

УДК 616.125.2+616-005.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ СИНУСОВОГО РИТМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. В. Мазур*, доктор медицинских наук,
А. В. Ковсар,
Е. А. Савинкова,
Ю. А. Орлов, кандидат медицинских наук,
Е. С. Мазур, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

РЕЗЮМЕ При чреспищеводном эхокардиографическом исследовании тромб в ушке левого предсердия был выявлен у 37 (15,0%) из 246 больных фибрилляцией предсердий, подготовленных к восстановлению синусового ритма. Адекватную антикоагулянтную терапию получали 184 (74,8%) пациента, и на ее фоне тромбоз был выявлен в 9,2% случаев. При использовании варфарина терапия была адекватной в 66,5% случаев, при использовании новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – в 93,4% ($p < 0,001$). На фоне адекватного лечения предсердный тромбоз был выявлен у 11,5% получавших варфарин и у 5,6% получавших НОАК ($p > 0,05$). Медиана «выживаемости» выявленного при первом исследовании тромба равна 2 месяцам при лечении варфарином и 1 месяцу при лечении НОАК ($p < 0,05$).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чреспищеводная эхокардиография, тромбоз ушка левого предсердия, варфарин, новые оральные антикоагулянты.

* Ответственный за переписку (corresponding author): mazur-tver@mail.ru.

Клиническое значение фибрилляции предсердий (ФП) связано, главным образом, с высоким риском предсердного тромбообразования и тромбозомболических осложнений, в частности инсультов. Кардиоверсия является самостоятельным фактором риска инсульта, поскольку восстановление систолической функции предсердий может привести к «изгнанию» тромба из ушка левого предсердия (УЛП) и попаданию его в системный кровоток. Поэтому при продолжительности пароксизма более 48 часов восстановление синусового ритма допустимо только после эффективной ан-

тикоагулянтной терапии (АКТ), продолжающейся не менее 3 недель [4].

На протяжении многих лет единственной группой оральных препаратов, используемых для профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с ФП, были антагонисты витамина К, в первую очередь варфарин. Будучи доступным и эффективным препаратом, варфарин обладает существенным недостатком – непредсказуемостью антикоагулянтного действия, что требует подбора дозы и регулярного контроля свертываемости крови. Это, с одной стороны, делает

V. V. Mazur, A. V. Kovsar, E. A. Savinkova, Yu. A. Orlov, E. S. Mazur

THE EFFICACY OF ANTICOAGULANT PREPARATION OF PATIENTS WITH ATRIUM FIBRILLATION TO SINUS RHYTHM RESTORATION IN CLINICAL PRACTICE

ABSTRACT 246 patients with atrium fibrillation which were prepared to sinus rhythm restoration were examined by peresophageal echocardiography; the atrial auricle thrombus was revealed in 37 patients (15%). Adequate anticoagulant therapy was conducted in 184 patients (74,8%); on this therapy background the thrombosis was detected in 9,2% cases. The treatment was proved to be adequate in 66% cases in warfarin administration and in 93,4% cases – in new oral anticoagulants administration ($p < 0,001$). On the background of adequate therapy atrial thrombosis was revealed in 11,5% patients which got warfarin and in 5,6% patients which got new oral anticoagulants ($p < 0,05$). “Living” median of the thrombus which was detected in the first examination was amounting to 2 months in the therapy by warfarin and to 1 month in the therapy by new oral anticoagulants ($p < 0,05$).

Key words: atrial fibrillation, peresophageal echocardiography, left atrial auricle thrombosis, warfarin, new oral anticoagulants.

варфаринотерапию достаточно трудоемкой и не всегда возможной, а с другой – создает предпосылки для неадекватного лечения из-за выхода значений международного нормализованного отношения (МНО) за границы терапевтического диапазона.

С 2012 г. для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП разрешено использовать новые оральные антикоагулянты (НОАК) – дабигатран (прадакса), ривароксабан (ксарелто) и апиксабан (эликвис). В ряде многоцентровых исследований было показано, что НОАК не уступают варфарину или превосходят его по эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений [1, 2, 5]. Однако сравнительная эффективность использования варфарина и НОАК в реальной клинической практике остается недостаточно изученной.

Цель настоящей работы – сравнить эффективность варфарина и НОАК в профилактике предсердного тромбообразования у пациентов с ФП, подготовленных к восстановлению синусового ритма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для настоящего исследования послужил регистр больных ФП, которым перед восстановлением синусового ритма проводилась чреспищеводная эхокардиография. Регистр ведется с 2011 г., на момент анализа содержит данные о 423 пациентах, включая их демографическую характеристику, характеристику аритмии, информацию о сопутствующей патологии, результаты чреспищеводного исследования и оценку АКТ.

АКТ считалась неадекватной, если 1) при лечении варфарином МНО было ниже 2,0 хотя бы в одном исследовании в течение 3 недель до планируемой кардиоверсии, 2) при лечении НОАК имело место нарушение дозировки или кратности их приема.

Из 423 включенных в регистр пациентов было выбрано 246, у которых первая чреспищеводная эхокардиография проводилась после трехнедельной АКТ варфарином или НОАК. Эта выборка использовалась для изучения частоты выявления тромбов в УЛП при лечении разными антикоагулянтами.

Вторую выборку составили 44 пациента, которым проводились повторные чреспищеводные исследования в связи с тем, что при первом исследовании у них был выявлен тромб в УЛП. Эта выборка использовалась для изучения «выжива-

емости» тромбов на фоне лечения варфарином и НОАК.

При обработке исходных данных применялся частотный анализ с оценкой статистической значимости различий по критерию χ^2 . Выборочные доли представлены вместе с их 95%-ным доверительным интервалом. Для сравнения количественных признаков использовался t-критерий Стьюдента для независимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных преобладали мужчины, половина пациентов была моложе 60 лет, у каждого третьего пациента ФП была выявлена впервые (табл. 1). Клапанная ФП встречалась редко, а идиопатическая – весьма часто, почти в каждом четвертом случае. Две трети пациентов имели сопутствующую артериальную гипертензию, одна треть – хроническую сердечную недостаточность. Ишемическая болезнь сердца (в частности, перенесенный инфаркт миокарда) встречалась довольно редко, что можно связать с преобладанием лиц молодого и среднего возраста среди обследованных (табл. 1). Редко встречался и перенесенный в прошлом инсульт, однако нужно заметить, что 27,6% больных с инсультом были моложе 60 лет.

Тромб в УЛП был выявлен у 37 пациентов (15%), но следует учитывать, что более четверти обследованных получали неадекватную АКТ. На фоне адекватной АКТ тромбоз ушка имел место значительно реже – в 9,2% случаев.

Варфарин получали 170 пациентов (69,1%), дабигатран (прадакса) – 50 (20,3%), ривароксабан (ксарелто) – 26 (10,6%). Таким образом, варфарин остается наиболее часто назначаемым оральным антикоагулянтом.

Между больными, получавшими варфарин и НОАК, не было выявлено статистически значимых клиничко-демографических различий, но тромбы в УЛП при лечении варфарином выявлялись в 2,8 раза чаще, чем при лечении НОАК (табл. 2). Следует отметить, что терапия НОАК в подавляющем большинстве случаев была адекватной, в то время как адекватную варфаринотерапию получали лишь две трети пациентов. Между тем адекватность АКТ оказывает весьма выраженное влияние на частоту предсердного тромбообразования. У больных, получавших адекватную АКТ, тромбоз УЛП был выявлен в 9,2 (5,1–13,4) % случаев, а при неадекватном лечении – в 32,3 (20,6–43,9) % случаев, то есть в 3,5 раза чаще ($p < 0,001$).

Таблица 1. Характеристика больных фибрилляцией предсердий (n = 246)

Характеристика	Значение
Пол, абс. (%): мужчины женщины	144 (58,5) 102 (41,5)
Средний возраст, Me (25%; 75%), лет	59 (52; 64)
Впервые выявленная ФП, абс. (%)	76 (30,9)
Клапанная ФП, абс. (%)	14 (6,0)
Идиопатическая ФП, абс. (%)	58 (23,6)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	165 (67,1)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%), в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	26 (10,6) 17 (6,9)
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	35 (14,2)
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	24 (9,8)
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	82 (33,3)
Тромб в УЛП, абс. (%)	37 (15,0)
Адекватная АКТ, абс. (%)	184 (74,8)
Тромб в УЛП при адекватной АКТ, абс. (%)	17 (9,2)

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных фибрилляцией предсердий, получавших варфарин и новые оральные антикоагулянты

Характеристика	Больные, получавшие	
	варфарин (n = 170)	НОАК (n = 76)
Мужчины, %	60,6 (53,2–67,9)	53,9 (42,7–65,2)
Возраст, лет	57,4 (55,9–58,9)	59,5 (57,5–61,5)
Впервые выявленная ФП, %	31,2 (24,2–38,1)	30,3 (19,9–40,6)
Идиопатическая ФП, %	23,5 (17,2–29,9)	23,7 (14,1–33,2)
Артериальная гипертензия, %	64,7 (57,5–71,9)	72,4 (62,3–82,4)
Ишемическая болезнь сердца, %	11,2 (6,4–15,9)	9,2 (2,7–15,7)
Сахарный диабет, %	15,9 (10,4–21,4)	10,5 (3,6–17,4)
Инсульт в анамнезе, %	8,2 (4,1–12,4)	13,2 (5,6–20,8)
Сердечная недостаточность, %	34,7 (27,5–41,9)	30,3 (19,9–40,6)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	2,0 (1,7–2,3)	2,3 (1,9–2,7)
Тромбоз УЛП, %	18,8 (12,9–24,7)	6,6 (2,8–14,5)*
Адекватная АКТ, %	66,5 (59,4–73,6)	93,4 (85,5–97,2)**
Тромбоз при адекватной АКТ, %	11,5 (5,6–17,4)	5,6 (2,2–13,6)

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического значения или выборочной доли и 95%-ного доверительного интервала. Статистическая значимость различий между группами: * – p < 0,02, ** – p < 0,001.

В случае адекватной АКТ статистически значимые различия в частоте выявления тромба на фоне варфаринотерапии и терапии НОАК исчезают, однако нельзя не отметить, что при использовании НОАК тромбоз УЛП отмечается в 2 раза реже, чем при использовании варфарина. Можно полагать, что увеличение числа наблюдений по-

зволит доказать большую эффективность НОАК в профилактике предсердного тромбоза у больных ФП.

Следует отметить, что полученные в настоящей работе данные о частоте выявления тромба в УЛП у больных, получающих адекватную АКТ, хорошо согласуются с результатами исследова-

ния K. Seidl и соавт. [3], в котором участвовало 719 пациентов с персистирующей формой ФП. Всем больным, прошедшим полный курс антикоагулянтной подготовки с достижением и поддержанием терапевтических значений МНО в течение не менее трех недель, выполнялась чреспищеводная эхокардиография. Тромбы в УЛП были выявлены у 55 пациентов, то есть в 7,6% случаев. В нашем исследовании тромбы у больных, получавших адекватную варфаринотерапию, встречались несколько чаще – в 11,5% случаев, но эти различия не имеют статистической значимости.

Повторно были обследованы 44 пациента с выявленным при чреспищеводной эхокардиографии тромбом в УЛП, причем при повторном исследовании тромб сохранялся у 21 пациента (47,7%). При третьем исследовании, проведенном у 6 пациентов, тромб сохранился у двоих, при четвертом и пятом – у одного. Повторные исследования проводились приблизительно с месячным интервалом (от 3 до 5 недель), что позволило построить кривые Каплана – Мейера, отражающие «выживаемость» тромбов на фоне лечения варфарином и НОАК (рис.).

Как следует из представленных на рисунке данных, через месяц лечения варфарином тромб сохраняется у 52,4% пациентов, а при лечении НОАК – у 40%. Через 2 месяца лечения различия «выживаемости» тромбов исчезают, однако через 4 месяца терапии НОАК «выживаемость»

тромбов падает до нуля, а при лечении варфарином зарегистрирован случай выживания тромба на протяжении 5 месяцев. Таким образом, медиана «выживаемости» тромбов при лечении НОАК равна 1 месяцу, а при лечении варфарином – 2 месяцам.

ВЫВОДЫ

1. Для подготовки больных фибрилляцией предсердий к восстановлению синусового ритма варфарин используется в 2 раза чаще, чем новые оральные антикоагулянты (дабигатран и ривароксабан).
2. При использовании варфарина для подготовки больных фибрилляцией предсердий к кардиоверсии тромбоз ушка левого предсердия при чреспищеводной эхокардиографии выявляется в 2,8 раза чаще, чем при использовании новых оральные антикоагулянтов.
3. Неадекватная антикоагулянтная подготовка к восстановлению синусового ритма при использовании варфарина (МНО ниже 2,0 хотя бы в одном исследовании в течение 3 недель до планируемой кардиоверсии) отмечается в 5 раз чаще, чем при использовании новых оральные антикоагулянтов (нарушение дозировки или пропуски в приеме препарата).
4. В случае адекватной антикоагулянтной подготовки к кардиоверсии тромбоз ушка левого

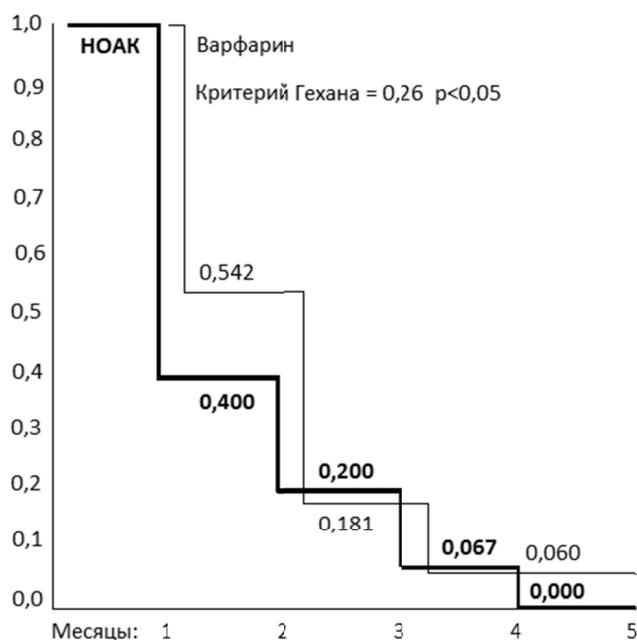


Рис. Кривые Каплана – Мейера, отражающие «выживаемость» тромбов в ушке левого предсердия при лечении варфарином и новыми оральными антикоагулянтами

предсердия при использовании варфарина отмечается в 2 раза чаще, чем при использовании новых оральных антикоагулянтов, однако эти различия не достигают уровня статистической значимости.

5. Растворение в течение месяца тромба, выявленного в ушке левого предсердия, при использовании варфарина отмечается в 1,4 раза реже, чем при использовании новых оральных антикоагулянтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
2. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger [et al.], for the ARISTOTLE Committees and Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 981–992.
3. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel [et al.], for the ROCKET-AF Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891.
4. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation // S. J. Connolly [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2268–2276.
5. Embolic events in patients with atrial fibrillation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion / K. Seidl [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1436–1442.