – Commentary on the SPORTIF V Trial // Disclosures.www.medscape.com/viewarticle/466276.

Поступила 09.11. 2010 г.

Prevention of thromboembolic stroke in atrial fibrillation: standards and reality

V.I. Tseluyko, T.V. Motylevskaja, I.M. Martsovenko, N.A. Opolonskaja

We analyzed 324 case reports of patients with different forms of atrial fibrillation: permanent, persistent and paroxysmal. We evaluated prevalence of risk factors of development of thromboembolic complications and adequacy of use of anticoagulation of indirect effect (warfarin) in these patients. It was established that the risk of development of thromboembolic complications in patients with permanent and paroxysmal atrial fibrillation is similar. We revealed incorrect points of view of physicians about usage of warfarin in atrial fibrillation and necessity of laboratory control. At one side, warfarin wasn't used in patients with high risk of development of thromboembolic complications, on the other side, it was used in patients with absence of obligatory indications, without proper selection of dosage and laboratory control.