

УДК 616.12-008.318-085

Применение ривароксабана при восстановлении синусового ритма у больных с трепетанием предсердий

Ю.В. Зинченко, М.Р. Икоркин

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** трепетание предсердий, кардиоверсия, антикоагулянтная терапия, ривароксабан

В настоящее время в клинической практике проблема восстановления синусового ритма у больных с фибрилляцией (ФП) и трепетанием (ТП) предсердий остается наиболее актуальной и преимущественной в выборе тактики лечения. При пароксизмах аритмии с целью восстановления синусового ритма применяют электрическую кардиоверсию (ЭКВ) и антиаритмические препараты, а при ТП еще используют чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЧПЭКС) [5, 7, 8]. Известно, что кардиоверсия у больных с ФП может осложниться развитием тромбозмболических осложнений (ТЭО), поэтому при восстановлении синусового ритма показано проведение антикоагулянтной терапии (АКТ). Без обеспечения надлежащей антикоагуляции частота развития ишемического инсульта составляет 5–7 % [18, 19]. В то же время, у пациентов с типичным ТП необходимость назначения антикоагулянтов до и после кардиоверсии не доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Риск возникновения ТЭО у таких больных изучен недостаточно, так как в большинстве клинических исследований оценивали роль АКТ в профилактике ТЭО у больных с ФП [3].

Выявлять пациентов с высоким риском ТЭО помогает чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) [6, 11]. Маркерами повышенного риска тромбообразования являются наличие феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСК) или тромб в полости и ушке левого предсердия (УЛП) [4]. Установлена также зависи-

мость между наличием ФСК и продолжительностью аритмии. Снижение скорости изгнания крови из УЛП напрямую коррелирует с повышением риска возникновения ТЭО [13].

В соответствии с действующими руководствами Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов рекомендуется проводить эффективную АКТ длительностью не менее 3 нед (или в течение меньшего срока, если при ЧПЭхоКГ не выявлено тромбов в левом предсердии (ЛП) или УЛП) перед кардиоверсией и на протяжении 4 нед после процедуры [8, 15]. Один из ощутимых недостатков использования антагонистов витамина К (АВК) – необходимость длительного индивидуального подбора дозы препарата и постоянный дальнейший контроль уровня международного нормализованного отношения, который должен находиться в пределах целевых значений. Лабильный уровень международного нормализованного отношения часто приводит к пролонгированию сроков проведения кардиоверсии и часто требует дополнительного внимания к поддержанию стабильной эффективной антикоагуляции после успешного восстановления синусового ритма. В клинической практике из-за трудностей применения АВК часто не используют у больных с ФП, имеющих показания к длительной АКТ. Более того, многие пациенты, принимающие варфарин, не достигают адекватного уровня антикоагуляции. Поэтому клиницисты крайне заинтересованы в антикоагулянтах,

способных эффективно и безопасно заменить АВК.

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании RE-LY, результаты которого представлены на научной сессии Американской коллегии кардиологов в 2009 г., сравнивали эффективность и безопасность варфарина и нового перорального антикоагулянта дабигатрана (прямой ингибитор тромбина) в профилактике инсульта у пациентов с ФП [10, 12]. Дабигатран в дозе 110 и 150 мг 2 раза в сутки был не менее эффективен, чем варфарин, и обеспечивал снижение общего риска инсульта и системных эмболий (первичная конечная точка в исследовании) на 35 % по сравнению с варфарином. Обе дозы препарата характеризовались статистически значимо меньшей общей частотой кровотечений, а также внутричерепных и угрожающих жизни кровотечений по сравнению с АВК. Следует отметить, что при проведении субанализа исследования RE-LY при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином риск развития инсульта снизился независимо от оценки риска CHA₂DS₂-VASc. На основании результатов этого исследования препарат был одобрен во многих странах мира как достойная и эффективная альтернатива АВК у больных с неклапанной ФП.

В 2014 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Барселоне доложены результаты первого проспективного сравнительного рандомизированного исследования X-VerT, в котором сравнивали новый оральный антикоагулянт ривароксабан (высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха) с варфарином и другими АВК для профилактики ТЭО после кардиоверсии у пациентов с ФП [9]. Исследование показало, что антикоагулянт, принимаемый один раз в день и не требующий лабораторного контроля свертывающей системы крови, является эффективной альтернативой АВК. Главной особенностью и существенным преимуществом этого исследования перед ранее проведенными было значительное сокращение сроков проведения кардиоверсии, основанное на результатах ЧПЭхоКГ. Кроме того, ривароксабан обладает достаточно высокой биодоступностью при пероральном приеме. Абсолютная биодоступность составляет 80–100 %. Препарат быстро всасывается; C_{max} достигается через 2–4 ч после приема.

Проведенные за последние 20 лет эпидемиологические и нерандомизированные исследования позволяют сделать вывод, что типичное ТП связано с умеренным риском развития ТЭО, который превышает таковой в сравнительной популяции пациентов с синусовым ритмом, но при этом он ниже, чем у больных с ФП [3, 16].

Цель исследования – разработать алгоритм применения антикоагулянтной терапии с использованием нового перорального антикоагулянта ривароксабана для восстановления синусового ритма у больных с трепетанием предсердий I типа неклапанного генеза по клиническим данным, показателям трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии.

Материал и методы

Обследованы 88 пациентов с ТП I типа неклапанного генеза: 74 (84,1 %) мужчины и 14 (15,9 %) женщин в возрасте 40–77 лет (в среднем (58,9±0,8) года), госпитализированных с целью восстановления синусового ритма. Аритмия возникла у 58 (65,9 %) больных на фоне ишемической болезни сердца (в том числе постинфарктного кардиосклероза – у 3 (3,4 %), стабильной стенокардии – у 8 (9,1 %)) и у 30 (34,1 %) пациентов – на фоне миокардиофиброза). Сопутствующую артериальную гипертензию наблюдали у 44 (50 %) больных, в том числе с острыми нарушениями мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе – у 2 (2,3 %). Кардиохирургические вмешательства перенесли 5 (5,7 %) больных (аортокоронарное шунтирование – 2, аортокоронарное шунтирование с аневризмэктомией левого желудочка (ЛЖ) – 1, стентирование венечных артерий – 2). Сердечную недостаточность (СН) I функционального класса (ФК) по NYHA диагностировали у 17 (19,3 %) пациентов, II ФК – у 62 (70,5 %) и III ФК – у 9 (10,2 %).

Сопутствующая патология: сахарный диабет – у 6 (6,8 %) больных, различные заболевания щитовидной железы без нарушения ее функции – у 8 (9,1 %) и хронические заболевания легких – у 13 (14,8 %).

У 39 (44,3 %) пациентов пароксизм аритмии зарегистрирован впервые. При проведении обследования на фоне синусового ритма выявлены нарушения проводящей системы сердца:

синдром слабости синусового узла – у 1 (1,1 %), дисфункция синусового узла – у 7 (8 %), нарушения атриовентрикулярного проведения органического генеза – у 2 (2,3 %) и функционального – у 4 (4,5 %) пациентов. Анамнез аритмии составлял от 7 сут до 16 лет (в среднем 2,9 года), а продолжительность существующего эпизода – от 3 сут до 5 лет (в среднем $143,8 \pm 25,4$ сут).

В исследование не включали больных с ревматизмом, врожденными и приобретенными клапанными пороками, острым миокардитом, острым коронарным синдромом, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, СН выше III ФК по NYHA.

Перед восстановлением ритма всем больным проводили лечение основного заболевания, коррекцию артериального давления, компенсацию СН. У всех обследованных попытки медикаментозной кардиоверсии оказались неэффективными.

Перед принятием решения о целесообразности дальнейшего восстановления синусового ритма и сроках проведения кардиоверсии оценивали:

1) тяжесть основного и сопутствующих заболеваний, особенности клинического течения аритмии (частота предыдущих пароксизмов, переносимость приступа);

2) целесообразность восстановления синусового ритма, то есть изучали перспективы его сохранения, по клиническим данным и результатам инструментального обследования;

3) тактику проведения антиаритмической терапии (ААТ) до кардиоверсии и после восстановления синусового ритма;

4) предполагаемый риск по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, преимущества используемого антикоагулянта и сроки проведения АКТ. У больных с низким риском тромбоэмболических осложнений и редкими пароксизмами ТП, которые не нуждались в проведении профилактической ААТ, длительную АКТ не назначали.

Перед плановой кардиоверсией всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию по общепринятому протоколу на ультразвуковой системе HDI 5000 (Philips) для оценки структурно-функционального состояния миокарда и исключения клапанных пороков сердца [13].

При проведении ЧПЭхоКГ оценивали структурно-функциональные показатели миокарда УЛП, наличие предикторов тромбообразования в УЛП (ФСК 3–4+, снижение средней пиковой скорости изгнания крови из УЛП менее 25 см/с) и тромбов в УЛП, определяли кровоток в легочных венах (максимальная скорость волн S, D, A, индекс S/D) [4].

В качестве антикоагулянта в период подготовки к кардиоверсии и после ее проведения использовали ривароксабан в дозе 20 мг вечером, который назначали в течение первых суток после выявления ТП.

ЧПЭКС осуществляли с помощью временно-электрокардиостимулятора Cordelectro-05 (Литва) диагностическими электродами «ПЭДМ-6» и «ПЭДМ-9» (Украина) по ранее описанной методике [1]. Регистрацию ЭКГ проводили на электрокардиографе Mingograf-82 (Siemens-Elema, Швеция).

При первой процедуре не удалось восстановить синусовый ритм у 16 (18,2 %) пациентов. Из них у 3 (3,4 %) лиц ФП в течение суток трансформировалась в ТП и ритм восстановлен повторной ЧПЭКС, и у 3 (3,4 %) больных – с помощью ЭКВ. У 9 (10,2 %) пациентов синусовый ритм восстановить не удалось, и всем сохранена постоянная форма ФП/ТП, в связи с неэффективностью ААТ, тяжестью основного заболевания, наличием значимой сопутствующей патологии или СН.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2003 и Statistica for Windows 8.0 (Statsoft, США). Для количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую и ошибку средней арифметической. Для сравнения качественных характеристик использовали критерий Фишера. Для бинарных переменных или для шкалы наименований проводили расчет среднего процента и его ошибки. Для всех выборок оценивали соответствие эмпирических распределений нормальному закону (распределение Гауса) по критериям Колмогорова–Смирнова и χ^2 Пирсона. Различия между выборками, которые разделены по нормальному закону, оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. Взаимосвязь между количественными переменными устанавливали с помощью парного коэффициента корреляции Пирсона. Отличия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного исследования тромб в УЛП выявлен у одного (1,1 %) пациента, а ФСК 3–4+ – у 7 (8 %). Средняя скорость изгнания крови из УЛП у обследованных больных составляла 10,1–98,3 см/с (в среднем $(47,7 \pm 2,4)$ см/с), наиболее часто (у 42 %) ее выявляли в пределах 31–50 см/с, у 20,5 % – 10–30 см/с и у 37,5 % пациентов – выше 50 см/с. Согласно имеющимся данным, у лиц с ФП этот показатель составляет в среднем 20–30 см/с, а у здоровых с синусовым ритмом – более 50 см/с [13].

Поэтому в зависимости от степени ФСК в УЛП все больные были разделены на две группы: в 1-й ($n=81$) группе ФСК составлял 0–2+, во 2-й ($n=7$) – 3–4+. По возрасту, соотношению полов, индексу массы тела, длительности анамнеза аритмии и существующего эпизода ТП, основному и сопутствующим заболеваниям, частоте выявления впервые возникших эпизодов аритмии и дисфункций проводящей системы сердца, тяжести СН группы были сопоставимы. У 3 (42,9 %) больных 2-й группы выявляли сопутствующую ФП, в то же время у 71 (87,7 %) пациента 1-й преобладало изолированное ТП ($P=0,03$). Средняя продолжительность эпизода ТП в 1-й группе составляла $(135,7 \pm 26,7)$ сут, во 2-й – $(237,1 \pm 75,2)$ сут.

По данным эхокардиографии, у больных 2-й группы линейные и объемные показатели обоих предсердий и ЛЖ были достоверно хуже, выше индекс массы миокарда ЛЖ, но статистически значимых различий между группами по функциональным показателям предсердий и ЛЖ не выявлено (табл. 1). По данным литературы, длительное существование аритмии приводит к диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, а затем и к систолической с последующим формированием аритмогенной кардиомиопатии [8, 11, 15].

Несмотря на продолжительный эпизод аритмии, у пациентов 2-й группы не обнаружено значимых нарушений систолической функции ЛЖ, что связано с преобладанием у этих больных изолированного ТП (57,1 %) и впервые выявленных пароксизмов (57,1 %). Структурные изменения при изолированном ТП отличаются от таковых при ФП [14, 17].

При проведении ЧПЭхоКГ у пациентов 2-й группы скоростные показатели изгнания и наполнения кровью УЛП, максимальная скорость волны S пульмонального кровотока, ФВ

УЛП были статистически значимо ниже, и у одного пациента выявлен тромб в УЛП (табл. 2). Следовательно, наличие маркеров тромбообразования напрямую зависело от структурных и гемодинамических показателей миокарда УЛП, максимальной скорости волны S пульмонального кровотока, что соответствует данным проведенных ранее исследований [4].

При проведении ЧПЭКС у пациентов 2-й группы отмечали статистически значимое снижение эффективности метода, чаще наблюдали отсроченное восстановление синусового ритма в течение суток после проведения процедуры и, учитывая неэффективность ААТ, сохраняли постоянную форму ФП/ТП (табл. 3). Таким образом, у больных с более низкими скоростными показателями гемодинамики УЛП статистически значимо чаще не удавалось восстановить и сохранить синусовый ритм. Также у больных этой группы отмечается более продолжительный кардиоцикл ТП – $(270,8 \pm 14)$ мс, по сравнению с пациентами 1-й группы – $(246,6 \pm 2,6)$ мс ($P=0,02$), что обусловлено увеличением длины волны круга re-entry за счет замедления скорости проведения импульса в предсердиях на фоне их гипертрофии. Следует отметить, что в обеих группах регистрировали тахисистолическую форму ТП.

Проведен корреляционный анализ между показателем средней скорости изгнания крови из УЛП и данными трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии. Выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с ФВ ЛП ($r=0,26$; $P=0,03$), максимальными скоростями изгнания и наполнения кровью УЛП ($r=0,96$; $P<0,0001$ и $r=0,74$; $P<0,0001$), максимальной скоростью волны S пульмонального кровотока ($r=0,53$; $P<0,0001$) и отрицательные – с индексом КДР ПЖ ($r=-0,23$; $P=0,04$), степенью ФСК ($r=-0,42$; $P<0,0001$).

В настоящее время приняты Рекомендации Европейского общества кардиологов / Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов / Общества ритма сердца по проведению АКТ у больных с ФП до и после кардиоверсии [8, 15].

Класс I. У больных с ФП длительностью ≥ 48 ч рекомендуется проводить АКТ в течение по крайней мере 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии независимо от индекса CHA_2DS_2-VASc и метода восстановления синусового ритма (ЭКВ или ААТ) (уровень доказательств В). АКТ у боль-

Таблиця 1

Даные трансторакальной эхокардиографии у больных с трепетанием предсердий в зависимости от степени ФСК в ушке левого предсердия

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		P
	ФСК 0–2+	ФСК 3–4+	
Размер ЛП, мм	43,3±0,4	51,1±1,6	<0,0001
Индекс размера ЛП	21,1±0,3	24,1±0,8	0,001
S ЛП (диастола), см ²	20,9±0,4	26,1±2,1	0,0008
Индекс S ЛП (диастола)	10,2±0,2	12,4±1,1	0,01
S ЛП (систола), см ²	26,4±0,5	32,7±2,9	0,0009
Индекс S ЛП (систола)	12,8±0,3	15,5±1,6	0,008
Объем ЛП (диастола), мл	63,7±2,2	91,6±8,8	0,0004
Индекс объема ЛП (диастола)	31,2±1,2	43,3±4,2	0,004
Объем ЛП (систола), мл	89,2±2,6	116,8±8	0,003
Индекс объема ЛП (систола)	43,8±1,4	55,1±4	0,02
ФВ ЛП по Симпсону, %	28±1,2	22,1±3,6	НД
КСР ЛЖ, мм	39,3±0,6	46,1±3,3	0,003
Индекс КСР ЛЖ	19,2±0,4	21,8±1,6	0,04
КДР ЛЖ, мм	54,5±0,6	60,8±2,7	0,004
Индекс КДР ЛЖ	26,5±0,3	28,7±1,3	НД
КСО ЛЖ, мл	63,9±2,3	92,5±14,2	0,001
Индекс КСО ЛЖ	31,2±1,2	43,8±7	0,006
КДО ЛЖ, мл	133,7±3,7	169,5±20,7	0,02
Индекс КДО ЛЖ	64,9±1,9	79,8±9,6	0,03
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	52±0,9	45,8±5	НД
КДР ПЖ, мм	30,2±0,5	34,5±1,4	0,008
Индекс КДР ПЖ	14,7±0,3	16,3±0,8	НД
S ПП (диастола), см ²	21,3±0,9	26,1±2,5	НД
Индекс S ПП (диастола)	10,4±0,5	12,4±1,3	НД
S ПП (систола), см ²	25±0,5	32,3±3,5	0,0006
Индекс S ПП (систола)	12,2±0,3	15,4±1,9	0,004
Объем ПП (диастола), мл	63,1±2,4	98,5±18,9	0,0004
Индекс объема ПП (диастола)	31±1,3	47,1±9,8	0,002
Объем ПП (систола), мл	84,6±2,8	119,2±19,7	0,002
Индекс объема ПП (систола)	41,5±1,5	56,9±10,3	0,009
ФВ ПП по Симпсону, %	24,6±1,3	18,1±3,5	НД
Масса миокарда ЛЖ, г	231,8±7,4	321,7±21,2	0,0003
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	110,7±3,5	151,1±8,8	0,0007

Примечание. ФВ – фракция выброса; КСР – конечносистолический размер; КДР – конечнодиастолический размер; КСО – конечносистолический объем; КДО – конечнодиастолический объем; ПП – правое предсердие; НД – не достоверно.

ных с ТП должна проводиться так же, как и при ФП (уровень доказательств С). Необходимость продолжения АКТ после купирования приступа ФП любой длительности должна регулярно пересматриваться для переоценки риска возникновения инсульта или кровотечений (уровень доказательств С).

Класс IIa. У больных с ФП длительностью ≥ 48 ч, которым не проводилась АКТ в течение предыдущих 3 нед, целесообразно выполнить ЧПЭхоКГ для исключения тромба в полости и УЛП; при отсутствии тромба может быть приме-

нена кардиоверсия на фоне АКТ (уровень доказательств В). Возможно проведение АКТ дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном в течение по крайней мере 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии (уровень доказательств С).

Исследование SPAF III показало, что у пациентов с ФП, которые имели максимальную среднюю скорость изгнания крови из УЛП менее 20 см/с, риск ишемического инсульта был почти в 3 раза выше, чем у пациентов с более высокой скоростью, также у них статистически значимо чаще выявляли тромб в УЛП (17 по сравнению с

Таблиця 2

Данные чреспищеводной эхокардиографии у больных с трепетанием предсердий в зависимости от степени ФСК в ушке левого предсердия

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		P
	ФСК 0–2+	ФСК 3–4+	
Максимальная скорость изгнания крови из УЛП, см/с	69,5±3,4	32,8±4,9	0,0007
Средняя скорость изгнания крови из УЛП, см/с	49,8±2,5	23,8±3,4	0,003
Максимальная скорость наполнения кровью УЛП, см/с	71,2±2,6	37,9±7,4	<0,0001
S УЛП в систолу, см ²	5,5±0,1	5,7±0,6	НД
S УЛП в диастолу, см ²	3,7±0,1	4,6±0,6	НД
ФВ УЛП по Симпсону, %	32,8±1,3	17,8±4,3	0,003
Максимальная скорость волны S ПК, см/с	39,7±2,3	20,4±2,9	0,007
Максимальная скорость волны D ПК, см/с	58,3±2,4	60,4±6,4	НД
Максимальная скорость волны А ПК, см/с	32,8±1,7	37,7±5,6	НД
Продолжительность реверсивной волны А ПК, мс	99,2±3,1	121,7±13,7	0,03
S/D ПК	0,70±0,04	0,7±0,3	НД

Примечание. ПК – пульмональный кровоток.

5 %) [8]. В другом исследовании показано, что максимальная средняя скорость изгнания крови из УЛП более 40 см/с положительно коррелирует с вероятностью длительного сохранения синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП неклапанного генеза [4].

В проведенном нами ранее исследовании выявлено, что в группе больных с ТП неклапанного генеза и средней скоростью изгнания крови из УЛП менее 40 см/с регистрировали статистически значимо большую продолжительность существующего эпизода аритмии, чаще выявляли сопутствующие артериальную гипертензию и ФП, кардиоверсия была менее эффективной, чаще возникали рецидивы аритмии и устанавливалась постоянная форма ФП. В то же время, у пациентов со средней скоростью изгнания крови из УЛП более 40 см/с не выявлено ФСК 2–4+, а при проведении ЧПЭКС достоверно чаще отмечали прямую конверсию в синусовый ритм без периодов ФП, поэтому у данной категории больных возможно сокращение сроков проведения АКТ [2].

Исследование X-VERT дает методически обоснованную информацию по практическому преимуществу использования ривароксабана в сокращении сроков подготовки к процедуре восстановления синусового ритма по сравнению с АВК. Сроки проведения кардиоверсии в группе больных, получающих ривароксабан, были значительно короче (медиана 22 сут), чем у пациентов с АВК (30 сут: P<0,001), что было обусловлено быстрым достижением адекватной антикоагуляции. Исследование спланировано

Таблиця 3

Эффективность восстановления синусового ритма у больных с трепетанием предсердий в зависимости от степени ФСК в ушке левого предсердия

Показатель	Количество пациентов		P
	ФСК 0–2+	ФСК 3–4+	
Восстановление ритма ЧПЭКС	72 (88,9 %)	4 (57,1 %)	0,02
Отсроченное восстановление ритма в течение суток после ЧПЭКС	6 (7,4 %)	3 (42,9 %)	0,003
Восстановление ритма ЭКВ	3 (3,7 %)	0 (0 %)	НД
Сохранена постоянная форма ФП/ТП	6 (7,4 %)	3 (42,9 %)	0,003

для подтверждения ранее полученных в ROCKET AF данных, согласно которым ривароксабан имел существенные преимущества по сравнению с варфарином.

Проблема профилактики ТЭО при ТП представляет собой предмет обсуждений и дискуссий. Роль АКТ в профилактике инсультов хорошо изучена у больных с ФП, эти данные основаны на результатах доказательной медицины (большие рандомизированные исследования и метаанализ). Проспективные рандомизированные исследования, посвященные применению АКТ в лечении ТП, не проводились, а существующие были недостаточными по объему и отличались по дизайну. Значительная их часть проведена у больных с факторами риска тромбообразования или у тех, кто имел в анамнезе ТЭО. В некоторые исследования включали больных с разными

предсердными аритмиями: ТП, ФП, предсердные тахикардии. Режимы АКТ также отличались, а период наблюдения был непродолжительным. Получение реальных данных о ТЭО при ТП осложняет и то, что у части пациентов может появляться ФП, которую ранее не диагностировали [3, 14].

ТП относится к пароксизмальным формам наджелудочковых тахикардий, при которых вопросы проведения АКТ не обсуждаются. Учитывая возможное сочетание ТП и ФП, отсутствие различий в определении типа ТП в реальной клинической практике, а также отсутствие доказательной базы по проведению АКТ в подобных случаях, принято решение об аналогичной антикоагуляции при обоих нарушениях ритма. В то же время, обе аритмии отличаются не только по механизму и локализации источника аритмии, но и по тактике восстановления синусового ритма, а также срокам проведения профилактической ААТ. Очевидно, что в основе ТП I типа лежит механизм *macro-re-entry*, а ТП II типа – *micro-re-entry*. Поэтому и патогенетическое лечение при этих вариантах аритмии должно быть различным, в том числе и тактика проведения АКТ.

Отличия в риске тромбообразования при ФП и ТП можно объяснить триадой Вирхова. Все составляющие триады Вирхова наблюдаются при ФП. При ТП в отличие от ФП, кровотоков внутри камер сердца однородный в результате относи-

тельно сохраненной сократительной способности УЛП, поэтому у пациентов с изолированным ТП значительно реже выявляется ФСК. На сегодняшний день не выявлено маркеров тромбообразования со стороны системы гемостаза при ТП. Сохранение регулярного ритма с продолжительным циклом тахикардии и высокой скоростью изгнания крови из камер сердца, по сравнению с ФП, предотвращает их развитие [16, 17].

Учитывая результаты настоящего исследования, нами предложен протокол назначения АКТ при восстановлении синусового ритма у больных с ТП, основанного на трех основных этапах (*рисунок*).

Этап 1. При выявлении ТП неклапанного генеза и принятии решения о целесообразности восстановления синусового ритма ривароксабан назначают как можно раньше в течение первых суток.

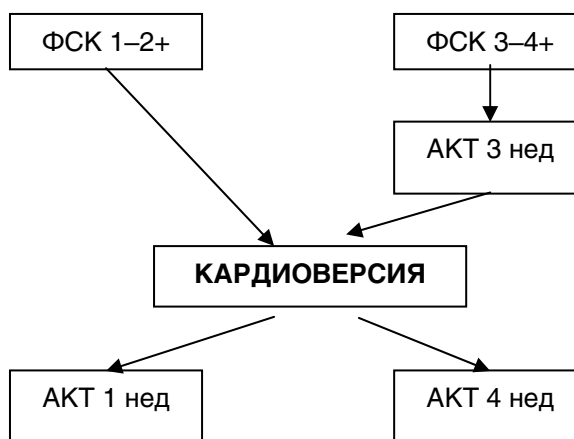
Этап 2. В течение 1–2 сут проводят эхокардиографию и ЧПЭхоКГ. При выявлении тромбов или ФСК 3–4+ в УЛП пациент продолжает принимать антикоагулянт в течение 3 нед, после чего принимается решение о дальнейшей тактике восстановления синусового ритма. При наличии ФСК 1–2+ и отсутствии других признаков тромбообразования кардиоверсию выполняют сразу или в течение первых нескольких суток после проведенного исследования.

Этап 3. После восстановления синусового ритма больным с выявленным ФСК 3–4+ в УЛП

Этап 1. Выявление ТП на ЭКГ



Этап 2. Проведение ЭхоКГ и ЧПЭхоКГ



Этап 3. АКТ после кардиоверсии

Рисунок. Алгоритм проведения АКТ при восстановлении синусового ритма у больных с ТП I типа неклапанного генеза.

проводят АКТ в течение 3–4 нед в соответствии с существующими рекомендациями. В то же время, больные с ФСК 1–2+ продолжают получать ривароксабан в течение 1 нед, в связи с возможным ранним рецидивированием ТП или выявлением сопутствующей ФП. Ранние рецидивы ТП (до 5 сут) возникают у около 10 % пациентов с длительными эпизодами аритмии независимо от фоновой ААТ, получаемой в перипроцедурный период [1]. Сопутствующую ФП не всегда можно выявить по анамнезу пациента или данным медицинской документации, и в случае ее регистрации тактика проведения АКТ принимается в индивидуальном порядке с учетом существующих рекомендаций.

При разделении больных на группы и индивидуализации подходов к проведению плановой АКТ мы руководствовались:

1) низкой частотой выявления тромбов и признаков тромбообразования у обследованных больных;

2) эффективностью новых пероральных антикоагулянтов в снижении риска развития инсульта по сравнению с варфарином, независимо от оценки риска по CHA_2DS_2-VASc ;

3) информативностью метода ЧПЭхоКГ, который в настоящее время позволяет существенно оптимизировать сроки проведения АКТ, оценить риски, связанные непосредственно с проведением плановой кардиоверсии, а также прогнозировать эффективность сохранения синусового ритма. Результаты трансторакальной эхокардиографии не всегда имеют большое значение при принятии решения о целесообразности восстановления синусового ритма у больных с ТП I типа;

4) высокой эффективностью метода ЧПЭКС, который при восстановлении синусового ритма у больных с ТП I типа не имеет недостатков медикаментозной (угнетение инотропной функции миокарда и пролонгирование сроков ее восстановления, проаритмогенные и побочные эффекты) и электрической кардиоверсии (механическое повреждение миокарда и форменных элементов крови и т. д.). Процедуру можно повторять неоднократно, без каких-либо рисков для пациента;

5) недостатками существующей шкалы оценки риска CHA_2DS_2-VASc , которая имеет большое значение для определения тактики проведения профилактической АКТ у больных с ФП. Очевидно, что у пациентов с редкими эпи-

зодами аритмии и умеренным риском тромбообразования как при ФП, так и при ТП вряд ли целесообразно проведение длительной АКТ. Согласно рекомендациям сроки проведения длительной АКТ после успешного восстановления синусового ритма необходимо пересматривать в зависимости от клинической целесообразности, поскольку возможные риски осложнений превышают их ожидаемую пользу.

Следует отметить, что существующие руководства, основанные на результатах проведенных исследований, носят рекомендательный характер. Выбор тактики ведения пациента зависит и от собственного опыта врача. Задача исследователей – используя базу доказательной медицины, совершенствовать методики и алгоритмы ведения больных с аритмиями. Крупномасштабных исследований по определению тактики лечения больных с ТП I типа неклапанного генеза в настоящее время нет. Это относится как к профилактической ААТ, так и к АКТ у этой категории пациентов. В настоящее время показана нецелесообразность проведения длительной профилактической ААТ у больных с ФП. Решения о сроках проведения профилактической АКТ необходимо принимать с учетом комплекса клинических и инструментальных данных, в том числе используя шкалу оценки риска CHA_2DS_2-VASc . Можно согласиться с проведением длительной АКТ у больных с постоянной формой ФП, или частыми пароксизмами (в том числе бессимптомными). В то же время при пароксизмах ФП с частотой 1–2 раза в год не достаточно обоснованным будет проведение длительной или постоянной АКТ.

Предложенный протокол использования ривароксабана при проведении кардиоверсии у больных с ТП I типа неклапанного генеза мы применяем в течение многих лет, вскоре после появления препарата на фармацевтическом рынке Украины.

Использование ЧПЭхоКГ у больных с ТП может значительно оптимизировать протокол (алгоритм) проведения плановой кардиоверсии, а также позволит обосновать продолжительность назначения АКТ. Следует отметить, что у больных с высокими скоростными показателями гемодинамики УЛП без факторов риска возникновения ТЭО возможно не только сокращение сроков проведения АКТ, но и полная ее отмена, в связи с отсутствием условий для тромбообразования в полостях и УЛП. Несомненно, исследо-

вания в этом направлении должны быть продолжены, так как это сокращает не только сроки проведения АКТ, но и экономические затраты на лечение. Кроме того, полученные результаты могут быть использованы для дифференцированного применения антикоагулянтов при проведении катетерных абляций ТП.

Выводы

1. У больных с трепетанием предсердий I типа неклапанного генеза продолжительностью от 3 сут до 5 лет (в среднем $143,8 \pm 25,4$ сут) частота выявления феномена спонтанного контрастирования 3–4+ в ушке левого предсердия составила 8 %, тромбов – 1,1 %, а средняя скорость изгнания крови из ушка левого предсердия – в среднем $(47,7 \pm 2,4)$ см/с.

2. В группе больных с феноменом спонтанного контрастирования 3–4+ скоростные показатели изгнания и наполнения кровью ушка левого предсердия, максимальная скорость волны S пульмонального кровотока были статистически значимо ниже; чаще регистрировали увеличение всех полостей сердца; отмечали увеличение продолжительности цикла тахикардии и реверсивной волны А пульмонального кровотока; выявляли сопутствующую фибрилляцию предсердий.

3. Предложен оригинальный алгоритм применения ривароксобана при восстановлении синусового ритма у больных с трепетанием предсердий I типа неклапанного генеза, позволяющий существенно сократить не только сроки проведения антикоагулянтной терапии, но и материальные затраты на лечение.

Литература

1. Зинченко Ю.В., Степаненко А.П., Вализаде Чари Джафар. Влияние фоновой антиаритмической терапии на эффективность электрокардиостимуляции при изолированном трепетании предсердий длительностью более 7 сут // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 3. – С. 65–71.
2. Зинченко Ю.В., Икоркин М.Р., Поташев С.В. Оценка результатов чреспищеводной эхокардиографии у больных с трепетанием предсердий // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 50–55.
3. Карпенко Ю.І. Антикоагулянтна терапія у хворих з тріпотінням передсердь // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 112–118.
4. Antonielli E., Pizzuti A., Pálincás A. et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, N 9. – P. 1443–1449.
5. Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: 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 (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 15. – P. 1871–1909.
6. Bollmann A., Binias K.H., Grothues F. et al. Left atrial appendage function and pulmonary venous flow in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and their relation to spontaneous echo contrast // Echocardiography. – 2002. – Vol. 19, N 1. – P. 37–43.
7. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
8. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
9. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2014: doi: 10.1093/eurheartj/ehu367.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // New Engl. J. Med. – 2009; 361. Published online 30 Aug 2009.
11. Douglas P.S., Khandheria B., Stainback R.F. et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2007. – Vol. 20, N 7. – P. 787–805.
12. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157. – P. 805–810.
13. Feigenbaum H. Echocardiography. – 5th ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. – 695 p.
14. Iwasaki Y.K., Nishida K., Kato T., Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 2264–2274.
15. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society: Executive summary // JACC. – 2014. – DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
16. Leloir P., Humphries K.H., Krahn A. et al. Prognostic differences between atrial fibrillation and atrial flutter // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, N 5. – P. 647–649.
17. Waldo A.L. Inter-relationships between atrial flutter and atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26, N 7, pt. 2. – P. 1583–1596.
18. Wann S., Curtis A.B., January C.T. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 104–123.
19. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1144–1150.

Застосування ривароксабану при відновленні синусового ритму у хворих з тріпотінням передсердь

Ю.В. Зінченко, М.Р. Ікоркін

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета роботи – розробити алгоритм застосування антикоагулянтної терапії (АКТ) з використанням нового перорального антикоагулянта ривароксабану при відновленні синусового ритму у хворих з тріпотінням передсердь (ТП) I типу неклапанного генезу за клінічними даними, показниками трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕХОКГ).

Матеріал і методи. Обстежено 88 пацієнтів віком у середньому (58,9±0,8) року. ТП виникало у 65,9 % хворих на тлі ішемічної хвороби серця і у 34,1 % пацієнтів – міокардіофіброзу. Всім хворим проводили ЧСЕХОКГ. Кардіоверсію здійснювали за допомогою черезстравохідної електрокардіостимуляції. При АКТ використовували ривароксабан у дозі 20 мг/доб, який призначали протягом першої доби після виявлення аритмії.

Результати. Частота виявлення феномена спонтанного контрастування (ФСК) 3–4+ у вушку лівого передсердя (ВЛП) становила 8 %, тромбів – 1,1 %, а середня швидкість вигнання крові з ВЛП – у середньому (47,7±2,4) см/с. Хворих розділили на дві групи: у 1-й (n=81) – ФСК становив 0–2+, у 2-й (n=7) – 3–4+. Групи були порівнянними за віком, тривалістю наявного епізоду ТП, основним і супутніми захворюваннями, тяжкістю серцевої недостатності. У пацієнтів 2-ї групи функціональні показники ВЛП були статистично значуще нижчими; частіше реєстрували збільшення всіх порожнин серця; відзначали збільшення тривалості циклу тахікардії (P=0,02); виявляли супутню фібриляцію передсердь (ФП) (P=0,03).

Висновки. Оригінальний алгоритм застосування ривароксабану дозволяє не тільки істотно оптимізувати протокол проведення планової кардіоверсії, а й матеріальні витрати на лікування. При виявленні аритмії ривароксабан призначають якомога раніше. Проводять ЧСЕХОКГ, і за відсутності ознак тромбоутворення (тромб або ФСК 3–4+) кардіоверсію виконують відразу або протягом перших кількох діб. Після відновлення синусового ритму хворі продовжують отримувати АКТ протягом 1 тиж, у зв'язку з можливим раннім рецидивом ТП або виявленням супутньої ФП. При виявленні ФСК 3–4+ АКТ призначають відповідно до чинних рекомендацій.

Ключові слова: тріпотіння передсердь, кардіоверсія, антикоагулянтна терапія, ривароксабан.

The use of rivaroxaban in restoring sinus rhythm in patients with atrial flutter

Yu.V. Zinchenko, M.R. Ikorkin

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to work out an algorithm of anticoagulant therapy (ACT) with rivaroxaban in restoring sinus rhythm in patients with non-valvular atrial flutter (AFI) type I (TA), based on clinical data and parameters of transthoracic and transesophageal echocardiography (TEE).

Material and methods. We enrolled 88 patients with AFI; average age 58.9±0.8 years. TP occurred in 65.9 % of patients on the basis of coronary heart disease and 34.1 % of patients – myocardial fibrosis. All patients underwent TEE. Cardioversion was performed by means of transesophageal pacing. ACT with rivaroxaban 20 mg per day was administered during the first day after the arrhythmia detection.

Results. The frequency of the phenomenon of spontaneous echo contrast (SEC) 3–4+ in the left atrial appendage (LAA) was 8 %, thrombi – 1.1 %, and the average LAA ejection velocity 47.7±2.4 cm/sec. All patients were subdivided into two groups: the 1st (n=81) – SEC 0–2+; the 2nd (n=7) – SEC 3–4+. Both groups were comparable by age, duration of the current episode of AFI, the primary and secondary co-morbidities, and severity of heart failure. In the 2nd group LAA functional parameters were significantly lower compared to the 1st group. Additionally, the enlargement of all heart cavities and concomitant atrial fibrillation (AF) were more frequent in the 2nd group (P=0.03). The cycle duration was longer in the 2nd group comparing with the 1st.

Conclusions. The original algorithm allows the use of rivaroxaban in order to optimize the protocol of the elective cardioversion and to reduce cost of the treatment. In case of arrhythmia identification rivaroxaban is administered as early as possible. TEE is performed, and in case of absence of the signs of thrombus formation (presence of thrombus or SEC 3–4+) the cardioversion is performed immediately or within the first few days. After restoration of the sinus rhythm, patients continue to receive ACT for 1 week, taking into consideration the possible early AFI recurrence or concomitant AF. In case of SEC 3–4+ ACT is prescribed according to the existing guidelines.

Key words: atrial flutter, cardioversion, anticoagulant treatment, rivaroxaban.