

НЕКЛАПАННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ПОВТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ

Г. Гендлин, доктор медицинских наук, профессор,
А. Мелехов, кандидат медицинских наук,
Е. Алексеева,
Г. Сторожаков, академик РАН, профессор
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: avmelekhov@gmail.com

Для определения прогностических факторов повторного острого нарушения мозгового кровообращения авторами ретроспективно сравниваются группы пациентов с фибрилляцией предсердий без инсульта, перенесших 1 инсульт и повторные инсульты. Рассматриваются особенности ведения таких больных в реальной практике.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, повторный инсульт, факторы риска, профилактика, антикоагулянты.

Фибрилляция предсердий (ФП) повышает риск развития инсульта и его рецидива. Именно поэтому одной из главных задач ведения больных с ФП является оценка риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с помощью специальной шкалы CHA₂DS₂VASc с целью его снижения [1].

У больных, перенесших инсульт, риск повторного ОНМК оценивается в 2 балла; это диктует обязательное профилактическое применение антикоагулянтов [1]. В то же время популяция пациентов, перенесших инсульт, неоднородна с точки зрения риска повторного ОНМК, что определяет необходимость поиска более точных прогностических факторов для этой категории больных. Кроме того, известно о недостаточном профилактическом применении антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП [2–4]. Для пациентов высокого риска, к которым относятся перенесшие ОНМК, эта проблема особенно актуальна.

Нами с целью выявления прогностических факторов и отличий в ведении пациентов с неклапанной формой ФП и

повторными инсультами проанализированы 1153 истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в 3 отделениях (терапевтическом, кардиологическом, неврологическом) крупного современного стационара Москвы, а также амбулаторные карты 307 пациентов с ФП, наблюдающихся в 3 поликлиниках.

Показатели у больных с повторными инсультами (основная группа; n=124) сравнивали с таковыми у пациентов с 1 инсультом в анамнезе (n=352) и без ОНМК (n=984). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 , методы непараметрической статистики: для сравнения 2 независимых величин – метод Манна–Уитни (P_{mw}), для множественных сравнений – метод Краскела–Уоллиса (P_{kw}). Данные представлены в виде абсолютных чисел и процентов, а также медианы и интерквартильного размаха. К сожалению, некоторые параметры изучены не на всей популяции больных; в этих случаях указано число пациентов.

В терапевтическом отделении стационара выявлены 46 пациентов, перенесших 1 инсульт (15,0% всех больных отделения), в кардиологическом отделении – 56 (11,2%) пациентов, в неврологическом – 219 (63,5%). С повторными инсультами в отделении терапии оказались 4 (1,3%) больных, в кардиологическом – 4 (0,8%), в неврологическом – 107 (31%). В поликлиническом звене выявлены 29 (9,45%) пациентов, перенесших 1 инсульт, и всего 9 (2,93%) больных с повторными ОНМК в анамнезе (рис. 1).

В этих группах были детально изучены основные факторы риска кардиоэмболического инсульта при ФП, входящие в шкалу CHA₂DS₂VASc: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и (или) систолическая дисфункция левого желудочка сердца, артериальная гипертензия (АГ), возраст 75 лет и старше, сахарный диабет (СД), перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия, заболевание сосудов (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте), женский пол и возраст 64–75 лет.

В группе пациентов без инсульта (n=984) сумма баллов по шкале CHA₂DS₂VASc составила 4,1, в группе перенесших 1 инсульт (n=352) – 6,5, с повторными инсультами (n=124) – 6,6 ($P_{kw} < 0,0001$). В возрасте 75 лет и старше среднее значение суммы баллов по шкале CHA₂DS₂VASc у больных без инсульта

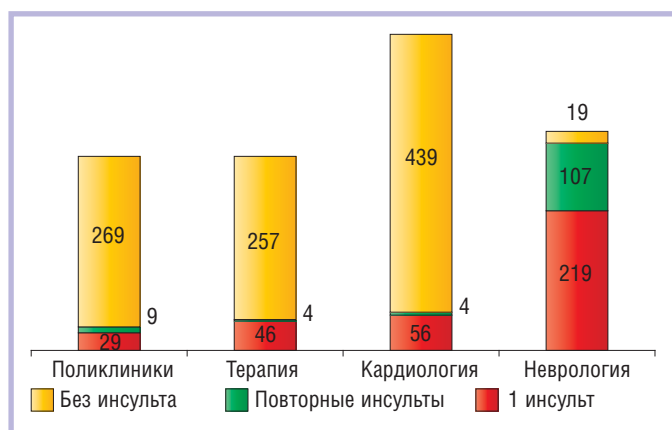


Рис. 1. Распределение больных с учетом профиля отделений. Здесь и на рис. 2, 3 в столбцах указано число пациентов

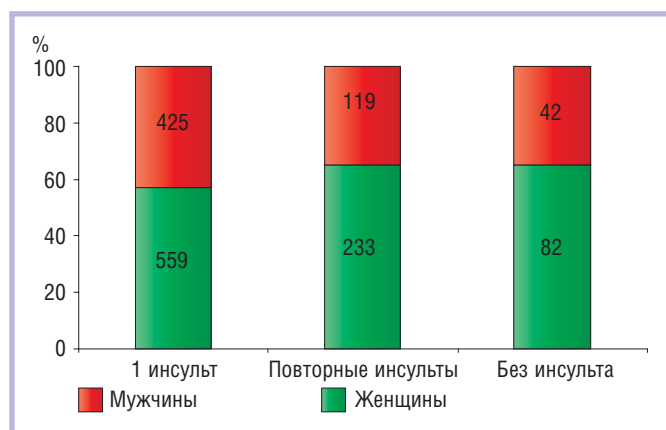


Рис. 2. Данные о половой принадлежности стационарных и амбулаторных больных в изучаемых группах ($P_{\chi^2} < 0,009$)

та (n=394) составило 5,1, а у перенесших 1 инсульт (n=185) и с повторными инсультами в анамнезе (n=73) она была одинаковой – 7,3 ($P_{\text{кв}} < 0,0001$).

Среди пациентов, перенесших 1 инсульт, и с повторными эпизодами ОНМК мужчины составили 33,8%, среди больных без инсульта – 43,2% (рис. 2). Таким образом, женский пол относится при ФП к факторам риска развития инсульта (как это и представлено в шкале CHA₂DS₂VASc), но не повторного инсульта.

По-видимому, возраст также не был определяющим фактором риска повторного инсульта. Средний возраст больных с ФП без ОНМК составил 72,0 (63,0–80,0) года, перенесших 1 инсульт – 74,0 (66,0–80,0) года, с повторными инсультами – 75,0 (70,0–80,0) года ($P_{\text{кв}} = 0,013$). Разница в возрасте в группах пациентов с 1 и повторными инсультами статистически незначима ($P_{\text{мв}} = 0,11$). Иначе говоря, больные в возрасте 75 лет и старше в группе без инсульта составили 41,8%, среди перенесших 1 инсульт – 48,4%, среди пациентов с повторными инсультами – 54,1% ($P_{\chi^2} < 0,0001$; P_{χ^2} между двумя последними группами – 0,26).

АГ была выявлена более чем у 90% обследованных (91,2% – в группе без ОНМК, 94,8% – среди больных с 1 перенесенным инсультом и 94,1% – с повторными инсультами; $P_{\chi^2} = 0,62$). Различия в частоте встречаемости в группах СД были недостоверными (21,8–27,4%).

При исследовании распространенности «заболевания сосудов» как фактора риска развития инсульта, учитываемого шкалой CHA₂DS₂VASc, мы считали таковыми признаки перенесенного Q-инфаркта миокарда (Q-ИМ) на электрокардиограмме (ЭКГ) и (или) выявленный при коронароангиографии стеноз коронарных артерий; доказанный с помощью УЗИ атеросклероз периферических сосудов (артерий нижних конечностей или сонных артерий).

Объединенный показатель (наличие хотя бы одного из видов сосудистого поражения) в процентном отношении выявляли значительно чаще при повторных инсультах, чем в группе больных с 1 инсультом и у пациентов с ФП без ОНМК (см. табл. 1).

Стеноз сосудов головного мозга выявлен при помощи доплеровского УЗИ у 65 (54,1%) пациентов, перенесших 1 инсульт и у 32 (64,0%) – с повторными инсультами ($P_{\chi^2} = 0,24$).

Доля больных с поражением коронарных артерий в 3 группах статистически значимо не различалась, в то время атеросклероз сосудов нижних конечностей статистически значимо чаще встречался у больных с повторными инсультами, чем у пациентов, перенесших 1 инсульт (табл. 1).

Выраженность клинической симптоматики ХСН у изученных больных чаще соответствовала II и III функциональному классу (ФК) (рис. 3). При этом среди перенесших ОНМК преобладали пациенты с II ФК (в группе с 1 перенесенным инсультом – 47,9% пациентов, с ≥ 2 – 50,54%, без инсульта – 33,1%). В то же время III ФК чаще выявлен у больных без инсульта – 46,6% (в 2 других изучаемых группах – соответственно в 25,4 и 19,4% случаев; $p < 0,0001$). Распределение больных с учетом ФК ХСН в целом соответствовало таковому по выраженности симптоматики ФП по классам EHRA.

Таблица 1

Варианты сосудистых поражений у больных с ФП; n (%)

Группа	Q-ИМ (или) стеноз коронарных артерий	Атеросклероз артерий нижних конечностей	Хотя бы один из признаков сосудистого поражения
Без инсульта	230 (39,9)	415 (51,2)	519 (57,5)
1 инсульт	165 (43,5)	161 (60,5)	228 (62,0)
Повторные инсульты	45 (45,9)	57 (73,1)	95 (75,4)
	Нд	$P_{\chi^2} = 0,0002$; $P_{2-3\chi^2} = 0,04$	$P_{\chi^2} = 0,0005$; $P_{2-3\chi^2} = 0,006$

Примечание. $P_{2-3\chi^2}$ – значимость различий между группами больных, перенесших 1 и несколько инсультов. Данные, полученные у стационарных и амбулаторных больных, объединены.

Согласно современным взглядам, риск развития инсульта у больных с ФП не зависит от ее формы. Оценить в ретроспективном исследовании реальную частоту персистирующей и пароксизмальной форм ФП оказалось невозможно из-за нередко неправильного употребления этих терминов практическими врачами. Об этом свидетельствует выявленное нами значительное преобладание пароксизмальной формы над персистирующей (соответственно 594 и 133 больных; с постоянной формой – 723 пациента). Тем не менее статистически значимых различий в частоте встречаемости различных форм ФП в группах не выявлено.

В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России по ведению пациентов с ОНМК (2000), при углубленной госпитальной диагностике им необходимо проводить эхокардиографию (ЭхоКГ) [5]. В нашем исследовании из 124 пациентов с повторными инсультами ЭхоКГ проведена только 22 (17,7%). У перенесших 1 инсульт этот показатель был выше – 28,7% (n=101), а у пациентов без инсульта – 44% (n=433) ($P_{\chi^2} < 0,0001$), что явно не соответствует этим рекомендациям. Понятно, что на выбор стратегии антикоагулянтной профилактики информация, полученная при ЭхоКГ-исследовании, не повлияет – перенесенный инсульт всегда будет определять высокий риск для больного и показания к применению оральных антикоагулянтов (ОАК). Как же обстоит дело с их использованием в реальной практике?

Нами оценена адекватность антитромботической профилактики в стационаре и на амбулаторном этапе лечения. Как видно из рис. 4, при поступлении в стационар больным

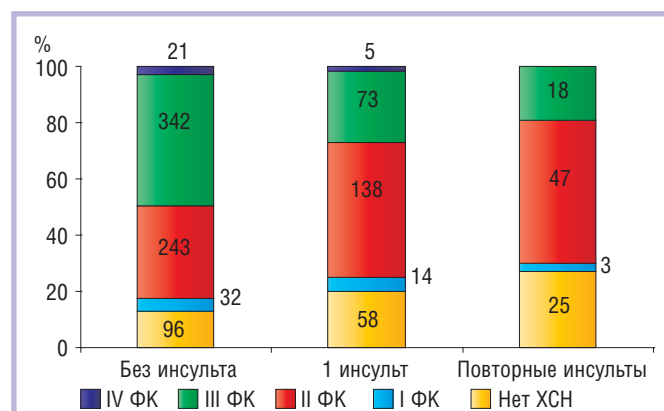


Рис. 3. Распределение обследованных с учетом ФК ХСН (данные стационарных и амбулаторных больных объединены)

с ФП часто назначают прямые антикоагулянты (в группе без инсульта — 305 больным, среди перенесших 1 инсульт — 194 пациентам и с повторными инсультами — 90 больным), что вполне объяснимо, особенно учитывая тяжесть состояния больных неврологического профиля. В дальнейшем переход к приему ОАК происходит в совершенно недостаточном объеме (они назначены соответственно 134, 100 и 38 больным).

Высокая частота использования антиагрегантов (соответственно 561, 277 и 101 больной), иногда одновременно с антикоагулянтами, говорит о сохраняющейся приверженности врачей к старым, неэффективным схемам профилактики инсульта при ФП. Из практики известно, что даже хорошо информированные о современных подходах к тромбопрофилактике врачи нередко, избегая хлопот с подбором дозы варфарина, подталкивают пациента к выбору в пользу антиагрегантов.

Рис. 4 демонстрирует, что даже несколько более высокая частота применения ОАК у больных, перенесших один или несколько инсультов (в основном пациенты неврологического профиля), все еще не достигает даже 1/3 от необходимой. Такое несоответствие нельзя объяснить опасением геморрагических осложнений — в группе пациентов без инсульта их риск, рассчитанный по шкале HAS-BLED, был приемлемым (среднее значение 2,4). В группах больных, перенесших один и несколько инсультов, риск кровотечений был, естественно, выше (соответственно 3,2 и 3,3; $P_{\text{кв}} < 0,0001$).

В амбулаторных условиях только 69 (22,5%) из 307 пациентов с ФП принимали варфарин, 232 (75,6%) не принимали ОАК и только 6 (1,9%) пациентов использовали новые оральные антикоагулянты (НОАК). Среди больных без инсульта 200 (74,3%) не принимали ОАК, 65 (24,2%) использовали варфарин и 4 (1,5%) — НОАК. Малый размер групп амбулаторных

больных с ФП, перенесших один или несколько инсультов (соответственно 29 и 9 пациентов), не позволяет правильно считать доли пациентов при каждом виде терапии.

Часто даже в случае применения варфарина это назначение оставалось формальным. Из табл. 2 видно, что во всех группах более половины пациентов, которым был назначен варфарин, не достигали целевых значений международного нормализованного отношения (МНО). Причем у больных, перенесших ОНМК, которым адекватная антитромботическая терапия особенно необходима, эта ситуация была наиболее выражена. Нужно отметить, что среди амбулаторных пациентов сам факт проверки МНО был большой редкостью.

Наше исследование охватывает данные за 2009–2015 гг. Из-за ограниченного количества сведений, полученных в 2009 и 2014 г., были объединены показатели 2009 г. с таковыми за 2010 г., а показатели 2014 г. — с данными за 2015 г. Примерно с этого времени в России НОАК начинают активнее применяться в рутинной практике. Естественно, нас интересовало, улучшило ли появление НОАК ситуацию с антикоагулянтной терапией у больных с ФП.

Оказалось, что врачи начали назначать НОАК с конца 2012 г. (таких пациентов было только 2 из 334 — 0,6%). В 2014–2015 гг. НОАК рекомендованы как альтернатива варфарину при выписке в 40,5% случаев (252 больных с ФП). При этом назначение варфарина оставалось низким: с 2009 г. до 2012 г. — 23–31%, в 2014–2015 гг. — до 11,9% (по-видимому, из-за появления НОАК). В то же время наметилась тенденция к снижению числа больных с ФП, которым не назначены антикоагулянты: в 2009–2010 гг. и 2011 г. — соответственно 76,2 и 77,8%, в 2012 г. — 67,7%, в 2014–2015 гг. — 47,6% ($P_{\chi^2} < 0,0001$). Детальный анализ назначения антикоагулянтов больным с ФП в разные годы представлен в табл. 3 (для всех групп $P_{\chi^2} < 0,0001$).

Проведенный нами сравнительный анализ, несмотря на небольшое число больных в основной группе, во многом оказался статистически значимым и соответствует реалиям, существующим в повседневной практике.

Важно наблюдение, которое может подтвердиться в более масштабных исследованиях, о статистически значимом преобладании у больных с повторными инсультами атеросклеротического поражения артерий. Возможно, этот фактор риска, входящий шкалу CHA₂DS₂VASc, обладает на самом деле большей предсказательной ценностью, особенно в группе больных, перенесших 1-й инсульт. При этом почти у половины больных, перенесших инсульт, не выявлено стеноза экстра- и интракраниальных сосудов, что свидетельствует в пользу кардиоэмболического, а не атеротромботического механизма развития инсульта у больных с ФП.

При изучении профилактики инсульта у больных с ФП нами выявлены крайне негативные результаты. Врачи пред-

почитают назначать антиагреганты больным с ФП, хотя во многих руководствах (в том числе в отечественных Национальных и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП) прямо говорится о преимуществах варфарина и НОАК в профилактике ОНМК [1]. При этом крайне редко назначают антикоагулянты именно тем пациентам, которые в них особенно нуждаются, — перенесшим инсульт.

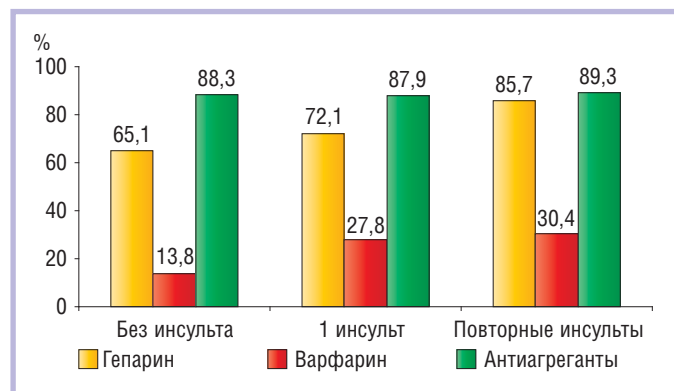


Рис. 4. Назначение антитромботических препаратов больным с ФП в стационаре, % ($P_{\chi^2} < 0,0001$)

Таблица 2

Распределение значений МНО в изучаемых группах больных (данные стационарных и амбулаторных больных объединены); n (%)

Группа	Целевые значения МНО (2,0–3,0) достигнуты	МНО ниже целевых значений (<2,0)	МНО выше целевых значений (>3,0)	Число больных
Без инсульта	63 (47,0)	53 (39,5)	18 (13,4)	134
1 инсульт	28 (29,4)	52 (54,7)	15 (15,7)	95
Повторные инсульты	12 (32,4)	22 (59,4)	3 (8,1)	37
Всего	103	127	36	266

Варфарин был назначен менее чем 1/3 больных, которым он необходим. Особенно мало антикоагулянтов назначают в амбулаторной практике. Кроме того, у больных, перенесших инсульт, даже при назначении варфарина достичь целевых значений МНО удавалось всего в 1/3 случаев и меньше чем в половине случаев у больных, не перенесших ОНМК.

В то же время анализ назначения антикоагулянтов пациентам с ФП в 2009–2015 гг. продемонстрировал положительную тенденцию: если в 2009–2012 гг. их не назначали 70–80% больных мерцательной аритмией без инсульта, то в 2014–2015 гг. доля таких пациентов снизилась до 53,6%. Подобная динамика отмечена и у больных с ФП, перенесших 1 инсульт: их число уменьшилось с 69–75 до 33,3%, а с повторными инсультами – с 53,9–66,7 до 36,7%.

Кроме того, до 2014 г. врачи практически не назначали НОАК, и к настоящему времени доля пациентов с таким назначением увеличивается (прежде всего у больных неврологического профиля). При этом по мере увеличения тяжести неврологического поражения нарастает доля больных с ФП, которым рекомендован ривароксабан: в 2014–2015 гг. его назначали 43,3% пациентов, перенесших повторные инсульты, 26,8% – после 1 инсульта и 13,3% – без инсульта в анамнезе. Дабигатран, напротив, чаще назначают для первичной профилактики инсульта – 19,9% (среди перенесших 1 инсульт – 16,7%, ≥ 2 инсульта – 6,7%). Разница, по-видимому, объясняется удобством приема ривароксабана (однократный) даже при тяжелом неврологическом дефиците.

К сожалению, ретроспективное исследование медицинской документации не позволяет судить о реальной частоте применения больными антикоагулянтов. При всем удобстве НОАК, высокая стоимость часто лимитирует их использование пациентами. Частота применения НОАК в амбулаторных условиях в нашем исследовании оказалась крайне низкой – 1,9%, т.е. варфарин по-прежнему остается основой тромбопрофилактики при ФП в отечественных реалиях.

Также приходится констатировать, что выявленная положительная динамика не привела к полностью адекватной антикоагулянтной защите от инсульта больных с ФП. Многие из них (36,7–45,1%) не получают ОАК, несмотря на наличие показаний и приемлемый риск геморрагических осложнений. В этом смысле резкое снижение назначения варфарина (только 5,6–6,7% больных, перенесших инсульт) представляется абсолютно неоправданным.

Определенные сложности, связанные с назначением варфарина, особенно пациентам, перенесшим ОНМК, нередко маломобильным, с когнитивными расстройствами, очевидны, однако преодолимы. Для таких больных хорошим решением проблемы является применение портативных коагулометров.

Таблица 3

Назначение варфарина и НОАК в изучаемых группах пациентов в разные годы (данные стационарных и амбулаторных больных объединены); n (%)

Годы	ОАК не назначали	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Всего
<i>Больные без инсульта, $P_{\chi^2}=0,0001$</i>						
2009–2010	178 (81,3)	41 (18,7)	0	0	0	219
2011	292 (80,4)	71 (19,6)	0	0	0	363
2012	148 (71,2)	58 (27,9)	1 (0,5)	0	1 (0,5)	208
2014–2015	81 (53,6)	20 (13,3)	30 (19,9)	20 (13,3)	0	151
Всего	699	190	31	20	1	941
<i>Больные, перенесшие 1 инсульт, $P_{\chi^2}=0,0001$</i>						
2009–2010	54 (69,2)	24 (30,8)	0	0	0	78
2011	104 (75,4)	34 (24,6)	0	0	0	138
2012	56 (59,0)	39 (41,1)	0	0	0	95
2014–2015	32 (45,1)	4 (5,6)	12 (16,9)	19 (26,8)	4 (5,6)	71
Всего	246	101	12	19	4	382
<i>Больные, перенесшие ≥ 2 инсульта, $P_{\chi^2}=0,0001$</i>						
2009–2010	14 (53,9)	12 (46,2)	0	0	0	26
2011	32 (66,7)	16 (33,3)	0	0	0	48
2012	22 (71,0)	9 (29,0)	0	0	0	31
2014–2015	11 (36,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	13 (43,3)	2 (6,7)	30
Всего	79	39	2	13	2	135

При индивидуальном использовании затраты на их приобретение сравнимы с затратами на приобретение НОАК в течение года. Кроме того, такими устройствами могут быть обеспечены патронажные службы, посещающие пациентов на дому.

Литература

- Сулимов В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 // Рос. кардиол. журн. – 2013; 4 (102): Прил. 3.
- Barnes G., Lucas E., Alexander G. et al. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use // Am. J. Med. – 2015; pii: S0002-9343(15)00550-1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.044.
- Liard F., Le Heuzey J., Aliot E. et al. Atrial fibrillation and anticoagulation: general practitioner, cardiologist and patient's points of view // Presse Med. – 2013; 42 (7–8): 259–70.
- Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М. и др. Кардиологическая профилактика инсульта. Текущее состояние проблемы // Рос. мед. журн. – 2015; 5: 12–7.
- Верещагин Н.В., Суслина З.А., Пирадов М.А. и др. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации / М., 2000.

NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND RECURRENT ISCHEMIC STROKES

Professor **G. Gendlin, MD**; **A. Melekhov**, Candidate of Medical Sciences; **E. Alekseeva**; Professor **G. Storozhakov, MD**; Academician of the Russian Academy of Sciences
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

To determine the prognostic value of a recurrent acute cerebrovascular accident, the authors compare groups of patients with atrial fibrillation and no stroke (retrospectively), as well those who have had one and recurrent strokes. The specific features of managing these patients are considered.

Key words: atrial fibrillation, recurrent stroke, risk factors, prevention, anticoagulants.