

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИЦИСТА

Е.А. Дроздова*

Городская клиническая больница №13 Автозаводского района
603018, Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51

Фибрилляция предсердий – один из важнейших факторов риска развития ишемических инсультов. Рассматриваются актуальные проблемы ведения больных с инсультами, возникшими на фоне неклапанной фибрилляции предсердий, в аспекте вторичной профилактики данного грозного осложнения аритмии. Приводятся данные собственного наблюдения за пациентами с указанной патологией в течение 6-ти месяцев после выписки их из стационара. Анализируются проблемы, с которыми столкнулись больные, а также дается сравнительная оценка терапии антагонистом витамина К варфарином и прямым ингибитором тромбина дабигатраном.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, геморрагические осложнения, профилактика инсульта.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):179-183

Secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: the clinicians' viewpoint

E.A. Drozdova*

City Clinical Hospital № 13. Patriotov ul. 51, Nizhny Novgorod, 603018 Russia

Atrial fibrillation is one of the main risk factor of ischemic stroke. Current problems of the management of patients with stroke due to non-valvular atrial fibrillation and secondary stroke prevention in these patients are considered. Data of own author's observation for patients of this type during 6 months after discharge from the hospital are presented. The problems which patients faced with are analyzed. Comparative assessment of warfarin and dabigatran therapies is given.

Key words: atrial fibrillation, hemorrhagic complication, stroke prevention.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(2):179-183

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): hosp13_2nevro@mail.ru

Введение

Среди факторов риска развития у пациентов ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки нарушения сердечного ритма занимают важнейшее место. Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных аритмий, которая по праву считается эпидемией XXI века [3]. За последние десятилетия отмечен существенный рост распространенности ФП в популяции [6], при этом распространенность её растет и по мере увеличения возраста пациентов (если среди людей старше 60 лет ФП встречается в 3,8% случаев, то после 80 лет этот показатель превышает 9%) [2]. Пациенты с ФП имеют в 5 раз больший риск возникновения инсульта в сравнении с ровесниками, имеющими правильный сердечный ритм. Кроме того, роль ФП в определении совокупного риска инсульта у конкретного пациента значительно выше по сравнению с другими идентифицированными факторами риска инсульта (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) [7]. Частота инсультов, связанных с ФП, колеблется от 1,5% у лиц среднего возраста до 23,5% у тех, кому за 80 лет [5, 4]. Единственным эффективным средством первичной и вторичной профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов, страдающих не-

клапанной формой ФП, признано применение пероральных антикоагулянтов, наиболее изученным из которых является производное кумарина – антагонист витамина К препарат варфарин. Достоверно показано, что применение варфарина снижает риск развития эмболических осложнений у пациентов с ФП на 70-80% при адекватном подборе антикоагулянтной терапии [5]. Однако каждый врач, сталкивающийся на практике с назначением варфарина, знает, каким непростым может оказаться этот самый «адекватный подбор» дозы, а также, с какими трудностями встречается пациент, которому этот препарат назначен. Это и трудности титрования дозы, необходимость регулярного лабораторного контроля, трудно прогнозируемая реакция на препарат, обилие межлекарственных и пищевых взаимодействий, и другие проблемы. Таким образом, не вызывает сомнений необходимость поиска и внедрения в практику более современных и доступных методов профилактики тромбоэмболических осложнений у больных, страдающих неклапанной формой ФП.

Несколько лет назад, к великой радости кардиологов, неврологов и терапевтов, появилась альтернатива антагонисту витамина К варфарину – прямой ингибитор тромбина, препарат дабигатран (Прадакса®). В исследовании RE-LY использование дабигатрана в дозе 220 мг/сут у пациентов с неклапанной ФП оказалось не менее эффективно, чем применение варфарина, при достоверно меньшем риске геморрагических осложнений, а доза 300 мг/сут показала значимо более высокую степень защиты от инсультов при равном риске

Сведения об авторе:

Дроздова Екатерина Александровна – врач невролог отделения ранней реабилитации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения регионального сосудистого центра ГКБ №13 Автозаводского района Нижнего Новгорода

геморрагических осложнений в сравнении с варфарином (при адекватном контроле коагуляции) [1]. Подбор дозы дабигатрана выгодно отличается от варфарина чрезвычайной простотой и занимает минимум времени (достаточно знать возраст пациента, клиренс креатинина, сопутствующие заболевания, чтобы выбрать необходимую дозировку). Применение дабигатрана не требует контроля МНО или других показателей гемокоагуляции, препарат имеет минимальные ограничения, связанные с сопутствующей терапией, а также не имеет сколько-нибудь значимых пищевых взаимодействий. Казалось бы, вот он – реальный путь к снижению частоты инсультов у больных с ФП, однако прошло уже более 2-х лет с тех пор, как дабигатран официально сертифицирован в России как средство профилактики ишемических инсультов при неклапанной ФП, а поток пациентов с данной патологией только растёт. В чем же дело? Не имея возможности оценить причины этой проблемы в масштабах страны, тем не менее, попробуем разобраться с ними хотя бы на примере зоны ответственности неврологического отделения для пациентов с острым нарушением кровообращения (ОНМК) Регионального сосудистого центра нашего стационара.

Профилактика церебральной ишемии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий – жизненные реалии

В целях поиска источника описанной выше проблемы нами проводилась ретроспективная оценка данных и динамическое наблюдение за пациентами, страдающими неклапанной ФП, и поступившими в наше отделение с диагнозами «ишемический инсульт» или «транзиторная ишемическая атака» в период с 1 сентября 2012 по 1 марта 2013 г.

За обозначенный период всего в отделении для больных ОНМК Регионального сосудистого центра (зона деятельности которого охватывает около 400000 взрослых жителей 2-х районов г. Нижний Новгород) было пролечено и выписано 114 пациентов, отвечавших задачам наблюдения. При сборе анамнестических данных установлено, что 26 (22,8%) человек не знали до наступившего события о наличии у них нарушения сердечного ритма. Из оставшихся 88 пациентов «изолированная» неклапанная фибрилляция предсердий [не требующая профилактического назначения антикоагулянтов согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2010), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА, 2011)] была установлена только у 2 (2,3%) больных, однако какую-либо профилактическую терапию до поступления в инсультное отделение получали лишь 12 (13,6%) человек. При этом регулярно обращались к участковым те-

рапевтам или кардиологам поликлиники 62 (70,5%) пациента. Таким образом, лишь 16 (18,2%) из 88 больных можно обвинить в их собственной невнимательности к проблемам со здоровьем, а в 50-ти других наблюдениях (56,8%) ответственными за отсутствие профилактического приема препаратов были медицинские работники. Из тех 12-ти пациентов, которым, по их мнению, профилактика инсульта проводилась, получали варфарин 5 человек (8,1% от всех пациентов, находившихся под наблюдением терапевта), при этом контроль МНО проводил лишь 1 из них (что составляет всего 0,89% от всех больных, которым была показана терапия антикоагулянтами). Остальные четверо принимали этот весьма небезопасный препарат различное по продолжительности время, но все – более года, в дозировке, единожды назначенной им во время предыдущего лечения в кардиологическом отделении стационара, при отсутствии даже однократного в течение года контроля гемокоагуляции. При поступлении уровень МНО у всех был ниже 1, что свидетельствует об однозначно неадекватном дозировании варфарина. С одной стороны, благодаря этой заниженной дозе, вероятно, ни у кого из них не отмечалось клинически значимых геморрагических осложнений, однако ни о какой профилактике тромбоэмболий речь также не могла идти. У трех пациентов контроль МНО и целевые значения этого показателя были прописаны в имевшихся на руках выписных эпикризах стационара, у одного – эпикриз отсутствовал, и, тем не менее, этот факт нимало не способствовал соблюдению протокола терапии участковым и врачами. Оставшиеся 7 пациентов (11,3% от всех пациентов, находившихся под наблюдением терапевта) получали различные дозировки ацетилсалициловой кислоты (АСК) в виде таблеток с разными торговыми названиями (Тромбо-асс, Кардиомагнил, Аспикор) по рекомендации участкового терапевта, при этом назначение АСК или другие варианты терапии с пациентом не обсуждались. И это в ситуации, когда давно опубликованы как Европейские, так и Российские рекомендации по ведению этой категории больных, в которых назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики инсультов вообще не рассматривается. Таким образом, уже на этапе ретроспективной оценки выявлены существенные проблемы в профилактической терапии тромбоэмболических осложнений при неклапанной форме ФП у пациентов: низкая осведомленность и отсутствие внимания к собственному здоровью у значительной части населения, отсутствие внимания средств массовой информации к данной проблеме, неэффективность работы диспансерного звена в выявлении нарушений сердечного ритма, низкий уровень знаний терапевтов амбулаторного звена о тактике ведения этой категории больных.

На этапе лечения в стационаре всем больным, а также близким родственникам, осуществляющим уход за ними, детально объяснялись как необходимость проведения вторичной профилактики инсультов после выписки из стационара, так и варианты антикоагулянтной терапии (варфарин, дабигатран), и спектр побочных эффектов препаратов, а также особенности проведения терапии на амбулаторном этапе (необходимость, кратность и практическое значение контроля МНО, ограничения по сопутствующей терапии и диете при приеме варфарина). Окончательное решение о выборе препарата для тромбопрофилактики на амбулаторном этапе принималось совместно лечащим врачом и пациентом или его опекуном [так как к моменту выписки независимость от ухода восстановили лишь 69 (60,5%) из 114 больных, взятых под наблюдение].

Несмотря на упорную, неоднократную разъяснительную работу, в 43-х случаях (37,7%) был получен отказ от проведения антикоагулянтной терапии. Среди ведущих причин такого решения наиболее часто указывались невозможность лабораторного контроля при приеме варфарина и экономическая недоступность применения дабигатрана (18 пациентов; 41,9%), страх перед геморрагическими осложнениями и недоверие к эффективности лабораторного контроля безопасности (16 пациентов; 37,2%), недоверие к терапии антикоагулянтами (6 пациентов, 13,95%), нежелание «лечиться вообще» (3 пациента; 6,98%). В 4-х случаях (3,5%) назначение антикоагулянтов было противопоказано в связи с сопутствующей патологией почек и выраженным нарушением их функции (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин). Таким образом, выявляется еще одна проблема деятельности амбулаторного звена – трудности проведения лабораторного контроля гемокоагуляции не только у «лежачих», но и у неограниченных в двигательной активности пациентов; кроме того, очевидно низкое доверие пациентов к назначаемой терапии, а также вновь высвечивается дефицит социальной ответственности больных за собственное здоровье.

Из 67 пациентов, принявших решение о приеме антикоагулянтов, прием дабигатрана предпочли 16 человек (23,9%). В качестве ключевых факторов, определявших выбор того или иного препарата, пациенты называли стоимость лечения (при предпочтении варфарина), удобство применения, невозможность лабораторного контроля в связи с ограниченной способностью к перемещению (при выборе дабигатрана).

Больным, выбравшим для вторичной профилактики ОНМК варфарин (n=51), в стационаре начат подбор дозы. За имевшиеся в нашем распоряжении 12 дней (при транзиторной ишемической атаке), или 17-23 дня (при ишемическом инсульте) целевых значений МНО (2,0-3,0) удалось достигнуть лишь у 7 пациентов

(14,7% от всех, которым назначался варфарин). У 6 больных (11,8%), начавших прием варфарина, уже на стационарном этапе и при незначительном повышении МНО (<2,0) отмечались кровоточивость десен (2 пациента), носовые (3 пациента) и геморроидальные кровотечения (1 больной), в связи с чем 4 пациента отказались от дальнейшего приема препарата. Остальным больным были даны рекомендации по дальнейшему титрованию препарата в условиях поликлиники. Таким образом, терапию варфарином после выписки из стационара начали 47 больных.

Из 16 пациентов, начавших в стационаре прием дабигатрана, 6-ти была назначена дозировка 110 мг 2 р/д (снижение дозы по критериям: возраст – 1 пациент; снижение функции почек при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин – 3 пациента; риск кровотечений по шкале HAS-BLEED 3 балла и более – 2 пациента), остальным 10 больным препарат был назначен в дозе 150 мг 2 р/д. За время наблюдения в стационаре геморрагических осложнений ни у кого из пациентов отмечено не было, однако необходимо отметить, что продолжительность приема дабигатрана на стационарном этапе была минимальной в связи с особенностями назначения препарата – начало приема не ранее 15-го дня при ишемическом инсульте.

Дальнейшее наблюдение за судьбой больных проводилось путем телефонных интервью спустя 3 и 6 мес после выписки из стационара.

При опросе спустя 3 мес после выписки установлено, что терапию дабигатраном продолжали все 16 больных, у одного из них за это время отмечалось носовое кровотечение, еще один пациент сообщил о кровоточивости десен, однако эти явления не потребовали каких-либо активных действий. Прием варфарина за это время прекратили 12 пациентов (таким образом, к концу третьего мес по разным причинам прекратили прием 31,4% от общего числа больных, начавших принимать варфарин). В качестве причины прекращения приема варфарина, к нашему удивлению и возмущению, большинство больных (8 из 12, или 75%) назвали рекомендацию участкового врача, мотивированную невозможностью лабораторного контроля и невозможностью (или неумением?) адекватной коррекции дозы по результату МНО. Два пациента прекратили прием из-за выраженных носовых кровотечений, у 1 пациента развилось желудочно-кишечное кровотечение на фоне обострения язвенной болезни 12-перстной кишки, в связи с чем он был госпитализирован. Ещё 1 пациент сослался на плохую переносимость лечения, не связанную с кровотечениями (сильная тошнота, периодически – рвота после приема препарата). Из пациентов, продолжающих прием варфарина, еще двое отмечали носовые кровотечения, один человек – кровоточивость десен. У одного пациента спустя 2 мес после вы-

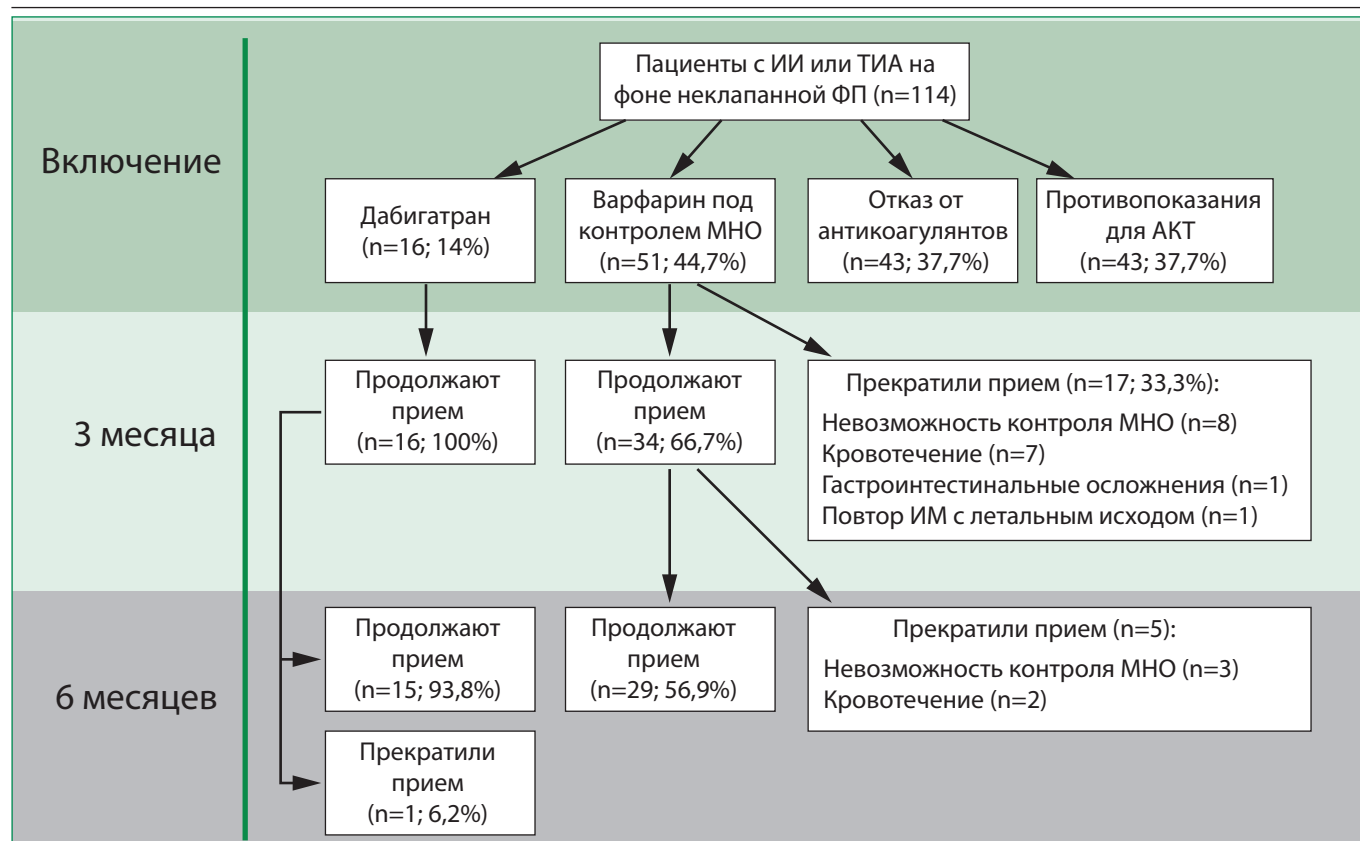


Рисунок 1. Динамика наблюдаемых больных по отношению к антикоагулянтной терапии
 ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий,
 АКТ – антикоагулянтная терапия

писки произошел повторный ишемический инсульт с фатальным исходом на 4-е сут.

Спустя 6 мес после выписки из стационара прием дабигатрана продолжали 15 из 16 пациентов (93,8%), один пациент прекратил прием препарата из-за частых и обильных носовых кровотечений, сопровождавшихся развитием анемии. В этой группе за все время наблюдения отмечено 2 случая геморрагических осложнений (12,5%), не потребовавших специальной терапии. Случаев развития повторных инсультов, транзиторных ишемических атак в этой группе не отмечено.

Среди больных, принимавших варфарин, еще 3 человека прекратили прием из-за трудностей лабораторного контроля, один пациент – из-за сильных носовых кровотечений и кровоточивости дёсен, ещё один – в связи с геморроидальным кровотечением. Двое пациентов из числа продолжающих прием варфарина были госпитализированы с повторными ишемическими инсультами, одна пациентка – с транзиторной ишемической атакой. Таким образом, спустя 6 мес прием варфарина продолжали 29 (56,9%) из 51 пациента, которым он был назначен изначально. Всего за 6 мес прекратили терапию из-за невозможности контроля МНО 11 пациентов (21,6%), из-за геморрагических осложнений – 9 больных (17,6%), 1 пациент (1,96%) – в связи с гастроинтестинальными побочными эффектами, 1

пациент (1,96%) – в связи с фатальным повторным инсультом. Всего за 6 мес те или иные геморрагические побочные эффекты отмечены у 12 больных (23,5%), но лишь в одном случае (1,96%) это потребовало госпитализации. В группе варфарина за 6 мес всего отмечено развитие 3 повторных инсультов и 1 транзиторной ишемической атаки, следовательно, общая частота мозговых тромбоэмболических событий составила 7,8%.

Общая динамика статуса больных в ходе всего наблюдения представлена на рис. 1.

Во время заключительного телефонного интервью у 11-ти пациентов, прекративших прием варфарина из-за невозможности лабораторного контроля гемокоагуляции, были уточнены детали данного обстоятельства. Установлено, что в 6 случаях врачом поликлиники пациенту было отказано в проведении данного исследования на дому, а возможности выполнить обследование платно у больного не было. В 3 случаях полностью подвижные пациенты сталкивались в поликлинике со значительными организационными трудностями получения талона на прием к врачу, затем – талона на выполнение анализа, а напоследок – с очередью в лаборатории как при сдаче крови, так и при получении результата исследования. Еще 2 пациента сообщили, что участковый врач не мог дать точных рекомендаций,

как изменять дозу варфарина в соответствии с полученным результатом МНО.

Таким образом, проведенное наблюдение ярко высветило как проблемы, возникающие при проведении вторичной профилактики инсультов у больных с неклапанной формой ФП, так и преимущества, связанные с появлением новых антикоагулянтов. Среди проблем наиболее важными представляются: недостаточная осведомленность населения о необходимости данного вида лечения, низкий уровень социальной ответственности наших соотечественников за свое здоровье, недостаточная квалификация врачей амбулаторного звена (как при выявлении ФП в рамках диспансерного наблюдения, так и при проведении лечения), плохая организация работы консультативного и лабораторного сектора поликлинической помощи. Сравнительная оценка терапии дабигатраном и варфарином показала значительно более высокую комплаентность к лечению при назначении дабигатрана (93,8% и 56,9%), большую эффективность дабигатрана в профилактике повторных инсультов при меньшей частоте геморрагических осложнений, а также важные практические преимущества терапии дабигатраном перед варфарином (простота и скорость

подбора дозы, отсутствие необходимости лабораторного контроля гемокоагуляции, лучшая переносимость лечения).

Заключение

Подводя итоги вышесказанного, хотелось бы повторить, что проблема инсультов у больных, страдающих фибрилляцией предсердий, остается остро актуальной во всем мире. Тактика первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения у этой категории больных резко отличается от таковой у пациентов, не страдающих нарушениями сердечного ритма. Только регулярное, адекватно дозированное, правильно контролируемое применение антикоагулянтов может снизить у пациентов с неклапанной ФП риск развития инсульта. Значительные проблемы, возникающие при назначении антагониста витамина К варфарина, обуславливают необходимость максимально быстрого и повсеместного внедрения в практику новых пероральных антикоагулянтов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-51.
2. Heppell R. M., Berkin K. E., McLenachan J. M. et al. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in nonrheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 407-11.
3. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
5. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and Characteristics of Stroke Events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med* 2005;165:1185-91.
6. Krahn A. D., Manfreda J., Tate R. B. et al. The Natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
7. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.

Поступила: 23.03.2014

Принята в печать: 31.03.2014