

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **18181**

(13) **С1**

(46) **2014.04.30**

(51) МПК

G 01N 33/50 (2006.01)

A 61B 5/02 (2006.01)

A 61B 5/103 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОГО
ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

(21) Номер заявки: а 20110482

(22) 2011.04.14

(43) 2012.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Снежицкий Виктор Александрович; Дешко Михаил Сергеевич; Кузнецов Олег Евгеньевич; Снежицкая Елена Анатольевна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) SU 1634249 A1, 1991.

US 6083757A, 2000.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Белорусское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. - Минск, 2010. - С. 14-16.

RU 2014608 C1, 1994.

(57)

Способ оценки риска развития тромботического осложнения у пациента с фибрилляцией предсердий, заключающийся в том, что определяют уровень С-реактивного белка в сыворотке крови в мг/мл, скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке в м/с и индекс массы тела в кг/м², равный отношению массы тела к квадрату роста, рассчитывают суммарный балл S по формуле:

$$S = N_1 + N_2 + N_3,$$

где N_1 равно 1 при уровне С-реактивного белка более 4 мг/л или 0 при уровне С-реактивного белка 4 мг/л или менее;

N_2 равно 1 при скорости распространения пульсовой волны более 11,5 м/с или 0 при скорости распространения пульсовой волны 11,5 м/с или менее;

N_3 равно 1 при индексе массы тела более 30 кг/м² или 0 при индексе массы тела 30 кг/м² или менее,

и оценивают риск развития тромботического осложнения у пациента с фибрилляцией предсердий как низкий, если $S = 0$, или как средний, если $S = 1$, или как высокий, если $S = 2$, или как очень высокий, если $S = 3$.

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, и может быть использовано для оценки риска развития тромботического осложнения у пациента с фибрилляцией предсердий (ФП).

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее распространенная в клинической практике аритмия. ФП, независимо от формы (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), ассо-

цирована с повышенным риском развития тромботических и тромбоэмболических осложнений в различных сосудистых бассейнах (мозг, сердце, легкие, периферическое сосудистое русло). Гиперкоагуляция при ФП обусловлена рядом факторов, таких как турбулентный ток крови, снижение сократительной функции миокарда, дисфункция эндотелия [1].

Известен способ оценки риска развития инсульта у пациентов с ФП (инсульт является наиболее распространенным и клинически и социально значимым тромботическим осложнением ФП), представляющий шкалу CHADS₂, в которой любое из нижеперечисленного соответствует одному баллу: наличие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста пациента более 75 лет, сахарного диабета, а анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки соответствует двум баллам. При сумме баллов 0 риск низкий, 1-2 - умеренный, 3 и выше - высокий [2].

Данная шкала является общепринятой и используется в том числе для выбора антиромботической терапии (не проводить вообще, аспирин или варфарин). Однако даже с учетом оптимального выбора лечения с учетом CHADS₂ у пациентов с ФП существует вероятность развития тромботических и тромбоэмболических осложнений, что подтверждается результатами и примерами, представленными ниже. Это, в свою очередь, требует дополнительного анализа факторов риска.

Известен способ определения риска инсульта с использованием коэффициента, который рассчитывается по формуле $K_p = E_{f.p.} + K_a$, где $E_{f.p.}$ - сумма весовых коэффициентов факторов риска K_p ($n = 1-15$): пол, возраст, употребление алкоголя, курение, наличие сопутствующих заболеваний, стадия ишемической болезни сердца, наследственность, наличие церебральных сосудистых эпизодов в анамнезе, систолическое и диастолическое артериальное давление, метеолабильность, наличие сердечной аритмии, характер артериальной гипертензии, сахар крови, индекс напряжения, при произвольном наборе факторов риска инсульта (от 5 до 15); K_a - коэффициент адаптации сердечно-сосудистой системы по данным кардиоинтервалометрии. При $-0,29 < K < 0,29$ диагностируют низкий риск развития инсульта. При $K_p = 0,3$ диагностируют высокий риск развития инсульта [3].

Способ позволяет повысить качество оценки риска инсульта вследствие более полного учета степени адаптации цереброваскулярной системы, однако кардиоинтервалометрия неприменима при ФП вследствие нерегулярности атриовентрикулярного проведения, что исключает возможность использования данного способа у данной категории пациентов.

Наиболее близким к предлагаемому является способ выявления риска подверженности инсульту, включающий определение следующих параметров: концентрации липопротеина низкой плотности в сыворотке крови или концентрации С-реактивного белка в крови, систолического или диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, радиуса внутреннего канала артерии, температуры крови, углового параметра артерии, параметра осевого положения диффузного потока в артерии. На основании полученных данных рассчитывают риски возникновения заболевания и определяют суммарный риск заболевания. Использование способа позволяет определить суммарный риск заболевания, степень этого риска, первопричину заболевания, эффективность лечения, а также оптимизировать выбор направления лечения на разных стадиях заболевания для разных индивидов, нуждающихся в профилактике заболевания или лечении [4].

Данный способ надежен и эффективен, поскольку объединяет много факторов риска, однако способ требует сложных расчетов и приобретения соответствующего программного обеспечения, предназначен для использования в общей популяции, а не у пациентов с ФП, характеризующихся исходно более высоким риском тромботических осложнений. Кроме того, способ предназначен для определения риска инсульта, в то время как при ФП распространены тромботические осложнения и в других сосудистых бассейнах (легочная артерия, коронарное русло).

Задача изобретения - повышение точности оценки риска развития тромботического осложнения у пациентов с ФП, получающих адекватную антиромботическую терапию.

ВУ 18181 С1 2014.04.30

Способ оценки риска развития тромботического осложнения у пациента с фибрилляцией предсердий заключается в том, что определяют уровень С-реактивного белка в сыворотке крови в мг/л, скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке в м/с и индекс массы тела в кг/м², равный отношению массы тела к квадрату роста, рассчитывают суммарный балл S по формуле:

$$S = N_1 + N_2 + N_3,$$

где N₁ равно 1 при уровне С-реактивного белка более 4 мг/л или 0 при уровне С-реактивного белка 4 мг/л или менее;

N₂ равно 1 при скорости распространения пульсовой волны более 11,5 м/с или 0 при скорости распространения пульсовой волны 11,5 м/с или менее;

N₃ равно 1 при индексе массы тела более 30 кг/м² или 0 при индексе массы тела 30 кг/м² или менее,

и оценивают риск развития тромботического осложнения у пациента с фибрилляцией предсердий как низкий, если S = 0, или как средний, если S = 1, или как высокий, если S = 2, или как очень высокий, если S = 3.

Способ осуществляют следующим образом. Пациента с ФП, которому назначена адекватная анти тромботическая терапия, подвергают комплексному обследованию, в том числе определяют количественным методом уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, измеряют скорость распространения пульсовой волны методом реоимпедансографии на каротидно-фemorальном участке, рассчитывают индекс массы тела как отношение массы тела в кг к квадрату роста в м². Рассчитывают суммарный балл S на основе определяемых показателей по формуле:

$$S = N_1 + N_2 + N_3,$$

где N₁ = 1 при уровне С-реактивного белка > 4 мг/л, N₁ = 0 при уровне С-реактивного белка ≤ 4 мг/л;

N₂ = 1 при скорости распространения пульсовой волны > 11,5 м/с, N₂ = 0 при скорости распространения пульсовой волны ≤ 11,5 м/с;

N₃ = 1 при индексе массы тела > 30 кг/м², N₃ = 0 при индексе массы тела ≤ 30 кг/м²;

В случае, если S = 0, оценивают риск развития тромботических осложнений как низкий; если S = 1, риск средний; если S = 2, риск высокий; если S = 3, риск очень высокий.

Предложенным способом обследовано 111 пациентов с ФП (возраст 55 (48-59) лет, мужчины 77,5 %), среди них 37 пациентов с пароксизмальной формой, 28 с персистирующей и 46 с постоянной, идиопатической (4 (3,6 %)) или развившейся на фоне артериальной гипертензии (32 (28,8 %)), ишемической болезни сердца (14 (12,6 %)), их сочетания (49 (44,1 %)) либо постмиокардитического кардиосклероза (12 (10,8 %)). Пациенты со значимой соматической сочетанной патологией (врожденные и приобретенные пороки сердца, анамнез тромботических осложнений, хроническая бронхолегочная патология, сахарный диабет, гипертиреоз, экзогенная интоксикация) не были включены в обследование, поскольку исходно имеют высокий риск развития тромботических осложнений.

Наряду со сбором жалоб, изучением анамнеза, физикальным исследованием, общеклиническими анализами, стандартными биохимическим и коагулографическим исследованием, регистрацией электрокардиограммы, холтеровским мониторингом, эхокардиографией дополнительно определяли количественно методом латексной турбидиметрии в сыворотке крови уровень С-реактивного белка (реактивы CRP-ULTRA (SPINREACT, Испания), биохимический анализатор Architect С8000 (Abbott, США)), измеряли скорость распространения пульсовой волны методом реоимпедансографии на каротидно-фemorальном участке (реографический преобразователь Импекард М, Интекард,

Беларусь), рассчитывали индекс массы тела как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м).

Пациенты получали антиаритмическую (амиодарон или соталол), антитромботическую (варфарин или аспирин) терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл, или эналаприл, или лизиноприл), бетаадреноблокаторы (метопролол, или бисопролол, или карведилол) согласно стратегиям контроля ритма (пароксизмальная и персистирующая ФП) или контроля ЧСС (постоянная ФП) и риска развития инсульта по шкале CHADS₂.

После выписки из стационара осуществляли динамический контроль (медиана 1 год) за состоянием пациентов путем анализа медицинской документации, беседы по телефону, амбулаторных визитов, при необходимости повторной госпитализации.

Уровень С-реактивного белка (медиана, интерквартильный размах) в выборке был 2,14 (1,20-3,76) мг/л, значение более 4 мг/л выявлено у 28 (25,2 %) пациентов. Скорость распространения пульсовой волны составила 9,9 (8,9-11,6) м/с, скорость, превышающая 11,5 м/с, получена у 28 (25,2 %) пациентов. Индекс массы тела равнялся 28,4 (25,6-30,9) кг/м², ожирение (индекс более 30 кг/м²) обнаружено у 37 (33,3 %) пациентов.

На основании суммы баллов низкий риск был выявлен у 52 (46,8 %) пациентов, средний - у 32 (28,8 %) пациентов, высокий - у 20 (18,0 %) пациентов и очень высокий - у 7 (6,3 %) пациентов.

За время наблюдения тромботические осложнения развились у 6 (5,4 %) больных: у 2 (5,4 %) с пароксизмальной ФП (по одному случаю - инсульт и инфаркт миокарда) и 4 (8,7 %) с постоянной ФП (по одному случаю - тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт миокарда и два случая инсульта). Ввиду малого количества и единства патогенеза все тромботические события были объединены для последующего анализа в одну кумулятивную точку.

Оказалось, что пациенты без тромботических осложнений (105 человек) значимо ($p < 0,001$) чаще имели низкий (52 (49,5 %)) и средний (31 (29,5 %)) риск. Высокий и очень высокий риск в данной подгруппе пациентов имел место соответственно в 18 (17,1 %) и 4 (3,8 %) случаях. Наоборот, больные, у которых в течение года развились тромботические осложнения, исходно чаще имели высокий (2 (33,3 %)) и очень высокий риск (3 (50 %)). Для сравнения, пациенты с низким риском в данной подгруппе отсутствовали, а средний риск выявлен у 1 (16,7 %) пациента ($p > 0,05$ из-за малого количества наблюдений).

На основе логистического регрессионного анализа установлена связь между развитием тромботических осложнений и повышением СРПВ более 11,5 м/с (отношение шансов (ОШ) 18,86, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,04-26,52, $p = 0,0002$); повышением С-реактивного белка более 4 мг/л (ОШ 6,75, 95 % ДИ 1,14-39,9, $p = 0,03$) и повышением индекса массы тела более 30 кг/м² (ОШ 4,36, 95 % ДИ 1,08-25,52, $p = 0,04$), а также риском развития тромботических осложнений, рассчитанным на основе перечисленных параметров (ОШ 6,04, 95 % ДИ 1,89-19,30, $p = 0,02$).

Вероятность развития тромботических осложнений при адекватной антитромботической терапии у пациентов с ФП в течение одного года с использованием предложенного способа, рассчитанная по уравнению логистической регрессии, составила при низком риске 0,3 %, при среднем 2,0 %, при высоком 11,0 %, при очень высоком 42,7 %. Это согласуется с наблюдаемыми частотами: среди 52 пациентов с низким риском осложнения отсутствовали, из 32 со средним - у 1 (3,1 %), из 20 с высоким - у 2 (10 %), из 7 с очень высоким - у 3 (42,9 %).

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

Пример 1.

Пациент Н., мужчина, 39 лет, обратился в поликлиническое отделение УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер" с жалобами на ощущение перебоев в работе сердца и сердцебиение при физической нагрузке, лабильность артериального давления.

При плановом периодическом обследовании на ЭКГ выявлена ФП. Давность пароксизма больной указать не может. В анамнезе: около года назад перенес острую респираторную вирусную инфекцию средней степени тяжести. Назначен прием варфарина амбулаторно, госпитализирован для восстановления синусового ритма методом электроимпульсной терапии с диагнозом: "Миокардитический кардиосклероз. Артериальная гипертензия II степени. Риск 3. Персистирующая ФП. Н₀". При суточном мониторинге ЭКГ выявлены паузы более 2 с, в связи с чем рекомендовано синусовый ритм не восстанавливать. Соответственно, варфаринотерапия была заменена назначением аспирина. Кроме того, получал метопролол 50 мг, рамиприл 5 мг. Риск развития тромботических осложнений, оцененный по предложенному способу, низкий (сумма 0 баллов): С-реактивный белок 3,36 мг/л, скорость распространения пульсовой волны 9,3 м/с, индекс массы тела 29,6 кг/м². По результатам динамического наблюдения (последний осмотр 1,2 года с момента первой госпитализации) состояние пациента стабильное, ни одного из тромботических осложнений не зарегистрировано.

Пример 2.

Пациент Р., мужчина, 62 года, госпитализирован в кардиологическое отделение № 3 УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер" с жалобами на сердцебиение, снижение толерантности к физической нагрузке, периодически ноющие боли в прекардиальной области без связи с физической нагрузкой. Около месяца назад развился пароксизм ФП, медикаментозно восстановить синусовый ритм не удалось. После антикоагулянтной подготовки рекомендовано восстановление ритма методом электроимпульсной терапии. Диагноз: "ИБС: кардиосклероз. Артериальная гипертензия I степени. Риск 3. Персистирующая ФП. Н₁". Лечение: амиодарон 400 мг, рамиприл 10 мг, варфарин 5 мг. Синусовый ритм был успешно восстановлен. Больной выписан. По результатам обследования риск развития тромботических осложнений средний (сумма 1 балл): С-реактивный белок 1,67 мг/л, скорость распространения пульсовой волны 9,1 м/с, индекс массы тела 31,2 кг/м². В течение 13 месяцев динамического наблюдения тромботических осложнений не наблюдалось.

Пример 3.

Пациент М., мужчина, 42 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение № 3 УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер" с жалобами на сердцебиение, ощущение неправильной работы сердца, одышку при физической нагрузке, периодически отеки нижних конечностей, повышение артериального давления. Анамнез ФП около 2,5 лет: первый пароксизм был купирован медикаментозно, после чего длительно сохранялся синусовый ритм; повторно срыв ритма произошел 4 месяца назад, попытки восстановить ритм медикаментозно не увенчались успехом, в связи с чем после антикоагулянтной подготовки направлен для выполнения электрической кардиоверсии, от которой пациент отказался. Диагноз: "Артериальная гипертензия II степени. Риск 4. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Н₁". При выписке рекомендован прием карведилола 6,25 мг, рамиприла 5 мг, варфарина 5 мг. По результатам обследования риск развития тромботических осложнений высокий (сумма 2 балла): С-реактивный белок 5,3 мг/л, скорость распространения пульсовой волны 12,4 м/с, индекс массы тела 28,7 кг/м². На фоне указанной дозы варфарина достигнуто и поддерживалось целевое значение МНО 2,5, снизилась частота сердечных сокращений, стабилизировался уровень артериального давления. Несмотря на это, примерно через 7 месяцев у него развился инсульт в левом каротидном бассейне.

Пример 4.

Пациент Ж., мужчина, 50 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение № 3 УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер" с жалобами на нарушение сердечного ритма, повышение артериального давления, одышку и сердцебиение при физической нагрузке. При профосмотре на ЭКГ за 2 месяца до госпитализации выявлена фибрилляция предсердий. Длительность пароксизма не известна. Диагноз: "ИБС: кардиосклероз.

BY 18181 C1 2014.04.30

Персистирующая ФП. Артериальная гипертензия II ст. Риск 4. Н₁". Рекомендовано восстановление синусового ритма методом электроимпульсной терапии. Назначено лечение: амиодарон 600 мг, карведилол 6,25 мг, лизиноприл 5 мг, варфарин 7,5 мг, на фоне чего самочувствие улучшилось, уменьшились сердцебиение и одышка, стабилизировалось артериальное давление, было достигнуто целевое значение МНО 2,5. Пациент отказался от восстановления синусового ритма, далее лечение было откорректировано с учетом стратегии контроля частоты сердечных сокращений. По результатам обследования риск развития тромботических осложнений высокий (сумма 3 балла): С-реактивный белок 4,7 мг/л, скорость распространения пульсовой волны 12,8 м/с, индекс массы тела 31,1 кг/м². В течение 13 месяцев наблюдения при адекватной антикоагулянтной терапии у пациента дважды имела место тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Таким образом, данный способ является объективным, так как оцениваемые параметры определяют лабораторным, инструментальным и антропометрическим методами; удобным в использовании, так как предполагает простую четырехбалльную стратификацию риска; позволяет оценить кумулятивный риск развития тромботических осложнений независимо от сосудистого бассейна у пациентов с ФП, получающих адекватную антитромботическую терапию, что даст возможность заблаговременно предпринять более активную тактику для предотвращения осложнений в будущем.

Источники информации:

1. Hatzinikolaou-Kotsakou E. et al. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations // J. Thromb. Thrombolysis. - 2003. - Vol. 16. - No. 3. - P. 155-161.
2. Gage B.F. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 2864- 2870.
3. Патент RU 2140306 (C1), 1999.
4. Патент RU 2356052 (C2), 2009.