

ПРОБЛЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К У БОЛЬНЫХ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

Е.С. Кропачёва, Д.М. Атауллаханова, Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Больная Р., 65 лет, впервые поступила в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в марте 2002 года с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, частое сердцебиение.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение 12 лет у больной регистрировалась пароксизмальная форма мерцательной аритмии (МА), резистентная к профилактическому назначению терапии амиодароном, лаппаконитина гидробромидом (аллапинин) и хинидином. Частота и длительность пароксизмов постепенно увеличивалась. В начале 2002 года установилась постоянная форма МА. С 1997 года у больной отмечается умеренная артериальная гипертензия с максимальными подъемами АД до 160/100 мм рт.ст.

Дважды в 2000 и 2001 годах на фоне купирования пароксизмов МА с восстановлением синусового ритма переносила нарушения мозгового кровообращения (НМК). После первого НМК неврологическая симптоматика полностью регрессировала в течение 2-х недель. После второго, возникший левосторонний гемипарез регрессировал в течение недели, а выпадение полей зрения в левом глазу сохраняется до настоящего времени.

С 2000 года у пациентки диагностирован сахарный диабет II типа, на фоне терапии глибенкламидом 3,5 мг в сутки в стадии компенсации.

В 1997 году перенесла операцию клипирования менингиомы заднечерепной ямки.

При поступлении отмечалась одышка при физической нагрузке. В лёгких хрипы не выслушивались. Ритм сердца неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) около 100-120 ударов в минуту. Артериальное давление (АД) 150/90 мм рт.ст. Печень не увеличена. Пастозность голеней и стоп.

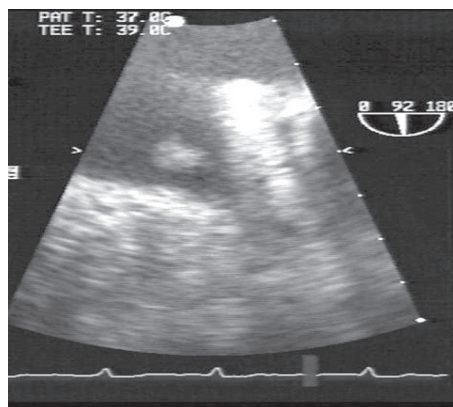
На ЭКГ: мерцательная аритмия с частотой сокращения желудочков 56-182 в минуту. Данных за гипертрофию миокарда левого желудочка, очагово-рубцовое поражение миокарда нет.

При ультразвуковом исследовании сердца было обнаружено расширение полостей обоих предсердий, нормальные размеры полости левого желудочка, признаки митральной и трикуспидальной регургитации III степени, повышение давления в лёгочной артерии до 40 мм рт.ст. Фракция выброса левого желудочка составляла ~50%.

При чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ) в левом и правом предсердиях отмечалось спонтанное эхоконтрастирование (СЭК) III-IV степени, а в ушке левого предсердия (УЛП) был виден неомогенный тромб, заполнявший всё ушко и выступающий в полость левого предсердия (рис. 1).

Рис. 1

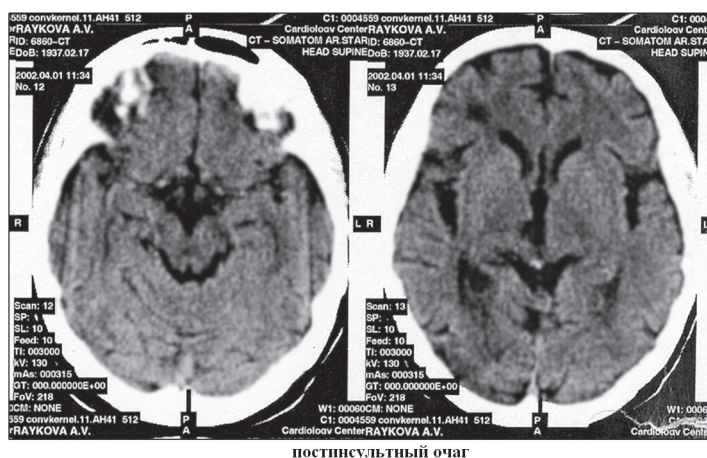
Больная Р., чреспищеводная ЭхоКГ. Тромб в УЛП.
Спонтанное эхоконтрастирование III-IV ст.



Гемодинамически значимого поражения брахиоцефальных артерий по данным ультразвуко-

Рис. 2

Больная Р., мультиспиральная компьютерная томография головного мозга



вого дуплексного сканирования обнаружено не было. Справа в лобной доле, по данным мультиспиральной компьютерной томографии, определялся постинсультный очаг в хронической стадии, справа в затылочной доле – очаг в подострой стадии с геморрагическим пропитыванием по периферии (рис. 2). Постинсультная киста в правых отделах таламуса.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы был обнаружен правосторонний узловой зоб. Результаты исследования гормонов щитовидной железы на терапии L-тироксинот 25 мкг в сутки указывали на наличие эутиреоза.

При ультразвуковом исследовании почек была обнаружена киста правой почки и нефролитиаз.

Наличие у больной с мерцательной аритмией нескольких факторов риска тромбоэмболических осложнений в виде перенесённых НМК, артериальной гипертензии и сахарного диабета позволили отнести её к группе высокого риска развития кардиоэмболического инсульта. У больной имелись абсолютные показания к назначению антагонистов витамина К (АВК) в виде факторов риска высоких градаций – перенесённых НМК. Однако наличие геморрагического пропитывания в постинсультном очаге соответствовало подострой стадии инсульта и, по мнению невролога, послужило противопоказанием для назначения непрямых антикоагулянтов в тот период

времени. Больной была продолжена терапия аспирином.

Во время госпитализации 1 апреля 2002 года у больной вновь возникла очаговая неврологическая симптоматика в виде атаксии, головокружения, слабости в ногах. По результатам повторной мультиспиральной компьютерной томографии, данных за геморрагический инсульт и «свежие» очаговые изменения не было. Состояние было расценено как преходящее НМК в вертебро-базиллярном бассейне и по витальным показаниям больной был назначен аценокумарол с целевым значением Международного Нормализованного Отношения (МНО) 2,0-3,0.

Кроме того, для достижения нормосистолии пациентка получала монотерапию ателололом, а затем в комбинации с дигоксином. Однако на комбинации 50 мг ателолола и 0,25 мг дигоксина не удавалось достичь адекватного брадикардического эффекта: по данным суточного мониторирования ЭКГ средняя ЧСС составляла 111 в минуту (минимальная ЧСС 54, максимальная 187 ударов в минуту). Попытка замедлить ЧСС с помощью верапамила в суточной дозе до 480 мг в сутки оказалась несколько эффективней: средняя ЧСС составляла 97 ударов в минуту (минимальная 49, а максимальная 148 ударов в минуту), однако желаемого брадикардического эффекта достичь не удалось.

Больная была выписана на амбулаторное лечение с диагнозом:

Гипертоническая болезнь III ст. Постоянная тахисистолическая форма мерцательной аритмии. Тромбоз ушка левого предсердия. Хроническая сердечная недостаточность (ФК II по NYHA). Состояние после повторных ОНМК по ишемическому типу (2000, 2001 гг.). Преходящее нарушение мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне от 01.04.2002 г. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза III ст.

Атеросклероз аорты, начальные изменения в сонных артериях. Сахарный диабет II типа, компенсация. Диабетическая полинейропатия. Правосторонний узловый зоб, медикаментозно компенсированный. Операция клипирования менингиомы заднечерепной ямки в 1997 г. Киста правой почки. Нефролитиаз.

Рекомендованная при выписке терапия: верапамил в дозе 480 мг/сут, эналаприл в дозе 10 мг/сут, аценокумарол в дозе 2,5 мг мг/сут под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0), глибенкламид в дозе 3,5 мг/сут, L-тироксин в дозе 25 мкг/сут, фуросемид по 40 мг 1-2 раза в неделю.

Относительный клинический эффект от проводимой терапии сохранялся в течение полугода, затем состояние больной стало прогрессивно ухудшаться, что проявилось усугублением недостаточности кровообращения: одышка стала возникать при незначительной физической нагрузке, появились приступы удушья по ночам, отёки голеней, возросла ЧСС. В марте 2003 года больная была повторно госпитализирована для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При поступлении одышка отмечалась при разговоре и при незначительной нагрузке. В лёгких в нижних отделах выслушивались влажные хрипы. Сохранялась мерцательная аритмия с частотой сердечных сокращений 100-110 в минуту. АД 130/80 мм рт.ст. Печень выступала на 2 см из-под края рёберной дуги. Отёки голеней и стоп. По сравнению с мартом 2002 года отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка до 30-35%, нарастание лёгочной гипертензии, появились признаки венозного застоя в лёгких (см. таблицу).

Больной было начато внутривенное введение мочегонных препаратов, в дальнейшем назначен фуросемид, на этом фоне явления венозного застоя в лёгких регрессировали. Однако сохранялась тахикардия с ЧСС в покое не менее 100 ударов в минуту, а также одышка при малейшей физической нагрузке. Средняя за сутки ЧСС на терапии верапамилом (480 мг в сутки) составляла 112 ударов в минуту (минимальная ЧСС - 54, а максимальная - 179 ударов в минуту). Верапамил вновь был заменён комбинацией небольших доз атенолола (25 мг) и дигоксина (0,25 мг).

Учитывая тахисистолическую форму мерцательной аритмии, неподдающуюся медикаментозной терапии, осложнившуюся развитием тяжёлой недостаточности кровообращения, больной было рекомендовано проведение операции радиочастотной абляции атриовентрикулярного узла с имплантацией ЭКС Sigma SR 203 в режиме желудочковой стимуляции, что было выполнено в мае 2003 года в НИИ Сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева.

Перед операцией аценокумарол был заменён на низкомолекулярный гепарин эноксапарин в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов под кожу живота. Последняя инъекция эноксапарина была сделана вечером накануне операции и возобновлена на следующий день после операции. Спустя две недели после операции осуществлён переход с терапии эноксапарином на варфарин под контролем МНО.

В течение последующего после операции года пациентка продолжала принимать эналаприл в дозе 10 мг/сут, варфарин в дозе 3,75 мг, симвастатин в дозе 10 мг/сут, верошпирон в дозе 25 мг/сут, амлодипин в дозе 5 мг/сут, глибенкламид в дозе 3,5 мг/сут, L-тироксин в дозе 25 мкг/сут, фуросемид по 40 мг дважды в неделю.

Спустя год, в апреле 2004 года больная была повторно обследована в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. При осмотре одышки и хрипов в лёгких не было. Ритм сердца правильный, ЧСС - 62 удара в минуту. АД 130/80 мм рт.ст. Периферических отёков и увеличения печени не отмечалось.

По данным рентгенографии лёгких признаков венозного застоя не было, отмечались признаки лёгочной артериальной гипертензии.

Таблица

Результаты инструментального обследования больной Р. в период 2002-2004 гг.

Срок	Показатели	Март 2002 г.	Март 2003 г.	Апрель 2004 г.
ЭхоКГ	Размер ЛП (парастеральный доступ), см	5,0	5,0	4,6
	Размер ЛП (апикальный доступ), см	4,3х6,3	4,3х6,9	5,0х6,9
	Размер правого предсердия, см	4,1х6,3	3,8х7,2	3,2х7,3
	КДР ЛЖ, см	5,2	5,2	5,4
	КСР ЛЖ, см	3,3	4,1	3,1
	ФВ ЛЖ, %	50	30-35	50
	СДЛА, мм рт. ст.	40	50	38
	Митральная регургитация	3 степень	3 степень	2 степень
	Трикуспидальная регургитация	3 степень	3 степень	2 степень
Рентгенография лёгких		Признаки лёгочной артериальной гипертензии	Признаки лёгочной артериальной гипертензии и венозного застоя	Признаки лёгочной артериальной гипертензии, венозного застоя нет
Суточное мониторирование ЭКГ по Holter	Основной ритм	МА	МА	МА + искусственный ритм (100% навязанных комплексов)
	Средняя ЧСС	111 уд/мин	112 уд/мин	66 уд/мин
	Мин-Макс ЧСС	54-187 уд/мин	54-179 уд/мин	65-95 уд/мин
	Терапия	Атенолол 50 мг/сут + дигоксин 0,25 мг/сут	Верапамил 480мг мг/сут	Искусственный водитель ритма в режиме VVI с базовой частотой 65 ударов в минуту

По данным ультразвукового исследования сердца по сравнению с данными 2003 года отмечалась положительная динамика: фракция выброса левого желудочка возросла до 50%, уменьшилась степень митральной и трикуспидальной регургитаций до II ст., снизилось давление в лёгочной артерии (см. таблицу). По данным ЧпЭхоКГ сохранялся тромб, заполняющий практически все УЛП без флоттирующих участков, степень СЭК осталась прежней III-IV ст.

В дальнейшем при амбулаторном наблюдении на протяжении четырёх лет после радиочастотной аблации атриовентрикулярного соединения и установки ЭКС, состояние больной остаётся стабильным: одышка возникает только при зна-

чительной физической нагрузке, уровень АД в пределах 130-140/80-90 мм рт. ст. Серьёзных геморрагических осложнений на фоне продолжающейся терапии варфарином не отмечалось. Уровень МНО по данным ежемесячных измерений в пределах терапевтического диапазона 2,0-3,0. Функция щитовидной железы в пределах нормы.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует основные проблемы, возникающие при проведении длительной антикоагулянтной терапии у больных с мерцательной аритмией. Пациентка

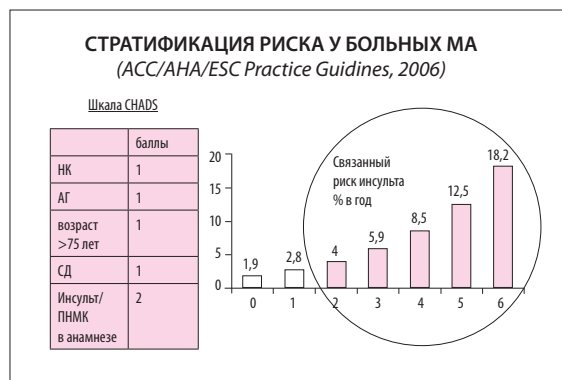
представляет собой типичный случай мерцательной аритмии с факторами риска тромбоэмболических осложнений. При принятии решения о проведении терапии АВК необходима индивидуальная оценка соотношения пользы и риска кровотечений.

Основная причина смерти и инвалидизации больных МА без поражения клапанов сердца – ишемический инсульт, причиной которого в большинстве случаев является тромбоэмболия в мозговые артерии. Источником тромбоэмболий является тромбоз ушка, реже полости левого предсердия. Из-за того, что эмболия затрагивает крупные мозговые артерии, инсульты у больных МА в большинстве случаев приводят к развитию обширного инфаркта мозга, сопровождающегося развитием выраженного неврологического дефицита или смертью в первые 6 месяцев. Риск инсульта одинаков для больных с постоянной и пароксизмальной форм МА. Длительность пароксизма МА более 48 часов способствует тромбообразованию в УЛП, и при восстановлении синусового ритма без назначения антикоагулянтов (независимо от способа кардиоверсии) может привести к развитию нормализационных тромбоэмболий. Наша больная дважды перенесла ОНМК на фоне спонтанного восстановления синусового ритма после пароксизмов МА.

Мнение о том, что кардиоэмболический инсульт чаще случается в дебюте МА, в настоящее время признано необоснованным. В результате анализа большого фактического материала определены факторы риска тромбоэмболических осложнений (ТЭ), позволяющие прогнозировать риск инсульта у конкретного пациента. В последнее время для определения риска ТЭ у конкретного больного МА предлагают использовать шкалу CHADS2 (рис. 3). Аббревиатура представляет собой начальные буквы известных факторов риска ТЭ в английской транскрипции: «С» – Cardiac Failure (сердечная недостаточность), «Н» – Hypertension (Артериальная гипертензия), «А» – Age (Возраст), «D» – Diabetes (Сахарный диабет), «S» – Stroke (Инсульт). За наличие первых четырёх факторов риска начисляется по одному баллу, а за перенесённый инсульт, как наиболее грозный ФР, начисляется два балла. Скринирование конк-

Рис. 3

Стратификация риска инсульта у больных с мерцательной аритмией (2006 г.)



ретного пациента по факторам риска ТЭ с подсчётом суммы баллов по шкале CHADS2 позволяет рассчитать риск ТЭ осложнений в течение года и определиться с необходимостью терапии антикоагулянтами.

Имевшиеся у нашей больной артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульты в анамнезе, а в дальнейшем и развитие ХСН позволили отнести её к категории лиц с высоким риском развития инсульта. Сумма баллов по шкале CHADS2 составила 5, что соответствует риску инсульта с частотой 12,5% в год.

Основная опасность длительной терапии АВК – развитие геморрагических осложнений. Частота фатальных и больших кровотечений при применении АВК составляет соответственно 0,2 и 2% за год, соответственно. Выявление противопоказаний и оценка риска потенциальных источников кровотечений повышает безопасность терапии. Детальный список противопоказаний к назначению НАКГ включает в себя непереносимость или аллергию на препарат, заболевания и состояния, потенциально опасные развитием кровотечений, геморрагические осложнения в анамнезе и отсутствие возможности лабораторного контроля за лечением. Факторами, повышающими риск кровотечений, являются возраст, плохой контроль за уровнем антикоагуляции, сопутствующая терапия и наличие у больного потенциальных источников кровотечений. Следует помнить, что проведение инвазивных диагностических и ле-

чебных вмешательств у больного, принимающего АВК, повышает риск периоперационных кровотечений. Патронаж больного, регулярный контроль МНО и соматического статуса пациента повышает эффективность и безопасность длительной терапии АВК. У нашей больной в 2002 году имелись абсолютные показания к назначению АВК, единственным настораживающим фактором было геморрагическое пропитывание периферии очага после кардиоэмболического инсульта что, по мнению невролога, являлось относительным противопоказанием для их назначения. Возникшие в стационаре симптомы повторного нарушения мозгового кровообращения послужили дополнительным аргументом в пользу назначения аценокумарола.

Проведение оперативных вмешательств на фоне терапии АВК повышает риск кровотечений. В связи с этим у больных высокого риска ТЭ осложнений перед оперативным вмешательством АВК должны быть заменены нефракционированным или низкомолекулярным гепарином. Период полувыведения из организма у гепарина значительно короче, поэтому антикоагуляция на гепарине более «управляемая», что позволяет минимизировать кровотечения и длительность периода без антикоагулянтной терапии. Отменить АВК без заместительной терапии гепарином можно только у больных МА, не имеющих факторов риска ТЭ. Для заместительной терапии могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и низкомолекулярные гепарины. Дозы гепаринов, используемые для больных МА высокого риска, соответствуют дозам, при-

меняемым при лечении артериальных и венозных тромбозов.

Развитие больших кровотечений на терапии АВК требует госпитализации для устранения кровотечения и поиска его источника. Однако частота больших кровотечений на фоне терапии АВК составляет около 2% в год, а большинство возникающих геморрагий можно отнести к разряду малых кровотечений. Малые кровотечения, при возможности устранения причины, не являются противопоказанием для продолжения терапии АВК.

Потенциальными источниками кровотечения у больных, принимающих АВК, чаще всего является урогенитальный и желудочно-кишечный тракты, слизистая носа. Информированность пациента о возможности развития мелких кровотечений, и самостоятельном пропуске приёма АВК в течение одного – двух дней в подобных случаях повышает безопасность лечения и приверженность больных к терапии. Важен динамический контроль анализов мочи, а при наличии патологии желудочно-кишечного тракта – проведение ежегодной эзофагогастродуоденоскопии, а также профилактическое назначение противоязвенной терапии дважды в год.

Что касается нашей больной, то за весь пятилетний период наблюдения у неё неоднократно регистрировались мелкие (до 2-х см в диаметре) подкожные гематомы, что не требовало коррекции дозы АВК. Учитывая имеющийся у пациентки нефролитиаз, регулярно осуществлялся контроль анализов мочи, при этом данных гематурии не было ни разу.