



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-44-55

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ 1-ГО ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, КОМПЛАЕНТНОСТЬ

А.В. Федосеенко¹✉, С.А. Зенин¹, О.В. Кононенко¹, О.В. Пятаева¹, Ю.Е. Воскобойников²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», ул. Залесского, 6, корп. 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630047; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)», ул. Ленинградская, 113, Новосибирск, Российская Федерация, 630008

Основные положения

- Крупные рандомизированные исследования по поводу профилактики тромboэмболий при типичном трепетании предсердий не проводились.
- Рекомендация по антитромботической терапии, которая звучит как «антитромботическая терапия у больных с трепетанием предсердий проводится по тем же принципам, что и у больных с фибрилляцией предсердий», имеет уровень доказательности «С» и является экстраполяцией.
- Предложенный анализ – первый вклад в доказательную базу эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов при трепетании предсердий 1-го типа.

Цель

Оценить с позиции безопасности, эффективности и комплаентности к лечению группу пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, ранее не включенных в рандомизированные исследования по вопросам профилактики тромboэмболических осложнений на фоне приема ривароксабана.

Материалы и методы

Исследование имело ретроспективный характер, в исследование включено 27 пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, группой сравнения стали 100 пациентов с фибрилляцией предсердий. Обе группы в качестве антитромботической поддержки получали ривароксабан, пациентам проводили оценку риска тромboэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценку риска кровотечений по шкале HAS-BLED использовался метод сбора информации путем телефонного анкетирования.

Результаты

В группе трепетания предсердий не зафиксировано тромboэмболических осложнений, в группе фибрилляции предсердий выявлен один случай ишемического инсульта, значимых кровотечений не было ни в одной из групп. Геморрагический синдром зафиксирован у четырех пациентов с трепетанием предсердий и у двух – в группе фибрилляции предсердий. Комплаентность к терапии ривароксабаном составила 75–80% в обеих группах.

Заключение

Подтверждена эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, в том числе для антитромботической поддержки кардиоверсии, а также высокий комплаинс к подобному лечению.

Ключевые слова

Трепетание предсердий 1-го типа • Тромboэмболические осложнения • Ривароксабан • Комплаинс • Антитромботическая терапия • Кардиоверсия

Поступила в редакцию: 16.05.18; поступила после доработки: 19.06.18; принята к печати: 26.07.18

RIVOROXABAN IN PATIENTS WITH TYPE I ATRIAL FLUTTER: EFFECTIVENESS, SAFETY AND COMPLIANCE

A.V. Fedoseenko¹✉, S.A. Zenin¹, O.V. Kononenko¹, O.V. Pyataeva¹, Y.E. Voskoboinikov²

¹Novosibirsk Regional Clinical Cardiologic Dispensary, 6 – 8, Zaleskogo St., Novosibirsk, Russian Federation, 630047; ²Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering (SIBSTRIN), 113, Leningradskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630008

Для корреспонденции: Федосеенко Артём Валерьевич, e-mail: a040477@mail.ru; адрес: 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп.8.

Corresponding author: Fedoseenko Artem V., e-mail: a040477@mail.ru; address: Russian Federation, 630047, Novosibirsk, 6 – 8, Zaleskogo St.

Highlights

- There were no large randomized clinical trials focused on the prevention of thromboembolic events in patients with typical atrial flutter.
- There is a set extrapolated recommendation with a level of evidence C that patients with typical atrial flutter should be administered antithrombotic therapy similar to those patients with atrial fibrillation.
- The proposed analysis is the first contribution to the evidence for the effectiveness and safety of new oral anticoagulants in patients with type I atrial flutter.

Aim

To assess effectiveness, safety and adherence to treatment of patients with type I atrial flutter who were previously excluded from the clinical trials evaluating the potential benefits of rivoroxaban for thromboembolism prevention.

Methods

27 medical records of patients with type I atrial flutter were retrospectively reviewed and assigned to the study group. The control group consisted of 100 patients with atrial fibrillation. Both groups received rivoroxaban. All patients underwent thromboembolism risk assessment with the CHA₂DS₂-VACs score, bleeding risk assessment with HAS-BLED score. Data were collected by telephone.

Results

No thromboembolic events were registered in the atrial flutter group, whereas one case of ischemic stroke was in the atrial fibrillation group. There were no major bleedings in both groups. Four patients with atrial flutter and 2 patients with atrial fibrillation had hemorrhages. Patients' adherence to rivoroxaban was 75–80%.

Conclusion

Rivoroxaban therapy was found to be effective and safe in patients with type I atrial flutter including those who underwent cardioversion. High adherence to rivoroxaban therapy was demonstrated.

Keywords

Type I atrial flutter • Thromboembolic events • Rivoroxaban • Adherence, Antithrombotic therapy • Cardioversion

Список сокращений

МНО	– международное нормализованное отношение;	HAS-BLED	– акроним от Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol concomitantly;
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации;		
ТЭО	– тромбоэмболические осложнения;		
ЭИТ	– электроимпульсная терапия;		
CHA ₂ DS ₂ -VASC	– акроним от Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category;		

Введение

Типичное трепетание предсердий представляет собой правильный, регулярный, скоординированный предсердный ритм, обусловленный истмус-зависимым механизмом макро-ре-ентри с частотой, превышающей предсердную тахикардию (выше 200–250 в мин) [1]. Кроме истмус-зависимого трепетания предсердий 1-го типа выделяют «нетипичное» трепетание, или трепетание 2-го типа (с частотой предсердной активации, как правило, более 400 в 1 мин). По своему электрофизиологическому субстрату последнее ближе к крупноволновой фибрилляции предсердий, 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 трепетание 2-го типа рассматривалось с па-

тогенетической точки зрения именно как вариант фибрилляции предсердий. Встречающийся в статье термин «трепетание предсердий» будет подразумевать исключительно истмус-зависимый 1-й тип трепетания предсердий (или «типичное» трепетание предсердий).

К трепетанию предсердий сформировалось отношение как к «малой», менее серьезной, чем фибрилляция предсердий, аритмии. Однако распространенность трепетания предсердий 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 фибрилляции предсердий, заболеваемость увеличивается с возрастом. И так же, как и в случае фибрилляции предсердий, при данной аритмии существенно возрастает риск ТЭО, достигая, по данным

некоторых авторов, 11–14% [2]. Да, в сравнении с фибрилляцией предсердий полагают, что риск этих осложнений ниже, что связано с меньшими гемодинамическими изменениями в предсердиях при трепетании, нежели при фибрилляции [3], но такие факторы, как возраст, склонность к тромбозам, артериальная гипертензия, снижение сократительной функции левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия, скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 0,25 м/с (исследование SPAF) [4], увеличивают риск данного осложнения. По данным исследования Iragi, частота выявления тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с трепетанием предсердий без антитромботической поддержки составила 11% [5].

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

Одной из явных причин низкой эффективности антитромботической профилактики является сниженная приверженность пациентов к лечению.

Методы оценки комплаентности можно разделить на прямые и непрямые. К прямым методам относят тестирование крови на содержание лекарственных препаратов либо их метаболитов, или биохимических маркеров их активности; к непрямым – беседы с пациентами (в частности, опросники) [7]. Выделяют два варианта низкой приверженности к лечению. Первый вариант (adherence) отражает точность и аккуратность приёма препаратов по кратности, регулярности и дозировке; второй (persistence) указывает на досрочное прекращение назначенной терапии [7].

Существуют данные, что в развитых странах у больных с хроническими заболеваниями приверженность к лечению составляет в среднем около 50% [8, 9]. Снижение комплаентности особенно заметно при профилактическом лечении, к которому, в частности, относится антитромботическая терапия, поскольку данное лечение не приводит к заметному для пациента симптоматическому улучшению, зато связано с дополнительными затратами, дополнительными рисками (в нашем случае, в первую очередь, – с риском кровотечения) и может вызывать определённые неудобства в повседневной жизни [10]. При этом единственным доводом в пользу необходимости данного лечения служат данные клинических исследований, что не всегда показательно для пациентов. Нередко комплаент-

ность повышается только после развития прогнозируемых осложнений, пример чего будет дан ниже.

Не следует забывать, что неадекватная антикоагулянтная терапия ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных исходов, причём как в плане недостаточной профилактики, так и в плане лекарственных осложнений. Так, по данным мета-анализа 21 исследования, низкое международное нормализационное отношение (МНО) (менее 2 единиц) на фоне терапии варфарином сопровождалось увеличением ишемических исходов в 5,07 раза по сравнению с таковым при целевом МНО; а при высоком МНО (более 3 ед) в 3,21 раза повышалось количество кровотечений [11]. Более того, есть данные, что у пациентов с лабильным МНО (что определяется как нахождение в целевом диапазоне менее 60% времени приема) риск инсульта выше, чем у пациентов, совсем не получавших антитромботическую терапию [12], что также отражает важность пунктуального соблюдения пациентом рекомендаций врача.

Пути увеличения комплаентности пациента заключаются в разъяснительных беседах о соотношении риска/пользы приема антитромботических препаратов и путях минимизации осложнений данной терапии; беседы должны быть регулярными, из чего вытекает необходимость тщательной диспансеризации этой группы пациентов. Вторым важным компонентом повышения приверженности к лечению является кратность приема препаратов.

Это относится не только к антитромботическому лечению. Мета-анализ 76 исследований, в которых изучалась связь между режимом дозирования и приверженностью к приёму различных медикаментов, показал лучшую приверженность к препаратам с меньшей кратностью приема [13]. Что касается именно пациентов с фибрилляцией предсердий, то, по анализу базы данных PharMetrics Integrated Claims (январь 2004 – декабрь 2009), приём препаратов один раз в сутки повышал вероятность полной приверженности к лечению на 26% в сравнении с пациентами, получавшими препараты два раза в сутки [14].

Имеются и менее обобщённые исследования. В рамках данной статьи нам интересна приверженность пациентов с фибрилляцией предсердий к антитромботической терапии. Мета-анализ 29 исследований показал повышение приверженности при однократном приеме сердечно-сосудистых препаратов (включая антитромботические) на 51% в сравнении с двух- и трёхкратным приемом (разница в приверженности между которыми оказалась сопоставимой) [15].

Также интересным будет мнение самих пациентов. В нескольких европейских странах был проведен опрос более 1000 больных с фибрилляцией предсердий с целью оценки их отношения к анти-

коагулянтной терапии. При этом 81% респондентов ожидаемо отдали предпочтение приему препарата один раз в сутки [16].

Одним из рекомендованных для профилактики ТЭО препаратов является пероральный прямой ингибитор Ха-фактора ривароксабан. Закончившееся в 2011 г. исследование ROCKET-AF, включавшее в себя 14 264 больных с фибрилляцией предсердий, показало, что ривароксабан как минимум не уступает варфарину по эффективности, а при анализе популяции безопасности в соответствии с полученным лечением 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 показал преимущество ривароксабана в отношении внутричерепных и смертельных кровотечений, однако отмечался перевес в плане кровотечений из желудочно-кишечного тракта [17]. 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.

В 2014 г. опубликованы результаты исследования X-VERT (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prEvention of caRdiovascular 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 фибрилляцией предсердий. В исследование было включено 1504 пациента в соотношении ривароксабан / варфарин – 2 / 1. ТЭО 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 у 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 [18].

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 приёма – 1 раз в день, что повышает комплаентность пациентов [19]. На последнем моменте хочется остановиться подробнее, поскольку он входит в область интересов представленного исследования.

По эффективности и безопасности однократный

режим приёма ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий был выбран на основании исследований I и II фазы. 3-месячное исследование ODIXa-DVT дополнительно показало, что однократный прием ривароксабана сопоставим с применением этого препарата в такой же и даже большей суточной дозе, разделённой на два приема [20].

По данным различных исследований, приверженность к терапии ривароксабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий превосходила таковую в сравнении с другими антикоагулянтами и составляла 82% через 6 мес. [21], 76% через 1 год [22], 61% через 18 мес. [23]. По данным Дрезденского регистра пациентов, показатели еще более оптимистичны – 85% через год, через 1,5 года – 81,5% пациентов с фибрилляцией предсердий продолжали принимать ривароксабан [24].

Однако ни в одном из указанных протоколов (касаемо как эффективности и безопасности, так и комплайенса) не рассматривались пациенты с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа. Крупных рандомизированных исследований по поводу профилактики тромбоэмболий при типичном трепетании предсердий не проводилось, и 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) [25].

Цель исследования: Оценить эффективность, безопасность и комплаентность к лечению новыми пероральными антикоагулянтами у пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа на примере ривароксабана.

Материалы и методы

В отделении хирургической коррекции сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера ривароксабан применяется с 2013 г. Были проанализированы истории болезни пациентов, получавших ривароксабан по 2016 г. включительно. Анализировались эффективность, безопасность и комплаентность к терапии этим препаратом по анамнестическим данным и в течение периода госпитализации. Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Дизайн исследования одобрен Комитетом по этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Было выявлено 27 пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа (без фибрилляции

предсердий в анамнезе), получавших с антитромботической целью ривароксабан. В группу сравнения были случайным методом отобраны 100 пациентов с фибрилляцией предсердий за тот же период, также получавших этот препарат.

Группа трепетания предсердий в гендерном отношении состояла из 3 женщин и 24 мужчин. В возрастном отношении пациенты были разбиты на три группы, соответственно критериям шкалы CHA₂DS₂-VASc: до 65 лет, 65–75 лет и более 75 лет. В результате получилось следующее соотношение: 18 / 4 / 5 человек.

23 человека получали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 4 человека в связи с уровнем скорости клубочковой фильтрации – в дозе 15 мг/сут.

Для удобства анализа по шкале риска тромбоза эмболии 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) согласно процентной шкале инсультов, из которой следует стремительный рост данного осложнения с 4,0% (при 4 баллах) до 6,7% (5 баллов) и 15,2% (9 баллов). 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 (Рис. 1).

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).

17 пациентам была выполнена кардиоверсия, 10 кардиоверсия не выполнялась (была принята тактика контроля частоты сердечных сокращений, выявлялся тромбоз ушка левого предсердия или пациенты поступали для катетерной процедуры в связи с данной аритмией).

Группа фибрилляции предсердий, как уже говорилось выше, включала в себя 100 пациентов: 47 женщин и 53 мужчины. 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 фибрилляции предсердий границам возраста и / или клиренса креатинина, в 2 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 (Рис. 1);
- по шкале HAS-BLED: низкий риск кровотечения был выставлен 86 пациентам, высокий – 14 пациентам.
- кардиоверсия выполнена 30 пациентам, 70 – не выполнялась.

Кардиоверсия пациентам с трепетанием предсердий выполнялась методом чреспищеводной стимуляции (в случае неуспешности – электроимпульсная терапия (ЭИТ), пациентам с фибрилляцией предсердий – ЭИТ синхронизированным двухфазным разрядом с начальной энергией 200 Дж.

Вторым этапом проводилась оценка комплаентности к приему ривароксабана в зависимости от длительности приёма препарата.

По длительности приёма препарата пациенты были разделены на 3 группы: четверым пациентам препарат был назначен 3 года назад, восьми – 2 года назад и 15 человек принимали препарат в течение года.

Сбор материала проводился путём телефонного анкетирования, то есть применялся непрямой метод оценки приверженности к лечению. Всем пациентам задавались следующие вопросы:

1. Продолжается ли прием ривароксабана?
- В случае ответа «нет», уточнялось:
- Почему прекращён приём?

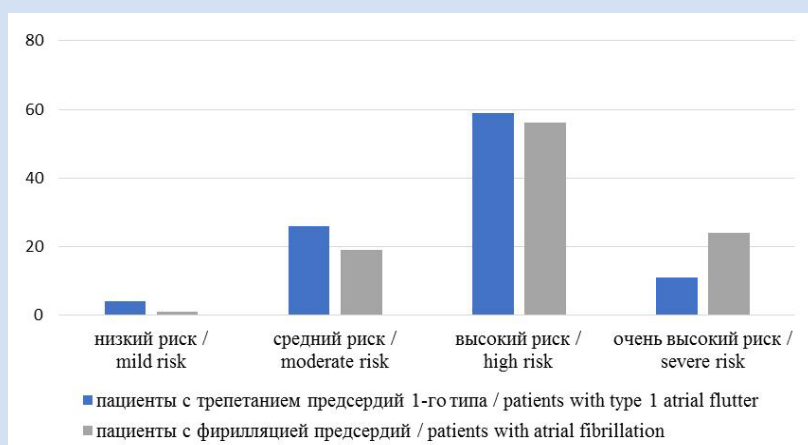


Рисунок 1. Распределение пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа и фибрилляцией предсердий по группам риска ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc
Figure 1. Stratification of incident thromboembolic event risk among patients with type 1 atrial flutter nad atrial fibrillation with the CHA₂DS₂-VASc scale

- Когда прекращён приём?
- Какая анти тромботическая терапия проводится сейчас?

2. Были ли тромбоэмболические осложнения?

В случае ответа «да», уточнялось:

- Характер осложнения?
- Когда оно произошло?
- Принимался ли в то время ривароксабан?
- Был ли приём препарата регулярным?

3. Имел ли место геморрагический синдром?

В случае ответа «да», уточнялось:

- Характер осложнения?
- Известен ли уровень гемоглобина на момент осложнения?
- Принимался ли на тот момент ривароксабан?
- Не принимались ли в тот момент нестероидные противовоспалительные препараты, анти тромботические препараты или не было ли злоупотребления алкоголем?

Результаты

Эффективность

В группе трепетания предсердий ТЭО зарегистрировано не было. Этот параметр отличается низкой достоверностью в связи с малой группой пациентов и кратким сроком наблюдения, но это очень обнадеживающий результат.

В группе фибрилляции предсердий имел место один ишемический инсульт. Пациентка входила в группу высокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (4 балла), ТЭО произошло на второй день после спонтанной кардиоверсии на фоне насыщающих доз амиодарона – пациентке чреспищеводным ультразвуковым исследованием был исключен внутрисердечный тромбоз, и она готовилась к ЭИТ. 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)

Безопасность

За время приёма препарата ни у одного пациента не случилось «большого» кровотечения. Определение «большого» кровотечения применялось согласно критериям ISTH, в частности, падение уровня гемоглобина на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) или больше, или кровотечение, потребовавшее переливания двух или больше единиц цельной крови или эритроцитов.

Получено 4 наблюдения клинически явного снижения свёртываемости крови: у одного пациента имела место выраженная кровоточивость дёсен, купированная снижением дозировки препарата до 15 мг/сут. Здесь следует отметить, что, в соответствии с инструкцией по применению ривароксабана, снижение дозы до 15 мг 1 раз в сутки показано только при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин,

и данное решение было принято на основании личного опыта. Данное явление случилось на первом месяце приёма препарата. Двое пациентов отмечали небольшие подкожные кровоподтёки при бытовой травматизации, что не потребовало коррекции лечения. Смена терапии из-за геморрагического синдрома имела место лишь в одном случае – рецидивирующей макрогематурии. Гемоглобин при этом оставался в пределах 145 г/л. Данное осложнение так же проявилось в первые недели приёма препарата, и ривароксабан был заменён на комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем. В дальнейшем гематурия не рецидивировала.

Обращает на себя внимание, что все эти пациенты относились к низкому риску по шкале HAS-BLED, и все пациенты отрицают прием алкоголя и препаратов, провоцирующих геморрагический синдром.

В группе фибрилляции предсердий случилось два геморрагических осложнения: незначительная ректальная кровоточивость (пациент имел риск тромбоемболии по шкале CHA₂DS₂-VASc 5 баллов и риск кровотечения по шкале HAS-BLED 3 балла), купированная снижением дозировки препарата до 15 мг/сут; и подкожные кровоподтёки (у пациентки 81 года с риском тромбоемболии 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, эта пациентка была переведена на терапию клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о благоприятном профиле эффективности и безопасности однократного режима дозирования ривароксабана.

Комплаентность

На контакт вышли все пациенты.

Из двадцати семи человек приём препарата преждевременно прекратили трое (вариант низкой комплаентности Persistence). Один – из-за рецидивирующей гематурии (случай описан выше, в настоящее время получает комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем, гематурия не рецидивировала), двум пациентам смена терапии была инициирована участковыми врачами: в одном случае ривароксабан заменён на дабигатран (причина неизвестна), во втором – на ацетилсалициловую кислоту (более 6 месяцев не было аритмии).

Из оставшихся двадцати четырёх человек трое принимали препарат нерегулярно (по финансовым причинам), периодически, на несколько месяцев, заменяя ривароксабан варфарином (вариант низкой комплаентности Adherence). В одном из этих случаев чреспищеводная эхокардиоскопия выявила тромб в ушке левого предсердия; этот факт повысил комплаентность пациента до абсолютной.

Градации комплаентности по длительности приёма выглядят следующим образом: в течение 3 лет препарат принимали все пациенты, один нерегулярно (Adherence), в течение 2 лет прием прекратили двое пациентов (Persistence), в течение 1 года один пациент прекратил прием (Persistence), двое принимают нерегулярно (Adherence) (Рис. 2).

Обращает на себя внимание, что, несмотря на разный количественный состав групп, комплаентность к лечению с течением времени почти не меняется (Рис. 3).

Статистический анализ

Безопасность

Учитывая существенную количественную разницу в группах фибрилляции и трепетания предсердий, выполнен следующий статистический анализ.

Даны две выборки: пациенты с трепетанием предсердий и пациенты с фибрилляцией предсердий. В каждой выборке фиксировалось количество кровотечений (Табл. 1) и определялась относительная частота данного события. 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 (Табл. 1), то для проверки ис-

пользуем методику с применением переменной Фишера [26]. Конечной целью является построение 95%-х интервалов для вероятностей p_1 и p_2 (Табл. 1). 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 $\bar{p}_1 = 3,7$ 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 [26]:

$$t = \frac{|\varphi_1 - \varphi_2|}{\sqrt{\bar{\sigma}_{\varphi_1}^2 + \bar{\sigma}_{\varphi_2}^2}},$$

где φ_1, φ_2 – значения переменных Фишера для первой и второй выборке, $\bar{\sigma}_{\varphi_1}^2, \bar{\sigma}_{\varphi_2}^2$ – оценки дисперсии переменных Фишера. Беря из таблицы значения используемых величин, получаем: $t_{\text{выч}} = 0,216$.

Для принятия гипотезы о равенстве вероятностей \bar{p}_1 и \bar{p}_2 с уровнем значимости 0,05 достаточно выполнения неравенства $t_{\text{выч}} < t_{0,95,125}$, где $t_{0,95,125}$ –

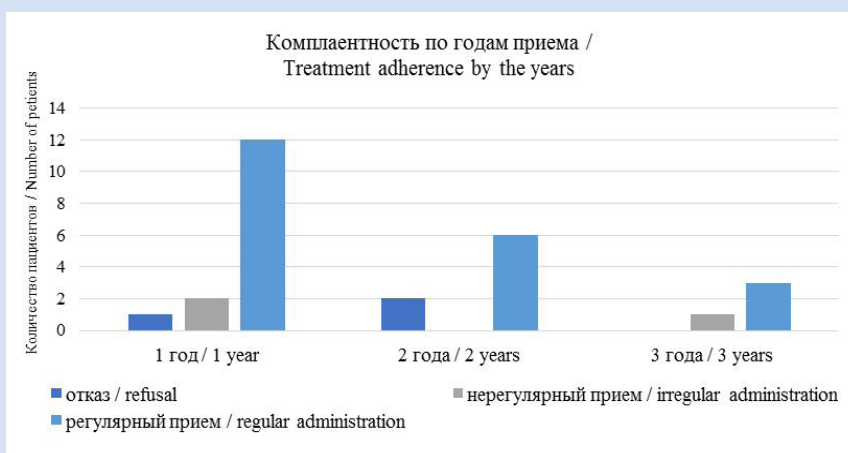


Рисунок 2. COMPLAENTNOSTЬ К ЛЕЧЕНИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРИЁМА ПРЕПАРАТА В АБСОЛЮТНЫХ ЦИФРАХ

Figure 2. Adherence to the medical treatment, depending on the period of the drug administration, absolute values

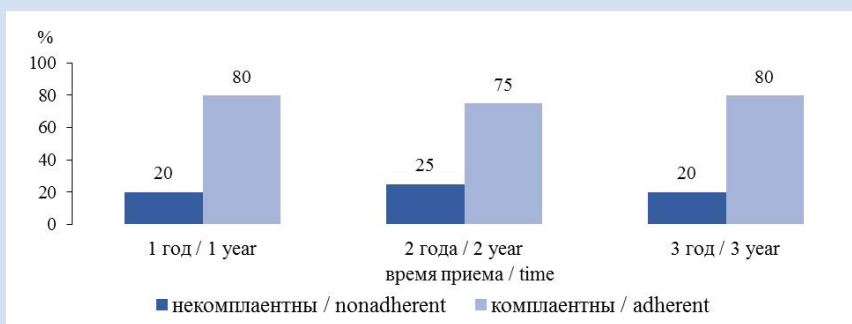


Рисунок 3. Стабильность комплаентности с течением времени

Figure 3. Stability of adherence eventually

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 p_1 и p_2 появления кровотечений в группах трепетания предсердий и фибрилляции предсердий (Табл. 1).

Комплаентность

Учитывая небольшое количество пациентов в группах, выполнен следующий статистический анализ.

В Табл. 2 представлено распределение пациентов в соответствии с продолжительностью приёма. Необходимо определить значимость различия относительных частот (частностей) приверженности пациентов к лечению в зависимости от его длительности.

Первоначально определим относительные частоты (частности) случайного события, заключающегося в том, что пациент принимает назначенный препарат в течение указанного срока (Табл. 3).

Затем вычисляем среднеквадратическую ошибку $\sigma_{\bar{p}_i}$ соответствующих частностей \bar{p}_i по формуле

[26]:

$$\sigma_{\bar{p}_i} = \sqrt{\frac{\bar{p}_i(100 - \bar{p}_i)}{n_i}} \quad (\text{в } \%).$$

Результаты приведены в Табл. 3.

Вычисляем значения критерия Стьюдента для трёх комбинаций пар групп (1, 2), (1, 3), (2, 3) по формуле [26]:

$$t_{ij} = \frac{|\bar{p}_i - \bar{p}_j|}{\sqrt{\sigma_{\bar{p}_i}^2 + \sigma_{\bar{p}_j}^2}}$$

Результаты приведены в Табл. 4. Здесь же приведены значения критических точек $t_{0.05}$ для уровня значимости 0.05 при соответствующих степенях свободы:

$$n_{ij} = n_i + n_j - 2$$

Если выполняется неравенство $t_{ij} < t_{0.05}$, то различие между соответствующими группами незначимо при уровне значимости 0,05. Из Табл. 4 видно, что данное неравенство выполняется для всех трёх комбинаций, и, следовательно, можно принять гипотезу о том, что комплаентность пациентов во всех трёх группах одинакова (Табл. 4).

Таблица 1. Статистический анализ безопасности терапии
Table 1. Statistical analysis of the therapy safety

Величины / Variables	Выборки / Samples	
	ТП / AFL	ФП / AF
Объем выборки / Sample size, n	27	100
Относительная частота кровотечений / Relative rate of bleedings, %	3,7	2,0
Переменная Фишера / Fisher's criterion, ϕ	0,387	0,284
Среднеквадратическая ошибка переменной Фишера / Mean squared error of the Fisher's criterion, σ_{ϕ}	0,192	0,1
95% доверительный интервал для переменной Фишера / 95% confidence interval for the Fisher's criterion	[0,011, 0,763]	[0,088, 0,480]
95% доверительный интервал для неизвестной частоты p, / 95% confidence interval for unknown p value, %	[3*10 ⁻³ , 13,9]	[0,19, 5,7]

Примечание: ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий;
Note: AFL – atrial flutter; AF – atrial fibrillation.

Таблица 3. Относительные частоты случайного события
Table 3. Relative rates of incident events

Величины / Variables	Группы / Groups		
	1	2	3
Относительная частота \bar{p}_i / Relative rate of \bar{p}_i , %	80	66,7	66,7
Среднеквадратические ошибки $\sigma_{\bar{p}_i}$ / Mean squared error $\sigma_{\bar{p}_i}$, %	10,33	19,20	27,15

Таблица 4. Статистический анализ комплаентности к терапии
Table 4. Statistical analysis of the treatment adherence

Величины / Variables	Комбинации групп / Group combinations		
	(1, 2)	(1, 3)	(2, 3)
Значение критерия Стьюдента, t_{ij} / t-value, t_{ij}	0,61	0,45	0,00
Значение критической точки $t_{0.05}$ / value of the critical point, $t_{0.05}$	1,73	1,75	1,89

Таблица 2. Исходные данные для статистического анализа
Table 2. Baseline data for the statistical analysis

Номер группы / Group number	Длительность приема препарата / Period of the drug administration	Количество комплаентных пациентов / Number of adherent patients	Количество пациентов с низким комплаенсом / Number of patients with poor adherence
1	В течение 1 года / within 1 year	15	12
2	В течение 2 лет / within 2 years	6	4
3	В течение 3 лет / within 3 years	3	2

Обсуждение

Трепетание предсердий 1-го типа по своему электрофизиологическому механизму весьма отличается от фибрилляции предсердий. Если последняя реализуется за счет множественных, часто неустойчивых, очагов микроориентри, то трепетание предсердий 1-го типа – это макрориентри тахикардия. Следовательно, отличается степень потери сократительной функции предсердий, степень турбулентности потоков крови в ушках предсердий, а отсюда – иная степень эндотелиальной дисфункции и активации как клеточного, так и гуморального звеньев гемостаза. Соответственно, нельзя напрямую экстраполировать данные о частоте тромбообразования, а значит и риске ТЭО, полученные при изучении фибрилляции предсердий на ситуацию изолированного трепетания предсердий. Таким образом, актуально изучение вопроса профилактики ТЭО у данной группы пациентов.

В проведенном исследовании показана как минимум аналогичная эффективность и безопасность профилактики ривароксабаном ТЭО у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа в сравнении с фибрилляцией предсердий. Не вызывает сомнений важный вклад в эти показатели доказанной высокой комплаентности к лечению.

Малое число пациентов, к сожалению, не позволяет однозначно подтвердить гипотезу о большей эффективности антитромботической профилактики у данной группы больных, хоть такое предположение кажется весьма вероятным, учитывая данные о меньшем количестве ТЭО у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа (11–14%) в сравнении с пациентами с фибрилляцией предсердий (23,5% по данным Фреймингемского исследования) и частоты выявления тромбов (11% против 25% соответственно) [2, 5].

Это важная тема дальнейших исследований, ведь доказав эту гипотезу, можно будет обсуждать снижение дозировок антикоагулянтов, что уменьшит риск геморрагических осложнений.

Заключение

Подтверждается тезис, что лечение ривароксабаном у пациентов с изолированным (без фибрилляции предсердий в анамнезе) трепетанием предсердий 1-го типа является эффективным и безопас-

ным, и показатели эти сохраняются при длительном применении, а геморрагические осложнения если и появляются, то на ранних сроках приёма препарата (по данным проведенного исследования, в течение первого месяца). Таким образом, в первые месяцы приёма ривароксабана следует обратить пристальное внимание на этот фактор.

Ривароксабан так же эффективен и безопасен для антитромботической поддержки кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, как и у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Приверженность пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа к лечению ривароксабаном достаточно высока – выше среднестатистической (которая составляет 50% в развитых странах безотносительно лекарственного средства и заболевания), сравнима с общемировыми данными по ривароксабану у пациентов с фибрилляцией предсердий (80% в течение года) и стабильна с течением времени (75% в течение 2 лет и 75% в течение 3 лет – столь длительные сроки оценки комплаентности к ривароксабану нами в литературе не встречались).

Лимитирующим фактором проведенной работы является малое количество пациентов, так как очень часто трепетанию предсердий сопутствует фибрилляция предсердий, рекомендации по антитромботической профилактике, которой давно определены. Однако полученные данные подтверждают тезис, что применение ривароксабана у пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа следует проводить в соответствии с аналогичными рекомендациями для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Конфликт интересов

А.В. Федосеенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Зенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Кононенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Пятаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Е. Воскобойников заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Федосеенко Артем Валерьевич, кардиолог высшей категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Зенин Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции

Author Information Form

Fedoseenko Artem V., MD, cardiologist at the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Zenin Sergey A., MD, PhD, Head of the Cardiac Surgery Department for the Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Кононенко Оксана Витальевна, кандидат медицинских наук, кардиолог высшей категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Пятаева Ольга Владимировна, кардиолог высшей категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Воскобойников Юрий Евгеньевич, доктор физико-математических наук, профессор кафедры автоматизации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)», Новосибирск, Российская Федерация.

Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Kononenko Oksana V., MD, PhD, cardiologist at the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Pyataeva Olga V., MD, cardiologist at the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Voskoboinikov Yuri E., PhD, Professor at the Department of Automatics, Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering (SIBSTRIN), Novosibirsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ФAB – идея, подбор пациентов, анализ, написание;

ЗСА – редактирование, написание статьи;

КОВ – подбор пациентов, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

ПОВ – подбор пациентов, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

ВЮЕ – статистический анализ, написание статьи.

Author Contribution Statement

FAV – concept of the study, patients' selection, data analysis and manuscript writing;

ZSA – manuscript revision, manuscript writing;

KOV – patients' selection, data analysis and interpretation, manuscript writing;

POV – patients' selection, data analysis and interpretation, manuscript writing;

VYuE – statistical analysis, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Покушалов Е.А., Туров А.Н., Шаваров А.А. Трепетание предсердий и иницизионные тахикардии в кн. под ред. Ардашева А.В. Клиническая аритмология. Москва; 2009 г. с. 860-944.
2. Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. 2 изд. Москва; 2011 г. с. 94.
3. Biblo L.A., Yuan Z., Quan K.J., Mackall J.A., Rimm A.A. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2001; 87:346-49
4. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 639-47
5. Irani W.N., Graybern P.A., 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 I.A. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J.* 2002; 144(1): 11-22
7. С.В. Моисеев. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (4): 23- 28.
8. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., Brindis R., Burkholder R., Czajkowski S.M. et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J.* 2011; 162:412-24.
9. World Health Organization [Internet]: Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2010. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
10. Моисеев С.В. Как улучшить приверженность к двойной антитромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома? *Клиническая фармакология и терапия.* 2011; 20(4):34-40.
11. Reynolds M.W., Fahrback K., Hauch O., Wygant G., Estok R., Cella C., Nalysnyk L. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004; 126(6):1938-45
12. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., van Staa T.P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Tromb haemost,* 2011; 106: 968-77. oi: 10.1160/TH11-05-0353
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23:1296-310.
14. Laliberte F, Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther.* 2012; 29:675-90.
15. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., Lee S., Alam T., Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(5):669-80.
16. Zamorano J.L., Greiner W., Sandberg A., Oberdiek A.M., Bakhai A. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). *Proceedings of the Annual Congress of the European Society of Cardiology; 2012 Aug 25-29; Munich, Germany.*

17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

18. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., Camm A.J., Ma C.S., Le Heuzey J.Y. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014 Dec 14;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367

19. Haas S., Bode C., Norrving B., Turpie A.G. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Mar 10;10:101-14. doi: 10.2147/VHRM.S55246

20. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., Haas S., Huisman M.V., Hull R.D. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study. *Circulation.* 2007;116:180-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020

21. Diamantopoulos A., Forster F., Evers T. Real-life treatment persistence with newer oral anticoagulants and potential strokes avoided in patients with atrial fibrillation. *ESC Congress.* 2013; poster P519.

22. Nelson W.W., Song X., Coleman C.I., Thomson E., Smith D.M., Damaraju C., Schein J. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014 Dec; 30(12):2461-9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577

23. Laliberte F., Bookhart B.K., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of Once-Daily Versus Twice-Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications among Patients with Venous Thromboembolism. *Patient.* 2013; 6(3):213-224. doi: 10.1007/s40271-013-0020-5.

24. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V., Schreier T., Göbelt M., Michalski F., Endig H., Sahin K., Tittel L., Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace.* 2015 Apr;17(4):530-8 doi: 10.1093/europace/euu319

25. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АСС. Российский кардиологический журнал. 2013; 18 (4 S3): 1-100.

26. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Спб.: ВМедА; 2002.

REFERENCES

1. Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Pokushalov E.A., Turov A.N., Shavarov A.A. Trepetanie predserdii` i initcizionny`e tahikardii v kn. pod red. Ardasheva A.V. Clinicheskaiia aritmologiia. Moscow; 2009. 11.36, p. 860-944. (in Russian)

2. Zatei`shchikov D.A., Zotova I.V., Dankovtceva E.N., Sidorenko B.A. Trombozy` i antitromboticheskaiia terapiia pri aritmiiakh. 2 nd ed. Moscow; 2011. p. 94 (in Russian)

3. Biblo L.A., Yuan Z., Quan K.J., Mackall J.A., Rimm A.A. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2001; 87:346-49

4. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 639-47

5. Irani W.N., Graybern P.A., 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 I.A. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J.* 2002; 144(1): 11-22

7. S.V. Moiseev. Priverzhenost` k antikoagulantnoi` terapii: problemy` i puti resheniia. Clinicheskaiia farmakologiia i terapiia. 2014; 23 (4): 23-28. (in Russian)

8. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., Brindis R., Burkholder R., Czajkowski S.M. et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J.* 2011;162:412-24.

9. World Health Organization [Internet]: Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2010. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

10. Moiseev S.V. Kak uluchshit` priverzhenost` k dvoim` antitromboticheskoi` terapii posle ostrogo koronarnogo sindroma? Clinicheskaiia farmakologiia i terapiia. 2011;20(4):34-40 (in Russian)

11. Reynolds M.W., Fahrbach K., Hauch O., Wygant G., Estok R., Cella C., Nalysnyk L. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004;126(6):1938-45

12. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A.,

van Staa T.P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Tromb heamost.* 2011; 106: 968-77. oi: 10.1160/TH11-05-0353

13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296-310.

14. Laliberte F., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther.* 2012;29:675-90.

15. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., Lee S., Alam T., Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(5):669-80.

16. Zamorano J.L., Greiner W., Sandberg A., Oberdiek A.M., Bakhai A. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Proceedings of the Annual Congress of the European Society of Cardiology; 2012 Aug 25-29; Munich, Germany.

17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

18. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., Camm A.J., Ma C.S., Le Heuzey J.Y. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014 Dec 14;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367

19. Haas S., Bode C., Norrving B., Turpie A.G. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Mar 10;10:101-14. doi: 10.2147/VHRM.S55246

20. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., Haas S., Huisman M.V., Hull R.D. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study. *Circulation.* 2007;116:180-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020

21. Diamantopoulos A., Forster F., Evers T. Real-life treatment persistence with newer oral anticoagulants and potential strokes avoided in patients with atrial fibrillation. *ESC*

Congress. 2013; poster P519.

22. Nelson W.W., Song X., Coleman C.I., Thomson E., Smith D.M., Damaraju C., Schein J. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014 Dec; 30(12):2461-9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577

23. Laliberte F., Bookhart B.K., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of Once-Daily Versus Twice-Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications among Patients with Venous Thromboembolism. *Patient.* 2013; 6(3):213–224. doi: 10.1007/s40271-013-0020-5.

24. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V.,

Schreier T., Göbelt M., Michalski F., Endig H., Sahin K., Tittel L., Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace.* 2015 Apr;17(4):530-8 doi: 10.1093/europace/euu319

25. Diagnostika i lechenie fibrillatcii predserdii. Rekomendacii RKO, VNOA I ASS.

Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 18 (4 S3): 1-100. (in Russian)

26. Iunkerov V.I., Grigor'ev S.G. Matematiko-statisticheskaia obrabotka danny'kh medicinskih issledovaniï - Sankt-Peterburg: VmedA ; 2002. (in Russian)

Для цитирования: А.В. Федосеенко, С.А. Зенин, О.В. Кононенко, О.В. Пятаева, Ю.Е. Воскобойников. Опыт применения ривароксана у пациентов с трепетанием предсердий I типа: эффективность, безопасность, комплаентность. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 44-55. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-44-55

To cite: A.V. Fedoseenko, S.A. Zenin, O.V. Kononenko, O.V. Pyataeva, Y.E. Voskoboynikov. Rivaroxaban in patients with type I atrial flutter: effectiveness, safety and compliance. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 44-55. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-44-55