

УДК 616.125-008.313

В.И. ЦЕЛУЙКО¹, д. мед. н., профессор; Н.А. ОПОЛОНСКАЯ²¹Харьковская медицинская академия последипломного образования;²Областной кардиологический диспансер, Сумы/

Влияние клинико-анамнестических факторов на оценку прогноза у больных с неклапанной формой фибрилляции предсердий

Резюме

Вплив клініко-анамнестичних факторів на оцінку прогнозу у хворих з неклапанною формою фібриляції передсердь

В.І. Целуйко, Н.О. Ополонська

У статті проаналізовано клініко-анамнестичні дані пацієнтів з неклапанною формою фібриляції передсердь (ФП) з ускладненим і неускладненим перебігом. Встановлено зв'язок між ускладненнями і кількістю балів за шкалами: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED. Проведено порівняльну оцінку базисних препаратів серед хворих з ускладненим і неускладненим перебігом. Визначена частота розвитку кінцевих точок: ішемічний та геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА), кровотечі, інфаркт міокарда, летальний результат.

Мета роботи – визначити клініко-анамнестичні фактори, що впливають на дворічний прогноз у хворих з неклапанною формою ФП.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 318 хворих, серед них 206 (64,8%) чоловіків, 112 (35,2%) жінок, середній вік – 61,7±0,64 року. У більшості хворих у групі з ускладненнями була ішемічна хвороба серця – 90,2%, артеріальна гіпертензія відмічалася у 91,8% пацієнтів, серцева недостатність – у 52,5%. Серед обстежених хворих в анамнезі перевалював постінфарктний кардіосклероз, у 32,8% – інсульт/ТІА.

Результати та їх обговорення. Отримані результати свідчать про високу частоту різних ускладнень (19,2%) у хворих з неклапанною формою ФП. Серед ускладнень найбільш часто зустрічалися ішемічний інсульт (3,8%) і ТІА (1,6%), кровотечі (переважно носові) (5%), а також інфаркт міокарда (2,8%). Встановлено, що група хворих з ускладненнями мала достовірно більшу кількість балів за всіма аналізованими шкалами: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc та HAS-BLED. При порівняльній оцінці прийнятих препаратів серед хворих з ускладненим і неускладненим перебігом достовірних відмінностей не виявлено.

Висновки. Хворі з ФП мають високий ризик розвитку ускладнень (19,2% протягом 2 років), асоційований не тільки з відомими факторами ризику, що входять до шкал CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, а також з наявністю в анамнезі виразкової хвороби. Не виявлено відмінностей між групами з різним перебігом і частотою застосування базисних препаратів, в той час як сумарна частота ускладнень залежала від прийому варфарину. Встановлено, що ризик розвитку інфаркту міокарда у хворих з ФП протягом 2 років становить 2,8% і зустрічається частіше у жінок (p=0,045), у пацієнтів з порушенням мозкового кровообігу в анамнезі (інсульт, ТІА, p=0,016), з ознаками серцевої недостатності (p=0,036), і більш високим ризиком за шкалою CHA₂DS₂-VASc – 4,11±0,05 проти 2,49±0,10 (p=0,001) у хворих без ускладнень.

Ключові слова: фібриляція передсердь, інфаркт міокарда, серцева недостатність, ускладнення, варфарин

Summary

The Influence of the Clinical And Anamnesis Factors on the Evaluation of Prognosis Among the Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation

V.I. Tseluyko, N.A. Opolonska

This article analyzed clinical and anamnesis information of the patients with non-valvular atrial fibrillation with complicated and uncomplicated course. Here has been evaluated connection between the complications and the amount of points on the scales: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED. It was made comparative evaluation of the basic preparations among the patients with complicated and uncomplicated course. It was set frequency of the endpoints (ischemic and hemorrhagic stroke, TIA, bleeding, myocardial infarction, death).

The purpose: to determine influence of the clinical and anamnesis factors on 2 years prognosis among the patients with non-valvular atrial fibrillation.

Materials and methods. Were examined 318 patients, among them – 206 men (64.8%) and 112 women (35.2%), with average age 61.7±0.64 y.o. Most of the patients in this group with complications were suffered from IHD – 90.2%, hypertension occurs was diagnostic in 91.8% of the patients, heart failure in 52.5%. Among the examined patients in the anamnesis was figured out myocardial infarction and in 32.8% - stroke/TIA.

Results and Discussion: The results indicate a high incidence of the various complications (19.2%) among the patients with non-valvular atrial fibrillation. Among the most frequent complications were the cerebral infarction (3.8%) and transient ischemic attack (1.6%), bleeding (preferably nasal) (5%) and myocardial infarction (2.8%). It was found that the group of patients with complications had significantly higher scores on all analyzed scales: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED. It was not found significant differences in comparative evaluation of the accepted preparations among the patients with complicated and uncomplicated course.

Conclusions. The patients with atrial fibrillation have high risk of complications (19.2% – within 2 years), which is associated not only with known risk factors belonging to the scale of CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, but also with the presence in anamnesis the peptic ulcer disease. There were no differences between the groups with different course and frequency of the basic preparations use, as the total frequency of complications was depend on warfarin. It was found that the risk of myocardial infarction among the patients with atrial fibrillation during the 2 years is 2.8% and it happens more often among the women (p=0,045), among the patients with ischemic in the anamnesis (stroke, TIA, p=0.016), with the heart failure symptoms (p=0.036) and with more higher risk on a scale CHA₂DS₂-VASc 4,11±0,05, versus 2,49±0,10 (p=0.001) among the patients without complications.

Key words: an atrial fibrillation, myocardial attack, heart failure, complications, warfarin

Течение и прогноз больных с фибрилляцией предсердий (ФП) зависят от многих показателей, прежде всего – заболевания, на фоне которого развилось данное нарушение ритма, наличия факторов тромбоэмболического и геморрагического риска, полноты и адекватности медикаментозной терапии [1]. ФП ассоциируется с повышением смертности (общей, сердечно-сосудистой, внезапной), риска инсульта и системной тромбоэмболии, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, ухудшением качества жизни [2]. Около 70% инсультов, связанных с ФП, приводят к смертельному исходу либо к стойкому серьезному неврологическому дефициту [3].

Установлено, что ФП является важным независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, по данным Framingham heart study [4] при наблюдении в течение 38 лет у 20,6% мужчин и 26% женщин с ФП диагностирована ХСН. При отсутствии ФП данный диагноз был установлен соответственно только у 3,2% и 2,9% больных. ФП у больных с ХСН повышает риск тромбоэмболических осложнений (12–16% инсультов в год) [5], сопровождается нарастанием симптомов сердечной недостаточности и увеличением смертности. В исследовании SOLVD (6500 больных с ХСН; наблюдение – 4 года) [6] общая смертность при ФП была достоверно больше, чем в группе больных с сохраненным синусным ритмом (34% по сравнению с 23%, $p < 0,001$).

Учитывая, что существуют этнические отличия больных с ФП по нозологии, на фоне которой развивается нарушение ритма, сопутствующей патологии, наличия факторов риска, особенностей медикаментозной терапии, представляет интерес проведение проспективного наблюдения за жителями Украины, имеющими данное заболевание.

Целью исследования было определение клиничко-анамнестических факторов, влияющих на двухлетний прогноз у больных с неклапанной формой ФП.

Материалы и методы исследования

Обследовано 318 больных, среди них 206 (64,8%) мужчин, 112 (35,2%) женщин, средний возраст – $61,7 \pm 0,64$ года. В возрастной

группе старше 65 лет ФП была диагностирована у 126 (39,6%) больных, младше 65 лет – у 192 (60,4%).

В качестве конечных точек рассматривали летальный исход, ишемический и геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), кровотечения, инфаркт миокарда.

Оценивали прогностическое значение следующих показателей: возраст, пол, клиничко-анамнестические данные пациента, анамнез заболевания, факторы риска, характер осложнений на фоне лечения различными группами препаратов (блокаторы β -адренорецепторов, статины, ацетилсалициловая кислота, варфарин, сердечные гликозиды и т.д.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного пакета анализа данных

Таблица 1. Клиничко-анамнестические данные обследованных пациентов

| Показатель | С осложнениями | | Без осложнений | | P ₁ | С инфарктом миокарда | | Без инфаркта миокарда | | P ₂ |
|-------------------------------|----------------|------|----------------|------|----------------|----------------------|------|-----------------------|------|----------------|
| | Абс. | % | Абс. | % | | Абс. | % | Абс. | % | |
| Всего пациентов | 61 | 19,2 | 257 | 80,8 | | 9 | 2,8 | 309 | 97,2 | |
| Мужчины | 31 | 50,8 | 175 | 68,1 | <0,011* | 3 | 33,3 | 203 | 65,7 | <0,045* |
| Женщины | 30 | 49,2 | 82 | 31,9 | <0,011* | 6 | 66,7 | 106 | 34,3 | <0,045* |
| Возраст >65 лет | 37 | 60,7 | 89 | 34,6 | <0,001* | 7 | 77,8 | 119 | 38,5 | <0,017* |
| Возраст <65 лет | 24 | 39,3 | 168 | 65,4 | <0,001* | 2 | 22,2 | 190 | 61,5 | <0,017* |
| Персистирующая форма | 13 | 21,3 | 54 | 21 | <0,958 | 3 | 33,3 | 64 | 20,7 | <0,360 |
| Пароксизмальная форма | 6 | 9,8 | 19 | 7,4 | <0,524 | 1 | 11,1 | 24 | 7,8 | <0,713 |
| Постоянная форма | 42 | 68,9 | 184 | 71,6 | <0,671 | 5 | 55,6 | 221 | 71,5 | <0,298 |
| Инсульт/ТИА в анамнезе | 20 | 32,8 | 30 | 11,7 | <0,010* | 24 | 44,5 | 46 | 14,8 | <0,016* |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 9 | 14,8 | 22 | 8,5 | <0,143 | 0 | 0 | 31 | 10 | <0,317 |
| Операции на сердце | 0 | 0 | 6 | 2,3 | <0,229 | 0 | 0 | 6 | 1,9 | <0,673 |
| Ишемическая болезнь сердца | 55 | 90,2 | 198 | 77 | <0,023* | 9 | 100 | 244 | 72,4 | <0,127 |
| Стенокардия II ФК | 8 | 13,1 | 26 | 10,1 | <0,496 | 1 | 11,1 | 33 | 10,6 | <0,967 |
| Стенокардия III ФК | 9 | 14,7 | 24 | 9,3 | <0,196 | 2 | 22,2 | 31 | 10 | <0,239 |
| Сердечная недостаточность | 32 | 52,5 | 96 | 37,4 | <0,030* | 5 | 55,6 | 123 | 39,8 | <0,036* |
| Артериальная гипертензия | 56 | 91,8 | 187 | 72,8 | <0,034* | 9 | 100 | 223 | 72,2 | <0,088 |
| Сахарный диабет | 11 | 18 | 35 | 13,6 | <0,379 | 1 | 11,1 | 45 | 14,6 | <0,772 |
| Заболевания почек/печени | 16 | 26,2 | 51 | 19,8 | <0,272 | 2 | 22,2 | 65 | 21 | <0,935 |
| Язвенная болезнь желудка | 9 | 14,7 | 17 | 6,6 | <0,037* | 2 | 22,2 | 24 | 7,8 | <0,119 |
| Заболевания щитовидной железы | 13 | 21,3 | 77 | 30 | <0,178 | 0 | 0 | 90 | 29,1 | <0,056 |
| Варикозное расширение вен | 11 | 18 | 45 | 17,5 | <0,923 | 2 | 22,2 | 54 | 17,4 | <0,712 |
| Алкоголь | 5 | 8,2 | 27 | 10,5 | <0,590 | 0 | 0 | 32 | 10,4 | <0,309 |
| Табакокурение | 6 | 9,8 | 46 | 17,9 | <0,126 | 2 | 22,2 | 50 | 16,1 | <0,639 |

Примечание: p₁ – достоверность различий между группой с осложнениями и без осложнений; p₂ – достоверность различий между группой с инфарктом и без инфаркта; * – $p < 0,05$; ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФК – функциональный класс.

«Microsoft Excel 2007» и программы «Statistica 6» на персональном компьютере «Pentium IV», с использованием методов непараметрической статистики – критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов двухлетнего наблюдения за больными свидетельствует о высокой частоте различных осложнений (61 больной; 19,2%). Среди осложнений наиболее часто встречались: ишемический инсульт (3,8%), ТИА (1,6%), кровотечения (преимущественно носовые) (5%), а также инфаркт миокарда (2,8%).

Авторами была проведена сравнительная оценка клинико-анамнестических показателей двух групп больных – с осложненным и неосложненным течением, результаты которой приведены в таблице 1.

Как свидетельствуют приведенные данные, в группе с осложненным течением заболевания больные были старше по возрасту,

удельный вес женщин был достоверно больше. По клиническим признакам у больных первой группы исходно было более тяжелое течение заболевания – почти в 3 раза чаще у них в анамнезе уже был перенесенный инсульт или ТИА, достоверно чаще нарушения ритма отмечались на фоне ишемической болезни сердца – ИБС ($p=0,023$), артериальной гипертензии – АГ ($p=0,030$) и сердечной недостаточности – СН ($p=0,034$).

Таким образом, при сопоставлении установленных факторов, ассоциированных с осложненным течением, становится очевидным, что большинство из них (АГ, СН, инсульт/ТИА), включены в шкалу CHADS2. Следует отметить, что общий риск, по данным наблюдения авторов, был выше у пациентов более пожилого возраста ($p=0,001$).

Представляет интерес и установленный факт более частых осложнений у больных с язвенной болезнью, наличие которой, безусловно, вносило свой вклад в геморрагические осложнения, но, учитывая инфекционную природу, могла иметь и дополнительные механизмы реализации неблагоприятного влияния (например, системное воспаление или иммунопатологический ответ).

Таблица 2. Средний балл по шкалам риска: CHADS2, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED

| Шкала риска | Всего пациентов (n=318) | С осложнениями (n=61; 19,2%) | Без осложнений (n=257; 80,8%) | P ₁ | С инфарктом миокарда (n=9; 2,8%) | Без инфаркта (n=309; 97,2%) | P ₂ |
|--------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------|
| CHADS2 | 1,72±0,1 | 2,34±0,23 | 1,53±0,09 | 0,001* | 2,44±0,04 | 1,69±0,21 | 0,012* |
| CHA2DS2-VASc | 2,56±0,12 | 3,65±0,61 | 2,27±0,24 | 0,001* | 4,11±0,05 | 2,49±0,11 | 0,001* |
| HAS-BLED | 1,35±0,07 | 2,04±0,11 | 1,17±0,04 | 0,001* | 2,11±0,06 | 1,3±0,012 | 0,047* |

Примечание: p₁ – достоверность различий между группой с осложнениями и без осложнений; p₂ – достоверность различий между группой с инфарктом миокарда и без инфаркта миокарда; * – $p<0,05$.

Таблица 3. Частота использования различных групп препаратов больными с фибрилляцией предсердий

| Препарат | Всего пациентов | | С осложнениями | | Без осложнений | | P |
|---|-----------------|------------|----------------|-------------|----------------|-------------|---------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Всего пациентов | 318 | 100 | 61 | 19,2 | 257 | 80,8 | |
| Блокаторы β-адренорецепторов | 294 | 92,5 | 56 | 91,8 | 238 | 92,6 | <0,831 |
| ИАПФ | 235 | 73,9 | 44 | 72,1 | 191 | 74,3 | <0,741 |
| Антагонисты ангиотензина II | 65 | 20,4 | 14 | 22,9 | 51 | 19,8 | <0,589 |
| Антагонисты кальция | 32 | 10,1 | 8 | 13,1 | 24 | 9,3 | <0,378 |
| Диуретики/антагонисты альдостерона | 187 | 58,8 | 40 | 65,6 | 147 | 57,2 | <0,232 |
| Сердечные гликозиды | 133 | 41,9 | 30 | 49,2 | 103 | 40,1 | <0,195 |
| Амиодарон | 97 | 30,5 | 19 | 31,1 | 78 | 30,4 | <0,903 |
| Статины | 144 | 45,3 | 28 | 45,9 | 116 | 45,1 | <0,914 |
| Варфарин | 229 | 72 | 36 | 59 | 193 | 75,1 | <0,012* |
| Ацетилсалициловая кислота | 78 | 24,5 | 19 | 31,1 | 59 | 22,9 | <0,182 |
| Ацетилсалициловая кислота в комбинации с варфарином | 11 | 3,5 | 6 | 9,9 | 5 | 2 | <0,002* |
| Метаболическая терапия | 106 | 33,3 | 19 | 31,1 | 87 | 33,9 | <0,687 |

Примечание: p – достоверность различий между группами с осложнениями и без осложнений; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; * – $p<0,05$.

и количеством баллов по шкалам (табл. 2). Согласно приведенным данным группа больных с осложнениями имела достоверно больше количество баллов по всем анализируемым шкалам.

Учитывая, что среди факторов, ассоциированных с осложненным течением, было много включенных в известные шкалы тромбоэмболического и геморрагического риска, поэтому авторы сочли целесообразным проанализировать связь между осложнениями и количеством баллов по шкалам (табл. 2). Согласно приведенным данным группа больных с осложнениями имела достоверно больше количество баллов по всем анализируемым шкалам.

Учитывая, что течение заболевания напрямую зависит от адекватности лечения больных, авторами проведена сравнительная оценка принимаемых препаратов среди больных с осложненным и неосложненным течением (табл. 3).

Не было получено достоверных отличий по частоте применения препаратов базисной терапии (блокаторы β-адренорецепторов, ИАПФ/АРА, антагонисты минералокортикоидов, антагонисты кальция, амиодарон, статины, сердечные гликозиды). В то же время, частота применения варфарина, в том числе в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК), была достоверно ниже среди больных с осложненным течением (несмотря на то, что в структуру осложненного течения были включены и кровотечения).

При более детальном анализе, какие именно осложнения зависели от приема варфарина, установлено (табл. 4), что прием препарата предсказуемо оказывал протекторное действие относительно частоты тромбоэмболических осложнений, увеличивая

риск геморагических, особенно при сочетанном приеме с АСК (геморагический инсульт, носовые кровотечения), и достоверно не влияя на частоту инфаркта миокарда. Однако на фоне приема препарата общее количество осложнений, включая смерть, было ниже.

Выводы

1. Больные с ФП имеют высокий риск развития осложнений (19,2% – в течение 2 лет), который ассоциирован не только с известными факторами риска, входящими в шкалы CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, а также с наличием в анамнезе язвенной болезни.
2. Не выявлено отличий между группами с различным течением и частотой применения базисных препаратов, в то время как суммарная частота осложнений зависела от приема варфарина.
3. Риск развития инфаркта миокарда у больных с ФП в течение 2 лет составляет 2,8% и встречается чаще у женщин ($p=0,045$), пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (инсульт, ТИА, $p=0,016$), признаками СН ($p=0,036$), более высоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc – $4,11 \pm 0,05$ против $2,49 \pm 0,10$ ($p=0,001$) у больных без осложнений.

Таблица 4. Частота осложнений на фоне приема базисных препаратов

| Осложнения | Всего пациентов | | Ацетилсалициловая кислота | | Ацетилсалициловая кислота + варфарин | | Варфарин | |
|--------------------------------|-----------------|-------------|---------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------|------------|-------------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Всего пациентов | 318 | 100 | 78 | 24,5 | 11 | 3,5 | 229 | 72 |
| Ишемический инсульт | 12 | 3,8 | 7 | 9 | 0 | 0 | 5 | 2,2 |
| Транзиторная ишемическая атака | 5 | 1,6 | 3 | 3,8 | 0 | 0 | 2 | 0,9 |
| Геморагический инсульт | 4 | 1,3 | 0 | 0 | 1 | 9,1 | 3 | 1,3 |
| Носовое кровотечение | 16 | 5 | 2 | 2,6 | 3 | 27,3 | 11 | 4,8 |
| Желудочное кровотечение | 3 | 0,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1,3 |
| Ректальное кровотечение | 2 | 0,6 | 0 | 0 | 1 | 9,1 | 1 | 0,4 |
| Летальный исход | 10 | 3,2 | 5 | 6,4 | 1 | 9,1 | 4 | 1,7 |
| Инфаркт миокарда | 9 | 2,8 | 2 | 2,6 | 0 | 0 | 7 | 3,1 |
| Всего осложнений | 61 | 19,2 | 19 | 24,4 | 6 | 54,6 | 36 | 15,7 |

Список использованной литературы

1. Camm A.J. Atrial fibrillation and risk // Clin. Cardiol. – 2012. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 1–2.
2. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9816). – P. 648–661.
3. Канорский С.Г. Предупреждение тромбозов у больных с фибрилляцией предсердий: проблема выбора перорального антикоагулянта // Междунар. мед. журн. – 2012. – №3 – С. 23–30.
4. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 840–844.
5. Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R. et al. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. – 1992. – Vol. 116. – P. 2–6.
6. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. Atrial fibrillation is associated with increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction // JACC. – 1998. – Vol. 32. – P. 695–703.