

Т.В. Гетьман

ГУ «ННЦ «Институт
кардиологии
им. Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины», Киев

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Ключевые слова:

тромбоэмболия,
ревматический порок сердца,
искусственный клапан,
фибрилляция предсердий,
варфарин.

Цель работы — исследовать частоту применения и эффективность контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и ревматическим поражением митрального клапана. *Объект и методы.* В ретроспективном исследовании проанализировано истории болезни 23 пациентов с ФП и ревматическим поражением митрального клапана в возрасте ≥ 18 лет. *Результаты и их обсуждение.* В группе терапии ацетилсалициловой кислотой риск развития ишемического инсульта/транзиторных ишемических атак (ТИА) был в 2,1 раза выше (отношение шансов [OR]=2,11 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,61–3,37]) по сравнению с группой применения варфарина с TTR (время в пределах терапевтического диапазона) $< 55\%$. В группе приема ацетилсалициловой кислоты риск развития неблагоприятных событий был подобен таковому в группе варфарина с TTR $< 55\%$, однако на 21% ниже, чем в группе без антитромботической терапии. Основные события: кровотечения были ниже в группе приема ацетилсалициловой кислоты по сравнению с таковыми в группе варфарина с TTR $\geq 55\%$ (OR=1,52 [1,23–1,83]) или группе варфарина с TTR $< 55\%$ (OR=4,01 [1,21–1,85]). *Вывод.* Терапия ацетилсалициловой кислотой у пациентов с фибрилляцией предсердий и ревматическим поражением митрального клапана показала не худшее предупреждение развития ишемического инсульта/ТИА, чем в группе приема варфарина с лабильным международным нормализованным отношением (TTR $< 55\%$), при меньшем развитии кровотечений.

Тромбоэмболия (ТЭ) — наиболее серьезное, нередко летальное осложнение приобретенных пороков сердца. Применение антикоагулянтов, антиагрегантов и современных хирургических методов лечения пороков сердца привело к заметному улучшению прогноза при заболеваниях клапанов сердца. Важным условием эффективной профилактики кардиогенных ТЭ-осложнений является периодический анализ риска их развития при отдельных заболеваниях сердца, переоценка соотношения доказательств пользы (снижение частоты ТЭ-осложнений) и риска антикоагулянтной терапии (прежде всего повышение частоты угрожающих жизни кровотечений), полученных во многоцентровых рандомизированных исследованиях, при метаанализе соответствующих исследований или путем соглашения экспертов и обновления рекомендаций международных и национальных профессиональных сообществ [1, 5, 12, 32, 40]. Антитромботическая терапия может уменьшить, но не нивелировать случаи возникновения инсульта или системной эмболии у пациентов с поражением клапанов сердца. Во всех ситуациях необходимо взвешивать риск развития кровотечения и возможную пользу от применения антитромботической терапии.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ МИТРАЛЬНЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Хотя за последние годы число ТЭ, связанных с ревматическими митральными пороками сердца, значительно уменьшилось как вследствие снижения заболеваемости ревматизмом в развитых странах, так и изменения естественного течения митральных пороков при хирургическом лечении и применении антикоагулянтов, ревматические митральные пороки относятся к заболеваниям с высоким риском ТЭ-осложнений и ишемического кардиоэмболического инсульта. Частота возникновения ТЭ-осложнений при ревматических митральных пороках сердца выше, чем при других формах приобретенных пороков сердца. В 50-х годах XX в. до введения лечения антикоагулянтами частота возникновения системных ТЭ у больных митральным стенозом составляла около 30% [67], в последующем 9–22% [23, 59] или 1,5–4,7% в год [20, 64]. Риск возникновения ТЭ в течение болезни отмечают более 20% больных ревматическим митральным стенозом [45]. Системные, особенно церебральные ТЭ — одна из основных причин смерти больных митральным стенозом [35]. ТЭ наблюдается у больных митральным пороком и при синусовом ритме,

однако при присоединении фибрилляции предсердий (ФП) частота ТЭ повышается в 3–7 раз [21, 66]. Чаще ТЭ наблюдается у больных митральным стенозом или с преобладанием митрального стеноза [4, 29, 36].

Рецидивирующая эмболия возникает у 30–65% пациентов с ревматической болезнью митрального клапана. Примерно у 60–65% этих больных кардиогенная эмболия развивается в течение 1-го года (в большинстве случаев в первые 6 мес после дебюта заболевания). Риск эмболии зависит от возраста и наличия ФП. Митральная вальвулопластика, судя по всему, не снижает риска развития ТЭ, в связи с чем выполнение данного вмешательства не исключает необходимость проведения антитромботической терапии. Хотя рандомизированные исследования и отсутствуют, результаты множества обсервационных исследований позволяют констатировать, что антикоагулянтная терапия у больных с ревматическим поражением митрального клапана эффективно снижает риск развития кардиогенной ТЭ.

Риск развития ТЭ при ревматическом митральном пороке выше у больных пожилого возраста [14, 21, 33]. Независимым фактором риска развития ТЭ при митральном пороке является ранее перенесенный эпизод ТЭ: вероятность повторной эмболии составляет 30–65% [13, 45]; более половины повторных эмболий возникает в течение 1 года, чаще всего в первые 6 мес после перенесенной ТЭ [13, 17].

Источником системной эмболии при митральном пороке служат тромбы, образующиеся в левом предсердии, чаще в ушке левого предсердия. Тромбы в левом предсердии выявляются при эхокардиографическом исследовании у 6–45% больных митральным пороком сердца [23, 44], а во время операции, по данным Т. Saito и соавторов, у 86% больных митральным пороком с ФП [56]. Описано два гистопатологических типа тромбов в левом предсердии у больных митральным пороком с ФП: мембранозный тромб и тромб полипоподобной формы (последний образуется при нестабильности мембранозного тромба, включая разрывы поверхности, и приводит к более высокому риску развития ТЭ при ФП) [16, 62]. Тромбообразование в полости предсердия при митральном пороке обусловлено как местными нарушениями гемодинамики в левом предсердии, так и активацией свертывающей системы крови, тромбоцитов, снижением фибринолитической активности, повышением вязкости крови и дисфункцией эндотелия [15, 54]. ТЭ-осложнения могут возникать при митральном пороке в случаях, когда при эхокардиографическом исследовании внутрисердечных тромбов не выявлено, но примерно в 5 раз чаще наблюдаются у больных с тромбами в левом предсердии [55].

В последние годы большое внимание уделяется уточнению эхокардиографических предикторов системных ТЭ при митральных пороках сердца. Существуют многочисленные доказа-

тельства ассоциации ТЭ с выявлением спонтанного эхоконтраста или тромбоза в левом предсердии у больных митральным пороком с ФП и при синусовом ритме [15, 21–25]. Спонтанный эхоконтраст в предсердии выявляется более чем у 1/3 больных митральным пороком и, в свою очередь, ассоциирован с факторами, связанными с низкой скоростью кровотока в левом предсердии — ФП, увеличенным левым предсердием, тяжестью митрального стеноза, отсутствием митральной регургитации, сниженными показателями скорости кровотока в левом предсердии и сократительной функции левого предсердия [15, 26]. Дисфункция ушка левого предсердия при митральном стенозе рассматривается в некоторых исследованиях как независимый предиктор ТЭ [26, 29].

Влияние кальциноза митрального клапана [8, 38], площади митрального отверстия [3, 10, 13, 27], размеров левого предсердия [8, 23, 28] на риск развития ТЭ при митральном пороке оценивают неоднозначно.

Тромбоз левого предсердия и ТЭ достоверно чаще наблюдают у больных митральным пороком без митральной регургитации [3, 9]. Митральная регургитация высокой степени у больных сочетанным митральным пороком является независимым негативным предиктором в отношении тромбоза и спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии [30, 65–67], хотя существуют данные, что при наличии митральной регургитации с обратным потоком, направленным к заднелатеральной стенке около входа в предсердие, риск тромбоза предсердия повышен [16]. При изолированной митральной недостаточности различной этиологии тромбоз и спонтанное эхоконтрастирование левого предсердия определяются редко, а частота ТЭ зависит от причин митральной недостаточности [31].

В проспективном исследовании, включавшем 534 больных митральным стенозом, С.W. Chiang и соавторы [18] выделили следующие факторы риска развития ТЭ: при синусовом ритме — возраст, наличие тромба в левом предсердии, значительная аортальная регургитация, площадь митрального отверстия; при ФП — ранее перенесенная ТЭ. Риск ТЭ у больных митральным стенозом с ФП снижался при проведении перкутанной баллонной митральной комиссуротомии. Однако современная оценка эффективности ранней перкутанной баллонной митральной комиссуротомии для профилактики ТЭ противоречива [18, 48]. Митральная вальвулопластика не снижает риск возникновения ТЭ, поэтому необходимость антикоагулянтной терапии сохраняется.

В связи с различными патогенетическими механизмами, включающими тромбообразование в предсердии при пороке сердца и неклапанной ФП, классические независимые факторы риска ТЭ у больных ФП (артериальная гипертензия, сахарный диабет в анамнезе, дислипидемия) [65] не могут быть интерполированы на больных митральными пороками сердца.

НЕРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Эффективность длительной антикоагулянтной терапии при ревматическом митральном пороке не вызывает сомнений. Существуют многочисленные свидетельства снижения частоты ТЭ в 2–10 раз и летальности от ТЭ при лечении больных митральным пороком варфарином [2, 25, 26]. В последние годы эффективность антикоагулянтной терапии с международным нормализованным отношением (МНО) от 2,0 до 3,0 у больных митральным стенозом с ФП, но без предшествующих ТЭ, подтверждена в рандомизированном исследовании NASPEAF (National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation) [52]. По наблюдениям S. Silaruks и соавторов длительная антикоагулянтная терапия способна привести к исчезновению 62% тромбов, выявленных в левом предсердии при чреспищеводной эхокардиографии у больных митральным стенозом [60].

Эффективность и безопасность комбинированной антикоагулянтной и антитромботической терапии у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана не исследовались. Экстраполирование результатов схожих групп пациентов позволяет предположить, что такая комбинация повысит риск развития геморрагических осложнений [40, 50].

Рекомендации по применению антитромботической терапии у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана представлены в таблице.

ПМК является самой частой формой клапанной патологии у взрослых, как правило, бессимптомная и протекающая без осложнений. Его значение существенно возрастает при наличии утолщения митрального клапана (≥ 5 мм) и митральной регургитации. Связь развития системной ТЭ с ПМК можно предположить только в том случае, если исключены все другие возможные кардиоэмболические источники [6, 29, 43, 53]. Так во Фремингемском исследовании не выявлено повышения риска возникновения инсульта у пациентов с ПМК. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, посвященные эффективности и безопасности антитромботической терапии у данной категории пациентов.

Растущая распространенность кальцинирующих поражений аортального клапана (в том числе со стенозом устья аорты) и кальциноза митрального кольца, иногда ассоциированного с митральной регургитацией и митральным стенозом, у больных пожилого возраста делает актуальной оценку риска эмболических осложнений при этих заболеваниях. Ряд исследований показал, что кальциноз митрального клапана относится к факторам риска инсульта, однако точной оценки риска ишемического инсульта, связанного с кальцинирующими поражениями клапанов, пока нет [56, 59, 60]. Кальцификаты кольца митрального клапана проявляются отложением кальция и липи-

Таблица

Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом (2014) [40]

Фактор риска	Рекомендации	Уровень доказательности
Ревматическая болезнь сердца	Для пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА), имеющих ревматические поражения митрального клапана и ФП, рекомендована долгосрочная терапия антагонистами витамина К (АВК) с целевым МНО 2,5 (диапазон – 2,0–3,0)	Класс I, уровень доказательности A
	Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, имеющих ревматические заболевания митрального клапана без ФП или другой вероятной причиной их симптомов (например стеноза), долгосрочную АВК-терапию с целевым МНО 2,5 (диапазон – 2,0–3,0) можно рассматривать вместо антитромботической терапии	Класс IIb, уровень доказательности C
	Для пациентов с ревматической митральной болезнью клапана, у которых на фоне адекватной АВК-терапии развивался ишемический инсульт или ТИА, добавление ацетилсалициловой кислоты может рассматриваться	Класс IIb, уровень доказательности C
Кальцинаты митрального кольца	Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и нативным аортальным или неревматическим поражением митрального клапана, не имеющих ФП или других показаний к назначению антикоагулянтов, рекомендуются антиагреганты	Класс I, уровень доказательности C
	Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и кальцификацией митрального кольца, не имеющих ФП или еще одного показания к назначению антикоагулянтов, антиагреганты рекомендуются, поскольку это было бы без кальцификации митрального кольца	Класс I, уровень доказательности C
Пролапс митрального клапана	Для пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК), имеющих ишемический инсульт или ТИА, и не имеющих ФП или других показаний к назначению антикоагулянтов, антиагреганты рекомендуются, поскольку это было бы без ПМК	Класс I, уровень доказательности C
Искусственные клапаны сердца	Для пациентов с механическим аортальным клапаном и наличием ишемического инсульта или ТИА в анамнезе перед его установкой, АВК-терапия рекомендуется при целевом МНО 2,5 (диапазон – 2,0–3,0)	Класс I, уровень доказательности B
	Для пациентов с механическим митральным клапаном и наличием ишемического инсульта или ТИА в анамнезе перед его установкой, АВК-терапия рекомендуется при целевом МНО 3,0 (диапазон – 2,5–3,5)	Класс I, уровень доказательности C
	Для пациентов с механическим митральным или аортальным клапаном, которые имеют историю ишемического инсульта или ТИА перед его установкой, и у которых низкий риск развития кровотечения, рекомендуется добавление ацетилсалициловой кислоты от 75 до 100 мг/сут в АВК-терапию	Класс I, уровень доказательности B
	Для пациентов с биопротезом аорты или митрального клапана и наличием в анамнезе ишемического инсульта или ТИА перед его установкой, и нет иного указания для терапии антикоагулянтами на протяжении от 3 до 6 мес после имплантации клапана, предпочтительнее длительная терапия ацетилсалициловой кислотой от 75 до 100 мг/сут, нежели длительная антикоагуляция	Класс I, уровень доказательности C

дов в фибризованном кольце митрального клапана. Данная патология чаще отмечается у женщин, иногда ассоциируется со значительной митральной регургитацией и является нечастой причиной ревматического митрального стеноза. В настоящее время неясно, являются ли кальцификаты кольца митрального клапана независимым фактором риска развития инсульта. Отсутствуют доказательные данные о сравнительной эффективности и безопасности антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, применяемых для вторичной профилактики у таких больных. Риск ТЭ при кальцинозе митрального кольца может быть связан с присоединением ФП, гемодинамическими последствиями поражения клапана, сопутствующим атероматозом аорты и сонных артерий. Учитывая пожилой возраст большинства больных и повышение риска геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии с возрастом [61], следует воздерживаться от начала антикоагулянтной терапии при диагностике кальцинирующих поражений клапанов сердца [45]. Больным с кальцинозом митрального кольца, осложненным системной эмболией, включая ишемический инсульт, антикоагулянтная терапия может быть показана в отдельных случаях [40]. Рекомендации по применению антитромботической терапии у пациентов с ПМК и кальцинатами митрального кольца также представлены в таблице.

МЕХАНИЧЕСКИЕ ИСКУССТВЕННЫЕ КЛАПАНЫ СЕРДЦА

Наибольший риск развития тромбоза и ТЭ-осложнений имеется у больных с клапанными протезами, особенно высокий постоянный риск тромбоза наблюдается при протезе механического типа, а также независимо от типа клапана в первые 3 мес после протезирования [9, 11, 58]. После пластических реконструкций клапанов и у больных с биопротезами клапана риск возникновения тромбоза и эмболии в отдаленный период значимо не повышен.

Хорошо известно, что пациентам со всеми типами механических искусственных клапанов сердца необходима антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта и системной ТЭ. Применение варфарина по сравнению с двойной антитромботической терапией показало достоверное преимущество первого (частота ТЭ-событий составила 8–10% в группе антитромботической терапии по сравнению с 2% — в группе варфарина) [37, 51, 52]. Необходимо отметить, что возникновение кровотечений было выше в группе пациентов, принимавших варфарин. Целевое МНО на фоне приема варфарина у пациентов с искусственным митральным клапаном и ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе должно составлять 3,0 (2,5–3,5), с искусственным аортальным клапаном — 2,5 (2,0–3,0) [40]. В другом исследовании показано, что применение ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут) дополнительно к варфарину (МНО 3,0–4,5) повышает эффективность терапии по сравнению с приемом только варфарина, но частота геморрагических осложнений также возрастает. Комбинация пероральных антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут) ре-

комендована пациентам с искусственными клапанами сердца, у которых, несмотря на антитромботическую терапию, развивается ишемический инсульт или системная эмболия [40].

В исследовании RE-ALIGN [39] участвовали 160 пациентов, которым выполняли хирургическую имплантацию механического клапанного протеза. Больные получали дабигатран этексилата в дозе 150–300 мг 2 раза в сутки, 89 пациентам назначали варфарин с подбором дозы непосредственно после операции или через более чем 3 мес после протезирования клапана. Анализ данных исследования выявил большую частоту ТЭ-событий, включая инсульт, ТИА, тромбозы клапанов и инфаркт миокарда в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина. Также у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с группой варфарина отмечалось большее количество клинически значимых кровотечений (главным образом послеоперационных случаев гемоперикарда, требующих вмешательства в связи с нарушением гемодинамики), поэтому применение дабигатрана этексилата у пациентов с механическими искусственными клапанами не рекомендуется.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСКУССТВЕННЫЕ КЛАПАНЫ СЕРДЦА

У пациентов с биологическими протезированными клапанами сердца отмечается более низкая частота ТЭ-осложнений по сравнению с пациентами с механическими клапанами [32, 40]. Больным с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе, которые имеют биологические клапаны сердца, рекомендован пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут, при возникновении ишемического инсульта или ТИА несмотря на адекватную антитромботическую терапию может рассматриваться прием варфарина с целевым МНО 2,5 (2,0–3,0) [32, 40].

Принципы антикоагулянтной терапии у больных с протезированными клапанами сердца представлены в таблице.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с ревматическими пороками обычно проводится АВК. Стандартом лечения, рекомендуемым в современных международных руководствах, является варфарин. Это наиболее изученный препарат, эффективность которого убедительно доказана многочисленными исследованиями. Для него разработаны методы самоконтроля и коррекции дозы для поддержания необходимого уровня антикоагуляции, и лечение которым обходится дешевле по сравнению с другими фармакологическими подходами, даже с учетом необходимости анализов крови и мониторинга дозы при приеме варфарина.

Выбор оптимального МНО должен учитывать факторы риска у больного (см. таблицу).

Цель проведенной нами работы — исследовать частоту применения и эффективность контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ревматическим поражением митрального клапана.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективном исследовании проанализировано истории болезни 23 пациентов с ФП и ревматическим поражением митрального клапана в возрасте ≥ 18 лет. Частота ишемического инсульта или ТИА были оценены: 1) прием только ацетилсалициловой кислоты (85–325 мг/сут); 2) прием варфарина в терапевтическом диапазоне МНО (TTR) $\geq 55\%$; 3) варфарин TTR $< 55\%$; 4) без антитромботической терапии. 55% порог был выбран в качестве нижней границы для зарегистрированных средств из предыдущих исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе терапии ацетилсалициловой кислотой риск развития ишемического инсульта/ТИА был в 2,1 раза выше (отношение шансов [OR]=2,11 [95% ДИ 1,61–3,37]) по сравнению с группой приема варфарина с TTR $< 55\%$, в группе приема ацетилсалициловой кислоты риск развития неблагоприятных событий был похож на группу варфарина с TTR $< 55\%$, однако на 21% ниже, чем в группе без антитромботической терапии. Основные события кровотечения были ниже в группе приема ацетилсалициловой кислоты по сравнению с варфарином с TTR $\geq 55\%$ (OR=1,52 [1,23–1,83]) или группе варфарина с TTR $< 55\%$ (OR=4,01 [1,21–1,85]).

ВЫВОД

Терапия ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ФП и ревматическим поражением митрального клапана показала не худшее предупреждение развития ишемического инсульта/ТИА, чем группа приема варфарина с лабильным МНО (TTR $< 55\%$), при меньшем развитии кровотечений. Прием варфарина с адекватным контролем МНО (TTR $\geq 55\%$) эффективно предупреждает развитие ТЭ-осложнений у таких пациентов. Поэтому среди больных с ФП необходимо интенсивно проводить разъяснительную работу об улучшении применения антикоагулянтов и обучать их правильному контролю за приемом этих препаратов.

Таким образом, современные возможности вторичной профилактики ТЭ столь же многообразны, как и сами их причины. Определение индивидуальной тактики лечения таких пациентов базируется на верификации конкретной кардиальной причины инсульта [41, 42]. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность, закладывают основу действенной профилактики кардиогенных ТЭ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) (2006) J. Am. Coll. Cardiol., 48(3): 48.
2. Adams G.F., Merret J.D., Hutchinson W.M. et al. (1974) Cerebral embolism and mitral stenosis. Survival with and without anticoagulants, J. Neurosurg Psychiatry, 37: 378–383.
3. Akhtar R.P., Abid A.R., Zafar H. (2007) Three pregnancies with mechanical heart valve and no follow-up in 10 years. J. Coll. Physicians Surg. Pak., 17(5): 292–293.
4. Atalar E., Ozmen F., Haznedarolu I. (2002) Impaired fibrinolytic capacity in rheumatic mitral stenosis with or without atrial fibrillation and nonrheumatic atrial fibrillation., Int. J. Hematol., 76(2): 192–195.
5. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. (2005) Infective Endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications. A statement for healthcare professionals from Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council of Cardiovascular Diseases in Young, Council on Clinical Cardiology, Stroke and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. Circulation, 111: 394–433.
6. Barnett H.J., Boughner D.R., Taylor D.W. et al. (1980) Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. N. Engl. J. Med., 302: 139–144.
7. Barnett H.J., Jones M.W., Boughner D.R. (1976) Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. Arch. Neurol., 33: 777–782.
8. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest., 133(Suppl. 6): 844S–886S.
9. Baudet E.M., Puel V., McBride J.T. (1995) Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis., J. Thorac. Cardiovasc Surg., 109: 858–870.
10. Benjamin E.J., Plehn J.F., D'Agostino R.B. (1992) Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N. Engl. J. Med., 327: 374–379.
11. Bjork V.O., Henze A. (1975) A Management of thromboembolism after aortic valve replacement with the Bjork–Shiley tilting disc valve: medicament prevention with dicumarol in comparison with dipyridamole-acetylsalicylic acid; surgical treatment of prosthetic thrombosis. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 9: 183–191.
12. British Society for Haematology, British Committee for Standards in Haematology and Haemostasis and Thrombosis Task Force (1990) Guidelines on oral anticoagulation (2nd ed.). J. Clin. Pathol., 43: 685–690.
13. Carter A.B. (1965) Prognosis of cerebral embolism. Lancet, 2: 514–519.
14. Cassella K., Abelmann W.H., Ellis L.B. (1964) Patients with mitral stenosis and systemic emboli. Arch. Intern. Med., 114: 773.
15. Cayly M., Kanada I.M., Demir M. et al. (2006) Mitral annular systolic velocity reflects the left atrial appendage function in mitral stenosis., Echocardiography, 23(7): 546–552.
16. Chan K.L., Dumesnil J.G., Cujec B. (2003) A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. J. Am. Coll. Cardiol., 42(5): 775–780.
17. Chen C.H., Lo M.C., Hwang K.L. (2001) Infective endocarditis with neurologic complications: 10-year experience. J. Microbiol. Immunol. Infect., 34(2): 119–124.
18. Chiang C.W., Lo S.K., Ko Y.S. (1998) Predictors of Systemic Embolism in Patients with Mitral Stenosis: A Prospective Study. Ann. Intern. Med., 128: 885–889.
19. Coulshed N., Epstein E.J., McKendrick C.S. (1970) Systemic embolism in mitral valve disease. Br. Heart J., 32: 26–34.
20. Deverall P.B., Olley P.M., Smith D.R. et al. (1968) Incidence of embolism before and after mitral valvotomy. Thorax., 23: 530–536.

21. Dewar H.A., Weightman D. (1983) A study of embolism in mitral valve disease and atrial fibrillation. *Br. Heart J.*, 49: 133–140.
22. Drgulescu S.I., Petrescu L., Ionac A. et al. (1996) Left atrial spontaneous echo contrast as a predictor of systemic arterial embolization in rheumatic mitral valve disease: a transesophageal echocardiographic study. *Rom. J. Intern. Med.*, 34(1–2): 33–41.
23. Ellis L.B., Harken D.E. (1961) Arterial embolization in relation to mitral valvuloplasty. *Am. Heart J.*, 62: 611–620.
24. Fabri J.Jr., Issa V.S., Pomerantzeff P.M. (2006) Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int. J. Cardiol.*, 110(3): 334–339.
25. Fleming H.A., Bailly S.M. (1971) Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulation. *Postgrad. Med. J.*, 47: 599–604.
26. Fleming H.A. (1971) Anticoagulants in rheumatic heart disease. *Lancet*, 2: 486.
27. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. (1999) Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N. Engl. J. Med.*, 341: 1–7.
28. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. (2001) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Policy Conferences. *Eur. Heart J.*, 22: 1852–1923.
29. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M. (1999) Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N. Engl. J. Med.*, 341: 8–13.
30. Goswami K.C., Yadav R., Bahl V.K. (2004) Predictors of left atrial appendage clot: a transesophageal echocardiographic study of left atrial appendage function in patients with severe mitral stenosis. *Indian Heart J.*, 56(6): 628–635.
31. **Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis** (2004) The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 25: 267–276.
32. **Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology** (2007) *Eur. Heart J.*, 2: 230–268.
33. Hay W.E., Levine S.A. (1942) Age and atrial fibrillation as independent factors in auricular mural thrombus formation. *Am. Heart J.*, 24: 1–4.
34. Heiro M., Nikoskelainen J., Eugblom E. et al. (2000) Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch. Intern. Med.*, 160: 2781–2787.
35. Horstkotte D., Niehues R., Strauer B.E. (1991) Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur. Heart J.*, 12(Suppl. B): 55–60.
36. Hwang J.J., Kuan P., Chen J.J. (1994) Significance of left atrial spontaneous echo contrast in rheumatic mitral valve disease as a predictor of systemic arterial embolization: a transesophageal echocardiographic study. *Am. Heart J.*, 127(4 Pt. 1): 880–885.
37. Hwang J.J., Shyu K.G., Hsu K.L. (1994) Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast formation, but not against systemic embolism. *Chest.*, 106(1): 8–12.
38. Kalman P., Depace N.L., Kotler M.N. (1982.) Mitral annular calcifications and echogenic densities in the left ventricular outflow tract in association with cerebral ischemic events. *Cardiovasc. Ultrasound.*, 1: 155.
39. Kavlak E.S., Kucukoglu H., Yigit Z. (2007) Clinical and echocardiographic risk factors for embolization in the presence of left atrial thrombus. *Echocardiography*, 24(5): 515–521.
40. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *Am. Stroke Assoc. Stroke*, 45: 2160–2236.
41. Kiatchoosakun S., Wongvipaporn C., Nanagara R. et al. (2011) Right ventricular systolic pressure assessed by echocardiography: a predictive factor of mortality in patients with scleroderma. *Clin. Cardiol.*, 34(8): 488–493.
42. Kiatchoosakun S., Wongvipaporn C., Silaruks S. et al. (2008) Predictive factors of systemic embolism in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *J. Med. Assoc. Thai.*, 91(1): 44–49.
43. Kizer J.R., Wiebers D.O., Whisnant J.P. (2005) Mitral Annular Calcification, Aortic Valve Sclerosis, and Incident Stroke in Adults Free of Clinical Cardiovascular Disease. *Stroke*, 36: 2533.
44. Kranidis A., Koulouris S., Anthopoulos L. (1993) Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease. *J. Heart Valve Dis.*, 2(3): 267–272.
45. Levine H.J. (1981) Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? *J. Cardiovasc. Med.*, 6: 483–487.
46. Loeliger E.A., Poller L., Samama M. et al. (1985) Questions and answers on prothrombin time standardisation in oral anticoagulant control. *Thromb. Haemost.*, 54: 515–517.
47. Movsowitz C., Movsowitz H.D., Jacobs L.E. (1993) Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast and thrombus as assessed by transesophageal echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 6(2): 107–114.
48. Nakajima H., Kobayashi J., Bando K. (2004) Consequence of atrial fibrillation and the risk of embolism after percutaneous mitral commissurotomy: the necessity of the maze procedure. *Ann. Thorac. Surg.*, 78(3): 800–805.
49. Oliveira-Filho J., Massaro A.R., Yamamoto F. et al. (2000) Stroke as the first manifestation of calcific aortic stenosis. *Cerebrovasc. Dis.*, 10(5): 413–416.
50. Paschalis C., Pugsley W., John R. (1990) Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur. Neurol.*, 30: 87–89.
51. Pengo V., Barbero F., Biasiolo A. et al. (2003) Prevention of thromboembolism in patients with mitral stenosis and associated atrial fibrillation: effectiveness of low intensity (INR target 2) oral anticoagulation treatment. *Thromb. Haemost.*, 89: 760–764.
52. Perez-Gomez F., Salvador A., Zumalde J. (2006) Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *Eur. Heart J.*, 27(8): 960–967.
53. **Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators** (1992) *Ann. Intern. Med.*, 116: 6–12.
54. Rastegar R., Harnich D.J., Weidemann P. et al. (2003) Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41: 603–610.
55. Roy D., Marchand E., Gagne P. (1986) Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am. Heart J.*, 112: 1039–1043.
56. Saito T., Tamura K., Uchida D. (2007) Histopathological evaluation of left atrial appendage thrombogenesis removed during surgery for atrial fibrillation. *Am. Heart J.*, 153(4): 704–711.
57. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C. et al. (2008) Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest.*, 133(Suppl. 6): 593S–629S.
58. Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A. et al. (2004) Anti-thrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.*, 126(Suppl. 3): 457S–482S.
59. Sanada J., Komaki S., Sannou K. et al. (1999) Significance of atrial fibrillation, left atrial thrombus and severity of stenosis for risk of systemic embolism in patients with mitral stenosis. *J. Cardiol.*, 33(1): 1–5.
60. Silaruks S., Thinkhamrop B., Tantikosum W. (2002) A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39: 886–891.
61. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. (2008) Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest.*, 133(Suppl. 6): 546S–592S.

62. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. (2004) Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. The 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest., 126: 429S–456S.
63. Stein P.D. (2001) Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Clin. Geriatr. Med., 17(1): 163–172.
64. Szekely P. (1964) Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. BMJ, 1: 209–212.
65. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation A systematic review (2007) Neurology, 69: 546–554.
66. Wada Y., Mizushige K., Ohmori K. (2001) Prevention of cerebral thromboembolism by low-dose anticoagulant therapy in atrial fibrillation with mitral regurgitation. J. Cardiovasc. Pharmacol., 37(4): 422–426.
67. Wood P. (1956) Diseases of the heart and circulation., J.B. Lippincott. Philadelphia, PA.

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ПОРОКАМИ СЕРЦЯ

T.V. Гетьман

Резюме. Мета роботи — дослідити частоту застоювання та ефективність контролю антикоагулянтної терапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) і ревматичним ураженням мітрального клапана. **Об'єкт і методи.** У ретроспективному дослідженні проаналізовано історії хвороби 23 пацієнтів із ФП і ревматичним ураженням мітрального клапана віком ≥ 18 років. **Результати та їх обговорення.** У групі терапії ацетилсаліциловою кислотою ризик розвитку ішемічного інсульту/транзиторної ішемічної атаки (ТІА) був у 2,1 рази вищим (відношення шансів [OR]=2,11 [95% довірчий інтервал (ДІ) 1,61–3,37]) порівняно з групою прийому варфарину з TTR (час у межах терапевтичного діапазону) $< 55\%$. У групі прийому ацетилсаліцилової кислоти ризик розвитку несприятливих подій був схожий на такий у групі варфарину з TTR $< 55\%$, проте на 21% нижчим, ніж у групі без антитромботичної терапії. Основні події: кровотечі були рідше у групі прийому ацетилсаліцилової кислоти порівняно з такими у групі варфарину з TTR $\geq 55\%$ (OR=1,52 [1,23–1,83]) або у групі варфарину з TTR $< 55\%$ (OR=4,01 [1,21–1,85]). **Висновок.** Терапія ацетилсаліциловою кислотою у пацієнтів із фібриляцією передсердь і ревматичним ураженням мітрального клапана показала не гірше запобігання

розвитку ішемічного інсульту/ТІА, ніж у групі прийому варфарину з лабільним міжнародним нормалізованим відношенням (TTR $< 55\%$), при меншому розвитку кровотеч.

Ключові слова: тромбоемболія, ревматичний порок серця, штучний клапан, фібриляція передсердь, варфарин.

PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC HEART DISEASE

T.V. Getman

Summary. *The aim* was to investigate the frequency of use and the effectiveness of the control of anticoagulation in patients with atrial fibrillation (AF) and rheumatic mitral klapana. **Material and methods.** In a retrospective study analyzed the medical records of 23 patients with atrial fibrillation and rheumatic mitral valve aged ≥ 18 years. **The results.** In the group of aspirin therapy the risk of ischemic stroke/transient ischemic attack (TIA) was 2.1 times higher (odds ratio [OR]=2.11 [95% CI: 1.61–3.37]) compared with the group receiving warfarin TTR $< 55\%$ in the group aspirin risk of adverse events was similar on warfarin group TTR $< 55\%$, but 21% lower than in the group without antithrombotic therapy. Major bleeding events were lower in the group receiving aspirin compared with warfarin TTR $\geq 55\%$ (OR=1.52 [1.23–1.83]) or warfarin group with TTR $< 55\%$ (OR=4.01 [1.21–1.85]). **Conclusion.** Aspirin therapy in patients with atrial fibrillation and rheumatic mitral valve showed no warning of the worst AI/TIA than the group receiving warfarin with an INR labile (TTR $< 55\%$), with less of bleeding.

Key words: thromboembolism, rheumatic heart disease, prosthetic valves, atrial fibrillation, warfarin.

Адрес для переписки:

Гетьман Таисія Вячеславовна
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»,
отдел аритмий сердца

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Псориатический артрит (ПсА): на пороге прорыва

По материалам: <http://www.medicinenet.com>

ПсА — хроническое заболевание с воспалением суставов рук, ног или позвоночника (артрит) на фоне псориаза (сложное неинфекционное кожное заболевание), одновременно включающее симптомы артрита и псориаза. До недавнего времени было непонятно, является ли ПсА отдельным заболеванием или это комбинация двух болезней — ревматоидного артрита и псориаза. В работе ученых Университета Манчестера, Великобритания, выявлены генетические изменения, связанные с развитием ПсА, но не с псориазом.

Теперь специалисты смогут классифицировать эти болезни — на основании генетического исследования определять, кто из больных псориазом подвержен риску ПсА. Работа, сфокусированная на изучении генетических механизмов ПсА, дает ключ к пониманию главных различий между этими состояниями. Идентификация гена, отвечающего за предрасположенность к ПсА, позволит сформировать основы профилактического лечения. Это исследование позволяет классифицировать ПсА как отдельное заболевание. В будущем данное открытие позволит идентифицировать больных, предрасположенных именно к ПсА, а также стать основой для разработок новых препаратов для лечения при данной патологии.