

УДК 616.12-008.313+616.122-005.6-037+615.224

Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами

О.С. Сычѳв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, сладж, тромб, антикоагулянты

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма сердца в клинической практике. Обнаружение признаков тромбообразования, таких как выраженный феномен спонтанного контрастирования (ФСК) и/или тромб в ушке левого предсердия (УЛП), имеет большое клиническое значение, поскольку увеличивает риск возникновения тромбоэмболических осложнений и смерти у больных с ФП [1].

Цель исследования – оценить клинические и/или эхокардиографические предикторы выявления тромба и феномена спонтанного контрастирования 4+ (сладжа) в ушке левого предсердия, а также оценить влияние предшествующей и последующей антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии на их обнаружение и прогрессирование у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

В проспективном обсервационном исследовании приняли участие 182 пациента с ФП неклапанного происхождения. Средний возраст больных составил (59,0±9,9) года, средняя длительность анамнеза ФП – (3,9±4,7) года, средняя длительность эпизода аритмии у пациентов с персистирующей ФП (162 (89 %)) составила (3,2±3,8) мес, а среди больных с постоянной ФП (20 (11 %)) – (79,2±36,0) мес. Больных с впервые

выявленной ФП было 70 (38,5 %), а пациентов с эпизодом неизвестной давности – 34 (18,7 %). Средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 2,2±1,4. Женщин было 48 (26,4 %), пациентов в возрасте ≥ 65 лет – 62 (34,1 %), а в возрасте ≥ 75 лет – 11 (6 %). Больных с артериальной гипертензией было 140 (76,9 %), а с офисным систолическим артериальным давлением (АД) ≥ 160 мм рт. ст. – 17 (9,3 %). Сахарный диабет отмечен у 39 (21,4 %) больных. Средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила (52,5±11,0) %, а ФВ ЛЖ < 40 % обнаружена у 28 (15,4 %). Пациентов с постинфарктным кардиосклерозом было 13 (7,1 %), и в то же время с нарушением сегментарной сократимости (зонами гипо- и/или акинеза) ЛЖ неизвестной давности – (61 (34,1 %)). Средняя скорость изгнания из ушка левого предсердия (ССУЛП) составила (34,4±15,4) см/с, больных со сниженной ССУЛП было 79 (43,7 %). Средний класс аритмии по шкале EHRA составил 2,6±0,8, среднее значение международного нормализованного отношения (МНО) – 1,6±0,6. Всем больным выполнили клиническое исследование, офисное измерение АД, биохимическое исследование крови, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную и чреспищеводную (ЧПЭХО) эхокардиографию (на ультразвуковых аппаратах Toshiba applio XG и Phillips HD 11 XE с использованием мультиплановых чреспищеводных дат-

Бородай Артем Александрович, к. мед. н., наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

чиков 5 МГц и 2–7 МГц по общепринятой методике с одновременным мониторингом ЭКГ). Во время исследования выполняли двухмерное сканирование УЛП с регистрацией в двух взаимно перпендикулярных плоскостях: поперечной и продольной. Оценивали среднюю скорость изгнания УЛП, степень ФСК и наличие тромбов в УЛП. Для измерения скорости опорожнения УЛП использовали импульсно-волновую доплерографию с размещением контрольного объема в устье УЛП, как среднее значение измерений скоростей в последовательных кардиоциклах на кривой спектра. Тромбом считали умеренно или гиперэхогенное образование различной плотности, формы, размеров и подвижности, которое определялось в полости УЛП больше чем в одной проекции на протяжении всего кардиоцикла. ФСК по степени разделяли на: отсутствует или 0, небольшой (1+), небольшой-умеренный (2+), умеренный (3+) и выраженный (4+, сладж). Признаки небольшого, умеренного и выраженного ФСК детально описаны в других исследованиях [16]. Показатели трансоракальной эхокардиографии получены из апикальной и парастернальной позиций с помощью режима 2D согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [8]: индекс объема и диаметр левого предсердия, индекс конечно-диастолического (ИКДО) и конечно-систолического (ИКСО) объема ЛЖ, индекс объема ЛЖ би-план и ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ по методу площадь – длина, толщина межжелудочковой перегородки и нижней стенки ЛЖ в диастолу. Индексы объемов были рассчитаны путем деления объемов полостей на площадь поверхности тела (ППТ). Для оценки наполнения ЛЖ использовали импульсную доплерографию в апикальной 4-камерной позиции для получения ранней скорости наполнения ЛЖ (волна E) и тканевую доплерографию для оценки скорости ранней диастолической волны (Em) на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана. С помощью тканевой доплерографии оценивали систолическую волну (Sm) на тех же сегментах митрального клапана для дополнительного исследования систолической функции ЛЖ [12].

Данные представлены в качестве среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Различия между группами больных с признаками тромбообразования и без них анализировали с помощью χ^2 для дискретных переменных.

Для определения связи между набором независимых переменных и признаками тромбообразования выполнено нелинейное оценивание с помощью пошаговой логит-регрессии. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитывали для оценки дисперсии отношения риска [7]. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Значения $P < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение

По данным ЧПЭХО тромб в УЛП обнаружен у 20 (11 %) пациентов, а ФСК 4+ – у 24 (13,2 %). Больные с признаками тромбообразования характеризовались достоверно более низкой ССУЛП (табл. 1). Пациенты с обнаруженным тромбом в УЛП отличались от остальных достоверно более высокой суммой баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Согласно эхокардиографическим данным у больных с тромбом обнаруживали более выраженную дилатацию ЛЖ, ЛП, наблюдали снижение систолической и нарушение диастолической (на уровне тенденции) функций ЛЖ.

Пациенты с тромбом в УЛП не отличались от контрольной группы по возрасту, самостоятельно оцененным пациентом классу по EHRA и ФК по NYHA, уровнями КК. Пациенты с выявленным сладжем в УЛП также отличались достоверно более высокой суммой баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Кроме того, данные больные были достоверно более старшего возраста и, на уровне тенденции, имели более длительную историю ФП. Эти пациенты имели в среднем достоверно более низкий уровень КК, а также более низкую систолическую функцию ЛЖ, признаки диастолической функции ЛЖ: сниженную раннюю диастолическую скорость на латеральном сегменте кольца митрального клапана, повышенное давление наполнения ЛЖ и систолическое давление в легочной артерии. В то же время, объемные показатели левого предсердия и желудочка, ТМЖП и масса миокарда ЛЖ не отличались от таковых в группе без тромбообразования.

При унивариантном анализе наибольший риск обнаружения тромба был среди больных с ФВ ЛЖ < 40 %, $E_m < 8$ см/с, участками гипо- и/или акинеза ЛЖ, увеличенным объемом ЛП и

Таблица 1

Основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели у больных без признаков тромбообразования, с тромбом и сладжем в УЛП ($M \pm SD$)

Показатель	Без тромба в УЛП (n=162)	Тромб в УЛП (n=20)	P	Сладж в УЛП (n=24)	P
Баллы по CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,0±1,3 (n=162)	3,1±1,4 (n=20)	0,002	3,5±1,5 (n=24)	<0,0001
Возраст, годы	59,6±9,9 (n=162)	61,4±9,4 (n=20)	0,5	63,7±9,1 (n=24)	0,03
Анамнез аритмии, годы	3,6±4,6 (n=154)	5,8±6,3 (n=18)	0,07	5,7±4,2 (n=21)	0,05
Длительность АКТ, годы	3,7±10,0 (n=162)	2,9±6,5 (n=20)	0,7	6,0±14,7 (n=24)	0,2
МНО	1,6±0,6 (n=140)	1,6±0,5 (n=14)	0,8	1,5±0,6 (n=20)	0,7
Частота сокращений сердца, в 1 мин	105,9±19,2 (n=120)	104,5±19,7 (n=20)	0,8	104,2±20,5 (n=21)	1,00
Класс по EHRA	2,6±0,8 (n=162)	2,6±0,9 (n=20)	0,6	2,6±0,9 (n=24)	0,7
ФК по NYHA	1,9±0,7 (n=137)	2,2±0,7 (n=17)	0,1	2,2±0,7 (n=24)	0,08
ППТ, м ²	30,7±5,1 (n=162)	29,6±4,6 (n=20)	0,5	30,2±5,8 (n=24)	0,7
КК, мл/мин	93,4±29,6 (n=159)	81,8±22,9 (n=20)	0,1	77,3±29,5 (n=24)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,3 (n=152)	5,3±1,0 (n=20)	0,1	5,9±1,7 (n=24)	0,9
Холестерин, ммоль/л	5,1±1,0 (n=154)	4,9±0,9 (n=20)	0,4	4,9±1,4 (n=24)	0,4
САД, мм рт. ст.	131,9±17,8 (n=162)	131,0±18,3 (n=20)	0,6	135,9± 22,6 (n=24)	0,2
ДАД, мм рт. ст.	83,3±13,2 (n=162)	81,7±13,8 (n=18)	0,7	85,6±18,5 (n=24)	0,3
ИКДО, мл/м ²	54,6±17,3 (n=162)	62,4±27,5 (n=20)	0,03	52,4±15 (n=24)	0,9
ИКСО, мл/м ²	26,3±15,1 (n=162)	38,5±25,6 (n=20)	0,0001	29,1±13,5 (n=24)	0,3
ФВ ЛЖ, %	52,7±10,8 (n=162)	46,5±12,9 (n=20)	0,009	48,7±11,6 (n=24)	0,04
Em, см/с	12,2±3,5 (n=162)	10,7±3,6 (n=20)	0,05	10,7±2,8 (n=22)	0,03
Sm, см/с	7,3±2,0 (n=162)	6,2±2,5 (n=20)	0,02	6,2±1,6 (n=21)	0,003
E/Em	9,3±4,1 (n=162)	10,0±4,1 (n=20)	0,5	11,2±5,0 (n=22)	0,01
СДЛА, мм рт. ст.	37,7±11,9 (n=134)	40,5±8,1 (n=15)	0,4	45,7±10,2 (n=22)	0,003
Индекс ЛП, мл/м ²	39,7±8,2 (n=162)	44,2±6,4 (n=20)	0,01	41,8±5,6 (n=22)	0,2
Диаметр ЛП, см	4,8±0,5 (n=162)	4,9±0,3 (n=20)	0,3	4,9±0,5 (n=22)	0,1
ТМЖП, см	1,4±0,2 (n=162)	1,4±0,2 (n=20)	1,0	1,5±0,3 (n=24)	0,2
ИММ ЛЖ, г/м ²	105,7±26,4 (n=162)	114,1±28,9 (n=20)	0,1	112,0±33,5 (n=24)	0,1
ССУЛП, см/с	35,4±15,2 (n=162)	19,7±6,8 (n=12)	<0,0001	17,3±4,1 (n=24)	<0,0001

Примечание. АКТ – антикоагулянтная терапия; КК – клиренс креатинина; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛП – левое предсердие; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

СДЛА ≥ 40 мм рт. ст. (табл. 2). Больные с ФСК 4+ чаще обнаруживались среди пациентов с $Em < 8$ см/с, признаками повышения давления наполнения ЛЖ ($E/Em \geq 10$), СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., а также сниженным КК < 90 мл/мин. Среди перечисленных в таблице предикторов как выявления тромба, так и сладжа в УЛП наибольшую достоверность имели сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 и низкая ССУЛП < 30 см/с.

На основании полученных результатов с помощью логистической регрессии проведено пошаговое мультивариантное нелинейное оценивание для построения математической модели, которая бы включала клинические и эхокардиографические параметры для оценки независимых предикторов признаков тромбообразования в УЛП. ССУЛП не анализировали в рамках

данной модели, поскольку нас интересовали предикторы до проведения ЧПЭХО. В рамках выбранной модели независимыми предикторами как обнаружения тромба, так и сладжа в УЛП были количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и $Sm < 7$ см/с, а для прогнозирования тромба еще одним независимым предиктором была $Em < 8$ см/с (табл. 3).

Влияние антикоагулянтной или анти-тромбоцитарной терапии на выявление признаков тромбообразования у больных с неклапанной ФП. Предшествующую терапию антагонистами витамина К (АВК) или новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) (ривароксабан или дабигатран) получало в сумме 51,4 % пациентов, в то же время 48,6 % больных либо не получали никаких препаратов либо принима-

Таблица 2

Отношение шансов, 95 % доверительный интервал, а также частота обнаружения тромба и ФСК 4+ у больных с неклапанной ФП

Показатель	Тромб в УЛП			ФСК 4+		
	ОШ (95 % ДИ)	абс. (%)	P	ОШ (95 % ДИ)	абс. (%)	P
Повторный эпизод ФП	2 (0,95–3,0)	15 (14 %)	0,2	5,2 (4–6,5)	21 (18,9 %)	0,005
Давность эпизода ФП неизвестна	1,5 (0,5–2,6)	5 (14,7 %)	0,4	1,5 (0,6–2,5)	6 (17,7 %)	0,4
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	3,2 (2,2–4,1)	12 (18,8 %)	0,01	4,5 (3,7–5,4)	16 (25 %)	0,0005
Класс по EHRA ≥ 2 баллов	1,4 (0,4–2,4)	13 (12,8 %)	0,5	1,8 (0,9–2,7)	14 (14,4 %)	0,3
Женский пол	1,2 (0,2–2,2)	6 (12,5 %)	0,7	2,2 (1,4–3,1)	10 (20,8 %)	0,07
Возраст ≥ 65 лет	1 (0,1–2,0)	7 (11,3 %)	0,9	2,1 (1,3–3,0)	12 (19,4 %)	0,08
САД > 160 мм рт. ст.	1,1 (–0,4–2,6)	2 (11,8 %)	0,9	2,2 (1,1–3,3)	4 (23,5 %)	0,2
Сахарный диабет	0,4 (–1,1–1,9)	2 (5,1 %)	0,2	1,6 (0,7–2,5)	7 (17,9 %)	0,3
ППТ ≥ 35 см ²	0,6 (–0,9–2,1)	2 (7,1 %)	0,5	1,5 (0,5–2,5)	5 (17,9 %)	0,4
ССУЛП < 30 см/с	9,1 (7,8–10,3)	17 (21,5 %)	<0,0001	19,1 (17,6–20,6)	22 (27,9 %)	<0,0001
КК < 90 мл/мин	1,4 (0,4–2,3)	12 (13,3 %)	0,5	4 (3–5)	19 (21,4 %)	0,005
ФВ ЛЖ < 40 %	4,7 (3,8–5,6)	8 (28,7 %)	0,001	2,7 (1,8–3,6)	7 (25,0 %)	0,05
Sm < 7 см/с	6,8 (6,2–7,4)	17 (18,9 %)	0,0007	5,8 (4,6–6,9)	19 (21,1 %)	0,0007
Em < 8 см/с	5,9 (4,9–6,9)	6 (35,3 %)	0,001	3,2 (2,2–4,2)	5 (29,4 %)	0,04
E/Em ≥ 10	1,4 (0,6–2,4)	9 (13,4 %)	0,4	2,8 (1,9–3,6)	14 (20,9 %)	0,02
СДЛА ≥ 40 мм рт. ст.	3,2 (2,1–4,3)	10 (16,7 %)	0,04	3,9 (2,9–4,9)	14 (23,7 %)	0,005
Индекс ЛП ≥ 40 мл/м ²	3,6 (2,5–4,6)	15 (16,9 %)	0,01	1,6 (0,7–2,4)	14 (15,9 %)	0,3
Акинез/гипокинез стенок	4,3 (3,3–5,2)	13 (21,3 %)	0,002	2,1 (1,3–3,0)	12 (19,7 %)	0,08

Таблица 3

Модели логистической мультивариантной регрессии для оценки независимых предикторов тромбообразования у больных с неклапанной ФП

Показатель	Тромб в УЛП		Сладж в УЛП	
	ОШ (95 % ДИ)	P	ОШ (95 % ДИ)	P
Баллы по CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,6 (1,1–2,5)	0,02	2,4 (1,5–3,8)	0,0002
КК < 90 мл/мин	0,6 (0,2–2,0)	0,4	2,1 (0,6–6,8)	0,2
Индекс ЛП ≥ 40 мл/м ²	2,7 (0,8–8,7)	0,1	1,0 (0,4–7,2)	0,9
Em < 8 см/с	4,2 (1,0–7,7)	0,04	1,8 (0,4–7,2)	0,4
Sm < 7 см/с	6 (1,4–23)	0,01	4,4 (1,2–15,6)	0,02
E/Em ≥ 10	0,3 (0,09–1,1)	0,07	0,6 (0,2–2,5)	0,5

ли ацетилсалициловую кислоту (АСК) (рис. 1). Средняя длительность приема варфарина составила (7,6±13,5) мес, а НОАК – (3,1±6,3) мес. Несмотря на длительность терапии варфарином, среднее значение МНО среди пациентов перед ЧПЭХО в целом было неудовлетворительным и составило 1,86±0,60. А доля пациентов, которые находились в терапевтическом диапазоне МНО 2–3, составила лишь 20,4 % на момент проведения ЧПЭХО.

На рис. 2 продемонстрирована частота обнаружения тромба и/или сладжа в УЛП среди больных, которые принимали различные препараты. Частота обнаружения данных признаков тромбообразования не отличалась среди различных групп пациентов. Так, среди 89 пациентов, которые принимали АСК или не при-

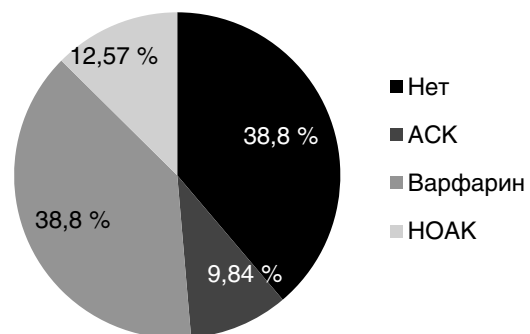


Рис. 1. Терапия антикоагулянтами или антитромбоцитарными препаратами у обследованных больных.

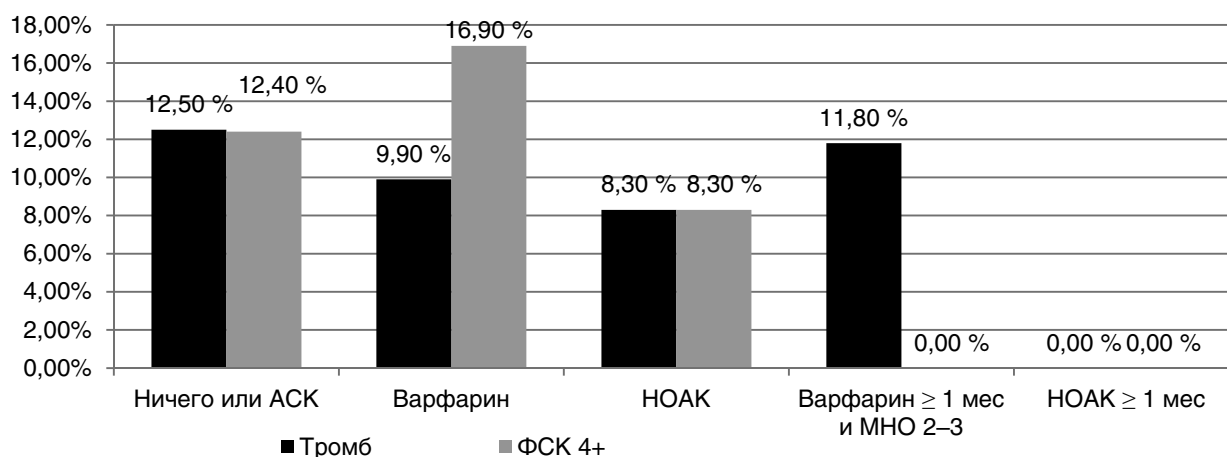


Рис. 2. Обнаружение тромбов и ФСК 4+ в группах с АКТ и без АКТ.

нимали никаких препаратов, тромбы обнаружены в 12 (13,5 %) случаях, а ФСК 4+ – в 11 (12,4 %); среди пациентов, принимавших варфарин ($n=71$), тромб в УЛП обнаружен у 7 (9,85 %), а сладж в УЛП – у 12 (16,9 %); среди 24 пациентов, принимавших НОАК, как тромб, так и ФСК 4+ обнаружены в 2 (8,3 %) случаях. Применение АВК в течение 1 месяца и более с удержанием МНО 2–3 достоверно снизило выявление ФСК 4+ в УЛП ($P=0,03$), но не снизило частоту выявления тромба ($P=0,3$). Следует отметить, что у пациентов с тромбом или сладжем в УЛП длительность приема НОАК составила всего 3 дня. У больных, которые предварительно принимали НОАК ≥ 1 мес, признаков тромбообразования не обнаружено, однако различия недостоверны из-за малочисленной группы пациентов.

Такое высокое обнаружение признаков тромбообразования у больных, которые принимали варфарин, в частности, связано прежде всего с двумя факторами: во-первых, это позднее обращение за медицинской помощью в целом и позднее назначение антикоагулянтной терапии, а во-вторых, неадекватный лабораторный контроль МНО.

Анализ Каплана – Мейера показал, что при сравнении больных, принимавших перед ЧПЭХО при наблюдении 343,3 сут для сладжа и 364,6 сут для тромба АСК/ничего или же варфарин, различия между выявлением признаков тромбообразования, к сожалению, оказались недостоверны (рис. 3).

Прогрессирование тромбов и сладжа при повторном исследовании. В рамках дан-

ного исследования проанализирована прогрессия сладжа и тромба в УЛП на фоне лечения АКТ (табл. 4). При наблюдении за сладжем ЧПЭХО проводилось в среднем через 50 дней, при этом 9 принимали варфарин, среднее МНО – 2,4, а 6 принимали НОАК. При повторном исследовании сладж выявляли у 7 пациентов: 4 больных, принимавших АВК, и 3 – НОАК. Таким образом, в целом выявление сладжа уменьшилось на 60,0 %. Исходно ССУЛП у пациентов со сладжем была ($17,0 \pm 4,5$) см/с. При повторном ЧПЭХО средняя скорость изгнания из УЛП в группе с исчезновением сладжа достоверно ($P=0,007$) увеличилась и равнялась ($25,0 \pm 6,4$) см/с и у пациентов с оставшимся сладжем практически не изменилась и составила ($16,5 \pm 1,2$) см/с. Это указывает на важный вклад сопутствующей терапии в восстановление функции ЛП, анализ которой не был целью данного исследования. В то же время, у больных без сладжа ФСК не исчез, а во всех случаях составил 3+, то есть был умеренный.

При наблюдении за 19 больными с тромбами, 9 из которых принимали варфарин, а 10 – НОАК, при повторном наблюдении, в среднем через 56,3 сут, тромбы обнаруживались в 5 случаях: у 3 пациентов, принимавших варфарин, и 2 – НОАК. Таким образом, в целом выявление тромбов снизилось на 73,7 %. При повторном ЧПЭХО различия показателя ССУЛП у пациентов с остаточными тромбами и без них были недостоверны ($P=0,4$).

Возможность прогнозирования признаков тромбообразования с помощью клинических показателей обсуждается в современной лите-

Таблица 4

Прогрессирование признаков тромбообразования в последовательных чреспищеводных исследованиях на фоне антикоагулянтной терапии

Препарат	Тромб (исход)	Тромб (повтор)	Δ %	Сладж (исход)	Сладж (повтор)	Δ %
Варфарин	9	3	-66,7 %	9	4	-55,6 %
НОАК	10	2	-80 %	6	3	-50 %

ратуре. В исследовании S. Puwanant и соавторов у 1058 пациентов показано, что выявление тромбов в УЛП увеличивалось по мере увеличения суммы баллов по шкале CHADS₂: баллы 0 – 0 %, 1 – 2 %, 2 – 5 %, 3 – 9 %, и 4–6 – 11 % (P<0,01). При этом в рамках мультивариантной модели достоверными независимыми предикторами тромбов были сердечная недостаточность и ФВ ЛЖ < 35 % [13]. В исследовании F. Zorro и соавторов у 430 пациентов перед изоляцией легочных вен при мультивариантном анализе независимыми предикторами выявления тромба в УЛП были объем ЛП (ОШ 1,02; 95 % ДИ 1,01–1,03; P=0,001) и сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,2; P=0,001) [18]. С другой стороны, H. Yarmohammadi и соавторы при анализе подгруппы из 541 больного ACUTE study отметил, что при использовании шкалы CHADS₂ у 14 (10 %) больных с суммой баллов 0 обнаружены тромбы в УЛП, и поэтому данная шкала является недостаточно надежной для оценки риска тромбов в ЛП перед кардиоверсией [17]. R. Doukky и соавторы при

исследовании 527 пациентов на основании нескольких моделей мультивариантного анализа продемонстрировали, что показатели диастолической функции Em, E/Em, индекс объема ЛП являлись независимыми от CHADS₂ предикторами обнаружения тромбов [4]. В небольшом исследовании функции УЛП у больных с митральным стенозом M. Saouli и соавторы показали, что поздняя систолическая скорость тканевого доплера на митральном клапане имела тесную отрицательную связь с ФСК и независимо ассоциировалась с тромбозомболическими событиями в анамнезе в рамках мультивариантного анализа [3]. Таким образом, можно подытожить, что при клиническом исследовании шкала CHA₂DS₂-VASc может использоваться для оценки риска обнаружения выраженных признаков тромбообразования в УЛП. В то же время, у части пациентов с кажущимся низким риском тромбозомболических событий, I-II ФК по NYHA трансторакальная эхокардиография может значительно улучшить выделение группы лиц с высоким риском, при обнаружении пациентов с Sm < 7 см/с, Em < 8 см/с и ФВ ЛЖ < 40 %.

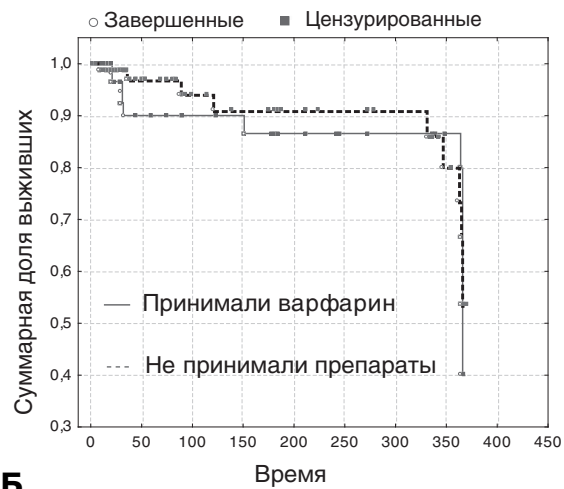
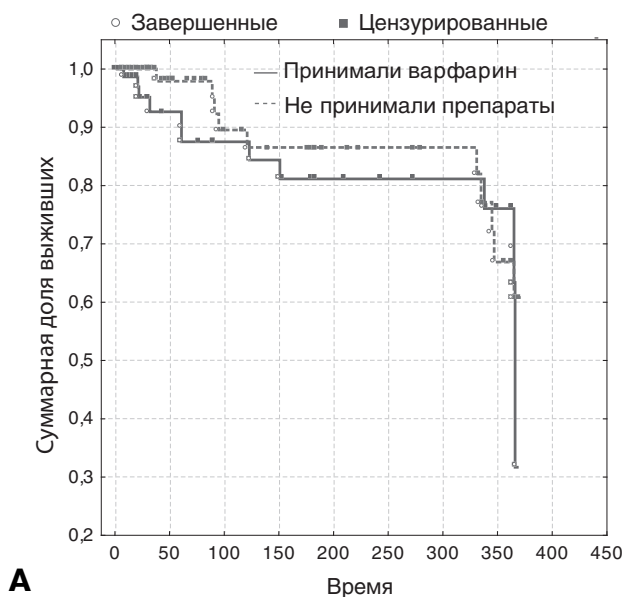


Рис. 3. Выявление сладжа (А) и тромба (Б) в УЛП у больных, принимавших варфарин, и пациентов, не принимавших препараты/принимавших АСК (P=0,3).

Также данные нашего исследования продемонстрировали, что у пациентов, которые принимают варфарин даже на протяжении долгого времени, выявление сладжа и /или тромба в УЛП не отличается от пациентов, которые принимают АСК или ничего не принимают. Подобные результаты получены ранее в исследовании А. Maltagliati и соавторов, в котором выявление признаков тромбообразования не зависело от предшествующей антикоагулянтной терапии. Так, выявление тромбов в группе традиционной подготовки варфарином на протяжении 3–4 нед (n=586) с МНО ≥ 2 составило 6,6 %. В группе с краткосрочной подготовкой нефракционированным гепарином и/или в сочетании с варфарином ≤ 4 дней (n=142) – 5,6 %, в группе с неэффективной подготовкой варфарином, с МНО < 2 , в течение 3 или 4 нед (n=51) – 2 %, а в группе эффективной терапии варфарином, с МНО ≥ 2 , но по разным причинам с подготовкой менее 3 нед (n=78) – 9 %, выявление же ФСК 4+ составило соответственно 9,7; 13,4; 9,8 и 7,7 % [9]. Однако в уже упомянутом исследовании F. Zorro и соавторов, при удержании МНО в среднем $2,6 \pm 0,6$ на протяжении 4 нед перед ЧПЭХО среди 430 пациентов тромбы в УЛП обнаружены в 2,3 % случаев, что достоверно ($P=0,012$) отличалось от данных А. Maltagliati и соавторов. В то же время, выраженный ФСК в исследовании F. Zorro и соавторов обнаруживался так же часто, как и у А. Maltagliati, то есть 9,8 % [9, 18]. Трудно сказать, что привело к такой частоте выявления тромбов в группе с МНО ≥ 2 в исследовании А. Maltagliati, но одинаковое обнаружение признаков тромбообразования в нашем исследовании в группах без антикоагулянтов и варфарина, на наш взгляд, обусловлено невозможностью проведения эффективного лабораторного контроля МНО. По данным метаанализа, посвященного качеству контроля антагонистов витамина К и оценке конечных точек у больных с ФП, Е. Mearns и соавторы продемонстрировали, что в целом у 61 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 53–59 %), 25 % (95 % ДИ 23–27 %) и 14 % (95 % ДИ 13–15 %) лиц МНО находилось в пределах, ниже или за пределами терапевтического окна [11]. По данным обсервационного исследования D. Caldeira и соавторов, из 377 пациентов, принимавших варфарин, за период наблюдения в среднем 471 день (примерно 17 измерений МНО в год каждым пациентом) 44,3 % имели значения терапевтического

окна < 60 %. Причем среди больных с ФП в данном исследовании 23,4 % имели МНО $< 2,0$, а 17,3 % – более 3. Средний процент пребывания во времени с высоким тромбоэмболическим риском (МНО $< 1,5$) составил 5,3 %, с очень высоким риском кровотечений (МНО $> 4,5$) – 1,7 % [2]. На основании исследований [2, 5, 6, 9–11, 14, 15] можно сделать вывод, что при адекватной АКТ риск острого инсульта после кардиоверсии у больных с ФСК различной степени выраженности является низким.

Выводы

Шкала CHA₂DS₂-VASc и показатели тканевой доплерографии позволяют прогнозировать наличие тромба или сладжа в ушке левого предсердия. Вследствие невозможности адекватного контроля эффективности варфарина применение традиционного подхода подготовки к кардиоверсии часто является неэффективным, а подготовку к восстановлению синусового ритма предпочтительнее проводить с предварительным чреспищеводным исследованием на фоне антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – К., 2011 – 159 с.
2. Caldeira D., Cruz I., Morgado G. et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study // BMC Research Notes. – 2014. – Vol. 7. – P. 891.
3. Cayli M., Acartürk E., Demir M., Kanadaşi M. Systolic tissue velocity is a useful echocardiographic parameter in assessment of left atrial appendage function in patients with mitral stenosis // Echocardiography. – 2007. – Vol. 24 (8). – P. 816–822.
4. Doukky R., Garcia-Sayan E., Gage H. et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // Cardiovascular. Ultrasound. – 2014. – Vol. 12. – P. 10.
5. Fonseca N., Caetano F., Santos J. et al. Transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation // Rev. Port. Cardiol. – 2004. – Vol. 23 (3). – P. 365–375.
6. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D. et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. ACUTE Trial // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344 (19). – P. 1411–1420.
7. Kutner M., Nachtsheim C., Neter J. Applied Linear Regression Models. – 4th ed. 2004.
8. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al., Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
9. Maltagliati A., Galli C.A., Tamborini G. et al. Usefulness of transoesophageal echocardiography before cardioversion in patients

with atrial fibrillation and different anticoagulant regimens // Heart. – 2006. – Vol. 92 (7). – P. 933–938.

10. Manning W.J., Silverman D.I., Keighley C.S. et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study // JACC. – 1995. – Vol. 25. – P. 1354–1361.

11. Mearns E., White C., Kohn C. et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression // Thromb. J. – 2014. – Vol. 12. – P. 14.

12. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.

13. Puwanant S., Varr B.C., Shrestha K. et al. Role of the CHADS₂ Score in the Evaluation of Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transesophageal Echocardiography Before Pulmonary Vein Isolation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54 (22). – P. 2032–2039.

14. Roijer A., Eskilsson J., Olsson B. Transoesophageal echocar-

diography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21 (10). – P. 837–847.

15. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Longaker R.A. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation // Amer. Heart J. – 1995. – Vol. 129 (6). – P. 1204–1215.

16. Vincelj J., Sokol I., Jaksic O. Prevalence and clinical significance of left atrial spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography // Echocardiography. – 2002. – Vol. 19. – P. 319–324.

17. Yarmohammadi H., Varr B.C., Puwanant S. et al. Role of CHADS₂ score in evaluation of thromboembolic risk and mortality in patients with atrial fibrillation undergoing direct current cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy) // Amer. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110 (2). – P. 222–226.

18. Zoppo F., Brandolino G., Berton A. et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation // J. Interv. Cardiac. Electrophysiology. – 2012. – Vol. 35, Issue 2. – P. 151.

Поступила 16.02.2015 г.

Предиктори виникнення тромбу та сладжу у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь, зв'язок з попередньою антикоагулянтною терапією

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити клінічні та ехокардіографічні предиктори виявлення тромбу і феномену спонтанного контрастування (ФСК) 4+ (сладжу) у вушку лівого передсердя (ВЛП) у хворих з фібриляцією передсердь (ФП), а також оцінити вплив попередньої і наступної антикоагулянтної або антитромбоцитарної терапії на їх виявлення і прогресування у хворих з неклапанною ФП.

Матеріал і методи. У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 182 послідовних пацієнти з ФП неклапанною походження. ФСК 4+ виявлено у 13,2 % випадків, тромб у ВЛП – в 11 % випадків.

Результати. За результатами мультиваріантного аналізу сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, Sm < 7 см/с і Em < 8 см/с були незалежними предикторами ознак тромбоутворення у хворих з ФП. Перед проведенням черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕХО) 48,6 % хворих не приймали жодних антикоагулянтів або ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Частота виявлення тромбів і ФСК 4+ у хворих, які не приймали нічого або АСК, становила відповідно 13,5 і 12,4 %, а в групі варфарину – відповідно 9,85 і 16,9 % і достовірно не відрізнялася між групами. При повторній ЧСЕХО виявлення тромбів зменшилося на 73,7 %, а ФСК 4+ – на 53,3 %.

Висновки. Шкала CHA₂DS₂-VASc і показники тканинної доплерографії Sm < 7 см/с і Em < 8 см/с дозволяють прогнозувати наявність тромбу або сладжу у ВЛП. Унаслідок неможливості адекватного контролю ефективності варфарину застосування традиційного підходу підготовки до кардіоверсії є часто неефективним, тому перед виконанням кардіоверсії бажано проводити ЧСЕХО на тлі антикоагулянтів.

Ключові слова: фібриляція передсердь, сладж, тромб, антикоагулянти.

Predictors of thrombus and sludge formation in patients with non-valvular atrial fibrillation, relation to anticoagulant pretreatment

O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate clinical and echocardiographic predictors of left atrial appendage sludge and/or thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation and to assess impact of prior and following anticoagulation on their prevalence and progression.

Material and methods. In prospective observational study we examined 182 patients with non-valvular atrial fibrillation. Atrial thrombi were detected in 11 % cases and left atrial appendage sludge – in 13.2 % cases.

Results. Multivariate regression analysis showed that CHA₂DS₂-VASc score, Sm < 7 cm/s and Em < 8 cm/s, were independently associated with thrombi formation markers. Before inclusion in the study 48.6 % patients did not use antithrombotic therapy at all. In the group without anticoagulants atrial thrombi and sludge were detected in 13.5 % and 12.4 % patients respectively, the rate of detection atrial thrombi and sludge in the group of warfarin were 16.9 % and 9.85 % respectively. Under anticoagulation TEE detection of atrial thrombi was decreased by 73.7 % and sludge – by 53.3 %.

Conclusions. CHA₂DS₂-VASc score and echocardiographic parameters Sm < 7 cm/s and Em < 8 cm/s may be used for prognosis of atrial thrombi and sludge in patients with non-valvular atrial fibrillation. Due to inability to control international normalized ratio in therapeutic range conventional anticoagulation before cardioversion is often ineffective, and TEE with short-term warfarin pretreatment or novel oral anticoagulants is preferred before cardioversion.

Key words: atrial fibrillation, sludge, thrombi, anticoagulation.