

А.Ю.Рычков, А.А.Близняков, Н.Ю.Хорькова, О.А.Нестерова

РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АДЕКВАТНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ВАРФАРИНА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ
Филиал НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

С целью оценки риска тромбоэмболических осложнений и адекватности назначения варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на момент поступления в специализированную клинику проведен анализ историй болезни 1007 больных, в том числе 559 мужчин и 448 женщин, средний возраст 63±12 лет.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, варфарин, международное нормализованное отношение.

To assess the risk of thromboembolic events and adequacy of prescription of Warfarin in patients with atrial fibrillation of a non-valvular origin available upon admission to specialized hospital, an analysis of hospital charts of 1007 subjects (559 men and 448 women) aged 63±12 years was carried out.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic events, anticoagulant treatment, Warfarin, International Normalized Ratio

Антитромботическая терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) является важнейшим компонентом профилактики осложнений и перспективным направлением дальнейших научных разработок [12]. Применение варфарина может существенно снизить частоту эмболических событий, в первую очередь, ишемических инсультов, что подтверждено результатами мета-анализа 29 клинических исследований с участием 28044 пациентов [9]. С 2001 года показания к назначению варфарина в группах высокого риска входят в международные [7], а с 2005 года и в национальные Российские [1] рекомендации.

Цель исследования оценить риск тромбоэмболических осложнений и адекватность назначения варфарина у пациентов с ФП неклапанной этиологии на момент поступления в специализированную клинику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр» в период с января 2007 по декабрь 2008 гг. Сбор данных электронных медицинских записей проводился с помощью специализированной поисковой системы по сформулированному запросу. Основным критерием запроса было наличие в диагнозе фибрилляции предсердий. В соответствии с определенным шаблоном по каждому случаю госпитализации система учитывала следующие параметры: паспортные данные, анамнез заболевания, наличие факторов риска, клинический диагноз, предшествующая и текущая медикаментозная терапия, лабораторные методы диагностики, а также оперативные вмешательства. В связи с неоднородностью представления электронных записей, поисковая система осуществляла выборку как по структурированным (формализованным) данным, так и по неструктурированным текстовым массивам с учетом семантики. В дальнейшем, эта информация была экспортирована в формат электронной таблицы.

Исключением из итоговой базы были приняты: клапанная этиология ФП; наличие в анамнезе в бли-

жайшие 3 месяца операции радиочастотной абляции или госпитализация для проведения этой процедуры; а также применение других антикоагулянтных препаратов. Оценка риска развития тромбоэмболических осложнений проводилась на основе шкалы CHADS². Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в качестве фактора риска учитывалась лишь в том случае, если приводила к застою кровообращения при осмотре или в анамнезе, то есть ХСН не ниже 2а стадии, либо фракция выброса была менее 35%.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA, версия 6.0. Количественные признаки описывались в виде средней величины и стандартного отклонения (M±SD). Проверка распределения на нормальность проведена по критериям Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Для статистической оценки достоверности различий, в зависимости от характера распределения, были использованы критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента. Для оценки половых различий применялся критерий χ^2 (хи-квадрат).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критериям отбора соответствовали истории болезни 1007 пациентов: 559 мужчин, 448 женщин, средний возраст 63±12 (медиана 70,0) лет. Группа высокого риска включала 436 (43,3%) пациентов (рис. 1). Сопоставление этого показателя с результатами других немногочисленных исследований крайне затруднительно, так как определяется особенностями пациентов, направленных на госпитализацию. Так, по данным SCAF-study [6] 67% из 2796 пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении, имели показания для назначения варфарина по критериям риска шкалы CHADS², но это исследование проводилось в многопрофильной клинике. В другом исследовании [15] группа больных высокого риска составила 52%, однако в нем анализировалась терапия пациентов, поступивших в экстренном порядке и использовались критерии SPAF. Меньшее, в процентном соотношении,

количество пациентов высокого риска в нашей клинике, вероятно, определяется преимущественно плановым характером госпитализации и нацеленностью на высокотехнологические методы лечения.

В группе высокого риска средний возраст пациентов составил 69 ± 11 (медиана 70) лет, в группе низкого риска - 58 ± 10 (медиана 58, $p < 0,001$) лет, в группе высокого риска преобладали женщины (53,7%), а в группе низкого - мужчины (62,5%, $\chi^2 = 25,6$, $p < 0,001$). Такое соотношение по полу и возрасту соответствует данным, полученным ранее в программе GWTG-Stroke [14].

Постоянная и персистирующая формы ФП у пациентов высокого риска встречались чаще (52,8%), чем пароксизмальная. В свою очередь в группе низкого риска преобладали больные с пароксизмальной формой ФП (63,7%, $\chi^2 = 26,7$, $p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что риск развития инсульта не зависит от варианта течения ФП. Однако, такие факторы риска тромбоэмболических осложнений как возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, перенесенные ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА) ассоциированы с более частым переходом пароксизмальной формы ФП в персистирующую и постоянную [4].

Из оцениваемых факторов у пациентов высокого риска (рис. 2), наиболее часто наблюдалась артериальная гипертензия, которая была диагностирована практически у каждого больного (95,4%). Застойная сердечная недостаточность, либо снижение фракции выброса левого желудочка были выявлены в 46,1% случаев. Возраст и сахарный диабет в качестве факторов риска присутствовали в 42,2% и 33,3% случаев, соответственно. Реже других факторов у пациентов с высоким риском наблюдались ОНМК и/или ТИА в анамнезе, которые были отмечены в 22,5% случаев. Однако, именно перенесенные ранее ОНМК и/или ТИА в наибольшей степени обуславливают риск повторного инсульта и смертность [8], особенно в первые 6 месяцев после сосудистой катастрофы [2].

Группа высокого риска была разделена на две подгруппы (рис. 1): пациенты, принимающие варфарин, и пациенты, не получавшие антикоагулянты. Подгруппы не достоверно различались по полу и возрасту. Так, подгруппу получавших варфарин составили 74 пациента (36 мужчин и 38 женщин, средний возраст 67 ± 10 , медиана 68 лет), подгруппу без приема антикоагулянтов - 362 пациента (163 мужчины и 199 женщин, средний возраст 70 ± 11 , медиана 71 год, $p = 0,051$). У больных, которым варфарин был назначен до госпитализации, чаще встречалась постоянная и персистирующая формы ФП ($\chi^2 = 10,1$, $p = 0,001$); у пациентов, не получавших антикоагулянт, достоверных различий по варианту течения ФП не выявлено. При оценке риска развития тромбоэмболических осложнений обе подгруппы имели сходный индекс по шкале CHADS₂² ($2,5 \pm 0,8$ и $2,6 \pm 0,9$ соответственно, $p = 0,36$).

Таким образом, в группе высокого риска только 17% (74) пациентов получали варфарин до госпитализации (рис. 1). Такая частота применения препарата крайне низка и не соответствует результатам анализа

мировой практики. Так, согласно международным данным частота использования непрямых антикоагулянтов колеблется от 43,5-56,5% [3, 5] до 67% [13], что также не признано удовлетворительным. Низкая частота назначения варфарина на догоспитальном этапе, вероятно, связана с недооценкой эффективности антикоагулянта, чрезмерными опасениями получения серьезных побочных эффектов, а также сложностью подбора эффективной дозировки и контроля терапии.

Среди пациентов, получавших варфарин при поступлении, оптимальный уровень МНО (2,0-3,0) зарегистрирован только в 24,2% случаев (рис. 1), что составило всего 4% группы высокого риска, у 60,6% значения МНО находились на субоптимальном уровне, у остальных (15,2%) уровень МНО превышал рекомендованные значения. Таким образом, основная масса пациентов находится вне терапевтического окна, что неизбежно ведет к увеличению риска развития осложнений. В то время как вероятность кровотечений при превышении значения 3,0 общепризнанна, риск тромбоэмболических осложнений при МНО < 2,0 зачастую недооценивается. В сравнении с МНО = 2,0, при значении МНО = 1,7 риск возрастает в два раза, при МНО = 1,5 в три, а при МНО = 1,3 в шесть раз [10]. И даже в случае возникновения инсульта, риск 30-дневной летальности при МНО в границах 1,5-1,9, практически такой же, как при МНО менее 1,5, т.е. почти в два раза выше, чем при МНО = 2,0 [11].

Таким образом, антитромботическая терапия у больных с неклапанной ФП в реальной практике не

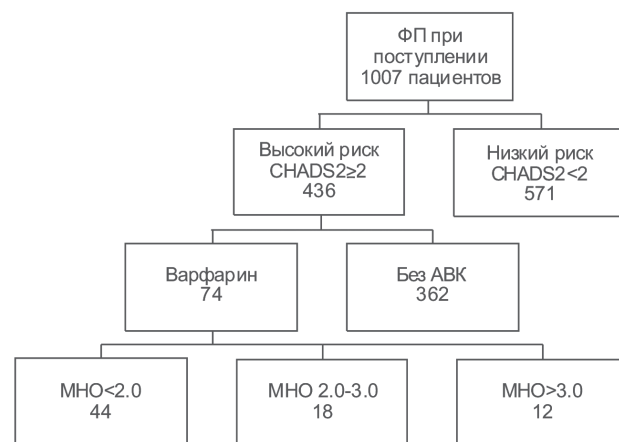


Рис. 1. Группы риска и адекватность антитромботической терапии.

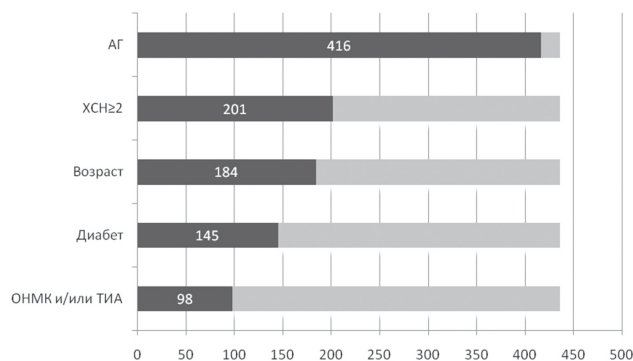


Рис. 2. Распределение факторов риска по частоте встречаемости в группе пациентов высокого риска (n=436).

соответствует клиническим рекомендациям, как по частоте применения антикоагулянтов, так и по достижению целевых уровней МНО, что свидетельствует о необходимости разработки и проведения дополнительных мероприятий, в том числе разработки новых технологий мониторинга пациентов высокого риска.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с неклапанной ФП, поступивших в специализированную кардиологическую клинику, к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений можно отнести 43,3% поступивших.

2. В группе высокого риска пациенты старше по возрасту и чаще женского пола, преобладают больные с постоянной и персистирующей формами ФП. Ведущим фактором риска тромбоэмболических осложнений по частоте встречаемости является артериальная гипертензия.

3. Варфарин до госпитализации назначается 17% пациентов группы высокого риска, а оптимальный уровень МНО (2,0-3,0) достигается только в 24,2% случаев, таким образом только 4% пациентов высокого риска при поступлении в специализированный стационар получают адекватную терапию антикоагулянтами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Рекомендации ВНОК. - М., 2005. - 28 с.
2. Ay H., Gungor L., Arsava E.M. et al. A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. // *Neurology*. - 2010. - Vol. 74. - № 2. - P. 128-135.
3. Choudhry N.K., Soumerai S.B., Normand S.L. et al. Warfarin prescribing in atrial fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics. // *Am J Med*. - 2006. - Vol. 119. - № 7. - P. 607-615.
4. de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. et al. Progression from Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. // *J Am Coll Cardiol*. - 2010. - Vol. 55. - № 8. - P. 725-731.
5. DeWilde S., Carey I.M., Emmas C. et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. // *Heart*. - 2006. - Vol. 92. - № 8. - P. 1064-1070.
6. Friberg L., Hammar N., Ringh M. et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). - *Eur Heart J*. - 2006. - Vol. 27. - № 16. - P. 1954-1964.
7. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. // *J Am Coll Cardiol*. - 2006. - Vol. 48. - P. 854-906.
8. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. 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.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // *Ann Intern Med*. - 2007. - Vol. 146. - № 12. - P. 857-867.
10. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. // 1996. - *NEJM*. - Vol. 335. - № 8. - P. 540-546
11. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. // *NEJM*. - 2003. - Vol. 349. - № 11. - P. 1019-1026
12. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and Comprehensive Management of Atrial Fibrillation: Executive Summary of the Proceedings from the 2nd AFNET-EHRA Consensus Conference 'Research Perspectives in AF' // *European Heart Journal*. - 2010. - Vol. 30. - № 24, P. 2969-2977
13. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. // *Eur Heart J*. - 2005. - Vol. 26. - P. 2422-2434.
14. Reeves M.J., Fonarow G.C., Zhao X. et al. Quality of Care in Women With Ischemic Stroke in the GWTG Program. // *Stroke*. - 2009. - Vol. 40. - P.1127-1133.
15. Scott P.A., Pancioli A.M., Davis L.A. et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Prophylaxis in Emergency Department Patients. // *Stroke*. - 2002. - Vol. 33. - P. 2664-2669

РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АДЕКВАТНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВАРФАРИНА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.Ю.Рычков, А.А.Близняков, Н.Ю.Хорькова, О.А.Нестерова

С целью оценки риска тромбоэмболических осложнений и адекватность назначения варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии на момент поступления в специализированную клинику проведен анализ историй болезни пациентов в период с января 2007 по декабрь 2008 гг. В анализ были включены истории болезни 1007 пациентов: 559 мужчин, 448 женщин, средний возраст 63 ± 12 (медиана 70,0) лет. Группа высокого риска включала 436 (43,3%) пациентов их средний возраст составил 69 ± 11 (медиана 70) лет, в группе низкого риска - 58 ± 10 (медиана 58, $p < 0,001$) лет, в группе высокого риска преобладали женщины (53,7%), а в группе низкого - мужчины (62,5%, $\chi^2 = 25,6$, $p < 0,001$). Постоянная и персистирующая формы ФП у пациентов высокого риска встречались чаще (52,8%), чем пароксизмальная. В свою очередь в группе низкого риска преобладали больные с пароксизмальной формой ФП (63,7%, $\chi^2 = 26,7$, $p < 0,001$). Из оцениваемых факторов у

пациентов высокого риска наиболее часто наблюдалась артериальная гипертензия (95,4%), застойная сердечная недостаточность, либо снижение фракции выброса левого желудочка были выявлены в 46,1% случаев. Возраст и сахарный диабет в качестве факторов риска присутствовали в 42,2% и 33,3% случаев, соответственно. Реже других факторов у пациентов с высоким риском наблюдались острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, которые были отмечены в 22,5% случаев. В группе высокого риска только 17% (74) пациентов получали варфарин до госпитализации. Среди пациентов, получавших варфарин при поступлении, оптимальный уровень МНО (2,0-3,0) зарегистрирован только в 24,2% случаев, что составило всего 4% группы высокого риска, у 60,6% значения международного нормализованного отношения (МНО) находились на субоптимальном уровне, у остальных (15,2%) уровень МНО превышал рекомендованные значения. Таким образом, антитромботическая терапия у больных с неклапанной ФП в реальной практике не соответствует клиническим рекомендациям, как по частоте применения антикоагулянтов, так и по достижению целевых уровней МНО, что свидетельствует о необходимости разработки и проведения дополнительных мероприятий, в том числе разработки новых технологий мониторинга пациентов высокого риска.

RISK OF TROMBOEMBOLIC EVENTS AND ADEQUACY OF THERAPY WITH WARFARIN IN ATRIAL FIBRILLATION OF NON-VALVULAR ORIGIN

A.Yu. Rychkov, A.A. Bliznyakov, N.Yu. Khorkova, O.A. Nesterova

To assess the risk of thromboembolic events and adequacy of prescription of Warfarin in patients with atrial fibrillation (AF) of a non-valvular origin available upon admission to specialized hospital, an analysis of hospital charts of patients admitted in January 2007 through December 2008 was carried out. The analysis included hospital charts of 1007 subjects (559 men and 448 women) aged 63 ± 12 years (median: 70 years). High risk group consisted of 436 patients (43.3%) aged 69 ± 11 years (median: 70.0 years) and low risk group included patients aged 58 ± 10 years (median: 70 years; $p < 0.001$). Women were more prevalent in the high risk group (53.7%), whereas men were more prevalent in the low risk group (62.5%; $\chi^2 = 25.6$; $p < 0.001$). Chronic and persistent AF in the high risk patients was more prevalent (52.8%) than paroxysmal AF. In low risk group, patients with paroxysmal AF were more prevalent (63.7%; $\chi^2 = 26.7$; $p < 0.001$). The following factors were the most widespread in the high risk patients: arterial hypertension (95.4%); congestive heart failure or depressed left ventricular ejection fraction (revealed in 46.1% of cases). Advanced age and diabetes mellitus were observed in 42.2% and 33.3% of cases, respectively. The less prevalent risk factors in the high risk patients were stroke and/or transient ischemic attack found in 22.5% of cases.

In high risk group, only 74 patients (17%) received Warfarin prior to hospitalization. In the patients receiving Warfarin at admittance, the optimal INR level (2.0-3.0) was observed only in 24.2% of cases that made up only 4% of the high risk patients; in 60.6% of patients, INR was on a suboptimal level; in remaining 15.2% of patients, INR was higher than the recommended one. Thus, the antithrombotic therapy in patients with AF of non-valvular origin carried out in the real practice does not comply with the clinical guidelines both with respect to the frequency of application of anticoagulants and concerning achievement of the target INR, which necessitates development and application of additional techniques including development of new technologies of monitoring high risk patients.