

УДК: 616.12 – 008.313: 616.13 – 005.755] – 085.273.52

ОЦЕНКА РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

Н.В. Шпак

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзорной статье освещены современные подходы в оценке факторов риска тромбоэмболий и выборе анти-тромботической терапии у больных с мерцательной аритмией.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, тромбоэмболии, антитромботическая терапия.

In the review current methods of estimation of thromboembolism risk factors and the approaches in the choice of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation have been presented.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, antithrombotic therapy.

Мерцательная аритмия (МА) является одной из наиболее часто встречающихся аритмий. Распространенность ее среди взрослого населения составляет 0,5-2%, а среди лиц пожилого и старческого возраста достигает 10-15% [1, 7, 8].

Сама МА не представляет непосредственной угрозы для жизни больного, но вызываемые ею острые нарушения гемодинамики, тромбоэмболические осложнения часто являются причиной госпитализации, инвалидизации и цереброваскулярной «внезапной смерти» [7]. Во французском исследовании ALFA у больных с МА было 2,4% случаев тромбоэмболии в среднем за 8,5 месяцев наблюдения [1]. По данным нескольких эпидемиологических исследований частота ишемического инсульта среди больных с неревматическим мерцанием предсердий (МП) составляет в среднем 5% в год, что в 2-7 раз больше, чем среди лиц без МА [1, 5, 7, 13, 16]. Если учитывать случаи преходящего нарушения мозгового кровообращения и клинически «немые» инсульты, то частота ишемических поражений головного мозга среди больных с неклапанной МА превысит 7%. У больных с ревматическими пороками сердца и МП риск инсульта в 17% раз выше, чем у здоровых лиц того же возраста без МА [1].

Развитие МА может быть обусловлено различной патологией [13, 15]: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, ревматическими пороками сердца, врожденными пороками сердца, кардиомиопатиями, миокардитами и др. Вышеперечисленные заболевания приводят к развитию электрического ремоделирования миокарда, которое выражается в устойчивом укорочении рефрактерных периодов предсердий, возрастании дисперсии рефрактерности разных участков миокарда, увеличении дезорганизации процессов распространения возбуждения. При МА происходит также чрезмерная нагрузка на миоциты предсердий во время эпизодов их фибрилляции, что вызывает активацию нейрогуморальных механизмов (ангиотензин II). Все это приводит к развитию структурного ремоделирования: дилатации, гипертрофии, дезорганизации миофибрилл и фиброзированию миокарда предсердий, что, в свою очередь, усугубляет процессы электрического ремоделирования. Таким образом, фибрилляция предсердий (ФП) не

только сама поддерживается за счет функциональных изменений, но и создает для этого структурные изменения миокарда [12, 13].

При ФП отсутствует их полноценное сокращение, наблюдается замедление скорости кровотока, застой крови в них, что обуславливает отсутствие предсердного вклада в насосную функцию сердца. У большинства пациентов имеют место дисфункция эндотелия, а у некоторых и серьезные нарушения в системе гемостаза и реологии крови. Все это способствует тромбообразованию в предсердиях и тромбоэмболиям [7, 12]. Неритмичные и неадекватные в гемодинамическом плане желудочковые сокращения, наряду с другими механизмами, могут привести к развитию кардиомиопатии.

Риск инсульта у больных с МА связан с сопутствующими заболеваниями и состояниями. К независимым клиническим факторам риска ишемического инсульта и тромбоэмболий у пациентов с ФП относятся ревматические пороки сердца, инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, возраст старше 75 лет, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца [1, 7, 8, 13, 14, 16, 23]. Некоторые авторы к факторам риска возникновения инсульта относят также злоупотребление алкоголем и гормонозаместительную терапию у женщин, которая, по данным исследования SPAF III, увеличивала риск возникновения инсульта в 3,3 раза.

Эхокардиографические факторы риска инсульта у пациентов с ФП включают в себя систолическую дисфункцию левого желудочка, расширение левого предсердия более 4,5 см, спонтанное эхоконтрастирование, пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия менее 15 см/с, внутрипредсердные тромбы, атеросклероз аорты [1, 2, 5, 7, 8, 13, 16].

По патогенезу инсульта при МА можно разделить на кардиогенные, связанные с эмболией из левого предсердия (чаще из его ушка) и других отделов сердца, и некардиогенные, обусловленные поражением самих мозговых артерий (в первую очередь сонных) или атероматозными изменениями проксимального отдела грудной аорты, чаще встречающиеся у больных с артериальной гипер-

тензией и/или сахарным диабетом [1]. Различие патогенетических механизмов тромбоэмболических осложнений при МП необходимо учитывать при выборе антитромботической терапии.

Оценивая риск тромбоэмболий, надо учесть и форму МА. По данным ранее проведенных ретроспективных эпидемиологических исследований предполагали, что риск цереброваскулярных осложнений у пациентов с пароксизмальной ФП неклапанной этиологии значительно ниже, чем при хронической форме (0,9 и 2,6% соответственно). Однако в исследованиях SPAF I-III частота инсульта была одинаковой в группе пациентов с интермиттирующей и постоянной ФП – 3,2 и 3,3% в год соответственно [7]. По результатам исследований, где сравнивались 2 подхода к лечению пациентов с ФП – контроль ритма и контроль частоты, проведенных в разных странах: AFFIRM, PIAF, RACE, STAF, было продемонстрировано, что восстановление и сохранение синусового ритма у пациентов с ФП не снижает частоты ишемических инсультов. Более того, по данным некоторых авторов, пароксизмальная форма неревматической ФП, по сравнению с постоянной ее формой, обладает более высоким потенциалом церебральных эмболических осложнений. Связано это с тем, что, на фоне примерно одинаковой частоты образования тромбов в предсердиях при обеих формах фибрилляции (по данным чреспищеводной эхокардиографии), после восстановления синусового ритма к 1-2-му дню систола левого предсердия и его ушка становится достаточно активной, что может способствовать отрыву тромботического материала, имеющегося в полости левого предсердия, и попаданию его в кровоток [9]. Традиционная концепция предполагает, что тромбы в полости предсердий формируются при существовании ФП более 48 ч., но некоторые авторы отмечают, что иногда их находят и при меньшей длительности аритмии.

Анализируя все вышеизложенное, не вызывает сомнения необходимость назначения антитромботической терапии больным с МА. Главный вопрос, который приходится решать доктору при лечении такого пациента – о выборе антитромботического препарата и длительности его применения.

С 1985г. было проведено более 25 исследований, включающих проспективное наблюдение более чем за 13800 пациентами, по оценке терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Результаты этих исследований показали достаточно высокую эффективность антикоагулянтов непрямого действия, особенно варфарина, в первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с МА [7, 13, 14, 15, 19, 23].

Антикоагулянты непрямого действия нарушают образование в печени активной формы витамина К, необходимого для синтеза неактивных предшественников тромбина и некоторых других факторов свертывания (факторов VII, IX и X). Кумарины, по сравнению с индандионом, дают более стабильный антикоагулянтный эффект, реже требующий лабораторного контроля, и реже вызывают аллергические реакции. Наиболее часто ис-

пользуется монокумарин варфарин, реже – монокумарин аценокумарол, дикумарины. В последнее время в США и других странах варфарин стал препаратом выбора для пероральной антикоагулянтной терапии: он менее токсичен, чем производные индандиона, обладает средним (36-44 ч) T_{1/2} в плазме крови, по сравнению с другими кумаринами, благодаря чему его можно принимать 1 раз в день, и длительность антикоагулянтного действия варфарина составляет 4-5 дней. В печени происходит частичная метаболическая трансформация варфарина, в том числе при участии цитохромных изоферментов системы Р-450. Эти особенности метаболических превращений следует учитывать при совместном его назначении с другими препаратами, метаболизирующимися при участии цитохромных изоферментов CYP-3A и CYP-2C9.

Для контроля за терапией варфарином используется показатель – международные нормализованные отношения, который отражает оптимальный антикоагулянтный эффект. Наибольшая защита от ишемического инсульта при МП достигается при лечении варфарином, направленном на поддержание МНО в пределах 2,0-3,0. К основным побочным эффектам варфарина и других антикоагулянтов относятся кровотечения, частота которых колеблется от 5 до 10% в год. Риск кровотечений тем выше, чем более выражен антикоагулянтный эффект. Поэтому для предупреждения побочных действий и осложнений препарата ежемесячно проводится контроль МНО.

Показанием к назначению варфарина больным с МА является наличие одного или нескольких независимых клинических и/или эхокардиографических факторов риска тромбоэмболических осложнений, перечисленных выше, при отсутствии противопоказаний к его применению [6, 8, 13, 14, 16].

К абсолютным противопоказаниям терапии варфарином относятся: концентрация гемоглобина менее 7 ммоль/л, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки последние 3 года, желудочно-кишечные или урогенитальные кровотечения в течение последнего года, геморрагический инсульт в анамнезе, коагулопатии, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление более 185 мм рт. ст.). К относительным противопоказаниям относятся: беременность, ситуации, когда риск кровотечения выше, чем потенциальная клиническая выгода от терапии антикоагулянтами, прием алкоголя и наркотиков, деменция и психотические состояния у пациентов, не находящихся под наблюдением.

В результате проведения шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT) было продемонстрировано [13], что применение варфарина у больных с хронической МА позволяет снизить риск развития инсульта в среднем на 61%.

По рекомендациям АКК/ААС/ЕОК по антитромботической терапии для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий больным с МП, подвергающимся кардиоверсии, не прямые

антикоагулянты необходимо назначать независимо от способа кардиоверсии (электрическая или фармакологическая), и при длительности МП более 48 ч или неизвестной длительности они назначаются в течение не менее 3-4 недель до и после кардиоверсии (МНО от 2,0 до 3,0) [7, 13, 16].

Длительное время альтернативой непрямым антикоагулянтам являлась ацетилсалициловая кислота (аспирин). Ее действие заключается в необратимом торможении активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, который катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландин G2, из которого в тромбоцитах образуется тромбоксан A2, вызывающий необратимую агрегацию тромбоцитов. Аспирин, тормозя активность циклооксигеназы, приводит к уменьшению образования простагландина G2 и тромбоксана A2. Аспирин является неспецифическим ингибитором ЦОГ, т. е. он тормозит активность не только ЦОГ-1 в тромбоцитах, но и ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках, тем самым угнетая образование вазодилатирующего простааноида простациклина. В низких дозах аспирин избирательно ингибирует ЦОГ-1, оказывая антиагрегантное действие по меньшей мере 24-48 ч, что позволяет назначать его не только ежедневно, но и через день. Необратимость влияния на тромбоцитарную циклооксигеназу отличает аспирин от других нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторный эффект которых носит преходящий характер.

К побочным эффектам аспирина относят желудочно-кишечные кровотечения, риск развития которых в значительной мере зависит от дозы препарата. Ульцерогенное действие аспирина объясняется необратимым торможением синтеза простагландина E2, который оказывает гастропротективное действие.

Показаниями к назначению аспирина при МА с целью снижения риска инсульта являются: отсутствие органических заболеваний сердца у больных с изолированным МП в возрасте до 60 лет; наличие заболеваний сердца, но без перечисленных выше клинических и эхокардиографических факторов риска инсульта, в возрасте до 60 лет; и возраст 60 лет и более без факторов риска тромбоэмболий [3, 7, 8, 13, 16].

Противопоказаниями к назначению аспирина являются повышенная чувствительность к салицилатам, включая случаи бронхиальной астмы; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; повышенная склонность к кровотечениям.

Результаты шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (AFASAK-1, SPAF-1, LASAF, EAFT, ESPS-II, UK-TIA) показали, что применение аспирина позволяет снизить риск развития инсульта в среднем на 22% [3, 13, 16, 20]. Существуют данные, что аспирин более эффективен в качестве средства первичной профилактики инсульта – снижении риска в среднем на 36%. Кроме того, аспирин в большей степени предотвращает некардиоэмболические инсульты (по сравнению с кардиоэмболическими). В результате анализа двух крупных плацебо-контролируемых исследований AFASAK и SPAF было отме-

чено, что эффективная доза аспирина у больных с МП составляет не менее 325 мг в сутки, и только она может использоваться в качестве альтернативы варфарину у больных не старше 75 лет.

Анализируя все вышеизложенное, видно, что ни варфарин, ни аспирин не является идеальным средством профилактики инсультов у больных с МП в силу своих побочных эффектов, осложнений, противопоказаний, необходимости частого лабораторного контроля (варфарин) и не максимально возможного антитромботического эффекта. Поэтому в последнее время проводилось и ведется достаточно много исследований по поиску новых наиболее эффективных антитромботических препаратов для профилактики тромбоэмболий у пациентов с МА.

Одним из препаратов, представляющих интерес в этом отношении, стал прямой ингибитор тромбина – ксимелагатран, относящийся к группе антикоагулянтов прямого действия. При приеме внутрь он быстро всасывается, подвергается метаболическим превращениям с образованием мелагатрана, являющегося конкурентным и обратимым прямым ингибитором а-тромбина. Эффективность и безопасность ксимелагатрана при МП изучались в нескольких рандомизированных исследованиях в рамках программы SPORTIF.

В результате имеются данные, что ксимелагатран в дозе 36 мг 2 раза в сутки не уступает варфарину по способности предупреждать развитие инсульта и др. тромбоэмболий у больных с МА и высоким риском, при этом он более безопасен, чем варфарин, т. к. реже вызывает серьезные кровотечения и не требует лабораторного контроля показателей коагуляции [4, 6, 10, 11, 17, 19, 22]. Среди побочных эффектов ксимелагатрана было отмечено повышение содержания в крови печеночных ферментов более чем в 3 раза по отношению к верхней границе нормы в 6% случаев. Уровень ферментов снижался до исходного самостоятельно, или после отмены препарата.

Среди не прямых ингибиторов тромбина наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность нефракционированных (НФГ) и низкомолекулярных (НМГ) гепаринов, которые также назначают больным с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Эта группа препаратов способна тормозить активность тромбина лишь в присутствии их плазменных кофакторов и особенно антитромбина III. Избирательность действия НМГ в отношении фактора Ха объясняет их высокую антикоагулянтную активность и гораздо меньшее число геморрагических осложнений по сравнению с НФГ. НМГ назначаются подкожно 1-2 раза в сутки и обычно не требуют лабораторного контроля АЧТВ.

В настоящее время НМГ с успехом используются у больных с пароксизмальным МП с целью профилактики инсульта до и после кардиоверсии в течение 3-4 недель [4, 7, 13, 16]. Имеются данные и о более длительном (до 6 мес.) применении НМГ у больных с хронической МА для снижения риска инсульта [13, 21]. Но в то же время нет достоверной информации об их преимуществе перед антикоагулянтами непрямого действия и нет четких

критериев, определяющих их назначение в первую очередь среди других антитромботических средств.

В последнее время широко изучается эффективность новых парентеральных антикоагулянтов фондапаринукса и идропаринукса, осуществляющих специфическое ингибирование Ха-фактора при посредстве антитромбина III. Фондапаринукс и идропаринукс обладают 100% биодоступностью при подкожном введении, не метаболизируются и выводятся в основном с мочой, один из них вводится 1 раз в день, другой – 1 раз в неделю соответственно. Уже имеются данные в отношении этих препаратов по эффективной профилактике тромбоэмболии легочной артерии и рецидивов тромбоза глубоких вен [4, 6, 17]. Ведется дальнейшее изучение их новых возможностей.

В поиске новых антитромботических средств был создан также рекомбинантный человеческий растворимый тромбомодулин, получивший название ART-123. Функцией тромбомодулина как естественного антикоагулянта является активация протеина С, что ведет к инактивации Va-фактора и комплекса протромбиназы. Результаты исследования С. Кеарон (Канада) продемонстрировали [6] высокую эффективность ART-123 в профилактике венозных тромбоэмболий у больных после пластики бедра. Его действие в отношении профилактики артериальных тромбозов пока не изучено.

Среди антитромботических препаратов по результатам некоторых исследований не менее эффективными, чем аспирин, оказались ингибиторы преимущественно ЦОГ-1 – индобуфен и трифлузал – во вторичной профилактике инсульта у больных с хроническим МП [4]. Также исследовалась эффективность и безопасность клопидогреля – блокатора аденозиновых рецепторов 2-го типа. В настоящее время существуют данные, что комбинация клопидогреля и аспирина не обладает преимуществом в профилактике тромбоэмболий перед антикоагулянтной терапией и может быть связана с повышенным риском кровотечений [3, 13, 18].

Таким образом, в настоящее время продолжается поиск антитромботических препаратов, способных составить альтернативу варфарину и аспирину в качестве средств для профилактики инсульта и др. тромбоэмболических осложнений у больных с пароксизмальным и хроническим МП.

Литература

1. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть I. Распространенность и факторы риска / Д.В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2004. – №3. – С.83-86.
2. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть II. Профилактика с помощью варфарина / Д.В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2004. – №5. – С.88-99.
3. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть III. Профилактика с помощью аспирина / Д.В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2004. – №6. – С.87-94.
4. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть IV. Профилактика с помощью других антитромботических средств / Д.В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2004. – №9. – С.78-87.
5. Оценка риска тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии / Г.И. Назаренко [и др.] // Кардиология. – 2004. – №6. – С.31-35.
6. Покровская, Е.В. Новые антитромботические препараты (по материалам XIX конгресса Международного общества по тромбозам и гемостазу) / Е.В. Покровская // Кардиология. – 2004. – №3. – С.70-74.

7. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных терапевтического профиля: метод. рекомендации №14 / Департамент здравоохранения, МГМСУ, ЦНИИГ; авт.-сост. Ю.В. Конев [и др.]; под ред. Е. Разумовой. – Москва, 2004. – 27с.
8. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств / ВНОА; ред. колл.: Л.А. Бокерия [и др.]. – Москва. – 2005. – 237с.
9. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии / А.В. Фоякин [и др.] // Кардиология. – 2002. – №7. – С.4-6.
10. Трифонов, И.П. Ксимелагатран не уступает варфарину при профилактике инсультов и других эмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией. Результаты исследования SPORTIF V / И.П. Трифонов // Кардиология. – 2004. – №1. – С.73-74.
11. Трифонов, И.П. Прямой ингибитор тромбина ксимелагатран превосшел варфарин по способности предотвращать эмболические осложнения у больных с мерцательной аритмией. Результаты исследования SPORTIF-III / И.П. Трифонов // Кардиология. – 2003. – №7. – С.90-91.
12. Электрофизиологические изменения предсердий, приводящие к неэффективности профилактической антиаритмической терапии / С.В. Попов С.В. [и др.] // Кардиология. – 2005. – №9. – С.35-38.
13. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation / V. Fuster [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol.23. – P.2118 – 2144.
14. ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy / J. Hirsh [et al.] // Chest. – 2001. – Vol.119, №1. – P.17 p.
15. Andrews, M. Atrial Fibrillation / M. Andrews, B.P. Nelson // Mt Sinai J Med. – 2006. – Vol.73, №1. – P.482-492.
16. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation / G.W. Albers [et al.] // Chest. – 2004. – Vol.126. – P.429-456.
17. Bauer, K.A. New anticoagulants / K.A. Bauer // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2006. – P.450-456.
18. Clopidogrel as Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation / H.H. Veloso [et al.] // Chest. – 2005. – Vol.128. – P.475.
19. Hersi, A. Management of atrial fibrillation / A. Hersi, D.G. Wyse // Curr Probl Cardiol. – 2005. – Vol.30, №4. – P.175-233.
20. Kakar, P. Atrial fibrillation and stroke prevention / P. Kakar, G.Y. Lip // Expert Rev Neurother. – 2006. – Vol.6, №10. – P.1523-1530.
21. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin / J. Harenberg [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 1993. – Vol.19, №1. – P.116-121.
22. Scardi, S. New perspectives for anticoagulation in non-rheumatic atrial fibrillation: oral antithrombins / S. Scardi, C. Giansante // Ital Heart J Suppl. – 2004. – Vol.5, №9. – P.705-711.
23. Underutilization of antithrombotic therapy in atrial fibrillation / V. Adhyanan [et al.] // J R Soc Med. – 2000. – Vol.93. – P.138-140.

Resume

ESTIMATION OF TROMBOEMBOLISM RISK FACTORS AND THE APPROACHES IN THE CHOICE OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

N.V. Shpak

Grodno State Medical University

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia encountered in clinical practice. It is common in the elderly and those with structural heart disease. AF is associated with an increased risk of stroke and thromboembolism. The clinical risk factors include a previous stroke or transient ischemic attack, rheumatic heart disease, congestive heart failure, ischemic heart disease, history of hypertension, diabetes mellitus and age over 75 years. Several echocardiographic features have been associated with thromboembolism, including such left atrium abnormalities as thrombus, reduced flow velocity, and spontaneous echo contrast, as well as the large diameter of the left atrium and left ventricular dysfunction. Published guidelines recommend to administer antithrombotic therapy to all patients with AF to prevent thromboembolism and individualize the selection of the antithrombotic agent (oral anticoagulants, aspirin, low-molecular-weight heparin or others) based on the assessment of the absolute risks of stroke, form of AF and bleeding. At present time efforts are undertaken to develop new antithrombotic agents which will be more effective to prevent thromboembolism in patients with AF.

Поступила 30.01.07