

**ОБЗОРЫ**

**Д.В.Герок, О.И.Кейко М.Ю.Гиляров, В.П.Седов, Н.А.Новикова**

**СОКРАТИМОСТЬ ПРЕДСЕРДИЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ**

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова*

*Рассматриваются основные принципы антитромботической терапии при фибрилляции предсердий, в том числе после восстановления синусового ритма у больных с низким тромбоэмболическим риском.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоверсия, антитромботическая терапия, ушко левого предсердия, чреспищеводная эхокардиография, трансторакальная эхокардиография

*Basic principles of antithrombotic therapy are considered in patients with atrial fibrillation, including those after the sinus rhythm recovery, with a low risk of thromboembolism.*

**Key words:** atrial fibrillation, cardioversion, antithrombotic therapy, left auricle, transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography.

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее частый вид наджелудочковых тахикардий, она встречается у 1-2% пациентов в общей популяции. ФП ассоциируется с повышением частоты смерти, сердечной недостаточности, ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТО), а также с увеличением частоты госпитализаций. Кроме того, ФП приводит к снижению качества жизни пациентов и ухудшает переносимость физических нагрузок [1].

Одним из самых частых и самых тяжёлых осложнений ФП являются артериальные тромбоэмболии, в частности, ишемические инсульты. Данные осложнения обусловлены формированием тромбов в левом предсердии (ЛП) и его ушке. В связи с этим профилактика ТО является одним из важнейших аспектов лечения данной аритмии. В последних рекомендациях Европейского Общества Кардиологов за 2010 г. представлена новая шкала оценки тромбоэмболического риска при ФП - шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC. По сравнению с ранее существующей шкалой CHADS<sub>2</sub>, в ней появились новые факторы риска: атеросклероз артерий, женский пол, возраст 65-74 года. Необходимость назначения антагонистов витамина К не зависит от формы ФП, а диктуется риском развития инсультов, определённым по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC. При высоком риске тромбоэмболий показаны пероральные антикоагулянты, в то время как при низком риске рекомендовано назначать аспирин либо не использовать антитромботическую терапию (последнее предпочтительнее). Промежуточное значение занимает группа пациентов среднего риска, которым можно назначать и пероральные антикоагулянты, и аспирин. [1].

Отдельную проблему представляет собой профилактика ТО у пациентов с персистирующей ФП при восстановлении синусового ритма. Как известно, в случае кратковременного (менее 48 часов) пароксизма ФП необходимости в антикоагулянтах нет, и кардиоверсию можно проводить без предварительной подготовки, хотя в некоторых случаях показано однократное введение гепарина. При более длительной ФП назначение антикоагулянтов строго обязательно. Ранее для

этого использовали антагонисты витамина К в течение как минимум трёх недель до и четырёх недель после восстановления ритма. Применение чреспищеводной (ЧП) эхокардиографии (ЭхоКГ) позволило сократить сроки антикоагулянтной подготовки перед кардиоверсией. Как показало исследование ACUTE II, в отсутствие тромбов в полости ЛП и его ушка можно ограничиться подкожным введением низкомолекулярных гепаринов в лечебной дозе в течение 24-36 часов [2]. Однако после кардиоверсии по-прежнему рекомендован приём варфарина на протяжении четырёх недель, что влечёт за собой повышение риска геморрагических осложнений и требует регулярного лабораторного контроля свёртываемости крови.

При ЭхоКГ исследовании после восстановления синусового ритма можно выявить нарушения сократимости, или «оглушённость» ЛП. Такое состояние, наряду со стазом крови в ЛП (при эхокардиографии определяется в виде спонтанного эхоконтрастирования) и является условием для формирования тромбов [3]. В ряде исследований было показано, что «оглушённость» предсердий наблюдается после любых видов кардиоверсии (как электрической, так и фармакологической) [4-7]. Наиболее частым местом формирования тромбов является ушко ЛП. Нарушение сократимости ушка ЛП оценивают в процессе ЧП ЭхоКГ по скорости изгнания из него крови. Данный скоростной показатель представлен в виде антеградного потока при доплеровском исследовании. Продемонстрировано, что о нормальной сократимости ушка ЛП свидетельствует скорость изгнания крови выше 40 см/с, снижение этого показателя ниже 25 см/с говорит об «оглушённости» ушка ЛП [6]. В ряде исследований было показано, что снижение скорости изгнания из ушка ЛП является условием формирования тромбов и спонтанного эхоконтрастирования в ушке ЛП, что влечёт за собой повышение риска ТО [8-15]. В исследовании SPAF III установлено, что у пациентов с высоким риском ТО при снижении скорости изгнания из ушка ЛП ниже 20 см/с относительный риск ишемического инсульта в 2,6 раза выше, чем у больных с нормальными значениями данного показателя [16].

Существует небольшое количество исследований, целью которых была оценка эффективности и безопасности коротких курсов антикоагулянтной терапии после кардиоверсии у пациентов с низким риском ТО. Целесообразность коротких схем антикоагулянтной терапии (7-10 дней) основана на том, что наибольшая часть ТО после восстановления синусового ритма приходится именно на этот период [17]. Определение сроков восстановления сократимости ЛПП в данном случае позволяет установить необходимую продолжительность антикоагулянтной терапии.

В частности, в исследовании M.Sorino и соавт. [18] было включено 206 пациентов с неклапанной ФП. Критериями включения в исследование был низкий риск ТО (0-1 балл по шкале CHADS2) и длительность пароксизма более 48 часов. В исследование не входили пациенты с большими кровотечениями или ишемическими событиями в предшествующие 3 месяца и пациенты с нестабильной гемодинамикой, требующей экстренной кардиоверсии.

Участники исследования были разделены на 2 группы. Всем пациентам до восстановления ритма проводили ЧП ЭхоКГ, при наличии тромбоза ЛПП и его ушка назначали антагонисты витамина К на 3-4 недели. В отсутствие тромбов участникам одной группы назначали нефракционированный гепарин до повышения АЧТВ в 1,5-2,5 раза по сравнению с исходным, с последующим переходом на пероральные антикоагулянты после кардиоверсии. В другой группе назначали эноксапарин в лечебной дозе 1 мг/кг х 2 раза в сутки (минимум 24 часа до электроимпульсной терапии), после кардиоверсии пациенты получали эноксапарин в течение 7 дней. Участникам второй группы выполняли повторную ЧП ЭхоКГ через 7 дней после восстановления ритма. При этом оценивали наличие или отсутствие тромбов в ЛПП и его ушке, его сократимость на основании скорости изгнания крови из ушка ЛПП, а также наличие или отсутствие осложнённых атеросклеротических бляшек в аорте. При стойко сохраняющемся синусовом ритме, отсутствии тромбоза ушка ЛПП и нормальной его сократимости (скорость изгнания крови из ушка ЛПП выше 40 см/с) эноксапарин отменяли, в противном случае назначали пероральные антикоагулянты.

Срок наблюдения был равен 1 месяцу. В первой группе 88 участникам из 102 была выполнена ЧП ЭхоКГ, кардиоверсия была эффективной у 77 из 78 больных. Во второй группе ЧП ЭхоКГ была проведена у 100 из 104 пациентов, электроимпульсная терапия была успешной у 80 больных из 87; 55 пациентам была выполнена повторная ЧП ЭхоКГ, при которой у 50 человек дисфункции ушка ЛПП не отмечалось, и эноксапарин был отменён. В первой группе зарегистрированы одна транзиторная ишемическая атака и одна внезапная сердечная смерть. Во второй группе у одного больного развился ишемический инсульт (при ЭхоКГ у него была осложнённая атеросклеротическая бляшка в аорте). В обеих группах были единичные случаи малых кровотечений, на фоне терапии варфарином у одного пациента возникло «большое» небрежальное кровотечение.

Таким образом, было продемонстрировано, что повторная ЧП ЭхоКГ через 7 дней после кардиоверсии помогает выявить пациентов с низким риском ТО, что даёт возможность прекратить антикоагулянтную терапию в более ранние сроки. Такая тактика позволяет сократить сроки госпитализации пациентов, а также избежать необходимости в частом контроле лабораторных показателей свёртываемости, который необходим при приёме антагонистов витамина К.

В последующем авторы опубликовали результаты годового наблюдения таких пациентов [19]. В рамках этого исследования 53 больным после восстановления синусового ритма проводили повторную ЧП ЭхоКГ. Антикоагулянтную терапию лечебными дозами низкомолекулярных гепаринов также отменяли при нормальной сократимости ушка ЛПП через 1 неделю после кардиоверсии. При наличии «оглушённости» ЛПП назначали пероральные антикоагулянты на 3 недели. За 1 месяц наблюдения ни одного ТО не зарегистрировано, однако в последующие 11 месяцев зафиксировано три случая ишемического инсульта. Все они наблюдались у пациентов с низкой скоростью изгнания крови из ушка ЛПП, которые получали антикоагулянтную терапию в течение 1 месяца.

Существенным недостатком данного подхода является повторное использование в нём полуинвазивной ЧП ЭхоКГ, которая зачастую плохо переносится пациентами. В связи с этим был проведён ряд исследований, направленных на поиск неинвазивных методов визуализации, которые позволяли бы адекватно оценивать сократимость ушка ЛПП, как например трансторакальная (ТТ) ЭхоКГ с тканевой доплерографией и магнито-резонансная томография (МРТ). Кроме того, проводятся исследования безопасности и эффективности трансназальной ЧП ЭхоКГ для выявления тромбоза ушка ЛПП [20].

В исследовании N.Fukuda и соавт. 84 пациентов с синусовым ритмом и ФП, установлено, что скорость изгнания крови из ушка ЛПП можно оценить и при ТТ ЭхоКГ [21], однако в реальной клинической практике визуализация ушка ЛПП при обычной ЭхоКГ затруднена.

В ряде исследований продемонстрировано, что деформация миокарда ЛПП и скорость этой деформации, оцениваемые при тканевой доплерографии, отражают его сократимость, что, вероятно, также можно использовать для определения продолжительности антикоагулянтной терапии [22, 23]. В то же время, отсутствие стандартов анализа деформации и её скорости не позволяет в настоящее время использовать этот показатель в рутинной практике.

Ещё одним способом оценки строения и функции ЛПП может быть МРТ. В частности, в небольшом исследовании было выявлено, что ряд показателей сократимости при МРТ коррелирует с таковыми при ЧП ЭхоКГ [24]. Однако в этом направлении необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, нельзя не учитывать высокую стоимость МРТ, что ограничивает её применение.

В некоторых исследованиях также была выявлена взаимосвязь скорости изгнания крови из ушка ЛПП с некоторыми показателями ТТ ЭхоКГ, в частности, было

отмечено снижение скорости изгнания из ушка ЛП у пациентов с увеличенным предсердием [25].

Нами было выполнено исследование с участием 37 пациентов с неклапанной ФП, в котором мы оценивали взаимосвязь скорости изгнания из ушка ЛП и ряда показателей ТТ ЭхоКГ. Длительность пароксизма составляла 48 часов и более, средний возраст больных был равен  $58,1 \pm 12,96$  годам, большинство из них были мужчинами (31 человек, 83,8%). Всем пациентам выполняли ЧП ЭхоКГ для исключения тромбоза ушка ЛП до кардиоверсии, через 7 дней после неё проводили ТТ и повторную ЧП ЭхоКГ. Средние значения скорости изгнания крови из ушка ЛП составили 54,6 см/с [36,61; 65,3]. Демографические и клинические особенности пациентов (пол, возраст пациентов, вид аритмии, длительность пароксизма, наличие артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета) не влияли на этот показатель. Обнаружена обратная связь средней силы между скоростью изгнания крови из ушка ЛП и минимальным объёмом ЛП ( $r$  Пирсона  $-0,55$ ,  $p < 0,001$ ).

Установлено, что при высокой скорости изгнания средние значения фракции выброса левого желудочка были выше, чем при низкой ( $59,12 \pm 7,81\%$  по сравнению с  $52,08 \pm 5,50\%$ ,  $p = 0,008$ ), в то время как средние значения размеров, объёмов и фракции выброса ЛП в указанных группах не различались. Таким образом, показатели сократимости ЛП при ТТ ЭхоКГ коррелируют с показателями сократимости его ушка при ЧП ЭхоКГ. Тем не менее, в оценке сократимости ЛП ТТ

ЭхоКГ не может полностью заменить ЧП ЭхоКГ. Необходимо помнить, что в эмбриогенезе ЛП и его ушко развиваются из различных источников: ушко является рудиментом эмбрионального ЛП, а само предсердие в дальнейшем образуется из выпячивания лёгочных вен. Вероятно, с этим связан тот факт, что дисфункция ушка ЛП иногда наблюдается и при сохранной сократимости ЛП, и, наоборот, при нарушенной сократительной функции ЛП его ушко может функционировать нормально [25].

Таким образом, при ФП нарушения сократимости ЛП и кровотока в нём влекут за собой повышение риска ТО, в том числе, и после устранения аритмии. В то же время, существует группа пациентов с низким тромбоэмболическим риском, у которых продолжительность антикоагулянтной терапии после восстановления синусового ритма (при длительности пароксизма более 48 часов) может быть сокращена, что позволило бы уменьшить частоту геморрагических осложнений и сроки госпитализации. Короткие схемы антикоагулянтной терапии не указаны в существующих рекомендациях, и для определения безопасности и эффективности такого лечения необходимы дальнейшие исследования. При этом целесообразно оценивать нарушения сократимости ЛП и его ушка, оптимальным методом оценки в настоящее время остаётся ЧП ЭхоКГ, однако полуинвазивный характер исследования и его плохая переносимость требуют дальнейшего поиска информативных, неинвазивных и низкочастотных методов визуализации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation // *European Heart Journal* 2010; 31: 2369–2429.
2. Klein AL, Jasper SE, Katz WE et al. The use of enoxaparin compared with unfractionated heparin for short-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing transoesophageal echocardiography-guided cardioversion: Assessment of Cardioversion Using Transoesophageal Echocardiography (ACUTE) II randomized multicentre study // *European Heart Journal* 2006; 27: 2858–2865.
3. Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А., Зотова И.В. Выявление и морфофункциональные предикторы тромбоза в ушке левого предсердия у больных с мерцательной аритмией // *Кардиология* 2004; N 6: С.65-71.
4. Fatkin D, Kucher DL, Thorburn CA, Fenely MS. Transoesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications // *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 307-316.
5. Agmon Y, Khanderia BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of left atrial appendage. // *J Am Coll Cardiol* 1999; 39: 1867-1877.
6. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations // *Int J Cardiol* 2003; 92:113–128.
7. Zapolski T, Wysokiński A. Stunning of the left atrium after pharmacological cardioversion of atrial fibrillation // *Kardiologia Pol* 2005; 63: 254-262 .
8. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transoesophageal echocardiography: implications for development of thrombus // *Circulation* 1991; 84:223-231.
9. Pozzoli M, Febo O, Torbicki A, Tramarin R et al. Left atrial appendage dysfunction: a cause of thrombosis. Evidence by transoesophageal echocardiography Doppler studies // *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 435-441.
10. Mügge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transoesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients in increased embolic risk // *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:599-607.
11. Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, San Roman D et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns implications on thrombus formation // *Am Heart J*; 1992; 124: 955-961.
12. Verhorst PM, Kamp O, Visser CA, Verheugt FW. Left atrial appendage flow velocity assessment using transoesophageal echocardiography in nonrheumatic atrial fibrillation and systemic embolism // *Am J Cardiol* 1993 Jan 15; 71(2): 192-6.
13. Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation // *Eur Heart J*. 1999 Jul; 20 (13):979-85.
14. Verhorst PM, Kamp O, Welling RC, et al. Transoesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus

- rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation // *Am J Cardiol* 1997; 79: 1355-1359.
15. Алексеевская И.Н., Персидских Ю.А., Корнелюк И.В. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий // *Вестник аритмологии* 2009; № 56, 20-25.
16. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Thromboembolism in High-Risk Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. // *Annals of Internal Medicine* 1998; 128: 639-647.
17. Berger M., Schweitzer P. Timing of Thromboembolic Events After Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation or Flutter: A Retrospective Analysis // *Am J Cardiol*. 1998 Dec 15; 82(12): 1545-7, A8.
18. Sorino M, Colonna P, De Luca L. et al. Post-cardioversion transesophageal echocardiography (POSTEC) strategy with the use of enoxaparin for brief anticoagulation in atrial fibrillation patients: the multicenter POSTEC trial (a pilot study) // *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007; 8:1034–1042.
19. Luca I, Sorino M, De Luca L. et al. Pre- and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients: a prospective study with a 1-year follow-up // *International Journal of Cardiology* 2005; Vol.102, Issue 3: 447-454.
20. Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T et al. Transnasal transesophageal echocardiography in the detection of left atrial thrombus // *J Cardiol*. 2009; 54(3):425-31. .
21. Fukuda N, Shinohara H, Sakabe K et al. Transthoracic Doppler Echocardiographic Measurement of Left Atrial Appendage Blood Flow Velocity: Comparison with Transoesophageal Measurement // *Eur J Echocardiography* 2003; 4: 191–195.
22. Kaya EB, Tokgözoğlu L, Aytemir K et al. Atrial myocardial deformation properties are temporarily reduced after cardioversion for atrial fibrillation and correlate well with left atrial appendage function // *European Journal of Echocardiography* 2008; 9, 472–477. .
23. Thomas L, McKay T, Byth K, Marwick TH. Abnormalities of left atrial function after cardioversion: an atrial strain rate study // *Heart* 2007; 93: 89-95.
24. Jadidi AS, Lederlin M, Montaudon M et al. Non-invasive Evaluation Of Left Atrial Appendage (LAA) Mechanical Function and Risk of LAA Thrombogenesis in patients with Atrial Fibrillation (AF) using MRI vs TOE. Poster Session // *Heart rhythm* 2010, 31 annual scientific sessions, May 2010, Denver, Colorado.
25. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1999; 34: 1867-1877.