

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) является одним из наиболее распространенных заболеваний, нередко отягчающих течение других болезней. Она встречается примерно в 0,5–1% случаев на всю популяцию населения, и считается, что с возрастом число больных в процент-

ном отношении удваивается с каждой декадой жизни. В весьма известном рандомизированном исследовании, так называемом исследовании Фрамингхема [16] за два года наблюдения число пациентов возросло с 0,6 на одну тысячу в возрасте 55–64 лет до 7,6 в возрасте 85–94 лет. Интересно отметить, что

к 65 годам жизни число случаев фибрилляции предсердий возрастает на 5% по сравнению с предшествующим возрастом, а к 80 годам — на 17%. Мужчины страдают этим заболеванием чаще, чем женщины. Клинические случаи и предрасположенность к фибрилляции предсердий по этиологии делят на две группы: сердечные и несердечные. К сердечным причинам относят сердечную недостаточность, клапанную патологию сердца (особенно митральные пороки), гипертоническую болезнь, инфаркт миокарда, перикардит, миокардит, врожденные пороки сердца, гипертрофическую кардиомиопатию, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, состояние после открытых операций на сердце. К несердечным причинам относятся возраст старше 75 лет, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, электролитные нарушения (особенно гипокалиемия), длительное употребление алкоголя, рекреационные лекарства (например, кокаин), острые и хронические легочные, легочно-сосудистые заболевания, включая пневмонию, острую тромбоэмболию легочных сосудов, хроническую обструктивную болезнь легких.

Отметим, что фибрилляция предсердий (ФП) встречается в 6% случаев у больных с умеренной сердечной недостаточностью и более чем у 40% больных с выраженной сердечной недостаточностью. Развитие фибрилляции предсердий на фоне сердечной недостаточности приводит к потере атриовентрикулярной синхронизации, быстрого или медленного желудочкового ответа. Это в свою очередь лишает желудочек возможности физиологического функционирования. Изменяется время наполнения сердца в соответствии с осцилляциями R—R интервала. Доказано, что при сердечной недостаточности пациенты с фибрилляцией предсердий имеют более высокий риск летального исхода, чаще госпитализируются по сравнению с больными, у которых нет фибрилляции предсердий.

Патогенетически потеря эффективного предсердного сокращения на фоне прогрессирующего увеличения левого предсердия — следствие фибрилляции предсердий, приводит к застою крови в левом предсердии. В части случаев формируется тромб. У пациентов с фибрилляцией предсердий наиболее частым источником тромбоэмболии является левое предсердие или его ушко. Фибрилляция предсердий — наиболее частая причина кардиогенного инсульта. Эмболизация сосудов головного мозга вызывает переходящие ишемические атаки или инсульт.

Инсульт является наиболее разрушительным осложнением фибрилляции предсердий. Он возникает в 5 раз чаще у пациентов с фибрилляцией предсердий, чем у людей того же возраста без ФП. Н. S. Jorgensen и соавт. показали, что у 20% больных с острым ишемическим инсультом была фибрилляция предсердий, а летальность удвоилась [15]. Риск

осложнения существенно увеличивается: при сердечной недостаточности или гипертонии в 12 раз, при стенозе митрального клапана в 17 раз. Часто мозговой инфаркт остается незамеченным. В перекрестном исследовании P. Petersen и соавт. у 48% пациентов с фибрилляцией предсердий выявлялся «молчащий» церебральный инфаркт, в то время как в контрольной группе такая картина при исследовании на компьютерном томографе наблюдалась в 27% случаев [26]. Несмотря на отсутствие статистической достоверности в этом случае, отметим, что общее количество инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий было 39, а в контрольной группе — 16. Предшествующий «молчащий» инсульт обычно очень существенно усиливает мозговой дефицит при повторном инсульте, и, по мнению многих авторов, это обстоятельство требует очень внимательного исследования, поскольку повторяющиеся «молчащие» инфаркты мозга могут привести к внезапному проявлению тяжелой клиники.

Разумеется, надо хорошо понимать, что предсердный тромбоз в присутствии фибрилляции предсердий зависит не только от аритмии, но и от наличия сопутствующей органической патологии сердца. В свое время С. F. Garvin первым указал на наличие опасности мурального тромбоза, вызываемого фибрилляцией предсердий, и существенного возрастания его частоты при наличии ревматического клапанного порока [8]. J. N. Askey и С. B. Chergu показали, что частота муральных тромбозов у больных с клапанной патологией в 3 раза выше при наличии сопутствующей фибрилляции предсердий [2]. А С. F. Garvin, а также G. K. Graham и соавт. доказали, что при фибрилляции предсердий и сопутствующей ревматической патологии тромбоз левого предсердия встречается во много раз чаще, чем тромбоз правого предсердия [8, 10]. Подобно частоте фибрилляции предсердий, частота мурального тромбоза также увеличивается с возрастом: 18% в возрасте 10—39 лет, 39% в возрасте 40—49 лет, 47% в возрасте 50—79 лет. R. Daley и соавт. показали, что у пациентов в возрасте до 30 лет риск тромбоэмболических осложнений меньше 5% в год, а затем каждый год увеличивается на 1,5% и достигает 40% к 70 годам [4].

Эмболические осложнения при предсердном тромбозе и фибрилляции предсердий существенно увеличивают заболеваемость и летальность. J. Gajewski и R. B. Singer обследовали 3099 человек, имевших страховое пособие [6], из них 10% пациентов страдали хронической фибрилляцией предсердий. Среди пациентов, у которых ишемическая болезнь сердца сочеталась с фибрилляцией предсердий, летальность увеличивалась в 7 раз, а у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий и митральным стенозом — в 17,4 раза. Отметим также, что у паци-

ентов с пароксизмальной формой ФП и ишемической болезнью сердца летальность увеличилась в 3,2 раза, а в сочетании с митральным стенозом — в 12,9 раза. У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без сопутствующей патологии летальность не отличалась от аналогичного показателя у их ровесников. Интересные данные получены Н. Aberg при аутопсийных исследованиях [1]. Из 642 умерших пациентов, у которых была фибрилляция предсердий, 54% составили больные с клапанной патологией или коронарной болезнью сердца. Из этого числа эмболия отмечена в 42% случаев на фоне болезни сердца. R. C. Hinton и соавт. произвели тщательное аутопсийное исследование 333 пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе [13]. Они обнаружили эмболы в 7% случаев при «чистой» фибрилляции предсердий, в 41% случаев у пациентов, страдавших митральным пороком сердца и фибрилляцией предсердий и в 35% случаев у больных, у которых фибрилляция предсердий сочеталась с ишемической болезнью сердца. При этом выяснилось, что в 53% случаев эмболы попали в мозговые сосуды, а в 16% случаев в периферические сосуды. Это были мезинтерстиальные сосуды (6%), коронарные артерии (2%), почечные сосуды (3%).

С. М. Fisher исследовал 100 пациентов, поступивших в госпиталь с инсультом и фибрилляцией предсердий [5]. Он отметил, что эмболы в основном располагались в бассейне внутренней сонной артерии. 70% этих пациентов погибли или остались с тяжелейшим неврологическим дефицитом. Среди 5184 пациентов в возрасте от 30 до 62 лет, наблюдавшихся в течение 24 лет в исследовании Фрамингем [38], у 481 развилась фибрилляция предсердий. Из этого числа инсульт наступил у 20 больных. Это указывает на увеличение частоты инсульта в 5,6 раза по сравнению с аналогичной популяцией пациентов без фибрилляции предсердий. Интересно, что у больных с хронической формой ФП частота ежегодного инсульта составляет 5%, в то время как при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий — 2,5% [26].

Истинная частота эмболизации сосудов головного мозга при фибрилляции предсердий может быть даже выше, чем приводимые цифры. P. Peterson и соавт. [25], выполнившие компьютерную томографию у 29 асимптомных пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года и более, которых не лечили антикоагулянтами и аспирином, выявили, что в 48% случаев пациенты имели зоны пониженной прозрачности с острой демаркацией, в то время как у аналогичных пациентов с синусовым ритмом такие зоны выявлялись в 28% случаев. Большинство из этих поражений находилось в коре головного мозга и относились к категории «молчащих» инфарктов. Это наводит на мысль о том, что

пациенты с фибрилляцией предсердий имеют еще более высокий риск эмболизации головного мозга, чем предполагалось ранее, в том числе и по данным рандомизированных исследований. Так, P. A. Kempster и соавт. показали, что частота «молчащих» инсультов при фибрилляции предсердий достигает 13% случаев ежегодно, в то время как в контрольной группе (синусовый ритм) — 4% [18]. Несмотря на то, что такие случаи относят к клинически «молчащим», трудно себе представить, что повторяющиеся эпизоды не отражаются на когнитивной функции и что они не могут быть выявлены при неврологическом исследовании. Считается аксиомой, что частота эмболии ниже при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (2,5% в год), чем при хронической форме (5%). Также установлено, что в молодом возрасте частота тромбоэмболических осложнений ниже, чем у пожилых пациентов. Наконец, группой исследователей в клинике Меуо было показано, что при так называемой чистой форме фибрилляции предсердий (без сопутствующей патологии) за 15 лет наблюдения инсульт отмечен у 1,3% пациентов [20]. Актуарный анализ своих наблюдений позволил авторам обнаружить, что нет существенной разницы в выживаемости или опасности инсульта между пациентами с изолированной, возвратной или хронической «чистой» фибрилляцией предсердий. В соответствии с этими данными и с опытом наблюдения за больными с фибрилляцией предсердий и сопутствующим ревматическим пороком сердца не все пациенты с ФП имеют одинаковый риск кровоизлияния в мозг. J. L. Halperin и R. G. Hart предлагают делить пациентов с фибрилляцией предсердий на подгруппы в зависимости от наличия факторов риска развития инсульта [11]. К пациентам с высоким риском (у которых он превышает 6% в год) относятся пациенты с сопутствующим митральным стенозом, сердечной недостаточностью, предшествующим инсультом, наличием искусственного клапана сердца. Пациенты с низким фактором риска по фибрилляции предсердий (частота инсульта в год менее 3%) — это люди моложе 60 лет с пароксизмальной формой ФП или с фибрилляцией предсердий в отсутствие органической патологии сердца.

Итак, большинство исследователей сходятся во мнении, что неревматическая фибрилляция предсердий приводит к увеличению риска ишемического инсульта в 5 раз. Ранний риск ишемических инсультов возрастает на 5–7% с возрастом. Компьютерная томография показала, что «молчащие» ишемические церебральные инфаркты наблюдаются у 26% пациентов с неревматической фибрилляцией предсердий.

Треть пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в течение 2–3 лет имеют тен-

денцию к переходу этого ритма в хроническую форму. Наивысший риск инсульта наблюдается в первые месяцы после появления фибрилляции предсердий или сразу после перехода транзитной формы пароксизмальной фибрилляции в хроническую. У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий она может сочетаться с синдромом слабости синусного узла и, таким образом, пациенты в этом состоянии имеют высокий риск тромбоэмболии.

В связи с исследуемой проблемой несомненный интерес представляет сочетание гипертонической болезни и фибрилляции предсердий в аспекте прогноза такого сочетания.

Кровяное давление. Общеизвестно, что риск развития инсульта выше у людей с гипертонией [24]. Примерно у 70% больных инсульт возникает на фоне гипертонии. Таким образом, снижение артериального давления является ключевым элементом стратегии профилактики кровоизлияний в головной мозг. Соответствующий метаанализ, основанный на 36 рандомизированных исследованиях, отчетливо доказал значение снижения давления в уменьшении частоты инсультов [35]. J. A. Staessen и соавт. провели анализ 5 рандомизированных исследований по применению ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов (ИАПФ) [31]. В 4 исследованиях применяли блокаторы кальциевых каналов и сравнили результаты лечения с группой пациентов в режиме плацебо. Оказалось, что риск инсульта снижается на 28% при применении ИАПФ и на 38% при применении блокаторов кальциевых каналов. Таким образом, к удивлению многих исследователей, оказалось, что ИАПФ обладают меньшим эффектом, чем блокаторы кальциевых каналов. Соответственно препараты, которые вызывали более существенное снижение кровяного давления, приводили и к более значительному уменьшению частоты инсультов. Лечение гипертонии позволило также на 24% уменьшить частоту повторных инсультов у лиц, ранее перенесших большое кровоизлияние или преходящую мозговую атаку. Наибольший эффект был достигнут при комбинации диуретиков и ИАПФ – 45%, и 32% при применении только диуретиков [27]. В этих исследованиях анализа значения фибрилляции предсердий не проводилось. Данные, касающиеся больных – носителей фибрилляции предсердий разбросаны по рандомизированным исследованиям в подгруппах. В исследованиях В. Dahlof и соавт. [3], Н. Lithell и соавт. [21] применение антагонистов рецепторов ангиотензина уменьшало частоту инсульта на 25% по сравнению с бета-блокаторами и на 24% по сравнению с контрольной группой. В исследовании В. Dahlof и соавт. [3], включавшем 324 пациента с фибрилляцией предсердий,

частота мозгового инсульта была на 49% ниже при применении антагонистов рецепторов ангиотензина по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, получавших бета-блокаторы.

Факторы риска при фибрилляции предсердий касательно инсульта, казалось бы, давно и хорошо изучены. Однако продолжающиеся рандомизированные исследования явно говорят о том, что тема не исчерпана. Слишком остра проблема, чтобы отставиваться на существующих представлениях. Особое значение придается стратификации факторов риска тромбоэмболии при фибрилляции предсердий. В коллективном исследовании – метаанализе Risk Factors for Stroke была показана градация рисков: предшествующий инсульт, в том числе малый – 2,5, гипертония – 1,6, сердечная недостаточность – 1,4, диабет – 1,7, ИБС – 1,5. Относительный риск инсульта на 10 лет жизни – 1,4. В. F. Gage и соавт. предложили номенклатуру рисков при фибрилляции предсердий. Риск в 1 единицу относится к эпизоду сердечной слабости, наличию гипертонии, возрасту более 75 лет, диабету. Риск в 2 единицы относится к предшествующему инсульту или эпизоду ишемической атаки (высший риск). Соответственно риск ежегодного инсульта для 100 пациентов растет от 1,2 (0 баллов) до 2,8 (1 балл), 3,6 (2 балла), 6,4 (3 балла), 8,0 (4 балла), 7,7 (5 баллов) и 44 (6 баллов). Риск тромбоэмболии стараются распознать с помощью эхокардиографии. Проявления усиленного спонтанного эхокардиографического контрастирования в левом предсердии, пониженной вязкости в ушке левого предсердия, наличие тромба в левом предсердии или его ушке, сложной атеромы аорты относят к эхопризнакам риска тромбоэмболии.

Риск тромбоэмболических осложнений имеет тенденцию проявляться в начале развития фибрилляции предсердий; частота эмболизации уменьшается с годами. У пациентов с пароксизмальной формой ФП риск развития тромбоэмболии аналогичен таковому у больных с хронической формой трепетания предсердий или его персистирующей формой. Группа специалистов рандомизированных исследований (Atrial Fibrillation Investigators), проведенных для определения эффективности оптимальной дозы антикоагуляции с применением варфарина, показала, что эта мера предотвращает инсульт у пациентов с фибрилляцией предсердий [39]. Обобщенный анализ пяти рандомизированных исследований показал, что применение варфарина в соответствующей дозировке уменьшает риск кровоизлияния в мозг на 68% (табл. 1). При применении аспирина уменьшение степени риска не столь существенно. По результатам рандомизированных исследований и метаанализов было показано, что варфарин суще-

Таблица 1

Влияние антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий на частоту инсульта* [33]

Препарат	Дозировка	Число больных	Инсульт, %
Варфарин	МНО 1,4–4,2	1450	3,7
Плацебо		1450	9,2
Аспирин	50–120 мг	1624	9,8
Плацебо		1601	12
Варфарин	МНО 2,0–4,2	1462	5,8
Аспирин	75–325 мг	1421	8,7

* Метаанализ рандомизированных исследований AFASAK-1, BAATAF, CAFA, SPAF-1, SPINAF.

ственно уменьшает риск возможного развития кровоизлияния в мозг по сравнению с применением аспирина. Более того, варфарин является единственным препаратом, который влияет на снижение летальности у пациентов с фибрилляцией предсердий. На 33% снижалась летальность при применении варфарина в рандомизированном исследовании при сравнении с летальностью в контрольной группе. Варфарин также снижал на 31% все виды смертности в группе пациентов с фибрилляцией предсердий у больных с неклапанной патологией.

В соответствии с последними исследованиями риск эмболизации после кардиоверсии достигает 5%. Если фибрилляция предсердий продолжается более 48 часов, то до выполнения кардиоверсии пациент должен получать варфарин в течение трех-четырех недель, а затем после восстановления синусового ритма по меньшей мере 4 недели. В случаях экстренной кардиоверсии можно использовать гепарин на фоне перорального приема антикоагулянтов. Использование чреспищеводной эхокардиографии при коротком сроке антикоагуляции может позволить выполнить раннюю кардиоверсию с меньшим проявлением кровоточивости, чем это наблюдается при обычной схеме антикоагуляции. Такая схема рекомендуется для пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий, высоким риском инсульта и кровотечения, а также у больных, находящихся на лечении в стационаре. При длительности фибрилляции предсердий более 48 часов, особенно в случае высокого риска инсульта, необходимо продолжение антикоагуляции после кардиоверсии.

В большой серии исследований установлена важность достижения терапевтического значения соотношения ПВ/МНО (протромбиновое время/международное нормализованное отношение) в течение нескольких недель до кардиоверсии. Частота тромбообразования в левом предсердии или его ушке наблюдается в 13,8% случаев при отсутствии продолжительной антикоагуляции [19]. В другом ис-

следовании было установлено, что частота инсульта увеличивается на 9,9%, если соотношение ПВ/МНО менее 2 наблюдается в течение трех недель после кардиоверсии [29]. Более того, частота тромбоэмболических проявлений коррелировала с интенсивностью антикоагуляции в момент кардиоверсии. Инсульт не наблюдался, если соотношение ПВ/МНО было меньше или равно 2,5, отмечался в 0,93% случаев при этом индексе, равном 1,5–2,4, и в 1,2%, если он не измерялся или превышал 2,5 [7].

Антикоагулянтная терапия должна продолжаться длительно, то есть не менее 4 недель после кардиоверсии при наличии любого фактора риска кровоизлияния в мозг.

Один из наиболее очевидных вопросов состоит в следующем: позволяет ли восстановление синусового ритма снизить риск тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий? Этот и другие вопросы недавно были поставлены в четырех исследованиях, в которых была сделана попытка установить, что является более эффективным: контроль частоты сердечных сокращений или контроль ритма сердца (восстановление синусового ритма). Исследовались снижение летальности, частота тромбоэмболических осложнений и исчезновения других симптомов, включая качество жизни у пациентов до 65 лет, имеющих хотя бы один дополнительный фактор риска по возможности возникновения инсульта [14, 23, 36, 39]. В наиболее крупном из этих исследований – AFFIRM (Отдаленные результаты исследования лечения ритма при фибрилляции предсердий), включавшем 4060 пациентов, антикоагулянтная терапия проводилась независимо от того, проводился контроль ритма или контроль частоты сердечных сокращений под влиянием лечения. У больных с восстановившимся синусовым ритмом лечение могло быть прекращено через 406 недель. У больных, у которых был достигнут контроль ритма и удалось перевести пациентов на синусовый ритм, через 1 год, 3 и 5 лет такой ритм сохранялся у 82, 73 и 63% пациентов соответственно. У пациентов, у которых лечение было направлено на контроль частоты ритма, через 5 лет на синусовом ритме находились 35% пациентов. Летальность через 5 лет составила 23,8% у пациентов, которые были переведены на синусовый ритм, и 21,3% у тех, у которых контролировалась частота сердечных сокращений. Частота инсульта составила 8,9% у пациентов с контролируемым ритмом и 7,4% у пациентов с контролируемой частотой сердечных сокращений. У 70% больных из обеих групп инсульт наступил у пациентов, которые прекратили прием антикоагулянтной терапии, или у тех, у которых международное нормализованное отношение (МНО) было менее 2. На этом основании авторы предположили, что интенсивный контроль

ритма не дает существенного улучшения результатов по летальности и заболеваемости по сравнению с пациентами, у которых проводился контроль частоты сердечных сокращений. Аналогичные результаты были получены и в трех других, не столь масштабных исследованиях, упоминавшихся выше.

В исследовании RASE (Что важнее: контроль частоты ритма или электрическая кардиоверсия при персистирующей форме фибрилляции предсердий) было показано, что частота тромбоэмболии выше среди пациентов, у которых контролируется частота сердечных сокращений [36]. Практически во всех исследованиях наиболее часто тромбоэмболические осложнения возникали при субтерапевтическом значении соотношения ПВ/МНО, или если больные не принимали антикоагулянтов. Таким образом, становится очевидным, что у больных с фибрилляцией предсердий и наличием факторов риска по инсульту крайне необходимо проведение антикоагулянтной терапии, даже в случае если основным условием ставится контроль ритма сердца, несмотря на восстановление и сохранение синусового ритма.

Ограничение терапии варфарином стимулирует поиск новых антитромботических препаратов для лечения фибрилляции предсердий. Варфарин может вызвать кровотечение, имеет узкое терапевтическое окно (для эффективной профилактики кровоизлияния в мозг достаточно минимального значения ПВ/МНО: 2,0, но ПВ/МНО более 4,0 увеличивает риск внутримозгового кровоизлияния), требует частого мониторингования, приема нескольких лекарств одновременно и соответствующей диеты.

По данным рандомизированных исследований было установлено, что клинически значимые кровоизлияния (большие) встречаются гораздо чаще при применении варфарина, чем плацебо (2,2% против 0,9%). Применение этого препарата также давало более значимую частоту кровоизлияний, чем применение аспирина (1,6% против 1%). Отмечено двухкратное превалирование частоты внутримозговых кровоизлияний у больных по сравнению с пациентами, которые не применяли варфарина. Кровоизлияние встречалось при применении варфарина более чем в 2 раза чаще, чем при приеме аспирина. Когда же варфарин применялся для вторичной профилактики инсульта (у пациентов, ранее перенесших инсульт), то кровоизлияний в мозг не отмечено, равно как и при применении аспирина. Аналогичная ситуация имела место и с малыми инсультами, которые встречались в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой (не принимавшей антитромботических препаратов) и с группой, принимавшей аспирин.

На результаты лечения варфарином влияют печеночная дисфункция, изменения в кишечной

флоре, прием алкоголя. Повышенный интерес в связи с этим вызывают антитромботические препараты, поскольку они блокируют артериальный тромбогенез. Терапия этими препаратами может быть менее эффективной, если формирование тромба обусловлено стазом, как это может иметь место в венозной системе или в левом предсердии. На примере 70 пациентов было показано, что варфарин подавлял маркеры тромбогенеза, в то время как сочетание антитромботической терапии с аспирином и клопидогрелем не влияло на этот фактор [12]. Нет ни одного исследования, которое бы доказало, что терапия антитромботическими препаратами эквивалентна применению оптимальной дозы варфарина у больных с высоким риском эмболических осложнений.

К числу новых препаратов, привлечших внимание и использовавшихся для лечения фибрилляции предсердий, относятся непрямые ингибиторы тромбина, действующие через антитромбин III, и прямые ингибиторы тромбина. К непрямым ингибиторам тромбина относятся низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, далтепарин, тинзапарин, ардепарин) и дериваты гепарина (данапароид). Использование низкомолекулярного гепарина, по данным нескольких исследований, многими принимается неохотно, поскольку требуется его парентеральное применение. Прямые ингибиторы тромбина включают гирудин, бивалирудин, лепаирудин, аргатробан, эфегатран, иногатран, антиромбин III, мелагатран и ксимелагатран (Ximelagatran). Из прямых ингибиторов тромбина пероральным препаратом до последнего времени был только ксимелагатран, что и послужило для его использования в рандомизированных исследованиях у пациентов с ФП. Препарат является предшественником мелагатрана, маленькой молекулы, мишенью которой является активная сторона тромбина. Это подавляет каталитическую активность фермента. Дозировка препарата не зависит существенно от возраста, пола, веса, вида пищи, даже алкоголя. Поэтому ксимелагатран в фиксированной дозе (36 мг 2 раза в день) можно давать различным пациентам.

Рандомизированных исследований, определяющих эффективность низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоэмболии при фибрилляции предсердий, мало. В исследовании больных с острым ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий не обнаружено различия в частоте повторных инсультов, кровотечений, летальных исходов, функциональных исходах при сопоставлении больных, леченных далтепарином (1 группа) или аспирином (2 группа). В исследовании ACUTE II делается попытка посмотреть разницу в частоте развития инсульта по меньшей мере в течение первых двух дней после дефибрилляции при примене-

нии фракционированного гепарина и эноксапарина у больных с фибрилляцией предсердий.

Несмотря на то, что низкомолекулярные гепарины пока не получили одобрения FDA на повсеместное клиническое использование, тем не менее они часто используются у больных с фибрилляцией предсердий в операционном и послеоперационном периодах. Это так называемая мост-терапия, однако данные относительно необходимости ее применения тоже не очень убедительны. В соответствии с рекомендациями рандомизированных исследований прием варфарина можно начинать через одну неделю после процедуры кардиоверсии без перехода на низкомолекулярные гепарины. Однако переходная мост-терапия с нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами может быть оправдана у пациентов с высоким риском тромбоэмболии (например, больные с механическим клапаном в митральной позиции, пациенты с ранее перенесенными ишемическими атаками или цереброваскулярными осложнениями, больные с выраженными экзосигналами в левом предсердии).

Возвращаясь к теме ингибиторов тромбина, отметим, что преимуществом ксимелагатрана перед варфарином является быстрое начало и окончание антикоагуляционного эффекта, широкие терапевтические границы, широкий потенциал для пищи и взаимодействия с лекарствами и меньшая потребность в дозировке или мониторинговании коагуляции. Ксимелагатран выводится почками. В третье и пятое исследования SPORTIF (Профилактика инсульта при использовании орального ингибитора тромбина при фибрилляции предсердий) были включены более 7000 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в открытом варианте и варианте двойного слепого контроля двух препаратов: подобранная доза варфарина (ПВ/МНО: 2–3) против фиксированной дозы ксимелагатрана (36 мг 2 раза в сутки). Ксимелагатран оказался по эффективности аналогичным варфарину в части профилактики инсульта и системных эмболий [12]. Эксперты заключили, что ксимелагатран не уступает варфарину в части предотвращения инсульта и эмболических осложнений и реже приводит к осложнениям в виде сочетанных случаев больших и малых кровотечений (Executive Steering Committee, SPORTIF III, V). При применении этого препарата отмечалось увеличение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) примерно у 6% больных. С учетом того, что ксимелагатран позволяет подобрать фиксированную дозировку, отпадает необходимость мониторинга. Он реже, чем варфарин, способствует кровоточивости. С учетом того, что препарат существует в пероральной форме, его использование

может быть предпочтительным для профилактики инсульта и эмболий у больных с ФП и дополнительными факторами риска. Но при всем этом надо иметь в виду следующее. Во-первых, не доказана эффективность препарата при лечении фибрилляции предсердий у больных с клапанной патологией, равно как и при кардиоверсии для профилактики мозговых осложнений. Фиксированная дозировка может иметь и определенные ограничения у больных с высоким весом, особенно при выраженном превышении весовых показателей. Поскольку препарат экскретируется почками, то необходимо доказать его безопасность у больных с почечной недостаточностью. Отмечены также отклонения печеночных функций, что и явилось основанием для отказа в регистрации этого препарата в FDA. Важно, конечно, также установить, сколь продолжительным является действие препарата после прекращения его приема.

Пока проводятся самые разнообразные рандомизированные исследования, врачи оказались в затруднительном положении относительно протоколов ведения пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий. Очень важным оказалось международное соглашение, оформленное в виде рекомендаций от имени Американского Колледжа кардиологов, Американской Ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (Fuster V.) и Американского Колледжа пульмонологов (Albers G. W.). Длительное время между этими организациями существовало противоречие в разделении рисков антитромботической терапии. Эти отличия теперь существенно уменьшились после публикации VII Консенсуса Американского Колледжа пульмонологов, вышедшей в сентябре 2004 г. в журнале «Chest» (Singer D. E. и соавт.). Так, в соответствии с рекомендациями пульмонологов, пероральную антикоагуляцию проводят больным с высоким тромбоэмболическим риском, а при низком риске используется аспирин (табл. 2). Чтобы избежать двусмысленности или неясности относительно показаний для аспирина или пероральной антикоагуляции, в рекомендациях кардиологических сообществ более точно определяется риск тромбоэмболии (табл. 3). Есть разночтения в допустимом соотношении МНО у пульмонологов (2,5; разброс от 2 до 3) для всех пациентов, находящихся на пероральной антикоагуляции. Кардиологи называют значение МНО, равное 2,5–3,5, необходимым для пациентов с высоким риском, к которым относятся больные с ревматическими пороками сердца, перенесшие ранее тромбоэмболию, имеющие предсердный тромбоз по данным трансэзофагеальной эхокардиографии. К следующей категории относятся больные, которым рекомендуется сочетанное лечение с использованием аспирина

Таблица 2

**Рекомендации по антитромботической терапии для больных с фибрилляцией предсердий
VII Консенсуса Американского Колледжа пульмонологов**

Больной	Терапия
Возраст <65 лет без симптомов болезни или без экосимптомов сердечно-сосудистого заболевания и без других факторов риска	Аспирин (325 мг/день) или без лечения
Возраст 65–75 лет в отсутствие других факторов риска	Аспирин (325 мг/день) или антикоагуляция перорально при МНО 2,0–3,0
Предшествующий инсульт/транзиторная атака или системная эмболия Возраст >75 лет Умеренное или выраженное снижение систолической функции левого желудочка Гипертония или диабет Ревматический митральный клапан сердца	Антикоагуляция перорально при МНО 2,0–3,0

Таблица 3

**Рекомендации по антитромботической терапии для больных с фибрилляцией предсердий
Консенсуса Американского Колледжа кардиологов, Американской Ассоциации сердца
и Европейского общества кардиологов**

Больной	Терапия
Возраст <60 лет, нет болезни сердца (только фибрилляция предсердий)	Аспирин (325 мг/день) или без терапии
Возраст <60 лет, болезнь сердца, но нет факторов риска*	Аспирин (325 мг/день)
Возраст ≥ 60 лет, нет факторов риска	Аспирин (325 мг/день)
Возраст ≥ 60 лет, диабет или ИБС	Антикоагуляция перорально (МНО 2,0–3,0). Дополнительно аспирин, оптимально 81–162 мг/день
Возраст ≥ 75 лет, особенно женщины ФВ ЛЖ ≤ 35%, тиреотоксикоз и гипертония	Антикоагуляция перорально (МНО 2,0–3,0)
Ревматический порок сердца (митральный стеноз) Механический клапан сердца Предшествующие тромбоэмболии Персистирующий тромб левого предсердия	Антикоагуляция перорально (МНО 2,5–3,5). Более высокие значения могут быть более эффективны

* Факторами риска тромбоэмболии являются сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ менее 35%, гипертония.

и пероральных антикоагулянтов: это пациенты старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и диабетом или ишемической болезнью сердца. Что, однако, очень важно, так это то, что всеми специалистами признается необходимость не допускать снижения МНО ниже 2, поскольку вслед за этим драматически возрастает частота инсультов: двукратно возрастает риск инсульта при значениях МНО между 1,7 и 2,0 и удваивается еще раз при МНО ниже 1,4.

В настоящее время специалисты всего мира пользуются едиными рекомендациями кардиологов США и Европы, о которых говорилось выше.

Рекомендации рекомендациями, а их практическая составляющая до сих пор мало известна. Как и во многих других областях клинической медицины, рекомендуемая терапия используется в 20–40% случаев (Lip G. Y. и соавт., Sudlow M. и соавт., Levy S. и соавт.). В развитых странах мира ситуация в последние годы улучшилась, и антитромботическая терапия охватывает по некоторым данным 63% пациентов с фибрилляцией предсердий, а во Франции достигла 71% (Leizorovicz A. и соавт.). По мнению некоторых аналитиков, существенное повышение

охвата пациентов антитромботической терапией маловероятно в связи с увеличением доли пожилых людей (старше 80 лет), страдающих фибрилляцией предсердий. Для этого, с одной стороны, есть объективные причины, такие как низкая подвижность, снижение умственных способностей, моральная неустойчивость и прием большого количества медикаментов – все эти факторы, разумеется, способствуют повышенной кровоточивости. Поэтому такие пациенты часто исключаются из рандомизированных исследований. Как показывает практика, именно в этой группе пациентов применение пероральной антикоагуляции существенно влияет на предотвращение инсульта и снижение летальности при фибрилляции предсердий (Hylek I. M. и соавт.).

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Нефармакологические методы лечения, имеющие профилактическое значение для предотвращения инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, включают катетерную абляцию, имплантируемые устройства, эндоваскулярное отграничение (закрытие) тромба и хирургическое посо-

бие. Абляция, электротерапия и хирургическое лечение обычно используются у молодых пациентов с устойчивой формой фибрилляции предсердий, когда трудно контролируется гемодинамика и имеются свидетельства высокого риска инсульта.

Абляционная техника лечения мерцательной аритмии, способствующая в том числе и профилактике инсульта, в настоящее время все более активно внедряется в клиническую практику. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева располагает колоссальным опытом транскатетерных способов лечения фибрилляции предсердий. Эта терапия начиналась с создания полной поперечной блокады или изоляции атриоventрикулярного узла с последующей имплантацией электрокардиостимулятора. Она, разумеется, не предотвращает продолжения фибрилляции предсердий, и фактически пациенты по-прежнему нуждаются в приеме антикоагулянтов. Наиболее принятым в настоящее время пособием является изоляция устьев легочных вен в различных модификациях. Одно из предположений основано на наблюдении, что ФП инициируется по типу триггерной активности вследствие эктопического ритма, возникающего в легочных венах, и в тех случаях, когда она может быть прокартирована (площадь в несколько кв. мм), может быть эффективно устранена. Для этих случаев используется радиочастотное воздействие в выявленной зоне триггерной активности, или она изолируется путем линейных воздействий. Успешное устранение фибрилляции предсердий позволяет больному отказаться от антикоагулянтной терапии.

Имплантируемые дефибрилляторы могут использоваться для прекращения фибрилляции предсердий. В литературе есть упоминание об использовании однокамерных и двухкамерных дефибрилляторов у пациентов с рефрактерным к медикаментозной терапии симптомом (Mitchell A. R.).

В последние годы особый интерес в связи со стремительным внедрением в практику эндоваскулярных методов вызвали исследования транскатетерного закрытия тромба. Новый всплеск интереса отмечен как к торакоскопическим, так и хирургическим методам резекции ушка, его лигирования или клипирования. Сейчас есть соответствующее устройство, которое позволяет перкутанно подвести к ушку левого предсердия соответствующее устройство и оградить его от остальной части этого предсердия.

H. Sievert и соавт. у 15 больных с хронической формой фибрилляции предсердий и высоким риском инсульта, у которых применение варфарина было нежелательным, использовали окклюдер PLATO [30]. Устройство состояло из нитиноловой стойки и специальной мембраны и вводилось в

ушко левого предсердия перкутанном методом с перфорацией межпредсердной перегородки. Успешное закрытие тромба было достигнуто в 100% случаев с одним случаем гемоперикарда.

Среди хирургических методов профилактики фибрилляции предсердий наиболее известной является операция «лабиринт», предложенная Джеймсом Коксом (J. Cox). Основным назначением этой операции является формирование единственного межузлового пути от синусного узла к атриоventрикулярному узлу (в норме таких узлов три: латеральный, срединный и медиальный). В основе разработки этой операции была идея о механизме макрориентри при фибрилляции предсердий. Операция дает очень хорошие результаты и используется в ведущих клиниках мира одновременно с операцией реконструкции или протезирования митрального клапана при его патологии. Однако она требует высокой техники и удлиняет время всей операции. Поэтому в настоящее время предложена целая серия модификаций с использованием различных источников энергии (радиочастотное воздействие, микроволновая энергия, холодное воздействие). Несмотря на огромные усилия, прилагаемые различными исследователями для упрощения операции «лабиринт», она остается золотым стандартом по результативности профилактики фибрилляции предсердий.

Хирургическое пособие лигирования ушка левого предсердия очень часто применяется при хирургическом лечении клапанной патологии [9]. Однако, как показывают последующие эхокардиографические исследования, окклюзия просвета ушка не всегда бывает полной. В исследовании, включавшем 50 пациентов, которым выполнялись операции на клапанах сердца с лигированием ушка левого предсердия и последующим исследованием с помощью чреспищеводной ЭхоКГ в сроки от 6 дней до 13 лет после операции, примерно у 30% пациентов было установлено неполное перекрытие полости ушка [17]. Спонтанное эхокардиографическое контрастирование наблюдалось у половины из этих пациентов, а почти четверть больных перенесли тромбоэмболические осложнения. Проводится большое рандомизированное исследование по окклюзии ушка левого предсердия при выполнении операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения для профилактики инсульта в отдаленные сроки. Окклюзия ушка достигается либо его прошиванием, либо клипированием. Исследование будет контролироваться при помощи пищеводной ЭхоКГ в сроки не менее 6 недель после операции до получения отчетливых данных относительно уменьшения частоты инсультов в результате такой хирургии и с учетом того, что больных продолжают оперировать, в том числе при фи-

бриляции предсердий. Многие считают обоснованным проводить окклюзию ушка прежде всего у больных с высоким риском мозговых осложнений и противопоказаниями к антикоагуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время варфарин является стандартным средством для профилактики или уменьшения частоты мозговых осложнений при фибрилляции предсердий. Варфарин уменьшает риск системной эмболизации и мозговых осложнений при фибрилляции предсердий и показан как препарат длительного использования для пациентов с фибрилляцией предсердий и показан как препарат длительного использования для пациентов с фибрилляцией предсердий и факторами риска инсульта, если при этом даже используется терапия, направленная на контроль ритма сердца. До тех пор пока нет явных признаков противопоказанности применения варфарина, его прием пациентами не должен прекращаться, даже если ФП носит пароксизмальный характер или восстановился синусовый ритм. Прием варфарина необходимо продолжать в терапевтических пределах при ПВ/МНО 2–3 для полной эффективности. Терапевтическая дозировка варфарина при значении ПВ/МНО большем или равном 2 особенно важна перед кардиоверсией и во время ее выполнения. Аспирин можно использовать у больных с невысоким риском ФП, без сопутствующей патологии, без дополнительных факторов риска, в возрасте старше 65 лет. Новые лекарства могут существенно изменить ситуацию с инсультом, уменьшить его частоту на фоне фибрилляции предсердий и включают ингибиторы тромбина. Однако необходимо доказать безопасность и эффективность этих мер, особенно в сравнении с варфарином, до того как новые методы начнут применяться рутинно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aberg H.* Atrial fibrillation – necropsy analysis of emboli // *Acta Med. Scand.* – 1969. – Vol. 185. – P. 373.
2. *Askey J. N., Cherry C. B.* Thromboembolism associated with auricular fibrillation // *JAMA.* – 1950. – Vol. 144. – P. 97.
3. *Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E.* et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
4. *Daley R., Mattingly T. W., Hold C. L.* et al. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease // *Amer. Heart J.* – 1951. – Vol. 42. – P. 566.
5. *Fisher C. M.* Reducing risks of cerebral embolism // *Geriatrics.* – 1979. – Vol. 34. – P. 59.
6. *Gajewski J., Singer R. B.* Mortality in an insured population with atrial fibrillation // *JAMA.* – 1981. – Vol. 245. – P. 1540.
7. *Gallagher M. M., Hennessy B. J., Edvardsson N.* et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: Association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 926–933.
8. *Garvin C. F.* Mural thrombi in the heart // *Amer. Heart J.* – 1941. – Vol. 21. – P. 713.
9. *Gillinov A. M., Blackstone E. H., McCarthy P. M.* Atrial fibrillation: Current surgical options and their assessment // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 2210–2217.
10. *Graham G. K., Taylor J. A., Ellis L. B.* et al. Studies in mitral stenosis. II. A correlation of postmortem findings with the clinical course of the disease in one hundred one cases // *Arch. Intern. Med.* – 1951. – Vol. 88. – P. 532.
11. *Halperin J. L., Hart R.G.* Atrial fibrillation and stroke – new ideas, persisting dilemmas // *Stroke.* – 1988. – Vol. 19. – P. 937.
12. *Halperin J. L.* Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V) // *Amer. Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 431–438.
13. *Hinton R. C., Kistler J. P., Fallon J. T.* et al. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism // *Amer. J. Cardiol.* – 1977. – Vol. 40. – P. 509.
14. *Hohnloser S. H., Kuck K. H., Lilienthal J.* Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomised trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 1789–1794.
15. *Jorgensen H. S., Nakayama H., Reith J.* et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1765–1769.
16. *Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D., McNamara P. M.* Epidemiologic features of atrial fibrillation. The Framingham Study // *Amer. Heart J.* – 1983. – Vol. 106. – P. 389–396.
17. *Katz E. S., Tsiamtsiouris T., Applebaum R. M.* et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: A transesophageal echocardiographic study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 468–471.
18. *Kempster P. A., Gerraty R. P., Gates P. C.* Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic fibrillation // *Stroke.* – 1987. – Vol. 18 – P. 1098–1112.
19. *Klein A. L., Grimm R. A., Murray R. D.* et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1411–1420.
20. *Kopecky S. L., Gersh B. J., McGoon M. D.* et al. The natural history of lone atrial fibrillation – a population based study over three decades // *Ibid.* – 1987. – Vol. 317, № 11. – P. 669–674.
21. *Lithell H., Hansson L., Skoog I.* et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 875–886.
22. *Martin D., Mendelson M., John R. M., Loscalzo Y.* Atrial Fibrillation. – Blackwell Publishing, 1994.
23. *McNamara R. L., Tamariz L. J., Segal J. B.* et al. Management of atrial fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 1018–1033.
24. *O'Rourke F., Dean N., Akhtar N.* et al. Current and future concepts in stroke prevention // *Can. Med. Assoc. J.* – 2004. – Vol. 170. – P. 1123–1133.
25. *Peterson P., Boysen G., Godtfredsen J.* et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thrombotic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1. – P. 175–179.
26. *Petersen P., Madsen E. B., Brun B.* et al. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation // *Stroke.* – 1987. – Vol. 18. – P. 1098.
27. *Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P.* Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review // *Ibid.* – 2003. – Vol. 34. – P. 2741–2748.
28. *Saundi N., Schoels W., El-Sherit N.* Atrial flutter and fibrillation. – Futura Publishing, 1998.
29. *Shen X., Li H., Rovang K.* et al. Prevalence of intra-atrial thrombi in atrial fibrillation patients with subtherapeutic international normalized ratios while taking conventional anticoagulation // *Amer. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 660–662.