

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ 1 ТИПА

¹Новосибирский областной кардиологический диспансер, ²Новосибирский государственный
архитектурно-строительный университет

С целью оценки эффективности и безопасности использования ривароксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с трепетанием предсердий первого типа проведен ретроспективный анализ историй болезни 27 пациентов.

Ключевые слова: трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, антитромботическая терапия, геморрагические осложнения, ривароксабан.

To assess efficacy and safety of rivaroxaban for prevention of thromboembolic events in patients with Type I atrial flutter, hospital charts of 27 patients were retrospectively analyzed.

Key words: atrial flutter, atrial fibrillation, thromboembolic events, antithrombotic therapy, hemorrhagic events, rivaroxaban.

Типичное трепетание предсердий (ТП) представляет собой правильный, регулярный, скоординированный предсердный ритм, обусловленный истмус-зависимым механизмом *macro re-entry* с частотой, превышающей предсердную тахикардию (выше 200-250 в мин) [1]. Описанное истмус-зависимое ТП является одним из компонентов принятого в России собирательного понятия «мерцательная аритмия», которое так же включает в себя фибрилляцию предсердий (ФП) и «нетипичное» трепетание или трепетание 2 типа (с частотой предсердной активации как правило более 400 в 1 мин). По своему электрофизиологическому субстрату последнее ближе к крупноволновой ФП, что находит свое отражение в ЭКГ-картине в виде разной амплитуды волн *f*, некоторой их нерегулярности и, обычно, более высокой их частоты. В связи с этим в данной работе мы трепетание 2 типа рассматривали, с патогенетической точки зрения, именно как вариант ФП. В связи с этим встречающийся в этой статье термин ТП будет подразумевать исключительно истмус-зависимый 1-ый тип ТП (или «типичное» ТП).

К ТП сформировалось отношение как к «малой», менее серьезной, чем ФП, аритмии. Однако распространенность ТП достаточно широка: по данным США она составляет 88 человек на 100 000 жителей, и ежегодно появляется 200 000 новых случаев аритмии [1]. Так же как в случае ФП, заболеваемость увеличивается с возрастом. И так же, как и в случае ФП, при данной аритмии существенно возрастает риск тромбоэмболических осложнений (ТО), достигая по данным некоторых авторов 11-14% [2]. В сравнении с ФП полагают, что риск этих осложнений ниже, что связано меньшими гемодинамическими изменениями в предсердиях при ТП, нежели при ФП [3]. Вместе с тем, такие факторы как возраст, склонность к тромбоэмболиям, артериальная гипертензия, снижение сократительной функции левого желудочка, увеличение размеров лево-

го предсердия, скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 0,25 м/с (исследование SPAF) увеличивают риск ТО [4]. По данным исследования W.N.Irani частота выявления тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с ТП без антитромботической поддержки составила 11% [5].

Отдельно хочется отметить риск развития нормализационных эмболий после кардиоверсии, который достигает 2,2% даже у пациентов с предварительно выполненным чреспищеводным ультразвуковым исследованием и исключённым тромбозом левого предсердия [1]. Это связано с транзиторной механической дисфункцией миокарда левого предсердия, которая встречается в 38-80% случаев [6]. По-видимому, за время аритмии в ушке левого предсердия образуются тромбы, которые потом, при нормализации функции, выбрасываются в кровоток [6].

Указанные выше данные базируются на небольших ретроспективных исследованиях. Крупных рандомизированных исследований по поводу профилактики ТО при ТП не проводилось, отсюда вытекает рекомендация по антитромботической терапии, которая звучит «Антитромботическая терапия у больных с трепетанием предсердий проводится по тем же принципам, что и у больных с фибрилляцией предсердий», имеет уровень доказательности «С» (мнение экспертов) [7].

Одним из рекомендованных для профилактики ТО препаратов является пероральный прямой ингибитор Ха фактора ривароксабан. Закончившееся в 2011 году исследование ROCKET-AF, в которое было включено 14264 больных с ФП, показало, что ривароксабан, как минимум не уступает варфарину по эффективности. По безопасности ривароксабан имеет значимое преимущество с частотой инсульта / системной эмболии - 1,7 на 100 пациенто-лет против 2,2 на 100 пациенто-лет в группе варфарина при сопоставимом количестве «больших» кровотечений. Анализ кровотечений

© Коллектив авторов 2018

Цитировать как: Федосеенко А.В., Зенин С.А., Кононенко О.В., Пятаева О.В., Воскобойников Ю.Е. Опыт применения ривароксабана у пациентов с трепетанием предсердий 1 типа // Вестник аритмологии, 2018, №92, с. 21-24; DOI: 10.25760/VA-2018-92-21-24.

показал преимущество ривароксабана в отношении внутричерепных и смертельных кровотечений, однако отмечался перевес в плане кровотечений из желудочно-кишечного тракта [8]. Нам представляется, что преимущество по внутричерепным кровотечениям более значимо, так как желудочно-кишечные кровотечения при всей их серьёзности доступны для рутинной хирургии, в отличие от внутричерепных кровоизлияний. Ривароксабан отличают так же возможность применения при низком клиренсе креатинина (до 15 мл/мин, при условии снижения дозы с 20 мг/сут до 15 мг/сут, когда клиренс креатинина опускается ниже 50 мл/мин) и удобство приема 1 раз в день, что повышает комплаентность пациентов [9].

В 2014 году были опубликованы результаты исследования X-VerT (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of cardio-vascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion), в котором изучалась эффективность и безопасность применения ривароксабана в сравнении с варфарином в качестве антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с неклапанной ФП. В исследование было включено 1504 пациента при соотношении больных, получавших ривароксабан и варфарин - 2:1. ТО имели место у 5 пациентов из 978 в группе ривароксабана и у 5 пациентов из 492 в группе варфарина, что составляет 0,51% и 1,02% соответственно. Кровотечения имели место у 6 пациентов (0,6%) в группе ривароксабана и 4 пациентов (0,8%) в группе варфарина. Таким образом, ривароксабан показал себя эффективной и безопасной альтернативой антагонистов витамина «К» при кардиоверсии. Кроме того, отмечено сокращение времени подготовки к кардиоверсии при применении ривароксабана [10].

Вместе с тем, ни в одном из указанных протоколов не рассматривались пациенты с изолированным типичным ТП 1-го типа без сопутствующей ФП. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности использования ривароксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с трепетанием предсердий первого типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении хирургической коррекции сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера ривароксабан применяется с 2013 года. Были проанализированы истории болезни пациентов, получавших ривароксабан, оценивалась эффективность и безопасность препарата по анамнестическим данным и в течение периода госпитализации. Было выявлено 27 пациентов с изолированным ТП 1 типа (без ФП в анамнезе), получавших с целью профилактики ТО ривароксабан. Группой сравнения были случайным методом отобранные 100 пациентов с ФП за тот же период, так же получавших этот препарат.

Группа ТП в гендерном отношении состояла из 3-х женщин и 24-х мужчин. В возрастном отношении пациенты были разбиты на три группы, соответственно критериям шкалы CHA₂DS₂-VASc: до 65-ти лет, 65-75 лет и более 75-ти лет. В результате получилось следующее соотношение: 18/4/5 человек. 23 пациента получали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 4 больных - в дозе 15 мг/сут. Для удобства анализа по шкале риска тромбоэмболии CHA₂DS₂-VASc пациенты были разбиты на низкую (0 баллов), среднюю (1 балл) и высокую (2 балла и более) группы риска, а из последней, в свою очередь, выделена группа очень высокого риска (5 баллов и более), что соответствует процентной шкале инсультов, из которой следует стремительный рост данного осложнения с 4,0% (при 4 баллах) до 6,7% (при 5 баллах) и 15,2% (при 9 баллах). В соответствии с этой градацией, пациенты разделились следующим образом: 0 баллов - 1 человек, 1 балл - 7 человек, 2-4 балла - 16 человек и 5-6 баллов (пациентов более высокого риска не было) - 3 человека. По шкале риска кровотечений HAS-BLED пациенты были разбиты на 2 группы - низкого и высокого риска согласно стандартному критерию: 0-2 балла и 3 и более баллов. Получилось 25 человек с низким риском кровотечения и 2 человека с высоким (HAS-BLED 3 и 5 баллов). Семнадцати пациентам была выполнена кардиоверсия, 10-ти кардиоверсия не выполнялась (была принята тактика контроля ЧСС, выявлялся тромбоз ушка левого предсердия или пациенты поступали для катетерной процедуры в связи с данной аритмией).

Группа ФП, как уже отмечалось выше, включала в себя 100 пациентов: 47 женщин и 53 мужчин. По тем же критериям пациенты были разбиты на следующие группы:

- по возрасту - 44/25/31 человек;
- по дозировке - 81/19 (20 мг / 15 мг соответственно; доза 15 мг назначалась согласно указанным в национальных рекомендациях по ФП границам возраста и/или клиренса креатинина, в 2-х случаях - исходя из безопасности пациента в связи с анамнезом кровоточивости);
- по шкале CHA₂DS₂-VASc - 0 баллов - 1 человек, 1 балл - 19 человек, 2-4 балла - 56 человек, 5-9 баллов - 24 человека;
- по шкале HAS-BLED низкий риск кровотечения был выставлен 86-ти пациентам, высокий - 14-ти больным;
- кардиоверсия выполнена 30-ти пациентам, 70 - не выполнялась.

Таблица 1.

Результаты сравнения групп пациентов

Величины	ТП	ФП
Объем выборки, n	27	100
Относительная частота кровотечений, %	3,7	2,0
Переменная Фишера	0,387	0,284
СО переменной Фишера	0,192	0,1
95% ДИ для переменной Фишера	[0,011, 0,763]	[0,088, 0,480]
95% ДИ для неизвестной частоты p, %	[3x10-3, 13,9]	[0,19, 5,7]

где, ТП и ФП - трепетание и фибрилляция предсердий, СО - средне-квадратическая ошибка, ДИ - доверительный интервал

Кардиоверсия пациентам с ТП выполнялась методом чреспищеводной стимуляции (в случае неуспешности - электроимпульсной терапией), пациентам с ФП - электроимпульсной терапией синхронизированным двухфазным разрядом с начальной энергией 200 Дж.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе ТП ТО не зарегистрировано. Этот параметр отличается низкой достоверностью в связи с малой группой пациентов и кратким сроком наблюдения, но это очень обнадеживающий результат. В группе ФП имел место один ишемический инсульт. Пациентка входила в группу высокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (4 балла), ТО произошло на второй день после спонтанной кардиоверсии на фоне насыщающих доз амиодарона. Пациентке чреспищеводным ультразвуковым исследованием был исключен внутрисердечный тромбоз, и она готовилась к электроимпульсной терапии. Данное осложнение укладывается в общемировую практику (1,7 случаев ишемического инсульта на 100 пациенто-лет по данным исследования Rocket-AF, 0,5% по данным исследования X-VerT).

В группе ТП имел место один случай макрогематурии. Пациент (мужчина) имел риск ТО по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 балла и риск кровотечения по шкале HAS-BLED 1 балл (артериальная гипертензия). Макрогематурия была связана с мочекаменной болезнью. Пациенту был отменен ривароксабан на время лечения у уролога, в дальнейшем (повторная госпитализация) прием препарата был возобновлен в дозе 15 мг/сут. Гематурия не рецидивировала, пациенту выполнена успешная кардиоверсия.

В группе ФП имели место 2 геморрагических осложнения. Незначительная ректальная кровоточивость (пациент имел риск тромбозмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc 5 баллов и риск кровотечения по шкале HAS-BLED 3 балла) была купирована снижением дозировки препарата до 15 мг/сут. При выявлении подкожных кровоподтеков у пациентки 81-го года с риском тромбозмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc 7 баллов и риском кровотечения по шкале HAS-BLED 3 балла на фоне приёма 15 мг ривароксабана в сутки, учитывая лёгкой степени анемию, больная была переведена на терапию клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой. Хотим обратить внимание на тот факт, что в соответствии с инструкцией снижение дозы ривароксабана до 15 мг 1 раз в сутки показано только при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, а принятые решения основаны на личном опыте. Из приведенных данных следует высокий профиль безопасности препарата, сравнимый по обеим группам. Отсутствовали «большие» кровотечения, «малые» чаще купировались простым снижением дозы.

Учитывая существенную количественную разницу в группах ФП и ТП, выполнен следующий ста-

тистический анализ. В каждой выборке фиксировалось количество кровотечений (см. табл. 1) и определялась относительная частота данного события. Было необходимо проверить предположение о равенстве теоретических вероятностей p в этих двух выборках (то есть предположение $p_1 = p_2$).

Так как вычисленные значения относительных частот $\bar{p}_1$ и $\bar{p}_2$ малы, то для проверки используем методику с применением переменной Фишера [11]. Конечной целью является построение 95%-х интервалов для вероятностей p_1 и p_2 . Эти интервалы приводятся ниже (в процентах):

- для вероятности p_1 - [~ 0, 13,9];
- для вероятности p_2 - [0,19, 5,7].

Так как относительная частота $\bar{p}_1=3,7$ и попадает в доверительный интервал для вероятности p_2 , а относительная частота $\bar{p}_2=2,0$ попадает в доверительный интервал для p_1 , то можно сделать вывод о том, что гипотеза о равенстве вероятностей случайного события «кровотечение» принимается с уровнем значимости 0,05.

Для более строгой проверки гипотезы обратимся к t-критерию, значение которого вычисляется по формуле [11]:

$$t = \frac{|\phi_1 - \phi_2|}{\sqrt{\bar{\sigma}_{\phi_1}^2 + \bar{\sigma}_{\phi_2}^2}},$$

где ϕ_1, ϕ_2 - значения переменных Фишера для первой и второй выборки, $\bar{\sigma}_{\phi_1}^2, \bar{\sigma}_{\phi_2}^2$ - оценки дисперсии переменных Фишера. Беря из таблицы значения используемых величин, получаем: $t_{\text{выч}} = 0,216$.

Для принятия гипотезы о равенстве вероятностей и с уровнем значимости 0,05 достаточно выполнения неравенства $t_{\text{выч}} < t_{0,95,125}$, где $t_{0,95,125}$ - квантиль распределения Стьюдента уровня 0,95 с числом степеней свободы $n_1 + n_2 - 2 = 125$, который равен 1,65. Имеем $0,216 < 1,65$, а следовательно, принимаем гипотезу о равенстве вероятностей и появления кровотечений в группах ТП и ФП.

Таким образом, пилотное исследование ставило своей целью сравнить эффективность и безопасность применения ривароксабана у пациентов с изолированным ТП 1 типа (без ФП в анамнезе). Данная группа больных не рассматривалась отдельно в известных нам клинических исследованиях. Лимитирующим фактором нашей работы является малое количество пациентов, так как очень часто ТП сопутствует ФП. Полученные нами данные подтвердили тезис о том, что лечение ривароксабаном у пациентов с изолированным типичным ТП по эффективности и безопасности сравнимо с таковым у пациентов с ФП. Применение ривароксабана у данной когорты пациентов следует проводить в соответствии с аналогичными рекомендациями для пациентов с ФП. Ривароксабан так же эффективен и безопасен для антитромботической поддержки кардиоверсии у пациентов с ТП 1 типа, как и у пациентов с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Покушалов Е.А. и др. Трепетание предсердий и иницизионные тахикардии в кн. под ред. Ардашев А.В. «Клиническая аритмология», Москва, 2009, гл.36, с. 860-944.
2. Затеищиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Тромбозы и антитромботическая терапия при

- аритмиях (второе издание), Москва, 2011. гл. 3, с. 94.
3. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter // *Am J Cardiol* 2001; 87:346-49.
 4. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-47.
 5. Irani WN, Graybern PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter: a prospective study using transesophageal echocardiography // *Circulation* 1997; 95: 962-66.
 6. Khan IA Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter // *Am Heart J* 2002; 144(1): 11-22.
 7. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и при-

- менению имплантируемых антиаритмических устройств. Новая редакция - 2013. Глава 4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АСС, с. 46, 64, РКЖ 2013; 4 (102), приложение 3.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation // *The New England journal of medicine*, September 8, 2011 vol. 365 №. 10, 883-891.
 9. Haas S, Bode C, Norrving B, Turpie AGG Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk // *Vascular Health and Risk Management* 2014;10 101-114.
 10. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // *European Heart Journal*, 2014.
 11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. «Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований» - СПб.: ВМедА, 2002г., с. 226.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ 1 ТИПА

А.В.Федосеенко, С.А.Зенин, О.В.Кононенко, О.В.Пятаева, Ю.Е.Воскобойников

С целью оценки эффективности и безопасности использования ривароксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТО) у больных с трепетанием предсердий первого типа обследованы 27 пациентов с изолированным ТП 1 типа. Группой сравнения были случайным методом отобранные 100 пациентов с ФП (47 женщин и 53 мужчин) за тот же период, так же получавших этот препарат. Группа ТП состояла из 3-х женщин и 24-х мужчин. В возрастном отношении пациенты были разбиты на три группы: до 65-ти лет, 65-75 лет и более 75-ти лет (соотношение 18/4/5). 23 пациента получали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 4 больных - в дозе 15 мг/сут. В группе ТП ТО не зарегистрировано. В группе ФП имел место один ишемический инсульт. Пациентка входила в группу высокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (4 балла), ТО произошло на второй день после спонтанной кардиоверсии на фоне насыщающих доз амиодарона. Пациентке чреспищеводным ультразвуковым исследованием был исключен внутрисердечный тромбоз, и она готовилась к электроимпульсной терапии. Данное осложнение укладывается в общемировую практику (1,7 случаев ишемического инсульта на 100 пациенто-лет по данным исследования Rocket-AF, 0,5% по данным исследования X-VerT). В группе ТП имел место один случай макрогематурии. Пациент (мужчина) имел риск ТО по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 балла и риск кровотечения по шкале HAS-BLED 1 балл (артериальная гипертензия). Макрогематурия была связана с мочекаменной болезнью. Пациенту был отменен ривароксабан на время лечения у уролога, в дальнейшем (повторная госпитализация) прием препарата был возобновлен в дозе 15 мг/сут. Гематурия не рецидивировала, пациенту выполнена успешная кардиоверсия. В группе ФП имели место 2 геморрагических осложнения. Таким образом, ривароксабан так же эффективен и безопасен для антитромботической поддержки кардиоверсии у пациентов с ТП 1 типа, как и у пациентов с ФП.

AN EXPERIENCE OF USE OF RIVAROXABAN IN PATIENTS WITH TYPE I ATRIAL FLUTTER

A.V. Fedoseenko, S.A. Zenin, O.V. Kononenko, O.V. Pyataeva, Yu.E. Voskoboynikov

To assess efficacy and safety of rivaroxaban for prevention of thromboembolic events (TE) in patients with Type I atrial flutter (AFL), 27 patients with isolated Type I atrial flutter were assessed. The control group consisted of 100 randomly selected subjects with atrial fibrillation (AF; 47 men and 53 women) treated with rivaroxaban within the same period. The AFL group consisted of 3 women and 24 men. Three following age groups of study subjects were identified: <65 years (n=18), 65-75 years (n=4), and >75 years (n=5). Twenty-three patients received rivaroxaban in a daily dose of 20 mg; 4 patients, in a daily dose of 15 mg.

No TE were reported in AFL Group. In AF Group, one case of ischemic stroke was documented. This was a high-risk female patient (CHA₂DS₂-VASc score 4); TE occurred on the second day after spontaneous cardioversion while receiving a loading dose of amiodarone. The intracardiac thrombosis was ruled out using transesophageal echocardiography; the patient was being prepared for electric cardioversion. The above event is in line with the global practice (1.7 cases of ischemic stroke per 100 patient-years according to the ROCKET-AF study data; 0.5% according to the X-VerT study data).

In AFL Group, there was one case of macrohematuria. The male subject had the CHA₂DS₂-VASc score 2 and the bleeding risk HAS-BLED score 1 (arterial hypertension). Macrohematuria was related to urolithiasis. The treatment with rivaroxaban was temporary discontinued for urological treatment; the treatment was further resumed (during re-hospitalization) in a dose of 15 mg/day. There was no detected recurrence of hematuria; cardioversion was successfully performed. In AF Group, two hemorrhagic events took place. Thus, rivaroxaban is similarly effective and safe for anti-thrombotic support of cardioversion in both patients with Type I atrial flutter and atrial fibrillation.