

Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немymi инфарктами головного мозга

О.С. Сычев, А.А. Бородай, Э.С. Бородай, Т.В. Гетьман, С.В. Федьків, А.Ю. Рыбак

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *немой инфаркт головного мозга, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин*

Результаты различных исследований, посвященных контролю антикоагулянтной терапии (АКТ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), демонстрируют, что примерно половина пациентов находится за пределами терапевтического окна антикоагуляции. В то же время, риск тромбэмболических и геморрагических событий у больных, принимающих АКТ, тесно связан с ее контролем [16].

Цель исследования – определить частоту применения, эффективность контроля антикоагулянтной терапии и приверженность к ней у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценить связь данных показателей с возникновением немых инфарктов головного мозга.

Материал и методы

В проспективном срезом исследовании, охватившем период с ноября 2012 г. по ноябрь 2013 г., приняло участие 135 больных с ФП неклапанного происхождения без анамнеза острого нарушения мозгового кровообращения. В рамках исследования пациенты заполняли опросники, посвященные АКТ до госпитализации в стационар. Оценку международного нормализованного отношения (МНО) проводили в первые сутки госпитализации. Основные клинико-анамнестические, инструментальные и лабо-

раторные показатели пациентов представлены в табл. 1. Преобладающее количество (84,4 %) больных имели персистирующую или длительно персистирующую форму ФП, остальные (15,6 %) – пароксизмальную. Лиц с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 было большинство – 65,5 %. Всем пациентам выполнили клиническое, в том числе неврологическое, исследование, трансторакальную эхокардиографию. Чреспищеводную эхокардиографию проводили для исключения тромбов в полостях сердца перед попыткой кардиоверсии, а мультисрезовую компьютерную томографию (МСКТ) – для обнаружения немых инфарктов мозга (НИМ). Для достижения поставленной цели всех больных разделили на группы в зависимости от длительности и приема антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии, регулярности контроля МНО в случае приема антагонистов витамина К (АВК).

МСКТ без контрастирования выполнили всем больным до проведения кардиоверсии. Согласно современным представлениям, под НИМ подразумевали визуализацию (≥ 3 мм) или нейрпатологические доказательства инфаркта центральной нервной системы без анамнеза острой неврологической дисфункции, которая бы относилась к участку поражения [1]. Обнаруженные НИМ разделили на большие ≥ 15 мм (максимальный размер области пораже-

Бородай Артем Александрович, к. мед. н., наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

Таблица 1
Основные характеристики исследованных больных (n=135)

Показатель	Величина показателя (M±SD)
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,2±1,4
Возраст, годы	60,3±9,7
Анамнез аритмии, годы	3,8±4,5
Длительность эпизода ФП, мес	9,2±22,2
Количество баллов по шкале EHRA	3,8±4,5
Функциональный класс по NYHA	2,5±0,8
МНО	1,5±0,5
Индекс КДО, мл/м ²	51,8±15,7
Фракция выброса ЛЖ, %	55,0±10,3
Em, см/с	12,0±3,5
Sm, см/с	7,4±1,9
E/Em	9,1±4,8
Индекс ЛП, мл/м ²	39,3±9,3
Диаметр ЛП, см	4,7±0,6
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	108,1±27,4
ССУЛП, см/с	34,9±16,7
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,5
Холестерин, ммоль/л	5,2±1,2
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	34,3±13,9
Клиренс креатинина, мл/мин	87,2±28,7
Площадь поверхности тела, м ²	30,3±5,4
	Частота выявления показателя (%)
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	65,5
Возраст ≥ 65 лет	36,2
Женщины	28,8
Первый эпизод ФП	25,6
Артериальная гипертензия	80,6
Постинфарктный кардиосклероз	7,9
МНО > 2	11,8
Сопутствующее трепетание предсердий	21,6
Фракция выброса ЛЖ < 45 %	20,1
Em < 10	33,1
Sm < 7 см/с	50
Варфарин > 6 мес	14,3
Индекс ЛП > 45 мл/м ²	20,1
Тромб в ЛЖ	3,15
Тромб в УЛП	8,7
ССУЛП < 30 см/с	46,0
Сахарный диабет	23,0
Атеромы в дуге аорты > 5 мм	26,8
ФСК 4+	11,1
Клиренс креатинина < 90 мл/мин	58,9
Акинез/гипокинез стенок ЛЖ	31,2

Примечание. SD – стандартное отклонение; EHRA – шкала оценки тяжести симптомов аритмии; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечнодиастолический объем; ЛП – левое предсердие; ССУЛП – средняя скорость изгнания из ушка левого предсердия; Em – ранняя диастолическая скорость на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана; Sm – систолическая скорость на латеральном сегменте кольца митрального клапана; E/Em – соотношение ранней диастолической скорости импульсного доплера к ранней диастолической скорости на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана; УЛП – ушко левого предсердия; ФСК – феномен спонтанного контрастирования.

ния) и небольшие < 15 мм [15]; поверхностные (включая инфаркты коры, семиовального центра) и глубокие или базальные (стриато-капсулярные инфаркты в базальных ганглиях, лучистом венце, таламусе, мозжечке и мосту).

Для исключения стеноза сонных артерий $\geq 50\%$ всем пациентам провели дуплексное сканирование сонных артерий. Измеряли толщину комплекса интима – медиа, степень стеноза оценивали согласно North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [6].

Всем больным проводили трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию на ультразвуковых аппаратах Toshiba applio XG и Phillips HD 11 XE с использованием мультиплановых чреспищеводных датчиков с частотой 5 МГц и 2–7 МГц по общепринятой методике с одновременным мониторингом ЭКГ. Во время исследования выполняли двухмерное сканирование УЛП с регистрацией в двух взаимно перпендикулярных плоскостях: поперечной и продольной. Оценивали ССУЛП, ФСК и наличие тромбов в УЛП. Для измерения скорости опорожнения УЛП использовали импульсно-волновую доплерографию с размещением контрольного объема в устье УЛП, скорость определяли как среднее значение измерений скоростей 6 последовательных кардиоциклов на кривой спектра. Тромбом считали умеренно экзогенное или гиперэхогенное образование различной плотности, формы, размеров и подвижности, которое определялось в полости УЛП больше чем в одной проекции на протяжении всего кардиоцикла. ФСК по степени разделяли на: 0 – отсутствие, 1+ – небольшой, 2+ – небольшой-умеренный, 3+ – умеренный и 4+ – выраженный (сладж). Определение небольшого, умеренного и выраженного ФСК детально описаны в других исследованиях [8]. Показатели трансторакальной эхокардиографии получены из апикальной и парастернальной позиций с помощью режима 2D согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [9]: индекс объема ЛП, диаметр ЛП, КДО ЛЖ, конечносистолический объем ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (по методу площадь – длина), толщина межжелудочковой перегородки и нижней стенки ЛЖ в диастолу. Индексы объемов рассчитывали путем деления вышеперечисленных объемов полостей на площадь поверхности тела. Для оценки наполнения ЛЖ использовали импульсную доплерографию в апикаль-

ной 4-камерной позиции для получения ранней скорости наполнения ЛЖ (волна E) и тканевую доплерографию для оценки скорости ранней диастолической волны (Em) на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана. С помощью тканевой доплерографии оценивали систолическую волну (Sm) на тех же сегментах митрального клапана для дополнительного исследования систолической функции ЛЖ [12].

МНО оценивали как протромбиновый (тромбопластиновый) тест с использованием стандартизированного тромбопластина с международным индексом чувствительности к действию антикоагулянта.

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Различия между различными группами больных анализировали с помощью критерия χ^2 Пирсона для дискретных переменных. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Значения $P < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение

Обнаружение НИМ у обследованных больных. По данным МСКТ, в исследуемой группе НИМ выявлены у 42 (31,1 %) больных, поверхностные НИМ – у 13 (9,6 %), НИМ ≥ 15 мм – у 10 (7,4 %), базальные НИМ – у 29 (21,8 %). НИМ достаточно часто встречались у пациентов с впервые выявленной ФП, пароксизмальной ФП, сахарным диабетом, хотя достоверной взаимосвязи не обнаружено (табл. 2). С другой стороны, группа поверхностных НИМ и НИМ ≥ 15 мм была достоверно взаимосвязана с ССУЛП < 30 см/с, а группа базальных НИМ – с возрастом ≥ 65 лет и сниженным клиренсом креатинина (< 90 мл/мин).

Исследование приверженности к АКТ и контроля АКТ. Все больные заполняли короткие опросники, в которых они отвечали на три вопроса:

1. Как долго Вы принимаете варфарин?
2. Как часто Вы контролируете МНО?
3. Что Вы делаете, если показатель МНО не удовлетворительный?

Хотя средняя длительность приема АКТ составила 4,7 мес, до обследования большое количество пациентов вообще не принимали

Таблиця 2
 Основные характеристики больных с НИМ и уровень достоверности взаимосвязи между ними при унивариантном анализе с расчетом критерия χ^2 Пирсона

Показатель	НИМ ≥ 15 мм	Поверхностные НИМ	Базальные НИМ
Синусовый ритм на момент исследования	0 %	15,4 %	17,2 %
Впервые выявленная ФП	10 %	23,1 %	17,9 %
Пароксизмальная форма ФП	30 %	23,1 %	27,6 %
Сахарный диабет	10 %	30,8 %	24,1 %
Женщины	50 %	30,8 %	41,4 %
Возраст ≥ 65 лет	40 %	30,8 %	58,6 % (P=0,003)
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	90 %	84,6 %	79,3 %
Клиренс креатинина < 90 мл/мин	100 % (P=0,01)	63,6 %	85,7 % (P=0,007)
ССУЛП < 30 см/с	88,9 %, (P=0,007)	81,8 % (P=0,01)	42,7 %

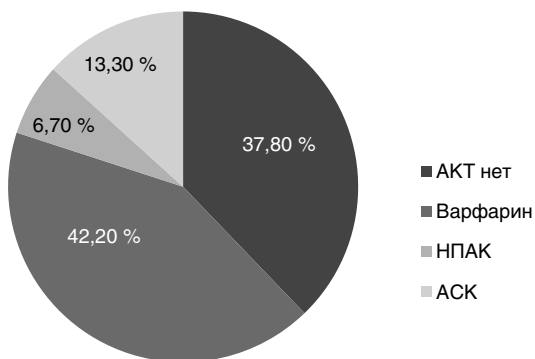


Рис. 1. Структура антикоагулянтной и/или антитромбоцитарной терапии у обследованных больных. НПАК – новые пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота.

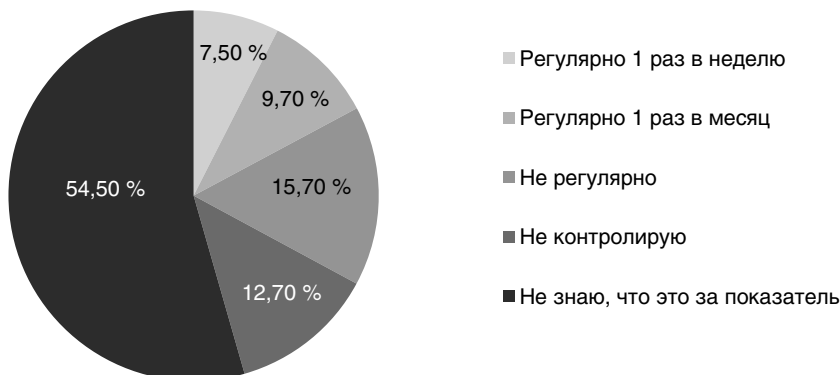


Рис. 2. Структура ответов на вопрос «Как часто Вы контролируете МНО?» среди больных, принимавших варфарин.

никаких препаратов, предупреждающих тромбоземболические осложнения, и менее 50 % больных принимали варфарин или новые антикоагулянты (рис. 1).

Это, в частности, может быть объяснением тому, что только 14,5 % больных, принявших участие в исследовании, имели показатель МНО в пределах 2–3. Более 50 % пациентов на момент исследования не знали, что означает показатель МНО, при том что средняя длительность истории ФП в данной группе составила 3,5 года, и только у 36,6 % больных ФП была впервые выявленной (рис. 2).

Средняя продолжительность приема АКТ для пациентов, которые контролировали МНО регулярно 1 раз в неделю, составила 8,2 мес, для группы «регулярно 1 раз в месяц» – 10,6 мес, для группы «не регулярно» – 16,3 мес, для группы «не контролирую» – 0,4 мес и для группы «не знаю, что это за показатель» – 0,3 мес. Средняя продолжительность эпизода аритмии для группы контроля МНО «регулярно 1 раз в неделю» составила 9,3 мес, для группы «регулярно 1 раз в месяц» – 4,3 мес, для группы «не регулярно» – 16 мес, для группы «не контролирую» – 4 мес и для группы «не знаю, что это за показатель» – 9,2 мес.

68,9 % респондентов, принимавших варфарин, хоть и контролировали МНО, однако ничего не предпринимали в случае, если его показатель был неудовлетворительным, причем средний анамнез аритмии в данной группе был 3,8 года, а длительность эпизода аритмии – 7 мес (рис. 3).

Это нашло отражение в результатах оценки МНО: его среднее значение в группе «ничего не

предпринимаю» равнялось $1,4 \pm 0,4$, а в группе «связываюсь с врачом» – $1,8 \pm 0,8$ ($P=0,0009$). Связь между МНО 2–3 и тем, как долго и как часто пациенты контролируют эффективность АКТ, представлена в табл. 3.

У 31,6 % больных, принимавших варфарин более 6 мес, показатель МНО на момент исследования составил 2–3, тогда как такой показатель у группы принимавших варфарин < 6 мес составил лишь 11 % ($P=0,02$). Регулярность контроля также достоверно влияла на результат МНО в момент госпитализации: среди пациентов, которые регулярно контролировали МНО, 34,8 % имели показатель МНО 2–3 по сравнению с 5,9 % в группе «не контролирую» ($P=0,0001$). Кроме того, среди больных, которые регулировали дозу самостоятельно или советовались с врачом, МНО 2–3 регистрировали в 33 % случаев по сравнению с 8,3 % для группы «ничего не предпринимаю» ($P=0,003$).

Подводя итоги, следует отметить низкую осведомленность пациентов с ФП о необходимости длительной АКТ и неадекватность контроля АКТ (рис. 4). Даже больные с повторным эпизодом ФП, со средней длительностью истории аритмии 4,9 года, по сравнению с впервые выявленной ФП 0,9 года, достаточно часто не принимают АКТ, не знают, что такое варфарин и что такое МНО.

Связь между АКТ и обнаруженными НИМ.

Учитывая то, что данное исследование было трансверзальным, а не продольным и небольшим по распределению групп НИМ, делать однозначные выводы о влиянии АКТ на распространенность НИМ сложно. Вместе с тем, с помощью унивариантного анализа получена достоверная и/или на уровне тенденции взаи-

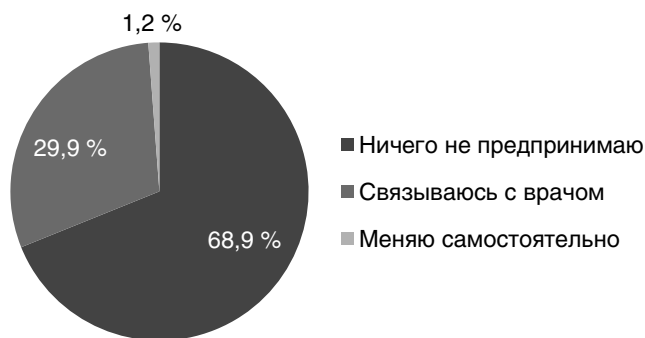


Рис. 3. Структура ответов на вопрос «Что Вы делаете, если показатель МНО не удовлетворительный?»

Таблица 3
Связь результата МНО на момент исследования с длительностью и контролем приема варфарина

Показатель	МНО < 2	МНО 2–3	Ряд – всего
Варфарин < 6 мес	97	12	109
Столбец	88,2 %	66,7 %	
Ряд	89,0 %	11,0 %	
Общий %	75,8 %	9,4 %	85,16 %
Варфарин ≥ 6 мес	13	6	19
Столбец	11,8 %	33,3 %	$P=0,02$
Ряд	68,4 %	31,6 %	$\chi^2=5,7$
Общий %	10,2 %	4,7 %	14,84 %
Общая сумма	110	18	128
Общая сумма %	85,9 %	14,1 %	100,0 %
Измерял МНО			
Регулярно	15	8	23
Столбец	13,4 %	42,1 %	
Ряд	65,2 %	34,8 %	
Общий %	11,5 %	6,1 %	17,6 %
Не регулярно	14	7	21
Столбец	12,5 %	36,8 %	
Ряд	66,7 %	33,3 %	
Общий %	10,7 %	5,3 %	16,0 %
Не измерял	16	1	17
Столбец	14,3 %	5,3 %	
Ряд	94,1 %	5,9 %	
Общий %	12,2 %	0,8 %	13,0 %
Не знаю, что это за показатель	67	3	70
Столбец	59,8 %	15,8 %	$P=0,001$
Ряд	95,7 %	4,3 %	$\chi^2=20,5$
Общий %	51,1 %	2,3 %	53,4 %
Общая сумма	112	19	131
Общая сумма %	85,5 %	14,5 %	100,0 %
Что Вы делаете, если показатель МНО неудовлетворительный?			
Ничего не предпринимаю	55	5	60
Столбец	75,3 %	35,7 %	
Ряд	91,7 %	8,3 %	
Общий процент	63,2 %	5,7 %	69,0 %
Изменяю дозу сам или обращаюсь к врачу	18	9	27
Столбец	24,7 %	64,3 %	$P=0,003$
Ряд	66,7 %	33,3 %	$\chi^2=8,6$
Общий процент	20,7 %	10,3 %	31,0 %
Общая сумма	73	14	87
Общая сумма %	83,9 %	16,1 %	100,0 %

мосьвязь между приемом АКТ и обнаружением как поверхностных, так и базальных НИМ. 92,9 % всех обнаруженных НИМ были в группе МНО < 2, и только 7,1 % – в группе МНО 2–3 (табл. 4). Рассчитано, что 100 % пациентов с выявленными базальными инфарктами находились в группе с МНО < 2 и длительностью приема АКТ менее 3 мес. Также обнаружено, что 76,9 % больных с поверхностными НИМ находились в группе с МНО < 2 и длительностью приема АКТ менее 3 мес.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у больных с ФП достаточно часто обнаруживают НИМ. Вполне возможно, что эти данные нельзя экстраполировать на всю популяцию лиц с ФП, так как в нашем исследовании принимали участие в основном пациенты с симптомами перед кардиоверсией. В то же время, распространенность НИМ в нашем исследовании составила 31,1 % – практически такой же показатель, как и полученный в исследованиях с применением МСКТ, проведенных Т. Brott и соавторами, М.Д. Ezekowitz и соавторами, с использованием магнитно-резонансной визуализации (МРВ) – М. Nara и соавторов [2, 5, 7]. Мы обнаружили, что НИМ ≥ 15 мм и поверхностные НИМ (включая кортикальные и /или локализованные в семиовальном центре, за исключением лучистого венца) достоверно ассоциировались с нарушенной сократимостью УЛП (ССУЛП < 30 см/с). Эти результаты согласуются

Таблица 4
Связь показателя МНО и длительности приема варфарина с различными группами НИМ

Показатель	НИМ все есть
МНО < 2	92,9 %*
P	0,09
χ^2	2,9
	Базальные НИМ есть
МНО < 2, длительность < 3 мес	100 %
P	0,02
χ^2	5,3
	Поверхностные НИМ есть
МНО < 2, длительность < 3 мес	76,9 %
P	0,03
χ^2	4,9

Примечание. * Здесь и далее процент группы НИМ при данном показателе в ряде.

с гипотезой, что микроэмболы из сердца или атеросклеротических бляшек в крупных артериях могут распространяться преимущественно к кортикальным и субкортикальным областям, а также к зоне наружного водораздела, которые, по сравнению с другими участками мозгового сосудистого русла, имеют более низкую перфузию и поэтому более ограниченную возможность вымывать эти эмболы [14].

Известно, что длительная АКТ требуется больным с механическими клапанными протезами, ФП, венозными тромбозами, после кардио-

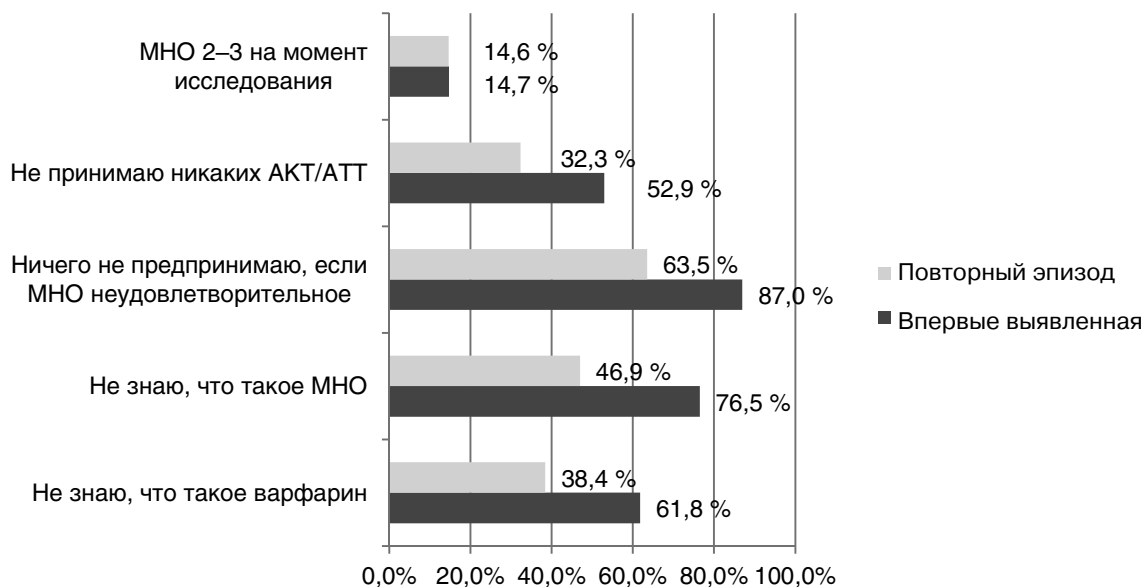


Рис. 4. Отрицательные ответы на ключевые вопросы об антикоагулянтной терапии у больных с впервые выявленной и повторной ФП.

эмболического инсульта и/или окклюзии периферических артерий. По некоторым оценкам, примерно 1 % населения принимает антикоагулянты, и этот показатель увеличивается в популяции лиц пожилого возраста [13]. Наше исследование было сконцентрировано на приверженности к длительной АКТ у пациентов с ФП для первичной профилактики инсульта. Несмотря на подавляющее количество больных с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ в исследовании, многолетнюю историю ФП, как опрос, так и измерение МНО в момент госпитализации указывают на неадекватность приема и контроля АКТ. В метаанализе, посвященном качеству контроля приема АВК и оценке конечных точек у больных с ФП, E. Mearns и соавторы проанализировали 95 исследований. Обнаружено, что в целом в 61 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 53–59 %), 25 % (95 % ДИ 23–27 %) и 14 % (95 % ДИ 13–15 %) случаев МНО находилось в пределах, ниже или за пределами терапевтического окна. Значение МНО у пациентов, получавших АВК по месту жительства, реже находилось в пределах терапевтического окна по сравнению с пациентами, которые контролировали его на базе специализированных антикоагулянтных клиник или участвовали в клинических исследованиях. Больные, которым АВК назначали впервые, также реже имели МНО в пределах терапевтического окна, по сравнению с пациентами, которые использовали АВК повторно. Выявлено, что 57 % (95 % ДИ 50–64 %) тромбоэмболических событий и 42 % (95 % ДИ 35–51 %) геморрагических событий случились при МНО < 2,0 и > 3,0 соответственно. В то же время, 56 % (95 % ДИ 48–64 %) ишемических инсультов и 45 % (95 % ДИ 29–63 %) интракраниальных геморрагий наблюдали также при МНО < 2,0 и > 3,0 соответственно [11]. В другом ретроспективном когортном исследовании C. van Walraven и соавторы [17] показали, что только у 51,5 % был достигнут эффективный контроль антикоагуляции. Пациенты группы контроля, которым не требовалась АКТ, имели частоту тромбоэмболических и геморрагических событий 1,8 % и 1,5 % в год соответственно. Всего 10 020 больных в возрасте > 65 лет принимали АКТ, и среди них у 14,2 % МНО было чрезмерно высоким, а у 26,7 % – чрезмерно низким. Чрезмерно высокой степенью антикоагуляции объяснялись 25,6 % (95 % ДИ 19,1–31,7) и 2,0 % соответственно всех серьезных геморрагических событий в популяции применявших АКТ и в общей популяции. Это означает, что в случае если бы больные пожилого возраста при приеме АКТ избегали критически высоких значе-

ний МНО, это бы позволило уменьшить частоту всех серьезных геморрагических событий на 67 случаев (95 % ДИ 50–82). Чрезмерно низкой степенью антикоагуляции объяснялось 11,1 % (95 % ДИ 4,4–17,7) и 1,1 % всех тромбоэмболических событий в популяции применявших АКТ и в общей популяции соответственно. Это переводится в снижение на 33 всех тромбоэмболических событий в Восточном Онтарио (95 % ДИ 4–18), если бы больные которые принимали АКТ, постоянно избегали критически низких значений МНО.

В нашем исследовании среди пациентов, принимавших варфарин дольше 6 мес, значение МНО в пределах 2–3 регистрировали в 31,6 % случаев, что значительно ниже, чем в упомянутых исследованиях. На наш взгляд, одним из основополагающих факторов, которые могут повлиять на изменение ситуации, является обучение и постоянная мотивация больных, демонстрация преимуществ приема АКТ, по сравнению с игнорированием проблемы, доступность к измерениям МНО, а также более активный подход к назначению и контролю АКТ согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с ФП среди врачей общей практики. В обзоре 16 рандомизированных и 8 нерандомизированных исследований M. Connock и соавторы сделали выводы, что самостоятельное мониторирование терапии АВК было более эффективным по сравнению с подбором доз под контролем семейного врача и практически таким же эффективным, как в антикоагулянтных клиниках. Не зарегистрировано различий в риске больших геморрагических событий между самостоятельным мониторированием и традиционным контролем, а сводный анализ показал, что по сравнению с первичной помощью или контролем в антикоагулянтных клиниках самомониторинг был статистически достоверно связан с меньшей частотой тромбоэмболических событий [3]. Таким образом, улучшение контроля антикоагуляции путем обучения больных имеет важные преимущества для здоровья популяции пациентов с ФП [10, 18]. Однако M. Connock и соавторы сделали вывод, что из 100 больных только 24 % согласятся выполнять самомониторинг, из них 17 (70 %) можно обучить самостоятельному мониторингу, и только 14 из них (80 %) будут проводить длительный самомониторинг АКТ [3].

В нашей работе получена достоверная взаимосвязь между НИМ и показателем МНО, а также длительностью приема варфарина на момент исследования. К сожалению, в современной

литературе очень мало данных о связи между АКТ и обнаружением НИМ. Так, в исследовании SPINAF с периодом наблюдения 3 года ежегодная частота возникновения НИМ в группе контроля составила 1,01 %, а в группе варфарина – 1,57 %, различия недостоверны, однако в этом исследовании анализировали низкие дозы варфарина с выдерживанием интервала МНО 1,4–2,8 [5]. С другой стороны, в своем исследовании L. di Biase и соавторы продемонстрировали, что при проведении радиочастотной абляции ФП с введением болюса гепарина перед транссептальной катетеризацией (n=146) в группе на фоне приема варфарина с МНО 2–3 частота выявления НИМ по данным МРВ через 48 ч после процедуры составила 2 %, в то время как в группе больных с прекращением варфарина и «мостом» с низкомолекулярными гепаринами перед абляцией (n=148) НИМ по данным МРВ были обнаружены в 14 % случаев [4]. На наш взгляд, такие результаты исследования еще раз обращают внимание на необходимость пересмотра значения НИМ с потенциально эмболическими характеристиками (крупные, поверхностные, множественные) и включения их в рубрику явного инсульта для проведения уже вторичной профилактики тромбоэмболий в данной популяции больных с ФП.

Выводы

1. У больных с фибрилляцией предсердий часто обнаруживают немые инфаркты головного мозга.
2. В амбулаторных условиях недостаточное количество пациентов длительно принимает антикоагулянты и еще меньшее количество больных регулярно и эффективно контролирует международное нормализованное отношение.
3. Обнаруженные немые инфаркты головного мозга в основном были связаны с непродолжительным и бесконтрольным приемом антикоагулянтных препаратов. Возможно длительная антикоагулянтная терапия будет снижать распространенность немых инфарктов головного мозга, однако это требует дальнейших продольных исследований.

Литература

1. Сычев О.С., Бородай А.А., Бородай Э.С. Немые инфаркты головного мозга; определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий //

- Аритмология. – 2014. – № 3 (11). – С. 26–37.
2. Brott T., Tomsick T., Feinberg W. et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 1122–1129.
 3. Connock M., Stevens C., Fry-Smith A. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modeling // *Health Technol. Assess.* – 2007. – Vol. 11. (38):iii-iv, ix-66.
 4. Di Biase L., Gaita F., Toso E. et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study // *Heart Rhythm*. – 2014. – 11 (5). – P. 791–798.
 5. Ezekowitz M., James K., Davenport J. et al. for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Silent Cerebral Infarction in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2178–2182.
 6. Ferguson G., Eliasziw M., Barr H. et al. Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Surgical Results in 1415 Patients for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1751–1758.
 7. Hara M., Ooie T., Yufu K. et al. Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation // *Clin. Cardiol.* – 1995. – Vol. 18. – P. 573–574.
 8. Kleemann T., Becker T., Strauss M. et al. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS2 score // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 383–388.
 9. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
 10. Lip G.Y., Kamath S., Jafri, M. et al. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 238–242.
 11. Mearns E., White C., Kohn C. et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J.* – 2014. – Vol. 12. – P. 14. Published online Jun 24, 2014. doi: 10.1186/1477-9560-12-14.
 12. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.
 13. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Health Quality Ontario // Ont. Health Technol. Assess. Ser.* – 2009. – Vol. 9 (12). – P. 1–114.
 14. Pollanen M., Deck J. The mechanism of embolic watershed infarction: experimental studies // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1990. – Vol. 17 (4). – P. 395–398.
 15. Russmann H., Vingerhoets F., Ghika J. et al. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features // *Arch. Neurol.* – 2003. – Vol. 60 (3). – P. 351–355.
 16. Tangelder M.J.D., Algra A., Lawson J.A. et al. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 33. – P. 522–527.
 - Van Walraven C., Oake N., Wells P.S., Forster A.J. Burden of potentially avoidable anticoagulant-associated hemorrhagic and thromboembolic events in the elderly // *Chest*. – 2007. – Vol. 131 (5). – P. 1508–1515.
 17. Wilson S.J.-A., Wells P.S., Kovacs M.J. et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial // *Can. Med. Assoc. J.* – 2003. – Vol. 169. – P. 293–298.

Прихильність до тривалої антикоагулянтної терапії та її контроль у хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження, оцінка взаємозв'язку цих показників з німими інфарктами головного мозку

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай, Т.В. Гетьман, С.В. Федьків, А.Ю. Рибак

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета роботи – дослідити частоту застосування, ефективність контролю антикоагулянтної терапії (АКТ) і прихильність до неї у хворих з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного походження, оцінити зв'язок зазначених показників з виникненням німих інфарктів головного мозку (НІМ).

Матеріал і методи. У проспективному зрізовому дослідженні взяли участь 135 хворих з ФП неклапанного походження без раніше перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. НІМ виявлено у 31,1 %, поверхневі НІМ – у 9,6 %, НІМ \geq 15 мм – у 7,4 %, базальні НІМ – у 21,8 % випадків.

Результати. За даними уніваріантного аналізу групи поверхневих НІМ і НІМ \geq 15 мм були достовірно пов'язані із середньою швидкістю вигнання із вушка лівого передсердя < 30 см/с ($P=0,01$ і $P=0,007$ відповідно). Група базальних НІМ була пов'язана із віком ≥ 65 років і кліренсом креатиніну < 90 мл/хв. На момент дослідження тільки 14,5 % хворих мали показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2–3. У результаті опитування з'ясувалося, що 43,9 % респондентів не знали, що таке варфарин, причому 38,4 % з них були з повторним пароксизмом ФП. Варфарин, на момент дослідження приймали тільки 42,2 % респондентів, а 37,8 % не приймали ніяких антикоагулянтів. Тільки 17,2 % респондентів регулярно контролювали МНВ, а 54,5 % не знали, що це за показник. Крім того, серед хворих, які приймали варфарин, 68,9 % нічого не робили в разі, якщо МНВ був поза межами 2–3. Виявлений достовірний зворотний зв'язок між тривалістю прийому варфарину > 3 міс при МНВ 2–3 на момент дослідження з групою поверхневих НІМ $P=0,03$, $\chi^2=4,9$ і базальних НІМ $P=0,02$, $\chi^2=5,3$.

Висновки. НІМ часто трапляються у хворих з ФП. Поверхневі НІМ і НІМ ≥ 15 мм, за умови заперечення атеросклерозу сонних артерій та/або великих артерій шиї, ймовірно, мають кардіоемболічне походження. Хворі з ФП у цілому недостатньо обізнані щодо АКТ, мають неадекватну частоту застосування та низьку прихильність до тривалого прийому і контролю АКТ. НІМ асоціювалися з недостатнім контролем АКТ. Серед хворих з ФП необхідно інтенсивно впроваджувати техніки щодо покращення застосування антикоагулянтів і навчати їх правильному контролю.

Ключові слова: німий інфаркт головного мозку, фібриляція передсердь, антикоагулянтна терапія, варфарин.

Adherence and control of long-term anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and its possible relation to silent cerebral infarctions

O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai, T.V. Getman, S.V. Fedkiv, A.Yu. Rybak

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – the aims of the study were to evaluate prevalence, adherence and control of long term anticoagulation therapy in patients with non valvular atrial fibrillation (AF) and its possible relation to silent cerebral infarctions (SCI).

Material and methods. We examined 135 patients with non valvular AF. SCI were detected in 31.1 % of patients, and in total superficial infarctions were detected in 9.6 %, SCI ≥ 15 mm in 7.4 % of patients and basal SCI in 21.8 %.

Results. The results of univariate analysis showed that low left atrial appendage velocity < 30 cm/s was significantly associated with both superficial and SCI ≥ 15 mm, $P=0.01$ and 0.007 , respectively. Basal SCI were significantly associated with age ≥ 65 years and creatinine clearance < 90 ml/min. At the time of the study only 14.5 % of patients had international normalized ratio (INR) 2–3. Results of the survey showed that 43.9 % of respondents didn't know anything about warfarin. Only 42.2 % used warfarin and 37.8 % didn't use neither anticoagulants, nor aspirin. We found that only 17.2 % of respondents measured INR regularly, 54.3 % patients did not know what is INR. Moreover, among patients on warfarin 68.9 % did nothing if their INR was unsatisfactory. There was significant inverse association between the use of warfarin > 3 and INR 2–3 at the time of the study and superficial $P=0.03$, $\chi^2=4.9$ and basal SCI $P=0.02$, $\chi^2=5.3$.

Conclusions. Silent cerebral infarctions are not uncommon in patients with AF. Large and superficial SCI in the absence of atherosclerosis of carotid and/or large brain arteries commonly have embolic source. Patients with AF have inadequate knowledge about anticoagulants, and those on warfarin have inadequate adherence and control of anticoagulation. This kind of inadequacy was associated with SCI. Further implementation of interventions that have been shown to improve anticoagulation control are necessary for patients with AF.

Key words: silent cerebral infarctions, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin.