

Н.А.Новикова, Е.Г.Сорокина, М.Ю.Гиляров, Н.Д.Саркисова

## ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ФАКТОРОВ НА ХАРАКТЕР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова

С целью изучения влияния гендерных факторов на характер и особенности проводимой антитромботической терапии обследовано 377 человек (213 женщины и 164 мужчины) с постоянной, персистирующей или пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в возрасте от 27 до 89 лет (средний возраст 67,4±9,53 лет).

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоемболические осложнения, шкала CHADS<sub>2</sub>, антитромботическая терапия, варфарин, аспирин, международное нормализованное отношение

To study the gender effect on the peculiar features of antithrombotic therapy, 377 patients (213 women and 164 men) with chronic, persistent, or paroxysmal atrial fibrillation aged 27-89 years (mean 67.4±9.53 years) were examined.

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolism, CHADS<sub>2</sub> scale, antithrombotic therapy, Warfarin, Aspirin, international normalized ratio.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди взрослого населения составляет в среднем 0,5-2,0%. Ее частота возрастает до 10-15% у пожилых и старых людей [1]. При этом в группе пациентов до 75 лет ФП чаще встречается у мужчин, а после 75 лет 60% больных с ФП составляют женщины [2].

Основную угрозу жизни и здоровью пациентов с ФП несут тромбоемболические осложнения. Так, по данным Фремингемского исследования, у больных с клапанной ФП частота развития инсульта в 5 раз выше, чем среди лиц без ФП. А с учетом случаев транзиторных нарушений мозгового кровообращения и клинически «немых» инсультов, частота ишемических поражений головного мозга оказывается еще в 1,5 раза выше. При наличии ревматического порока сердца и ФП риск острых нарушений мозгового кровообращения возрастает в 18 раз [3, 4, 5]. В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются одними из самых высоких в мире. Ежегодно регистрируется более 400 000 новых случаев, причем, в отличие от США, Японии и стран Западной Европы, в России смертность от инсульта не снижается.

У женщин осложнения, обусловленные наличием ФП, развиваются чаще. По данным Копенгагенского исследования, риск развития ишемических инсультов у женщин с ФП в 4,6 раза, а смертность в 2,5 раза выше, чем у мужчин [6]. Научно доказанных объяснений этому пока нет, но существует гипотеза, что столь высокий риск тромбоемболий у женщин связан с половыми особенностями свертывающей системы крови и влиянием соответствующих гормонов. Кроме того, у женщин чаще встречаются ревматические пороки сердца (так, 2/3 пациентов с митральным стенозом - женщины), что в свою очередь значительно увеличивает риск возникновения инсультов [7, 8].

Высокая распространенность тромбоемболий, более тяжелые клинические проявления инсультов, связанных с ФП, определяет безусловную актуальность разделения пациентов с ФП на категории риска возникновения тромбоемболических осложнений и дальнейшей своевременной их профилактики. В настоящее время стратификация риска развития инсульта при ФП

осуществляется с помощью различных схем, наиболее распространенной из которых на сегодняшний день является шкала CHADS<sub>2</sub> (табл. 1).

**Таблица 1.**  
**Оценка степени риска тромбоемболии (CHADS<sub>2</sub>)**

Факторы риска	Количество баллов
Сердечная недостаточность	1 балл
Гипертония (>169/90 мм. рт. ст.)	1 балл
Возраст ≥ 75 лет	1 балл
Сахарный диабет	1 балл
Нарушение мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака)	2 балла

К факторам риска тромбоемболических осложнений при ФП относят возраст, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, сахарный диабет, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения или эмболию в другие органы в анамнезе. Однако эта шкала не учитывает факторы умеренного риска тромбоемболий, такие как женский пол, ишемическую болезнь сердца и тиреотоксикоз [1].

Одним из основных определяющих критериев для оценки риска развития острых сосудистых событий у больных с ФП, является возраст. Так, у молодых больных с идиопатической ФП частота инсультов составляет всего 0,5% в год, в 50-59 лет острые нарушения мозгового кровообращения развиваются у 1,5% лиц, в 80-89 лет - у 23,5% пациентов [1]. Причиной тому является целый ряд факторов. У больных с ФП с возрастом увеличивается размер левого предсердия, снижается скорость кровотока в ушке левого предсердия, что приводит к появлению феномена спонтанного эхо-контрастирования. При старении повышается протромбогенная активность. Все эти факторы предрасполагают к образованию тромба в левом предсердии. Кроме того, возраст является фактором риска атеросклероза брахиоцефальных артерий и сосудов головного мозга, что может послужить причиной инсульта независимо от ФП; большинство пожилых пациентов

страдает артериальной гипертензией, значимость которой в патогенезе цереброваскулярных заболеваний чрезвычайно велика.

Оценка риска инсульта у конкретного больного с ФП очень важна с точки зрения принятия решения о характере антитромботической терапии, т.е. с точки зрения выбора между назначением антитромботических препаратов (прежде всего аспирина) или антикоагулянтов (прежде всего варфарина).

Эффективность варфарина для первичной профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП доказана в пяти рандомизированных клинических исследованиях (AFASAK-I, BAATAF, CAFA, SPAF-I, SPINAF), включавших 3871 пациента. Объединенный анализ результатов исследований показал, что варфарин снижает риск развития ишемических инсультов на 68% по сравнению с плацебо [9, 10, 11, 12]. Наибольшая защита от тромбоэмболических осложнений при ФП достигается при антикоагулянтной терапии, направленной на поддержание международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0.

Учитывая доказанную эффективность антитромботической терапии и крайне высокую необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, нами было проведено собственное исследование, целью которого явилось изучение влияния гендерных факторов на характер и особенности проводимой антитромботической терапии у больных ФП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работу вошло 377 человек (213 женщин и 164 мужчины) с постоянной, персистирующей или пароксизмальной формой ФП в возрасте от 27 до 89 лет (средний возраст  $67,4 \pm 9,53$  лет), госпитализированных в Клинику кардиологии и отделение кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова ММА им. И.М.Сеченова с октября 2003 года по сентябрь 2006 года (табл. 2). Женщины, включенные в исследование, были достоверно старше

Таблица 2.

### Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Мужчины (n=164)	Женщины (n=213)	p
Возраст, лет $\pm\sigma$	65,2 $\pm$ 9,75	69,1 $\pm$ 9,04	0,0001
Пароксизмальная ФП, %	23,8	29,6	0,256
Персистирующая ФП, %	36,0	32,4	0,256
Постоянная ФП, %	40,2	38,0	0,256
Инсульт/ТИА, %	9,8	14,6	0,163
Возраст>75 лет, %	15,2	26,3	0,01
ХСН, %	52,4	52,6	0,978
Сахарный диабет, %	18,3	14,1	0,269
АГ, %	81,1	81,2	0,976
Баллы CHADS <sub>2</sub> , n $\pm\sigma$	1,87 $\pm$ 1,04	2,03 $\pm$ 1,26	0,406

где, ФП - фибрилляция предсердий, ТИА - транзиторная ишемическая атака, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, АГ - артериальная гипертензия

мужчин (средний возраст женщин  $69,1 \pm 9,04$  лет, мужчин -  $65,2 \pm 9,75$  лет), среди них было больше лиц, имевших возраст старше 75 лет ( $p=0,01$ ). Риск развития инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> у женщин был выше, чем у мужчин ( $2,03 \pm 1,26$  и  $1,87 \pm 1,04$  баллов соответственно), однако различия эти были недостоверны. Доля пациентов, которым было показано назначение варфарина (т.е. с 2 и более баллами по шкале CHADS<sub>2</sub>) достоверно не различаясь среди обоих полов (63,4% среди мужчин, 66,2% среди женщин).

За время госпитализации большей части пациентов проводилась антитромботическая терапия, которая назначалась по усмотрению лечащего врача. Принципиальных различий в назначении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии между больными мужского и женского пола выявлено не было. (рис. 1).

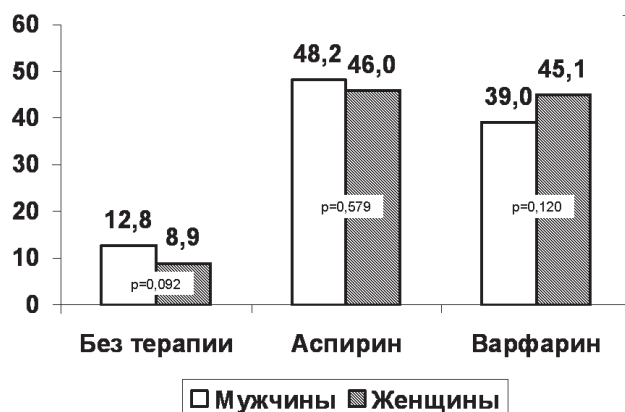


Рис. 1. Антитромботическая терапия у женщин и мужчин с ФП

В исследование приверженности к лечению вошло 76 пациентов (24 мужчины и 54 женщины). Период наблюдения составил от 1 года до 3,5 лет. По таким характеристикам как возраст, частота факторов риска тромбоэмболических осложнений, количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, а также кратность контроля МНО, показатели средних и целевых значений МНО сравниваемые группы не различались между собой. Данные в таблицах представлены в виде процентных долей при оценке частотных переменных и в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение при оценке количественных переменных. Достоверность различий определялась с помощью критерия  $\chi^2$  для оценки частотных переменных и критерия Манна-Уитни для количественных переменных.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было указано выше, женщины, включенные в исследование были достоверно старше мужчин и доля лиц с возрастом более 75 лет среди женщин была выше. Однако, существенных различий в риске развития инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> получено не было, хотя имелась тенденция к повышению частоты инсультов и транзиторных ишемических атак в анамнезе среди женщин.

Антитромботическую терапию варфарином, согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC

**Таблица 3.**  
**Правильность назначения варфарина у мужчин и женщин**

Мужчины		Варфарин назначен	
		Да, %	Нет, %
Варфарин показан	Да, %	34,1	29,3
	Нет, %	14,0	22,6
Женщины			
Варфарин показан	Да, %	33,3	32,9
	Нет, %	12,7	21,1

2006 года по диагностике и лечению ФП следует назначать пациентам с 2 и более баллами по шкале CHADS<sub>2</sub>. Доля таких лиц среди мужчин и женщин достоверно не различалась.

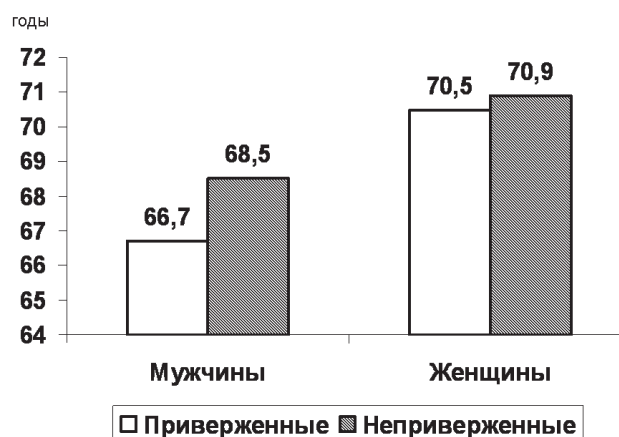
При анализе соответствия назначенной антитромботической терапии рекомендациям ACC/AHA/ESC 2006 года было выявлено, что у мужчин антитромботическая терапия соответствовала рекомендациям в 52,4% случаев, а у женщин - в 49,8% случаев (p=0,493). Учитывая важность антикоагулянтной терапии варфарином, отдельно была проанализирована правильность его назначения (табл. 3). У женщин варфарин правильно назначался в 54,4% случаев, а у мужчин - в 56,7% случаев (p=0,563).

К концу срока наблюдения количество больных, принимавших антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, снизилось в обеих группах, а число пациентов, не получавших никакой антитромботической терапии, увеличилось до 25,0% у мужчин и 28,4% у женщин. Основными причинами нерациональной антикоагулянтной терапии при ФП, как правило, является недооценка ее необходимости, как врачом, так и пациентом. Мы постарались изучить приверженность больных с постоянной формой ФП к антикоагулянтной терапии с учетом их половой принадлежности (табл. 4).

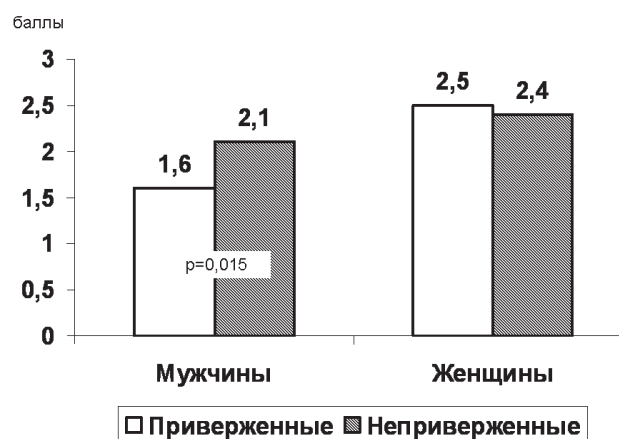
При оценке приверженности больных к лечению непрямых антикоагулянтами с учетом возраста и риска развития тромбоемболий, было получены следующие результаты: приверженность женщин к лечению не зависела от возраста пациенток и количества баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>; среди мужчин пациенты, приверженные к лечению были моложе (недостоверно) и имели более низкий риск по шкале CHADS<sub>2</sub> (рис. 2 и 3).

**Таблица 4.**  
**Приверженность больных с ФП лечению варфарином с учетом половой принадлежности**

Параметры сравнения	Женщины, n=52	Мужчины, n=24	p
Возраст	70,8±0,8	67,5±0,5	p>0,05
Среднее МНО за время наблюдения	2,1±0,8	2,2±0,7	p>0,05
% целевых значений среднего МНО	59,3	62,8	p>0,05
Контроль МНО 1 раз в месяц, %	36,6	50	p>0,05
Контроль МНО реже 1 раз в месяц, %	32,7	29,3	p>0,05
Прием варфарина без контроля МНО, %	30,8	25	p>0,05
Больные, приверженные лечению, %	57,7	58,4	p>0,05



**Рис. 2.** Возраст при оценке приверженности лечению варфарином среди мужчин и женщин.



**Рис. 3.** Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> при оценке приверженности лечению варфарином среди мужчин и женщин.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что процент больных, получающих адекватную антитромботическую терапию, остается достаточно низким (антитромботическая терапия соответствовала рекомендациям ACC/AHA/ESC 2006 года лишь у 49,8% женщин и 52,4% мужчин). Несоответствие антитромботической терапии существующим рекомендациям связано, главным образом, с недооценкой риска тромбоемболических осложнений врачами стационаров, поликлинического звена и трудностями контроля МНО на амбулаторном этапе, несомненно, существующими в нашей стране. Существенных различий в характере и проведении антитромботической терапии между мужчинами и женщинами выявлено не было. Приверженность к лечению и процент целевых значений МНО также достоверно не различались.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования не продемонстрировали существенных различий в характере проводимой антитромботической терапии между мужчинами и женщинами. При-

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования не продемонстрировали существенных различий в характере проводимой антитромботической терапии между мужчинами и женщинами. При-

верженность к терапии также была одинаковой. У мужчин, пациенты приверженные к терапии были моложе

и имели более низкий риск развития инсульта, в то время как у женщин этих различий не было отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 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 the European Society of Cardiology committee for practice guidelines.// *Circulation*, 2006; 114:257-354
2. Friberg J., Scharling H., Gadsboll N., et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study).// *American Journal of Cardiology*, 2003; 92(12):1419-1423
3. Olshansky B., Rosenfeld L., Warner A., et al. The AFFIRM Study: Approaches to control rate in atrial fibrillation.// *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43:1201-1208
4. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.// *Stroke*, 1991; 22:983-988
5. Hart R., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies// *Stroke*, 2001; 32:803-808
6. Friberg J., Scharling H., Gadsboll N. et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 2003; 92(12):1419-1423
7. Fang M.C. Singer D.E., Chang Y., Hylek E.M., et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study.// *Circulation*, 2005; 112(12):1687-91
8. Dagues N., Nieuwlaat R., Vardas P., et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcomes of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation.// *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49(5):572-577
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.// *Ann. Intern. Med.*, 2007; 146:857-867
10. Carlsson J. Mortality and stroke rates in a trial of Rhythm Control versus Rate Control in atrial fibrillation: results from the STAF Pilot Phase (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation).// *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2001; 38(3):603-604
11. Lip G., Watson T., Shantsila E. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: is gender important?// *European Heart Journal*, 2006; 27(16):1893-1894
12. Hylek E., Go A., Chang Y., et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation// *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349:1019-26

#### ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ФАКТОРОВ НА ХАРАКТЕР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Н.А.Новикова, Е.Г.Сорокина, М.Ю.Гиляров, Н.Д.Саркисова*

С целью изучения влияния гендерных факторов на характер и особенности проводимой антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП) обследовано 377 человек (213 женщин и 164 мужчины) с постоянной, персистирующей или пароксизмальной формой ФП в возрасте от 27 до 89 лет (средний возраст 67,4±9,53 лет). Женщины, включенные в исследование, были достоверно старше мужчин (средний возраст женщин 69,1±9,04 лет, мужчин - 65,2±9,75 лет), среди них было больше лиц, имевших возраст старше 75 лет (p=0,01). Риск развития инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> у женщин был выше, чем у мужчин (2,03±1,26 и 1,87±1,04 баллов соответственно), однако различия эти были недостоверны. Доля пациентов, которым было показано назначение варфарина (то есть с 2 и более баллами по шкале CHADS<sub>2</sub>) достоверно не различаясь среди обоих полов (63,4% среди мужчин, 66,2% среди женщин). В исследование приверженности к лечению вошло 76 пациентов (24 мужчины и 54 женщины). Период наблюдения составил от 1 года до 3,5 лет. По таким характеристикам как возраст, частота факторов риска тромбоэмболических осложнений, количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, а также кратность контроля МНО, показатели средних и целевых значений МНО сравниваемые группы не различались между собой.

Существенных различий в риске развития инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub> между группами получено не было, хотя имелась тенденция к повышению частоты инсультов и транзиторных ишемических атак в анамнезе среди женщин. У мужчин антитромботическая терапия соответствовала рекомендациям в 52,4% случаев, а у женщин - в 49,8% случаев (p=0,493). У женщин варфарин правильно назначался в 54,4% случаев, а у мужчин - в 56,7% случаев (p=0,563). К концу срока наблюдения число пациентов, не получавших никакой антитромботической терапии, увеличилось до 25,0% у мужчин и 28,4% у женщин. Приверженность женщин к лечению не зависела от возраста пациенток и количества баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>; среди мужчин пациенты, приверженные к лечению были моложе (недостоверно) и имели более низкий риск по шкале CHADS<sub>2</sub>.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что процент больных, получающих адекватную антитромботическую терапию, остается достаточно низким (антитромботическая терапия соответствовала рекомендациям ACC/AHA/ESC 2006 года лишь у 49,8% женщин и 52,4% мужчин). Несоответствие антитромботической терапии существующим рекомендациям связано, главным образом, с недооценкой риска тромбоэмболических осложнений врачами стационаров, поликлинического звена и трудностями контроля МНО на амбулаторном этапе, несомненно, существующими в нашей стране. Существенных различий в характере и проведении антитромботической терапии между мужчинами и женщинами выявлено не было. Приверженность к лечению и процент целевых значений МНО также достоверно не различались.

## GENDER EFFECT ON ANTITHROMBOTIC TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

*N.A. Novikova, E.G. Sorokina, M.Yu. Gilyarov, N.D. Sarkisova*

To study the gender effect on the peculiar features of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation, 377 patients (213 women and 164 men) with chronic, persistent, or paroxysmal atrial fibrillation aged 27–89 years (mean  $67.4 \pm 9.53$  years) were examined. The female study subjects were statistically significantly older than the male subjects (mean age  $69.1 \pm 9.04$  years and  $65.2 \pm 9.75$  years, respectively), there were more women aged over 75 years ( $p=0.01$ ). The risk of stroke according to the CHADS<sub>2</sub> scale was non significantly higher in women than in men ( $2.03 \pm 1.26$  and  $1.87 \pm 1.04$ , respectively). The number of patients with indications for treatment with Warfarin, i.e. with the score of 2 or more as per the CHADS<sub>2</sub> scale, did not significantly differ: 63.4% in men and 66.2% in women. Seventy six patients (24 men and 54 women) entered the treatment compliance study. The follow up period lasted 1 year through 3.5 years. The male and female patients did not differ by the age, risk factors of thromboembolism, CHADS<sub>2</sub> score, frequency of the INR control, as well as mean and target INR values.

No significant difference was observed between the study groups in the risk of stroke as per the CHADS<sub>2</sub> scale, however a tendency to a higher incidence of stroke and transient ischemic attacks was found in the history of female patients. The antithrombotic therapy was taken as recommended in 52.4% of men and 49.7% of women ( $p=0.493$ ). Warfarin was prescribed adequately in 56.7% of men and 54.4% of women ( $p=0.563$ ). By the end of the follow up period, the number of patients free of antithrombotic treatment increased to 25.0% in men and 28.4% in women. The compliance of female patients did not depend on the age and the CHADS<sub>2</sub> score; treatment compliant male patients were insignificantly younger and had a lower risk according to the CHADS<sub>2</sub> scale.

Thus, the study showed that the number of patients receiving adequate antithrombotic treatment remains considerable low, i.e. the antithrombotic therapy complied with the ACC/AHA/ESC Guidelines published in 2006 only in 49.8% of women and 52.4% of men. Incompliance of antithrombotic therapy with the current guidelines can be attributed to the thromboembolism risk underestimation by the medical staff of hospitals and outpatient units, and doubtless difficulties associated with the outpatient control of INR in this country. No significant gender difference in the antithrombotic therapy strategies was revealed. The treatment compliance and the relative number of patients with the target INR values achieved did not differ as well.