

Антитромботична терапія при плановій кардіоверсії у хворих з тріпотінням передсердь

Antithrombotic therapy in patients with atrial flutter before planned cardioversion

Людмила О. М'якінькова, Юрій В. Тесленко, Ганна Л. Пустовоїт, Тетяна І. Ярмола, Ірина В. Циганенко
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", ПОЛТАВА, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ

Вступ: фібриляція/тріпотіння передсердь (ФП, ТП) - порушення ритму серця, на фоні яких зростає ризик життєнебезпечних ускладнень – кардіоемболічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії. Рекомендації щодо ведення хворих з ФП-ТП, з тривалістю пароксизму понад 48 годин, вимагають антикоагулянтної терапії. З метою периманіпуляційної підготовки пацієнтів з ТП до відновлення синусового ритму (СР) методом черезстравохідної електрокардіостимуляції (ЧСЕКС) використовують пероральні антикоагулянти - антагоністи вітаміну К (варфарин), нові оральні антикоагулянти (ривароксабан).

Ціль дослідження: порівняти ефективність та безпечність варфарину та ривароксабану у хворих з ТП перед проведенням планової кардіоверсії методом ЧСЕКС. Матеріали та методи: 42 хворим на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією та пароксизмом ТП неклапанної етіології тривалістю >48 год, розділеним на 2 групи, призначали варфарин (КГ), в еквівалентних для досягнення цільового МНВ дозах, або ривароксабан (ДГ) 20 мг. Проводили загальноклінічне, ехокардіоскопічне (ЕхоКС) обстеження. Тромботичний ризик оцінювали за шкалою CHA2DS2-VASc, геморагічний ризик - за шкалою HAS-BLED, клінічну симптоматику - за шкалою EHRA. Ритм відновлювали ЧСЕКС.

Результати: у пацієнтів ДГ, на відміну від пацієнтів КГ (термін з підбором цільового МНВ складав $30,76 \pm 0,62$ днів), спостерігалось скорочення терміну підготовки (згідно рекомендацій 21 день), у динаміці спостерігалось зменшення вираженості симптомів за EHRA. За результатами ЧСЕКС у хворих ДГ відновлено СР у 15 хворих, у 6 хворих переведено в ФП. У хворих КГ, СР - відновлено у 6 хворих, у 10 хворих - ФП.

Висновок: застосування ривароксабану з метою периманіпуляційної підготовки до планової кардіоверсії шляхом ЧСЕКС призводить до скорочення термінів підготовки, зменшує ризик розвитку проявів серцевої недостатності, сприяє відновленню СР у пацієнтів з ТП.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція-тріпотіння передсердь, тромботичний ризик, антитромботичні препарати.

ABSTRACT

Introduction: atrium flutter and fibrillation are the heart rhythm disorders that increase the risk of life-dangerous complications, e.g. cardioembolic stroke, pulmonary embolism. Recommendations for managing patients with atrial fibrillation – atrial flutter, with paroxysm duration over 48 hours, demand anticoagulant therapy. Oral anticoagulants, which are the antagonists of K vitamin (Varpharin) and the new oral anticoagulants (Rivaroxaban), are used during the per-manipulative procedure of patients with atrial flutter before restoring the sinus rhythm with transesophageal cardiac pacing.

Aim: the present investigation aims to compare efficiency and safety of Varpharin and Rivaaroxaban in treatment patients with atrial flutter before planned cardioversion with transesophageal heart pacing.

Materials and methods: Varpharin (control group) – in doses equivalent for reaching the target MHB – or Rivaroxaban (research group), 20 mg., were prescribed to 42 patients with coronary heart disease, concomitant arterial hypertension, and non-valvular paroxysm of atrial flutter with more than 48-hour duration, divided into two groups. There was held the general clinical, echocardiography examination. Thrombotic Risk Factor Assessment was made according to the CHA2DS2-VASc scale, Hemorrhagic Risk Factor Assessment was performed according to the HAS-BLED scale, and clinical symptoms assessment was made according to the EHRA scale. The heart rhythm was restored with the transesophageal heart pacing.

Results: the per-manipulative procedure of the patients of research group (21 days were suggested according to the guidelines) shortened, unlike the patients of control group (the period of target MHB selection had made $30,76 \pm 0,62$ days), the reduction of the symptoms severity by EHRA was considered in dynamics. According to the results of transesophageal heart pacing, the heart rhythm of 15 research group patients restored, and 6 research group patients had atrial fibrillation. Among the patients of the control group, 6 had their heart rhythm restored, as 10 patients had the atrial fibrillation.

Conclusions: the use of Rivaroxaban during the per-manipulative procedure before planned cardioversion with transesophageal heart pacing causes shortening of the per-manipulative period, reduces the risk of development of symptoms of heart failure, helps to restore the heart rhythm of the patients with atrium flutter.

KEY WORDS: atrial fibrillation – atrial flutter, thrombotic risk, anticoagulant therapy.

ВСТУП

Розповсюдженість фібриляції-тріпотіння передсердь обумовлена як віковими змінами міокарду (кардіосклероз), про що свідчить прямий зв'язок з віком пацієнтів, так і наявністю клінічних факторів ремоделювання серцевого м'язу (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, тощо). Тривале персистування ФП-ТП сприяє електричному, метаболічному та структурному ремоделюванню міокарду та прогресуванню серцевої недостатності. Сучасні стратегії ведення хворих з ФП-ТП включають відновлення синусового ритму (СР), а при неможливості або недоцільності його відновлення, контроль частоти скорочень шлуночків. Провідними факторами, які унеможливають відновлення СР є значна дилатація лівого передсердя, тотальна кардіомегалія з систолічною дисфункцією, клапанна етіологія ФП. Інші клінічні випадки ФП-ТП, в тому числі тривале персистування (тривалість більше 1 року), вимагають розглянути доцільність відновлення СР. Гемодинамічно стабільні хворі з ФП-ТП, тривалістю більше 48 годин підлягають плановій електричній або фармакологічній кардіоверсії на фоні антикоагулянтної підготовки, необхідність якої обумовлена високою тромбогенністю даного порушення ритму серця. Наявність у хворого ФП в 5 разів збільшує ризик розвитку інсульту. Так звані кардіоемболічний інсульт та інші тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) на фоні ФП, після кардіоверсії, пов'язані з дисфункцією лівого передсердя, мають досить важкий перебіг, часто з фатальним результатом. Серед сучасних лікарських засобів антитромботичні довели свою ефективність у зниженні рівню смерті хворих з ФП-ТП. Рекомендації щодо антитромботичної терапії у хворих з ФП-ТП вимагають призначення оральних антикоагулянтів з адекватною гіпокоагуляцією протягом 3 тижнів до та 4 тижнів після кардіоверсії, для пацієнтів високого тромботичного ризику – пожиттєво.

Тривалий час єдиним стандартизованим засобом, який використовували з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень та периманіпуляційної підготовки у хворих з ФП-ТП, був АВК, варфарин. Варфарин блокує синтез вітамін К-залежних факторів згортання крові (II, VII, IX и X). Початок антикоагуляційної дії спостерігається через 36-72 часа від початку прийому препарату, максимальний ефект розвивається на 5-7 добу, а ефективність препарату різниться в залежності від особливостей згортальної системи пацієнта, що вимагає від клініциста ретельного контролю за допомогою МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) та збільшує термін підготовки пацієнта до кардіоверсії на 5-10 діб (до досягнення МНВ 2,0-3,0).

Сучасні дослідження нових ОАК дали змогу скоротити термін підготовки до планової кардіоверсії при ФП. Дослідження X-VERT, метою якого було порівняння ефективності та безпеки блокатору Ха фактора згортання – ривароксабану в дозі 20 мг (для пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-49 мл/хв – 15 мг) та варфарину в дозі, відповідній для досягнення МНВ 2,0-3,0,

які застосовували для профілактики ТЕУ у пацієнтів, що проходять процедуру кардіоверсії, показало високу ефективність за частотою сумарної кінцевої точки. В обох групах пацієнтів сумарна частота розвитку інсультів, транзиторних ішемічних атак, системних емболій, інфаркту міокарду та серцево-судинної смерті була дуже низькою. Частота геморагічних ускладнень також достовірно не відрізнялася. Застосування ривароксабану з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень при проведенні планової кардіоверсії значно зменшує термін антикоагулянтної підготовки хворих.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести порівняльний аналіз ефективності та безпеки антикоагулянтної підготовки хворих до електричної планової кардіоверсії при тріпотінні передсердь, на фоні прийому варфарину та ривароксабану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні прийняло участь 42 хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією, у яких було діагностовано порушення ритму по типу тріпотіння передсердь неклапанної етіології тривалістю >48 год, або резистентні до фармакологічної кардіоверсії. З метою оцінки ефективності оральних антикоагулянтів (ОАК), які призначались хворим для профілактики тромбоемболічних ускладнень та периманіпуляційної підготовки до проведення через-стравохідної електрокардіостимуляції (ЧСЕКС) для відновлення ритму хворі були розподілені на дві групи з однаковою кількістю хворих. Контрольну групу (КГ) склали 21 хворих, яким призначався варфарин з добовою дозою від 3,75 до 7,5 мг. Дослідну групу (ДГ) склали 21 хворих, які приймали ривароксабан добовою дозою 20 мг. КГ та ДГ були однорідними за віковою та гендерною ознакою. Так, середній вік хворих КГ був 59,95±2,68 років, дослідної групи - 60,29±2,74 років. Відповідно у КГ було 18 чоловіків (86%) та 3 жінки (14%), в ДГ 17 чоловіків (81%) та 4 жінки (19%). Окрім загальноклінічних методів обстеження хворим проводилось ехокардіоскопічне (ЕхоКС) дослідження (УЗД апарат «Sigma 5000» у комплекті з персональним комп'ютером Intel S 775, 2007). При проведенні ЕхоКС розміри ЛП у хворих КГ склали 4,40±0,02 см.; у хворих ДГ відповідно 4,24±0,02 см. Ступінь тромботичного ризику оцінювали за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Сумарний бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc у хворих КГ склав 3,95±0,13 (3-5); у хворих ДГ відповідно 3,90±0,15 (3-5). Ступінь геморагічного ризику оцінювали за шкалою HAS-BLED. Сумарний бал згідно шкали HAS-BLED у хворих КГ був 1,29±0,10 (1-2); у хворих ДГ – 0,33±0,11 (1-2). Периманіпуляційна підготовка до проведення ЧСЕКС у хворих КГ полягала у призначенні ОАК варфарину протягом терміну лікування до досягнення цільової МНВ 2,0-3,0. Відповідно до Національних рекомендацій з лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП)(Клас ІВ) усі хворі ДГ отримували

Таблиця 1. Шкала EHRA для оцінки пов'язаних з ТП симптомів

Клас EHRA	Пояснення
EHRA I	Відсутність симптомів
EHRA II	„Легкі“ симптоми; не порушують звичайну щоденну активність
EHRA III	„Важкі“ симптоми; порушують звичайну щоденну активність
EHRA IV	«Інвалідизуючі» симптоми; виключають звичайну щоденну активність

ривароксабан протягом 3 тижнів. ЧСЕКС проводилась за допомогою дванадцятиканального модуля ЕКГ комп'ютерної системи реєстрації та аналізу зі складу системи кардіомоніторингу "РИТМ 2000" БКЕ.941141.001., 2009 р.

Визначення класу проявів аритмії (ТП) та оцінка пов'язаних з ТП симптомів у хворих КГ та ДГ проводилась за допомогою шкали EHRA (Таблиця 1).

Критеріями виключення були: показник фракції викиду за даними ЕхоКС нижче 40%, швидкість клубочкової фільтрації (кліренс креатиніну) нижче 30 мл/хв. При статистичній обробці якісних характеристик результатів проведеного ЧСЕКС застосовувався багатфункціональний критерій Фішера (кутове перетворення Фішера), що використовується при обстеженні двох вибірок досліджуваних і оцінює достовірність відмінностей між відсотковими частинами зареєстрованої ознаки. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора Mobile Dual Core Intel Pentium T4300 за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 7.0 фірми StatSoft Inc. для персонального комп'ютера в системі Windows та прикладних програм Microsoft Office (Word, Excel).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення периманіпуляційної підготовки хворих ДГ до проведення ЧСЕКС зумовлювало період підбору дози варфарину та досягнення цільових показників МНВ. Середній термін підбору дози варфарину та досягнення цільового МНВ (2,0-3,0) у хворих КГ склав

30,76±0,62 днів. Хворим ДГ призначався ривароксабан у дозі 20 мг терміном 21 день (Рис. 1).

Проведення ЧСЕКС відбувалося за загальноприйнятою методикою. У результаті проведеної ЧСЕКС у хворих ДГ досягнуто відновлення синусового ритму у 15 хворих, у 6 хворих переведено ТП в ФП. У хворих КГ синусів ритм відновлено у 6 хворих, у 10 хворих переведено ТП в ФП, у 4 хворих ЧСЕКС без ефекту, у 1 хворого зафіксовано перехід ТП в АВдисоціацію* (Таблиця II).

Згідно з відсотковим співвідношенням класів EHRA КГ (n=21) та ДГ (n=21) на початку лікування були однорідними (p>0,05). Проте оцінка об'єктивного статусу, проявів та симптомів, пов'язаних з ТП засвідчила більш стабільний перебіг захворювання у хворих ДГ, де клас EHRA протягом лікування у хворих не змінювався. Виключення склав 1 хворий, у якого зафіксовано зменшення класу EHRA з III на II (Рис. 2, 3) на відміну від хворих КГ, де відмічено зростання класу EHRA з I на II у 2 хворих та з II на III у 2 хворих (Рисунок 4,5).

ВИСНОВКИ

1. Застосування ривароксабану достовірно зменшує термін периманіпуляційної підготовки до планової кардіоверсії шляхом ЧСЕКС у хворих з ТП.
2. Скорочення термінів підготовки до планової кардіоверсії хворих з ТП знижує вірогідність виникнення симптомів серцевої недостатності.
3. У результаті проведення ЧСЕКС на фоні прийому ривароксабану синусовий ритм відновився в більшій частині пацієнтів, у той час як у групі варфарину частіше ТП переведено в ФП.

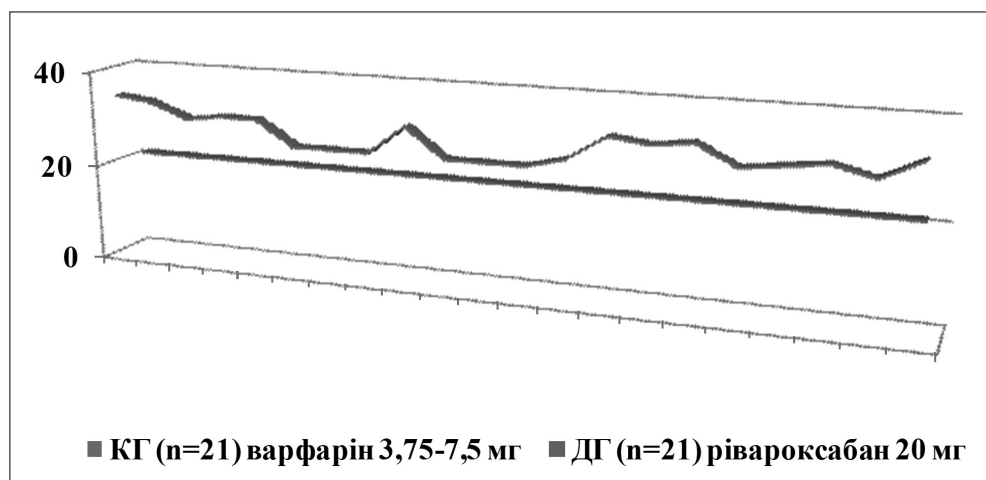


Рисунок 1. Порівняльна діаграма термінів периманіпуляційної підготовки хворих КГ (n=21) та ДГ (n=21) до ЧСЕКС.

Таблиця II. Багатофункціональний критерій ϕ – Фішера відповідно результатів проведеної ЧСЕКС у хворих КГ (n=21) та ДГ (n=21).

Результат ЧСЕКС	Частота ознаки		Кутове відхилення ϕ		Критерій ϕ -Фішера
	КГ (n=21)	ДГ (n=21)	КГ (n=21)	ДГ (n=21)	
Відновлення синусового ритму	28,57%	71,43%	1,129	2,013	2,8645 Різниця статистично значуща для 1% рівня значимості $p < 0,01$
Переведення ТП в ФП	47,62%	28,57%	1,523	1,129	1,2767 Різниця статистично не значуща $p > 0,01$
Без ефекту	19,05%	0%	-	-	-
Інше*	4,76%	0%	-	-	-

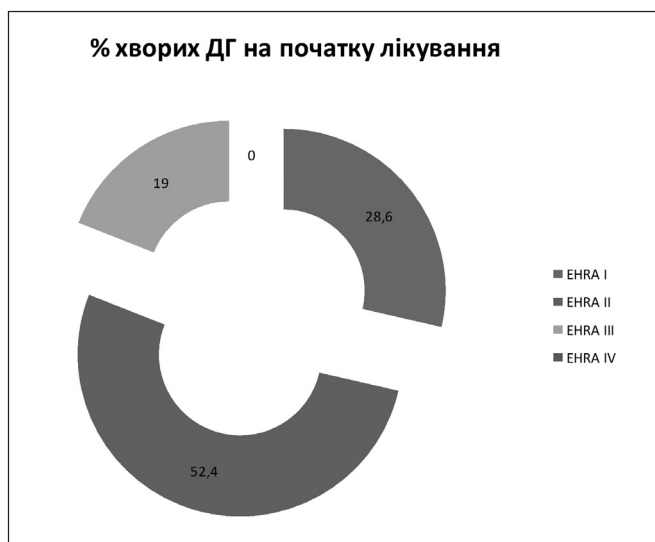


Рисунок 2. % хворих ДГ на початку лікування

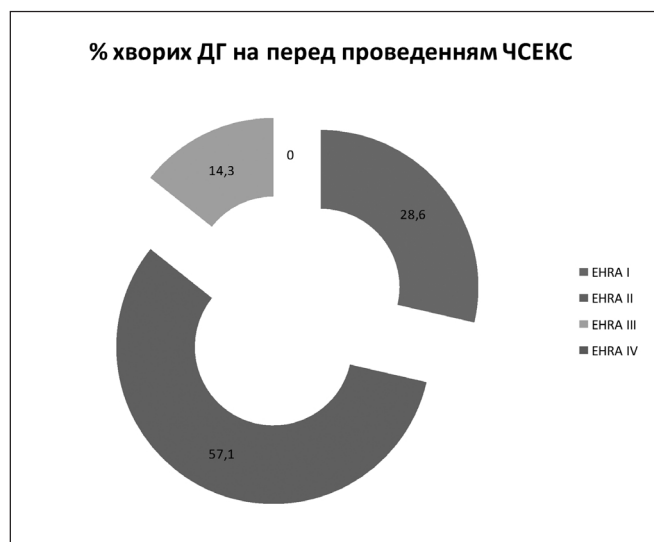


Рисунок 3. % хворих ДГ перед проведенням ЧСЕКС

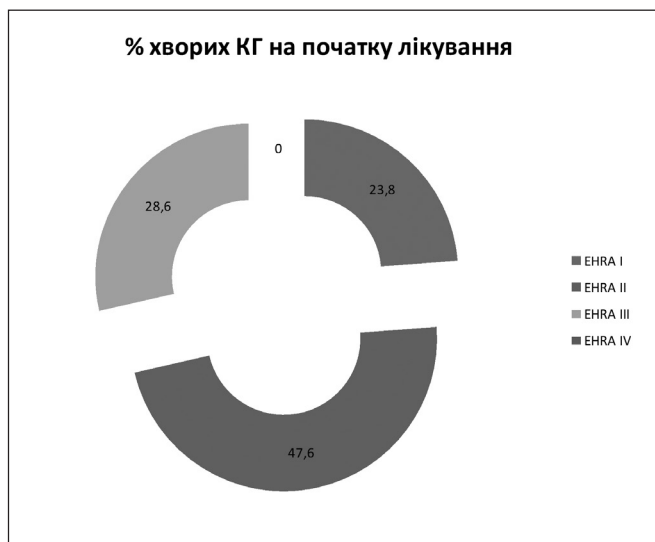


Рисунок 4. % хворих КГ на початку лікування

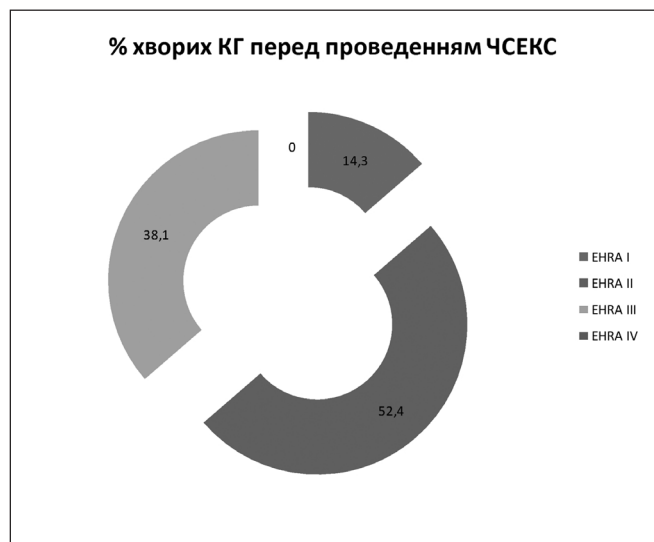


Рисунок 5. % хворих КГ перед проведенням ЧСЕКС

Таким чином, застосування нового орального антикоагулянта, ривароксабану, з метою периманіпуляційної підготовки до планової кардіоверсії шляхом ЧСЕКС, призводить до скорочення термінів підготовки, що зменшує ризик розвитку проявів серцевої недостатності, а також більш частому відновленню СР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В. Фибрилляция предсердий, Здоров'я України, 2009, №14/1, С. 15-16.
2. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації Робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України, Київ, 2015, 168 с.
3. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary, European Heart Journal, 2006, Vol. 27, P. 1979-2030.
4. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: A new oral thrombin inhibitor, Circulation, 2011, 123, P. 1436-50.
5. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, New England Journal of Medicine, 2011, 365, P. 883-891.

Дана робота є фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням» № держреєстрації 0114U000784.

АДРЕСА ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦІЇ

Ярмола Тетяна Іванівна,

вул. Некрасова 1,
36039 Полтава, Україна,
тел. +0380505667005,
e-mail: tjarmola@mail.ru

Nadesłano: 20.06.2016

Zaakceptowano: 14.11.2016