

УДК 616.12-008.313.2-085.273.53-06:616-005.1
DOI 10.11603/2415-8798.2016.4.7134

©М. І. Швед, О. Л. Сидоренко, Н. М. Ковбаса, М. Я. Бенів, Л. В. Цуглевич
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ ТА РИЗИК ГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ НЕКЛАПАННОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ФОНІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПІЯ ТА РИЗИК ГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ НЕКЛАПАННОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ФОНІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ – У статті проведено стратифікацію ризику розвитку інсульту, геморагічних ускладнень та аналіз призначеної антитромботичної терапії у 116 пацієнтів із неклапанною формою фібриляції передсердь. Оцінено інформативність та валідність шкал CHA2DS2-VASc та HAS-BLED у хворих із фібриляцією передсердь на фоні коморбідної патології. Обговорюється питання адекватності прийому непрямих антикоагулянтів та антиагрегантів як засобів профілактики тромбоемболічних ускладнень.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ РИСК У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПЕРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ – В статье проведено стратификацию риска развития инсульта, геморагических осложнений и анализ предназначенной антитромботической терапии у 116 больных с неклапанной формой фибрилляции предсердий. Оценена информативность и валидность шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне коморбидной патологии. Обсуждается вопрос адекватности приема непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов как средств профилактики тромбоэмболических осложнений.

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND RISK BLEEDING IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION ON THE BACKGROUND TO COMORBID DISEASES – This article presents the stratification of risk for stroke, hemorrhagic complications and analysis of antithrombotic therapy in 116 patients with non-valvular atrial fibrillation. We reviewed informative and validity scales CHA2DS2-VASc and HAS-BLED in patients with atrial fibrillation on the background of comorbid disorders. The question of the adequacy of receiving anticoagulants and antiplatelet agents implied as a means of prevention of thromboembolic complications.

Ключові слова: фібриляція передсердь; тромбоемболічний ризик; геморагічні ускладнення; антитромботична терапія.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; тромбоемболический риск; геморагические осложнения; антитромботическая терапия.

Key words: atrial fibrillation; thromboembolic risk hemorrhagic complications; antithrombotic therapy.

ВСТУП Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіше складне порушення серцевого ритму в клінічній практиці, поширеність якого складає 1–2 % у загальній популяції. Частота виникнення цієї аритмії суттєво зростає з віком та при наявності супутньої патології серця. Так, у віці понад 75 років частка ФП становить 10–12 %, а у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) – понад 13 % [4, 6, 11].

У структурі ускладнень даної аритмії перше місце посідають тромбоемболії. В пацієнтів із ФП ризик розвитку ішемічного інсульту в 5 разів вищий, ніж у популяції, причому 20 % випадків припадає на неклапанну форму ФП [1, 5]. За відсутності належної антикоагулянтної профілактики інсульт виникає приблизно у 30 % пацієнтів із ФП протягом першого року хвороби [1]. Тому всі пацієнти з даною аритмією потребують постійної антитромботичної терапії відповідно до європейських рекомендацій [8] та рекомендацій Асоціації кардіологів України [3].

Найефективнішим у профілактиці тромбоемболій є призначення оральних антикоагулянтів (ОАК), як правило, варфарину [7]. Проте його застосування обмежується частим розвитком тромбоеморагічних ускладнень (2,4 % на рік) [11] та потребою у частому контролі показників коагулограми. У зв'язку з цим, більшість дослідників рекомендує перед початком антитромботичної терапії в пацієнтів із ФП визначити ризик розвитку кровотеч [3]. В опублікованих рекомендаціях ACC/AHA/ESC [7] щодо лікування пацієнтів із ФП автори підкреслюють необхідність особливої уваги профілактиці ішемічних інсультів, стратифікації ризику розвитку тромбоемболічних та геморагічних ускладнень.

Разом з тим, у даних рекомендаціях недостатньо приділено уваги веденню пацієнтів із ФП, що розвивається на фоні коморбідної патології [3, 7, 8]. Тому метою дослідження було оцінити адекватність призначеної антитромботичної терапії лікарями-кардіологами та визначити тромбоемболічний та геморагічний ризики у пацієнтів із неклапанною формою ФП на тлі коморбідної серцево-судинної патології для підвищення ефективності профілактики тромбоеморагічних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 116 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня” із червня 2014 до грудня 2015 р. з неклапанною формою постійної форми фібриляції передсердь. Критерії включення в дослідження: чоловіки та жінки віком понад 18 років, наявність задокументованої ФП на момент включення в дослідження згідно з даними електрокардіограми. Критерії виключення: мітральний стеноз, протезування клапанів, наявність яких є прямим показанням до призначення ОАК.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, лабораторні методи включали динамічне дослідження коагулограми (протромбіновий індекс (ПТИ), фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), Міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ), час кровотечі за Дюке, час згортання крові за Лі-Уайтом), біохімічне дослідження крові (МВ фракція креатинфосфокінази, тропонін I, T, рівень трансаміназ, АлАТ, АсАТ, ГГТ, білірубину, креатиніну, сечовини, загального білка), інструментальні методи включали ЕКГ, Ехо-кардіоскопію.

Обрахунок ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) проводили за шкалою CHA2DS2-VASc: 2 бали нараховується за наявність в анамнезі перенесеного інсульту, транзиторної ішемічної атаки (ТІА) чи інших тромбоемболій, вік ≥ 75 років, по 1 балу за наявність серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), судинних захворювань, вік 65–74 роки, жіночу стать (табл. 1).

Обрахунок ризику виникнення геморагічних ускладнень проводили за шкалою HAS-BLED. Критеріями геморагічного ризику є: АГ (систолический артеріальний тиск > 160 мм рт. ст.), порушення функції нирок або печінки, інсульт в анамнезі, кровотеча в анамнезі, лабільні рівні МНВ або ПТИ, вік старше 65 років, прийом ліків, які можуть викликати кровотечі, або зловживання алкоголем. За кожен пункт присвоюється по одному балу (табл. 2).

Результати статистично опрацьовані в програмі STATISTICA. Кількісні дані представлені у вигляді $M \pm m$

Таблиця 1. Шкала CHA2DS2-VASc для стратифікації ризику ТЕУ в пацієнтів із ФП

Фактор ризику ТЕУ	Кількість балів
CHF (застійна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВ ≤40 %))	1
Hypertension (АГ)	1
Age (вік ≥ 75 років)	2
Diabetes (ЦД)	1
Stroke/TIA/TE (інсульт /ТІА / тромбоемболія)	2
Vascular disease (судинна патологія в анамнезі – інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій, атеросклероз аорти)	1
Age (вік 65–74 роки)	1
Sex category (жіноча стать)	1
Сумарний бал	Діапазон 0–9

Таблиця 2. Шкала HAS-BLED для стратифікації ризику геморагічних ускладнень у хворих із ФП

Фактор ризику кровотечі	Кількість балів
Hypertension (АГ)	1
Abnormal renal or liver function (порушення функції нирок або печінки) *	1 або 2 (по 1 балу за кожне)
Stroke (інсульт)	1
Bleeding (кровотеча)	1
Labile INR (лабільні рівні МНВ або ПТІ) **	1
Eldery (вік ≥65 років)	1
Drugs or alcohol (прийом ліків, які можуть викликати кровотечі, або зловживання алкоголем) ***	1 або 2 (по 1 балу за кожне)

Примітки: 1) * – порушення функції нирок визначається за умови необхідності проведення хронічного діалізу чи трансплантації нирок, або при сироватковому рівні креатиніну >200 мкмоль/л. Порушення функції печінки визначаються за умови наявності хронічного захворювання печінки (цирозу) або біохімічних підтверджень вираженої печінкової дисфункції;

2) ** – стосується нестабільних / високих рівнів МНВ або того, що рівень МНВ утримується в терапевтичному діапазоні нетривалий час (наприклад <60 % часу);

3) *** – встановлюються при одночасному прийомі деяких лікарських засобів (таких, як антитромбоцитарні, нестероїдні протизапальні препарати тощо), або при зловживанні алкоголем.

(середнє значення ± стандартна похибка середнього). Різницю параметрів вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено 116 пацієнтів із наявністю синдрому неклапанної постійної форми фібриляції передсердь віком від 38 до 89 років. Середній вік пацієнтів становив (64,94±10,69) року, причому переважали пацієнти старше 50-ти років. Поділ хворих щодо віку був таким: до 40 років – 0,86 %, 40–49 років – 3,45 %, 50–64 роки – 44,83 %, 65–74 роки – 29,31 %, ≥75 років – 21,55 % (рис. 1). Серед досліджуваного контингенту переважали чоловіки (74,13 %), жінки відповідно – 25,86 %, що відповідає даним літератури [3]. 64,7 % хворих склали жителі сільської місцевості.

ФП супроводжувалась різноманітними серцево-судинними порушеннями, що здійснюють адитивний вплив на перебіг даної патології [3]. За даними ESC (2010) симптомна серцева недостатність (II–IV функціональні класи за NYHA) спостерігалась у 30 % [9], а коронарний атеросклероз у ≥20 % пацієнтів [10]. Також ФП асоціювалась із такими супутніми захворюваннями: ожиріння у

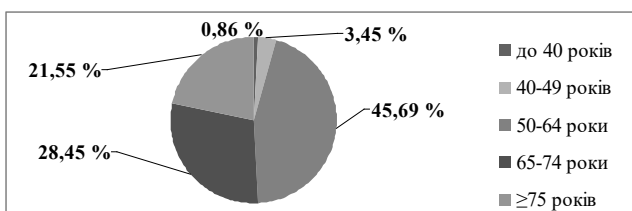


Рис. 1. Вікова структура пацієнтів із ФП.

25 % хворих, ЦД – 20 %, хронічне обструктивне захворювання легень – 10–15 %, хронічна хвороба нирок спостерігається у 10–15 % [9, 10].

У досліджуваній групі хворих найбільш частими серцево-судинними захворюваннями були: АГ – у 61,2 % пацієнтів; ІХС, кардіосклероз – 94,0 %; ІХС, стабільна стенокардія напруги – 42,2 %; синдром слабкості синусового вузла (СССВ) – 6,9 %; систолічна дисфункція лівого шлуночка – 50,0 %; серцева астма – 13,8 %, міокардит – 2,6 %; дилатаційна кардіоміопатія – 1,7 %; метаболічна кардіоміопатія – 16,4 %; легенева гіпертензія – 60,3 %, атеросклероз аорти – у 23,3 % пацієнтів (табл. 3).

В обстежених пацієнтів на момент включення у дослідження виявили такі ургентні ситуації: інсульт –

Таблиця 3. Коморбідна кардіологічна патологія у пацієнтів із ФП (n=116)

Серцево-судинна патологія	Кількість пацієнтів (%)
ІХС, кардіосклероз	109 (94,0)
АГ	71 (61,2)
Систолічна дисфункція лівого шлуночка	58 (50,0)
ІХС, стабільна стенокардія напруги	49 (42,2)
Атеросклероз аорти	27 (23,3)
Метаболічна кардіоміопатія	19 (16,4)
Серцева астма	16 (13,8)
СССВ	8 (6,9)
Міокардит	3 (2,6)
Дилатаційна кардіоміопатія	2 (1,7)

у 6,9 % пацієнтів, ТІА – у 1,7 %, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – у 1,7 %, інфаркт міокарда (ІМ) – у 17,2 %, синдром Фредеріка та синдром Морганьї–Адамса–Стокса – у 9,5 % та 2,6 % хворих (табл. 4).

Серед супутніх захворювань спостерігались такі: хронічна хвороба нирок – 17,2 % пацієнтів, хвороби шлунково-кишкового тракту – 17,2 %, хронічні захворювання легень – 16,4 %, ЦД – 11,2 %, ожиріння – 11,2 %, захворювання щитоподібної залози – у 3,4 % хворих (табл. 5).

Згідно з рекомендаціями ESC/ACC/AHA, Асоціації кардіологів України [3, 7, 8], призначення антикоагулянтів є обов'язковим за наявності ≥ 2 бала за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Якщо сума балів становить 1, можливий вибір між антикоагулянтами й ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у добовій дозі 75–325 мг/добу. У випадку, якщо кількість балів дорівнює 0 або є протипоказання до прийому ОАК, застосовують АСК або не призначають антитромботичних засобів (табл. 6).

За результатами нашого дослідження, частка пацієнтів із групи високого ризику становила 75,86 %, помірного ризику – 15,52 %, низького ризику – 8,62 % від загальної кількості (рис. 2).

Аналізуючи групу з високим ризиком ТЕУ, виявлено, що лише 15 пацієнтів (17,05 %) з 88 приймали ОАК. У групі помірного ризику тільки 5 хворих (27,78 %) з 18 отримували ОАК, а решта – 13 (72,2 %) – АСК / клопідогрель. Також було відзначено, що в групі низького ризику 3 (30 %) з 10 пацієнтів приймали варфарин, що згідно з рекомендаціями ESC/ACC/AHA та Асоціації Кардіологів

України [3, 7, 8] є не тільки не доцільним, але й небезпечним (рис. 3).

Отже, згідно з отриманими даними, встановлено, що з усіх досліджуваних хворих, яким була показана антитромботична терапія, адекватне лікування отримували лише третина (31 %), що є недостатнім. На нашу думку, однією з головних причин одержаних результатів є необхідність частішої корекції дози варфарину та постійний контроль за досягненням показників коагулограми (МНВ у межах 2–3 або ПТТ на рівні 50–60 %).

Підходи до антитромботичної терапії у хворих із ФП значною мірою залежать також від ступеня ризику кровотеч, який оцінюють за спеціальною шкалою HAS-BLED (табл. 2). Індекс HAS-BLED варіює від 0 до 9, якщо він ≥ 3 , то це показник високого ризику, який вимагає контролю і спостереження за станом пацієнта, 0–2 бали є показником низького ризику розвитку геморагічних ускладнень [8].

Ми виявили, що більшість обстежених пацієнтів – 81,03 % мала низький ризик (0–2 бали) і лише 18,97 % високий ризик (≥ 3 балів) розвитку кровотеч (рис. 4).

Усі пацієнти з групи високого ризику геморагічних ускладнень одночасно мали високий ризик ТЕУ, але тільки 18,18 % з них отримували адекватну антикоагулянтну терапію (рис. 5). Зазначимо також, що високий ризик розвитку кровотеч не є протипоказанням до призначення ОАК, а лише вимагає підвищеної обережності та регулярного спостереження за станом даної категорії хворих. Недостатня обізнаність лікарів із такими особливостями застосування антикоагулянтної терапії пацієнтам

Таблиця 4. Ургентні ситуації, що діагностовані у пацієнтів із ФП (n=116)

Ургентні ситуації	Кількість пацієнтів (%)
ІМ	20 (17,2)
Інсульт	8 (6,9)
ТІА	2 (1,7)
ТЕЛА	2 (1,7)
Синдром Морганьї–Адамса–Стокса	3 (2,6)
Синдром Фредеріка	11 (9,5)

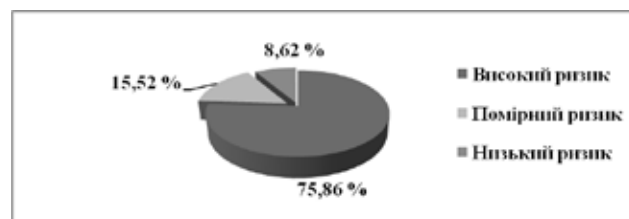


Рис. 2. Поділ пацієнтів із постійною формою ФП, що були включені в дослідження за ступенем тромбоемболічного ризику згідно з шкалою CHA₂DS₂-VASc (n=116).

Таблиця 5. Супутні соматичні захворювання у пацієнтів із ФП (n=116)

Супутні захворювання	Кількість пацієнтів (%)
Хронічна хвороба нирок	20 (17,2)
Хвороби шлунково-кишкового тракту	20 (17,2)
Хронічні захворювання легень	19 (16,4)
ЦД	13 (11,2)
Ожиріння	13 (11,2)
Захворювання щитоподібної залози	4 (3,4)

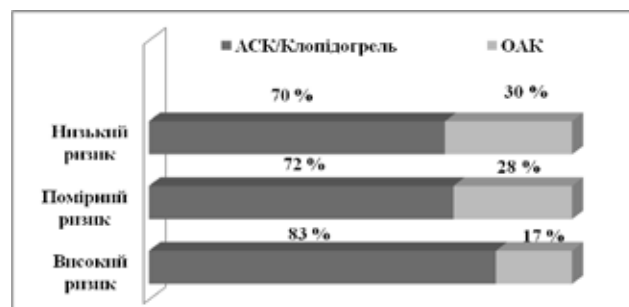


Рис. 3. Частота призначення антитромботичної терапії обстеженим пацієнтам з ФП залежно від ступеня ризику згідно зі шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Таблиця 6. Рекомендований вибір антитромботичної терапії у пацієнтів із ФП залежно від ступеня тромбоемболічного ризику

Сума балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc та ступінь тромбоемболічного ризику	Вид антитромботичної терапії
Високий – ≥ 2	ОАК
Помірний – 1	ОАК або АСК 75–325 мг/добу (перевагу мають ОАК)
Низький – 0	АСК 75–325 мг/добу або відсутність антитромботичної терапії (перевагу має відсутність терапії)

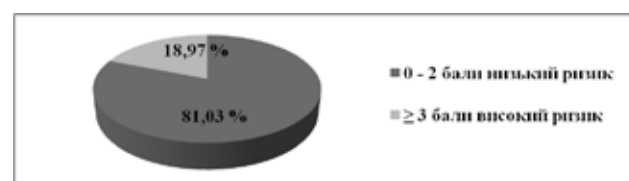


Рис. 4. Поділ пацієнтів із постійною формою ФП, що були включені в дослідження, за ступенем геморагічного ризику згідно з шкалою HAS-BLED (n=116).

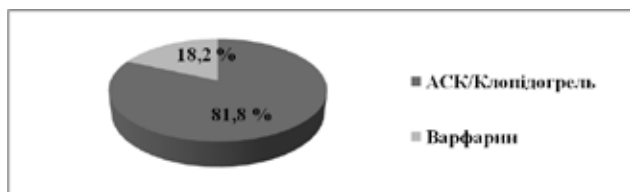


Рис. 5. Частота призначення антикоагулянтної терапії у пацієнтів із високим ризиком геморагічних ускладнень.

з ФП та високим ризиком тромбоемболічних ускладнень також, ймовірно, знижує частоту призначення ОАК.

Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що більшість обстежених пацієнтів – 75,86 % склали групу високого ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA2DS2-VASc та потребували призначення нових оральних антикоагулянтів або антагоністів вітаміну К. Проте більшість хворих із неклапанною фібриляцією передсердь отримували лише дезагрегантну терапію, тоді як адекватну антитромботичну терапію отримували лише 31 % з них.

Відмітимо також, що майже всі пацієнти з високим ризиком розвитку геморагічних ускладнень одночасно мали високий ризик тромбоемболічних ускладнень. Ця когорта пацієнтів становила 18,97 % від загальної кількості хворих. Коректну антикоагулянтну терапію було призначено лише 18,18 % з них, незважаючи на те, що згідно з сучасними рекомендаціями ESC, у 2016 р. високий ризик розвитку кровотеч не є протипоказанням до призначення непрямих антикоагулянтів із метою профілактики ТЕУ в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь.

Однією з можливих причин таких результатів є необхідність стаціонарного, інколи тривалого підбору дози оральних антикоагулянтів та постійний дороговартісний і частий контроль показників коагулограми. Це, у свою чергу, обмежує можливість пацієнтів сільського контингенту (які згідно з результатами дослідження становили більшість) виконувати рекомендації лікаря щодо прийому непрямих антикоагулянтів. Указаних недоліків позбавлені нові оральні антикоагулянти (рivarоксабан, дабігатран), але через високу вартість вони не набули достатньо широкого застосування в клінічній практиці. Також, ймовірною причиною недостатнього призначення непрямих антикоагулянтів лікарями є високий ризик розвитку геморагічних ускладнень, що зумовлює підвищену обережність та необхідність регулярного спостереження за даною категорією пацієнтів.

ВИСНОВКИ 1. З метою адекватної профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь доцільним є впровадження та ширше використання лікарями-кардіологами в клінічній практиці шкал CHA2DS2-VASc та HAS-BLED.

2. Частота та вид призначення антикоагулянтної терапії у кожній клінічній ситуації повинен визначатися за вираженням ступеня тромбоемболічного ризику, наявністю коморбідних станів, а також враховувати дороговартісність та складність динамічного контролю за параметрами коагулограми.

3. Хворих з обмеженими можливостями виконання рекомендацій лікаря щодо прийому непрямих антикоагулянтів доцільно переводити на нові оральні антикоагулянти, які не потребують постійного клінічного та гематологічного контролю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берко Г. К. Тактика антитромботичної терапії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь / Г. К. Берко, Г. О. Мовчан // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Дод. 4. – С. 127–128.
2. Жарінов О. Й. Антитромботична терапія у пацієнтів із фібриляцією передсердь у нових європейських рекомендаціях / О. Й. Жарінов // Здоров'я України. – 2010. – № 22. – С. 23.
3. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України, Діагностика та лікування фібриляції передсердь / О. С. Сичов та ін. – К., 2013. – С. 45.
4. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложненной у пациентов с сопутствующей патологией сердца / О. С. Сычев // Український медичний часопис. – 2011. – № 6 – С. 54.
5. Частота розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих з різними формами фібриляції передсердь неклапанного генезу та застосування антитромботичних препаратів (ретроспективне дослідження) / М. З. Чередніченко, О. С. Сичов, О. І. Фролов, Л. О. Шабільянова // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 30–36.
6. Чередніченко М. З. Ризик розвитку і профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь / М. З. Чередніченко // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 110–120.
7. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.
8. A. John Guidelines for the management of atrial Fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology ESC. European / A. John // Heart Journal. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
9. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management / M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg [et al.] // Europace. – 2009. – Vol. 11. – P. 423–434.
10. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A. J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2422–2434.
11. Zoni-Berisso M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari // Clinical Epidemiology. – 2014. – № 6. – Vol. 213–220.

Отримано 26.10.16