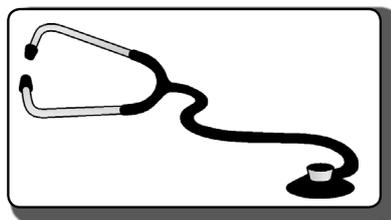

Оригинальные исследования

Внутренние
болезни



УДК 616.12-008.313.2-089.843:615.273.53]:616.89-008.46

И.М. Давидович¹, С.А. Скопецкая²

ВЛИЯНИЕ ВИДА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ИСХОДНО И В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,
тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, 680009, ул. Краснодарская, 2в,
тел. 8-(4212)-78-06-01, г. Хабаровск

Резюме

У 44 больных (средний возраст – 65,5±2,5 года) с ИБС, осложненной постоянной или пароксизмальной формой фибрилляцией (ФП), проведена сравнительная оценка состояния когнитивных функций до и в разные сроки после имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) в зависимости от вида принимаемой антикоагулянтной терапии – варфарин или пероральные антикоагулянты (ПОАК). До имплантации ЭКС у пациентов обеих групп были снижены показатели зрительной памяти. На 5-7-й день после установки ЭКС в каждой группе наблюдали достоверный ее рост. На 30-40-й день у больных, принимающих варфарин, происходило значимое снижение зрительной памяти по сравнению с предыдущими показателями, и они стали достоверно меньше контроля. В группе ПОАК зрительная память не менялась. Аналогичные изменения происходили при оценке слуховой памяти и объема внимания. Показатели мышления исходно были хуже в группе варфарина, чем ПОАК, и подобная динамика сохранялась и при двух повторных обследованиях. До установки ЭКС пациентам обеих групп требовалось достоверно больше времени *min* экспозиции при оценке параметров нейродинамики. На 5-7-й день после имплантации ЭКС временные параметры нейродинамики улучшились в обеих группах и не различались между собой. При повторном тестировании только в группе варфарина вновь увеличилось время *min* экспозиции при проведении теста, и оно значимо превышало аналогичное время в группе ПОАК. Таким образом, у пациентов с ИБС и ФП, принимающих варфарин или ПОАК, имел место когнитивный дефицит, достоверно в большей степени выраженный у больных, принимающих варфарин. Данные различия сохранялись и в разные сроки после имплантации постоянного ЭКС.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные функции, постоянная электрокардиостимуляция, антикоагулянтная терапия.

I.M. Davidovich¹, S.A. Skopetskaya²

INFLUENCE OF ANTICOAGULANT THERAPY ON COGNITIVE STATUS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AT EARLY AND REMOTE PERIODS AFTER IMPLANTATION OF PACEMAKER

¹Far eastern state medical university;

²Federal State Budgetary Cardio-Vascular Surgery Center, Khabarovsk

Summary

We examined 44 patients (mean age 65,5±2,) with IHD, complicated by persistent or paroxysmal atrial fibrillation necessitating implantation of a permanent pacemaker and conducted a comparative assessment of cognitive functions in different periods after implantation of pacemaker (P) depending on the received anticoagulant therapy. The patients were

divided into two groups: receiving warfarin (28 patients – 63,6 %) and those who receive oral anticoagulants (OAC) – 16 patients – 36,4 %). Before pacemaker implantation, the patients of both groups had had decreased indexes of visual memory. On the 5-7th day after pacemaker implantation, each group showed a reliable improvement, and increase of visual memory. On the 30-40th day, patients receiving warfarin, developed a dramatic decrease of visual memory, compared to the previous data and they became reliably lower than in the control group. In the group receiving (OAC) visual memory did not change. Similar changes occur while assessing auditory memory and attention volume. Cognition indexes were worse initially in warfarin group than in the group receiving OAC and this dynamics remain the same at the two following examinations. Before pacemaker implantation, the patients of both groups require more time of min exposure while assessing parameters of neurodynamics. On the 5-7th day after pacemaker implantation temporary parameters of neurodynamics improved in both groups and had no differences. At the second testing only in the group receiving warfarin the time of min exposure during the test significantly exceeded the same parameter in the group receiving OAC.

Key words: atrial fibrillation cognitive functions, permanent pacemaker, anticoagulant therapy.

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречаемая аритмия среди различных нарушений сердечного ритма и проводимости, в том числе и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [9]. Столь пристальное внимание к ФП обусловлено тем, что эти больные имеют более высокий риск развития инсульта, сердечной недостаточности и преждевременной смерти, а также снижения качества жизни, в том числе и вследствие раннего нарушения когнитивных функций (КФ) [9, 15]. Согласно современным рекомендациям лечение ФП включает различные подходы к поддержанию синусового ритма или контролю над частотой желудочковых сокращений (ЧЖС), а также антикоагулянтную терапию для предотвращения тромбоэмболических осложнений [9]. Установлено, что контроль ритма желудочков и эффективная антикоагуляция не только способствуют увеличению продолжительности жизни, но и оказывают положительное влияние на ее качество у пациен-

тов с ФП [9]. Одним из методов контроля за ЧЖС у больных с ФП является имплантация постоянного частотно-адаптивного электрокардиостимулятора (ЭКС) [2]. У большинства людей с ФП рекомендован прием пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта, поскольку снижение риска инсульта приводит и к снижению риска неблагоприятных когнитивных последствий [9]. Наряду с этим и в достижении эффективной антикоагуляции значительно расширились возможности с появлением современных пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [10]. В доступной литературе отсутствуют сведения о влиянии постоянной ЭКС на состояние КФ у больных с ФП в зависимости от вида принимаемой антикоагулянтной терапии.

Цель работы – сравнительная оценка состояния когнитивных функций (памяти, внимания, мышления и нейродинамики) у пациентов с ФП до и в разные сроки после имплантации постоянного ЭКС в зависимости от вида принимаемой антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

Оригинальное проспективное исследование, включающее 44 пациента (24 – 54,5 % мужчин и 20 – 45,5 % женщин, средний возраст – 65,5±2,5 года) с ИБС, осложненной постоянной или пароксизмальной формами ФП, потребовавшей имплантации постоянного ЭКС для контроля за ЧЖС. Набор пациентов осуществляли с сентября 2013 по август 2015 года. Все больные обследованы, оперированы и наблюдались в поликлинике и стационаре ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Хабаровск. Критерии включения: ИБС, подтвержденная клиникой стенокардии, признаками ишемии при проведении Холтер-ЭКГ или перенесенным инфарктом миокарда; планируемая операция имплантации ЭКС; добровольное согласие больного на включение и проведение исследования; отсутствие критериев исключения. Критерии исключения: возраст старше 70 лет; наличие хронической ревматической болезни сердца с приобретенными пороками, постмиокардитический кардиосклероз, идиопатическое нарушение ритма и проводимости, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) III ФК, 2А стадии и выше, атеросклероза сонных артерий с гемодинамически значимыми стенозами и/или перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения любого генеза; артериальная гипертензия (АГ) или постоянный прием антигипертензивных препаратов для контроля АД; злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, заболевания нервной системы (эпилепсия, тяжелые

черепно-мозговые травмы в анамнезе), психические заболевания, исходное снижение когнитивной функции умеренной и тяжелой степени выраженности, определенное по краткой шкале оценки психического состояния (MMSE), отказ от начала или продолжения исследования. Показания к операции имплантации постоянного ЭКС устанавливались соответственно «Клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств» 2013 года [2]. С учетом рекомендаций пациентам с постоянной ФП был имплантирован ЭКС с изолированной желудочковой стимуляцией типа VVIR, с пароксизмальной – двухкамерный частотно-адаптивный ЭКС типа DDDR. Все больные получали адекватную медикаментозную терапию согласно современным стандартам лечения ИБС, а также антикоагулянты. В зависимости от вида принимаемой антикоагулянтной терапии (АКТ) больные с ФП были разделены на 2 группы: группа, принимающая варфарин с поддержкой МНО от 2 до 3 (28 человек – 63,6 %, и группа, принимающая ПОАК (16 человек – 36,4 %). В данной группе 12 (75 %) больных принимали ривароксабан – 20 мг/сут., 2 (12,5 %) – апиксабан – 5 мг два раза/сут. и 2 (12,5 %) – дабигатран – 75 мг два раза/сут. Контрольную группу составили 19 пациентов со стабильной ИБС и синусовым ритмом, средний возраст – 63,2±4,9 года, мужчин – 13 (68,4 %), женщин – 6 (31,6 %). Работа одобрена локальным этическим

комитетом при ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России в соответствии с положением Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и на основании ст. 43 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» в редакции законов от 02.03.1998 г. № 30-ФЗ, от 20.12.1999 г. № 214-ФЗ соответствует общепринятым нормам морали, требованию соблюдения прав, интересов и личного достоинства лиц, принимавших участие в исследовании, и не представляет риска для участников. Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки состояния КФ был использован психофизиологический программно-аппаратный комплекс «Status PF», разработанный Кемеровским государственным университетом (свидетельство № 2001610233 об официальной регистрации Российского агентства по патентам и товарным знакам), который прошел проверку и успешно применяется у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4]. Оценивали показатели зрительной памяти (ЗП) «Тест запоминания 10 чисел» – на экране последовательно появляются 10 различных чисел, которые пациент должен запомнить и воспроизвести в любой последовательности; «Тест запоминания 10 слов» – аналогично. Показатели слуховой памяти (СП): «Тест запоминания 10 чисел» – последовательно проговариваются 10 различных чисел, которые пациент должен запомнить и воспроизвести в любой последовательности; «Тест запоминания 10 слов» – аналогично. Объем внимания (ОВ, в баллах) – с помощью матрицы размером 5×5 см, в определенных участках которой в течение 1 секунды появлялось разное количество крестиков (исходное количество задается пользователем). Пациенту необхо-

димо запомнить расположение крестиков и затем указать с помощью стрелок. Исследование мышления (в баллах): простые аналогии (ПА) – из списка подобрать слово, взаимосвязанное с данными, всего 30 заданий; сложные аналогии (СА) – включает 20 пар слов, задача пациента определить отношение между словами в паре, затем найти аналог и выбрать пару слов с такой же логической связью. Оценка показателей нейродинамики: простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), заключающаяся в определении времени (минимальная экспозиция и средняя экспозиция, в мс) реакции правой руки на каждый из 30 раздражителей (слово). Оценивали личностную (ЛТ) и реактивную (ситуационную) тревожности (РТ) – тест Спилберга – Ханина. Тестирование осуществляли после ночного сна в утренние часы до постановки ЭКС, на 5-7-й день (первоначальное) и на 30-40-й день (повторное) после имплантации ЭКС.

Сравнительный анализ частоты распределения оцениваемых показателей и равенства дисперсий изучаемых признаков проводился с помощью пакетов статистических программ Statistica 6.0. Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Использовали вычисление средних величин и стандартных ошибок. Определение связи между изучаемыми величинами – методом корреляционного анализа по Спирмену. Равенство дисперсий при наличии ненормального распределения, а также малое число совпадений в сравниваемых группах значений признака определило в качестве основного критерия U-критерий Манна – Уитни и точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обе группы пациентов с ФП были сопоставимы по возрасту между собой ($65,5 \pm 2,6$ и $66,3 \pm 2,8$ лет) и группой контроля ($63,2 \pm 4,9$ лет). В группе варфарина мужчин было 16 (57,1 %), женщин – 12 (42,9%), в группе ПОАК – по 8 (50 %) лиц каждого пола, в контроле – 13 (68,4 %) мужчин и 6 (31,6 %) женщин. Гендерный состав по группам значимо не различался. В группе варфарина 10 (35,7%) больных имели постоянную и 18 (64,3%) – пароксизмальную формы ФП, в группе ПОАК – 7 (43,7%) и 9 (56,3%) соответственно. Длительность приема варфарина или НОАК у каждого пациента из сравниваемых групп составила не менее 6 месяцев.

Изучение состояния КФ показало, что исходно до имплантации ЭКС у пациентов обеих групп были снижены показатели ЗП на числа и слова по сравнению с группой контроля, и они не различались между собой. На 5-7-й день после установки ЭКС в каждой группе наблюдали достоверный рост ЗП на числа и тенденцию к росту на слова. При этом оцениваемые параметры ЗП не различались между собой и контролем. При повторном тестировании на 30-40-й день у больных, принимающих варфарин, происходило значимое снижение обоих показателей ЗП по сравнению с предыдущими данными и они стали достоверно меньше контроля. В группе получавших ПОАК параметры ЗП не изменились и совпадали с контролем (табл. 1).

Таблица 1

Показатели зрительной памяти на числа и слова у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин или ПОАК, исходно и в разные сроки тестирования после имплантации электрокардиостимулятора

Сроки*	Варфарин (n=28)		ПОАК (n=16)	
	числа	слова	числа	слова
До	3,9±0,2, p=0,001 p ₁ =0,62, p ₂ =0,001	4,7±0,2, p=0,013 p ₁ =0,25, p ₂ =0,163	3,7±0,4, p=0,008 p ₂ =0,023	4,3±0,3, p=0,005 p ₂ =0,163
На 5-7-й день	5,0±0,2, p=0,735 p ₁ =0,77, p ₃ =0,016	5,1±0,2, p=0,155 p ₁ =0,569, p ₃ =0,03	4,9±0,3, p=0,99 p ₃ =0,352	4,9±0,3, p=0,11 p ₃ =0,692
На 30-40-й день	4,1±0,3, p=0,05 p ₁ =0,387, p ₄ =0,58	4,6±0,1, p=0,01 p ₁ =0,762, p ₄ =0,65	4,5±0,3, p=0,262 p ₄ =0,12	4,7±0,4, p=0,076 p ₄ =0,43
Контроль (n=19)	4,9±0,2	5,6±0,3		

Примечание. * – сроки по отношению к дате имплантации электрокардиостимулятора, p – значимость различий между группами и контролем; p₁ – значимость различий между группами в соответствующие сроки; p₂ – значимость различий между до и 5-7-м днем; p₃ – значимость различий между 5-7-м и 30-40-м днем; p₄ – значимость различий между до и 30-40-м днем; ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция, ПА и СА – простые и сложные аналогии, min эксп. и ср. эксп. – минимальная и средняя экспозиция.

В группе варфарина исходно СП на слова была достоверно ниже, чем в контроле. На 5-7-й день тестирования показатели СП на числа и слова не различались между собой и контролем. Повторное обследование показало, что в группе получавших варфарин вновь происходило значимое снижение СП на числа и слова, и они были достоверно меньше, чем в контроле, а СП на числа меньше, чем в группе получавших ПОАК.

Аналогичная динамика у пациентов, получающих варфарин, наблюдалась и со стороны ОВ. В группе, лечившихся ПОАК указанный показатель не отличался от контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели объема внимания (в баллах) у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин или ПОАК, исходно и в разные сроки тестирования после имплантации электрокардиостимулятора

Сроки*	Варфарин (n=28)	ПОАК (n=16)
До	5,2±0,3, p=0,022, p ₁ =0,717, p ₂ =0,155	5,4±0,5, p=0,132, p ₂ =0,283
На 5-7-й день	6,0±0,4, p=0,436, p ₁ =0,871, p ₃ =0,005	6,1±0,4, p=0,547, p ₃ =0,221
На 30-40-й день	4,7±0,2, p=0,001, p ₁ =0,199, p ₄ =0,171	5,3 ±0,5, p=0,102, p ₄ =0,888
Контроль (n=19)	6,5±0,5	

Исходно у больных с ФП, получавших варфарин, были снижены оба показателя мышления по отношению к контролю, а СА и к группе, принимавших ПОАК. На 5-7-й день после имплантации ЭКС в группе ПОАК происходил достоверный рост ПА, в группе варфарина – только тенденция к росту, и ПА были значимо меньше, чем в группе ПОАК. При повторном тестировании на 30-40-е сутки оба показателя мышления в группе ПОАК были достоверно выше, чем в группе варфарина (табл. 3).

Таблица 3

Показатели мышления (простые и сложные аналоги, в баллах) у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин или ПОАК, исходно и в разные сроки тестирования после имплантации электрокардиостимулятора

Сроки	Варфарин (n=28)		ПОАК (n=16)	
	ПА	СА	ПА	СА
До	20,5±1,0, p=0,039, p ₁ =0,08, p ₂ =0,104	7,0±0,5, p=0,001, p ₁ =0,003, p ₂ =0,001	23,1±1,1, p=0,569, p ₂ =0,029	9,6±0,6, p=0,898, p ₂ =0,107
На 5-7-й день	22,8±0,7, p=0,614, p ₁ =0,004, p ₃ =0,2	9,5±0,4, p=0,64, p ₁ =0,041, p ₃ =0,08	26,1±0,7, p=0,004, p ₃ =0,436	10,8±0,4, p=0,104, p ₃ =0,087
На 30-40-й день	21,3±0,9, p=0,102, p ₁ =0,007, p ₄ =0,51	8,5±0,4, p=0,066, p ₁ =0,048, p ₄ =0,023	25,2±0,9, p=0,08, p ₄ =0,15	9,8±0,4, p=0,88, p ₄ =0,783
Контроль (n=19)	23,3±0,6	9,7±0,5		

До установки ЭКС пациентам обеих групп требовалось достоверно больше времени min экспозиции при проведении теста ПЗМР, чем в контроле. В группе варфарина это относилось и ко времени средней экспозиции. На 5-7-й день после имплантации ЭКС указанные временные параметры ПЗМР в обеих группах не различались между собой и контролем. При повтор-

ном тестировании только в группе варфарина вновь увеличилось время min экспозиции при проведении ПЗМР и оно значимо превышало аналогичное время в группе ПОАК и контроле (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ПЗМР (слова) у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин или ПОАК, исходно и в разные сроки тестирования после имплантации электрокардиостимулятора

Сроки	Варфарин (n=28)		ПОАК (n=16)	
	Min эксп. (мс)	Ср. эксп. (мс)	Min эксп. (мс)	Ср. эксп. (мс)
До	602,8±30,4, p=0,005, p ₁ =0,066, p ₂ =0,001	1030,5±29,2, p=0,001, p ₁ =0,253, p ₂ =0,001	511,0±36,0, p=0,427, p ₂ =0,587	978,6±29,5, p=0,002, p ₂ =0,001
На 5-7-й день	516,2±21,2, p=0,327, p ₁ =0,389, p ₃ =0,008	850,3±26,8, p=0,934, p ₁ =0,132, p ₃ =0,138	487,9±21,7, p=0,735, p ₃ =0,836	792,7±15,4, p=0,049, p ₃ =0,21
На 30-40-й день	613,7±28,4, p=0,001, p ₁ =0,007, p ₄ =0,794	906,6±26,1, p=0,16, p ₁ =0,108, p ₄ =0,003	478,8±37,7, p=0,95, p ₄ =0,541	837,7±31,5, p=0,691, p ₄ =0,003
Контроль (n=19)	476,1±25,9	853,3±23,9		

В марте 2018 года был опубликован совместный консенсус «Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), Общества сердечного ритма (HRS), Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма (APHRS) и Latinoамериканского общества сердечного ритма (LAHRS) по поводу аритмий и КФ: какая наилучшая практика?» В документе шла речь о подходах к диагностике и тактике лечения когнитивных нарушений у пациентов с различными видами нарушений ритма и проводимости [7]. Основные результаты, представленные в данном документе, касающиеся оценки состояния КФ, были получены у пациентов с аритмиями при применении медикаментозной терапии, без имплантации постоянного ЭКС. Большой раздел в этом документе отведен анализу КФ у пациентов с ФП, как наиболее часто встречающейся и изученной аритмией [7]. Известно, что ФП является одной из ведущих причин системных тромбоэмболических осложнений, наиболее опасное из которых церебральная эмболия с развитием ишемического инсульта, который сам по себе способствует снижению КФ у данной категории пациентов [5, 13, 15]. Кроме этого, важнейшим фактором риска когнитивного дефицита у них служит пожилой возраст как таковой, учитывая большую распространенность и заболеваемость ФП с увеличением возраста, а также общую ассоциацию ФП с различными сопутствующими заболеваниями, в первую очередь АГ [5]. Наряду с этим, в ряде проспективных когортных исследований и метаанализов последних лет представлены данные о ФП как независимом предикторе возникновения когнитивных расстройств у больных даже без явного инсульта в анамнезе [5, 7, 13]. Показано, что у лиц старше 70 лет появление ФП увеличивало риск развития когнитивного дефицита в среднем в 3,5 раза и это с учетом, пола, образования, курения, употребления алкоголя, сахарного диабета, АГ, величины систолического АД, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [11].

Учитывая перечисленное, в представленное исследование мы не включали не только пациентов с любым цереброваскулярным заболеванием в анамнезе, но и с наличием АГ, СД, а также возраста старше 70 лет, что позволяло минимизировать влияние указанных факторов на формирование когнитивного дефицита. В связи с последним условием в целом общая группа пациентов с ФП была небольшой, поскольку наиболее частой причиной возникновения ФП служит именно АГ [9]. Ранее нами было показано, что у пациентов с ФП исходно, в целом по всей группе имел место легкий когнитивный дефицит по шкале оценки психического статуса (MMSE), кроме того, что снижение КФ преобладало у больных с постоянной формой ФП, по сравнению с пароксизмальной [3]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании процент лиц с постоянной и пароксизмальной формами ФП в каждой их групп был сопоставим, это же касалось возраста и гендерной составляющей. Принципиальная разница между двумя группами пациентов с ФП была в используемой антикоагулянтной терапии. Мы подтвердили тот факт, что у пациентов с ФП имел место более низкий когнитивный статус, в отличие от лиц с синусовым ритмом. Полагают, что причинами снижения КФ у пациентов с ФП могли быть небольшие микроэмболизации с развитием немых инфарктов мозга и/или бессимптомная церебральная микрокровооточивость при антикоагулянтной терапии, в первую очередь варфарином, с последующей потерей объема головного мозга [12, 6, 14], а также церебральная гипоперфузия вследствие нерегулярного ритма [12].

Вместе с тем, несмотря на то, что в целом у пациентов с ФП было выявлено когнитивное снижение, в той группе больных, которые принимали варфарин, отдельные показатели памяти, внимания, мышления и нейродинамики были значимо хуже, чем в группе больных, принимающих ПОАК, преимущественно ривароксабан. Возможно, это было обусловлено тем, что, несмотря на прием антикоагулянтов, у пациентов на фоне приема варфарина устойчивая и стабильная гипокоагуляция не всегда достигалась, в отличие от группы с ПОАК. Установлено, что для адекватной терапии варфарином важно не только достичь требуемого интервала МНО, но и находиться в его терапевтическом диапазоне не менее 70-80 % времени. Показана прямая зависимость между величиной времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО и частотой развития деменции [6]. При это важно отметить, что как недостаточная, так и избыточная антикоагуляция на фоне терапии варфарином ухудшает состояние КФ [11]. Современные ПОАК по своему механизму действия лишены указанных недостатков варфарина и способны создавать у пациентов с ФП более стабильное состояние гипокоагуляции, в связи с чем, их применение во всем мире неуклонно возрастает [5]. В недавно опубликованной работе был сопоставлен риск развития деменции между пациентами с ФП, принимающими варфарин или ПОАК, и показано, что достоверно

реже деменция была обнаружена среди пациентов, получавших ПОАК [8].

Необходимо отметить, что имеется весьма ограниченное количество работ, посвященных влиянию постоянной ЭКС на состояние КФ, в основном у лиц с постоянной ФП [1]. Поэтому следующая отличительная особенность нашей работы заключалась в том, что мы провели сравнительный анализ не только исходного когнитивного статуса у лиц с ФП в зависимости от используемой АКТ, но и сделали попытку оценить влияние на него постоянной ЭКС в разные сроки после его имплантации. Так, в ближайшие сроки после установки ЭКС, на 5-7-й день, улучшение исследуемых параметров КФ мы наблюдали в обеих сравниваемых группах пациентов с ФП, независимо от используемой АКТ. Возможно, это было обусловлено тем, что навязанный девайсом стойкий правильный ритм улучшал состояние центральной гемодинамики, что приводило к более эффективной церебральной перфузии и, таким образом, способствовало улучшению КФ [6]. Необходимо подчеркнуть, что у наших пациентов были выявленные легкие когнитивные нарушения, на которые могло оказать положительное влияние улучшение мозгового кровотока. При повторном обследовании через 30-40 дней вновь было отмечено снижение отдельных параметров памяти, внимания, мышления и нейродинамики, преимущественно в группе лиц, принимающих варфарин. Таким образом, несмотря на имевшую место в обеих группах адекватную гемодинамику, обеспеченную эффективной кардиостимуляцией, имевшие первоначально различия в состоянии КФ в двух сравниваемых группах больных с ФП сохранялись. Следовательно, современные ПОАК, в нашем случае преимущественно ривароксабан, за счет более эффективной и равномерной гипокоагуляции, способствовали и более лучшему сохранению КФ у данной категории пациентов с ФП.

Кроме того, в целом у всей группы пациентов с ФП до имплантации ЭКС имел место высокий уровень ситуационной тревожности (СТ) по сравнению с контролем ($25,2 \pm 1,2$ и $21,6 \pm 1,4$, $p=0,047$) [3], преимущественно за счет группы пациентов, принимавших ПОАК, по сравнению с контролем и группой варфарина и ($28,5 \pm 2,2$, $p=0,01$, $23,1 \pm 1,6$, $p_1=0,046$). При повторном обследовании на 30-40-й день у пациентов, принимавших ПОАК, наблюдали снижение СТ по отношению к исходному состоянию ($20,6 \pm 1,2$, $p=0,001$), и она не отличалась от группы варфарина ($p=0,197$) и контроля ($p=0,595$). При этом по результатам корреляционного анализа, низкие показатели тревожности именно у пациентов, принимавших ПОАК, способствовали положительному влиянию на КФ (СТ/СП слова $r=-0,4048$, $p<0,05$; СТ/ПА $r=-0,6172$, $p<0,01$; СТ/СА $r=-0,7141$, $p<0,05$).

Данная работа, безусловно, носит определенные ограничения, в первую очередь из-за малого количества включенных в нее пациентов и небольшого периода наблюдения. Вместе с тем, полученные результаты представляют несомненный интерес и требуют дальнейших исследований.

Выводы

1. Сравнительное исследование оценки состояния КФ у пациентов с ИБС и ФП в зависимости от вида принимаемой антикоагулянтной терапии показало, что как в группе принимающих варфарин, так и в группе использующих ПОАК имел место когнитивный дефицит, в большей степени выраженный у больных, принимающих варфарин.

2. В ранние сроки (5-7-й день) после установки постоянного ЭКС происходило улучшение отдельных

показателей когнитивных функций в обеих группах пациентов, что могло быть обусловлено улучшением системной и церебральной гемодинамики.

3. В отдаленные сроки (30-40-й день) у пациентов, принимающих варфарин, вновь наблюдалось снижение отдельных параметров КФ, по сравнению с группой ПОАК.

Литература

1. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Влияние имплантации электрокардиостимулятора на когнитивную дисфункцию у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий: взаимосвязь с церебральной перфузией // Вестник аритмологии. – 2008. – № 54. – С. 15-19.

2. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. – М.: ООО «ИНТРЕНД», 2013. – 597 с.

3. Скопецкая С.А., Давидович И.М., Неополитанская Т.Э. Состояние когнитивных функций у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий исходно и в разные сроки после имплантации постоянного электрокардиостимулятора // Вестник аритмологии. – 2016. – № 85. – С. 34-40.

4. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 4. – С. 73-78.

5. Alonso A., Arenas de Larriva A.P. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia // Eur Cardiol J. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 49-53.

6. Bunch T.J., May H.T., Bair T.L., et al. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5 (7). – e003932.

7. Dagnes N., Chao T.F., Fenelon G., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function:

what is the best practice? // Heart Rhythm. – 2018. – P. e1-e24.

8. Jacobs V., May H.T., Bair T.L., et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation // Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 118 (2). – P. 210-214.

9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893-2962.

10. Lippil G., Mattiuzzi C., Cervellin G., et al. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends // Ann Transl Med. – 2017. – Vol. 5 (16). – P. 322-330.

11. Marinigh R., Lip G.Y.H., Fiotti N., et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis: Implications for thromboprophylaxis // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 827-837.

12. Scarsoglio S., Saglietto A., Anselmino M. Alteration of cerebrovascular haemodynamic patterns due to atrial fibrillation: an in silico investigation // J R Soc Interface. – 2017. – Vol. 14 (129). – P. 170-180.

13. Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S., et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38 (34). – P. 2612-2618.

14. Stefansdottir H., Arnar D.O., Aspelund Th., et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts // Stroke. – 2013. – Vol. 44 (4). – P. 1020-1025.

15. Udompanich S., Lip G.Y., Apostolakis S., et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review // Q J Med. – 2013. – Vol. 106. – P. 795-802.

Literature

1. Efimova N.Yu., Chernov V.I., Efimova I.Yu., et al. Influence of implantation of electrocardiostimulator on the cognitive dysfunction in patients suffering from permanent atrial fibrillation: correlation with cerebral perfusion // Bulletin of Arrhythmology. – 2008. – № 54. – P. 15-19.

2. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. – М.: LLC INTREND. – 2013. – 597 p.

3. Skopetskaya S.A., Davidovich I.M., Neapolitanskaya T.E. Cognitive function in patients with paroxysmal

and permanent atrial fibrillation at baseline and at different stages after permanent pacemaker implantation // Bulletin of Arrhythmology. – 2016. – № 85. – P. 34-40.

4. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kuhareva I.N. Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in a cardiac surgery clinic // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2015. – № 4. – P. 73-78.

5. Alonso A., Arenas de Larriva A.P. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia // Eur Cardiol J. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 49-53.

6. Bunch T.J., May H.T., Bair T.L., et al. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (7). – e003932.
7. Dagues N., Chao T.F., Fenelon G., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? // *Heart Rhythm.* – 2018. – P. e1-e24.
8. Jacobs V., May H.T., Bair T.L., et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation // *Am J Cardiol.* – 2016. – Vol. 118 (2). – P. 210-214.
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893-2962.
10. Lippil G., Mattiuzzi C., Cervellin G., et al. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends // *Ann Transl Med.* – 2017. – Vol. 5 (16). – P. 322-330.
11. Marinigh R., Lip G.Y.H., Fiotti N., et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients implications for thromboprophylaxis: Implications for thromboprophylaxis // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 827-837.
12. Scarsoglio S., Saglietto A., Anselmino M. Alteration of cerebrovascular haemodynamic patterns due to atrial fibrillation: an in silico investigation // *J R Soc Interface.* – 2017. – Vol. 14 (129). – P. 170-180.
13. Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S., et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (34). – P. 2612-2618.
14. Stefansdottir H., Arnar D.O., Aspelund Th., et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44 (4). – P. 1020-1025.
15. Udompanich S., Lip G.Y., Apostolakis S., et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review // *Q J Med.* – 2013. – Vol. 106. – P. 795-802.

Координаты для связи с авторами: Давидович Илья Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ДВГМУ, тел. +7-914-542-48-21, e-mail: ilyadavid@rambler.ru; Скопецкая Светлана Анатольевна – зав. приемным отделением ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ, тел. 8-(4212)-78-06-01.



УДК 616-056.3

Н.Н. Жолондзь^{1,2}, Н.В. Воронина¹, А.М. Макаревич², И.Н. Лазарева²

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АДРЕНОМИМЕТИКАМ, МНОГОЛЕТНИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²301 Военный клинический госпиталь, 680028, ул. Серышева, 1, тел. 8-(4212)-39-56-00, г. Хабаровск

Резюме

В статье представлен анализ проблемы лекарственного анафилактического шока, рассмотрены вопросы резистентности к адреномиметикам. Проанализировано 30 случаев лекарственного шока, клинические особенности и допущенные ошибки за 20-летний период наблюдения в многопрофильном стационаре. Описаны случаи тяжелого лекарственного шока с неблагоприятными исходами, современные вопросы диагностики и неотложной терапии.

Ключевые слова: анафилаксия, лекарственный шок, резистентность к адреномиметикам, ошибки оказания неотложной помощи.