

Ионин В. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАРДИОВЕРСИИ И КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ОБЗОР ОСНОВНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В обзоре обсуждаются актуальность проблемы контроля синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике, клинические особенности пациентов с данной аритмией и сопутствующей патологией, а также представлены современные рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений и обзор результатов основных клинических исследований прямых пероральных антикоагулянтов. Поиск литературы и отбор клинических исследований был проведен за период с 2009 по 2020 гг. на сайтах Европейского и Российского обществ кардиологов, Всероссийского научного общества аритмологов, а также по онлайн-базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary, Google Scholar с использованием ключевых слов: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, абляция, кардиоверсия, эффективность и безопасность, atrial fibrillation, anticoagulants, ablation, cardioversion, efficacy and safety.

<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; кардиоверсия; катетерная абляция; антикоагулянты
<i>Для цитирования</i>	Ionin V.A. Prevention of thromboembolic complications during cardioversion and catheter ablation in patients with atrial fibrillation: review of key randomized trials. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(10):99–106. [Russian: Ионин В. А. Профилактика тромбоэмболических осложнений при проведении кардиоверсии и катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий: обзор основных рандомизированных исследований. <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):99–106]
<i>Автор для переписки</i>	Ионин Валерий Александрович. E-mail: ionin.v.a@gmail.com

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречающихся суправентрикулярных аритмий, распространенность которой в популяции составляет 3% у лиц старше 20 лет [1]. По результатам нашего когортного исследования, опубликованного ранее, в амбулаторной практике кардиологов г. Санкт-Петербурга встречаемость данной аритмии у пациентов, обратившихся на прием в период с 2014 по 2018 гг., составляет 7,5% и увеличилась за 5 лет в 1,3 раза, что безусловно отражает актуальность данной патологии в настоящее время [2]. В стратегии ведения больных с ФП в реальной клинической практике наиболее важными задачами являются контроль синусового ритма и частоты желудочковых сокращений, а также решение вопроса о профилактике системных тромбоемболий в связи с тем, что наиболее важными осложнениями данной аритмии являются прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность и нарушения мозгового кровообращения по кардиоэмболическому типу [3, 4]. Решение вопроса о стратегии ведения пациентов с ФП согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2020), должно приниматься в мультидисциплинарной команде специалистов (врачи общей практики, кардиологи, специалисты по профилактике инсульта, аритмологи), что несомненно повышает эффективность терапии больных с ФП [5]. Однако в реальной практике организация такого подхода к ле-

чению пациентов с ФП возможна только в крупных многопрофильных специализированных центрах и стационарах, а в остальных ситуациях практикующему врачу приходится самостоятельно взаимодействовать с пациентом, проводить стратификацию индивидуальных рисков и выстраивать эффективную стратегию ведения больного с ФП до проведения кардиоверсии или абляции и после выполненных процедур. Выполнен поиск литературы и отбор клинических исследований за период с 2009 по 2020 гг. на сайтах Европейского и Российского обществ кардиологов, Всероссийского научного общества аритмологов, а также по онлайн-базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary, Google Scholar с использованием ключевых слов: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, абляция, кардиоверсия, эффективность и безопасность, atrial fibrillation, anticoagulants, ablation, cardioversion, efficacy and safety. В этой публикации обобщены результаты завершенных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК) и представлены актуальные рекомендации для принятия верного решения в клинической практике.

### Кардиоверсия у пациентов с ФП: от рекомендаций к реальной клинической практике

По данным крупного европейского регистра больных с ФП (PREFER), в который включено 7243 пациента,

у 50,7% пациентов применялась стратегия контроля ритма, в том числе у 37,6% пациентов проводилось восстановление синусового ритма (кардиоверсия) [6]. Терапия, направленная на контроль синусового ритма, показана в первую очередь для уменьшения симптомов и повышения качества жизни у пациентов с ФП. Восстановление синусового ритма нередко требуется пациентам с впервые зарегистрированной ФП или персистенцией данной аритмии. Согласно рекомендациям ESC (2020), решение вопроса об экстренной электрической кардиоверсии возможно в случае острой нестабильности гемодинамики на фоне пароксизма ФП (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). Во всех остальных случаях решение вопроса о проведении кардиоверсии должно быть выполнено в плановом порядке с использованием медикаментозной или электрической кардиоверсии в соответствии с клинической ситуацией и при согласии пациента. Возникновение пароксизма ФП и смена синусового ритма являются факторами, обуславливающими изменения внутрисердечной гемодинамики и изменение ламинарных токов крови на турбулентные, которые являются причиной формирования тромботических масс в полости левого предсердия и/или в ушке левого предсердия (ЛП/УЛП). Патогенетические механизмы тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов, которым выполнялась кардиоверсия при ФП, изучены в различных исследованиях еще до эры антикоагулянтной профилактики и, в частности, установлено, что риск ТЭО повышается до 5,3% после кардиоверсии [7]. Представленные особенности течения пароксизма ФП требуют использования терапии антикоагулянтами для профилактики системных тромбоэмболий.

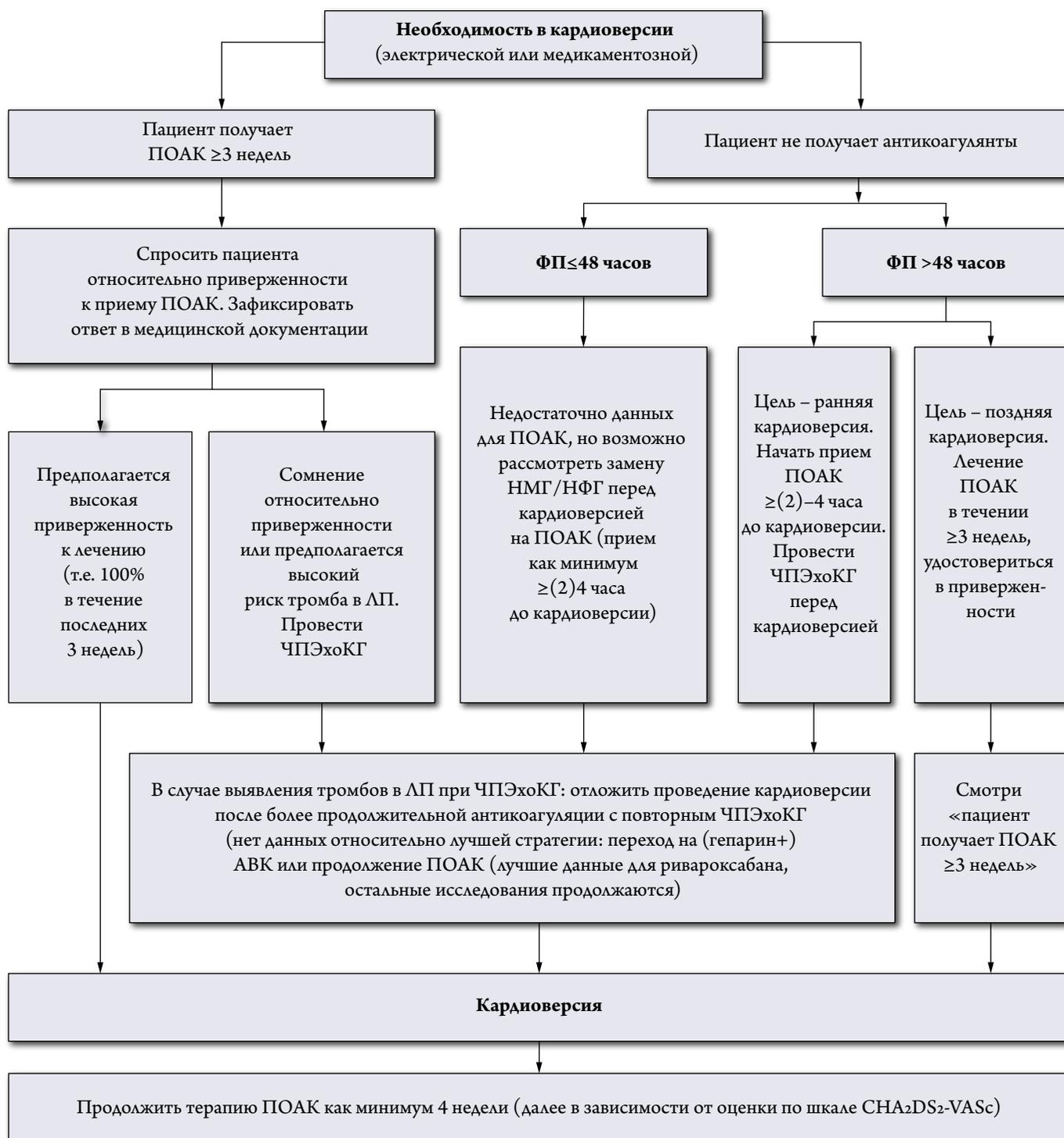
В соответствии с рекомендациями ESC (2020) проведение кардиоверсии без выполнения чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) возможно только в случае продолжительности данной аритмии <48 часов. В то же время антикоагулянтная терапия гепарином или ПОАК должна быть инициирована как можно раньше перед проведением кардиоверсии у пациентов с ФП или трепетанием предсердий (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) рассматривают вариант ранней кардиоверсии у пациентов с длительностью пароксизма >48 часов только при условии отсутствия тромботических масс в ЛП/УЛП по заключению ЧПЭхоКГ и при длительности приема ПОАК от 2 до 4 часов до кардиоверсии, что безусловно является клинически значимым преимуществом использования ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К (АВК), которые требуют длительного приема для получения достаточного гипокоагулянтного эффекта [8]. Следует подчеркнуть, что при проведении кардиоверсии у пациентов с ФП необходима эффективная профилактика анти-

коагулянтами не только при проведении кардиоверсии, но и после восстановления синусового ритма в течение как минимум 4 недель независимо от методики процедуры (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), что подтверждается результатами ретроспективного анализа Датского национального регистра. При анализе медицинской документации 16274 пациентов с ФП, подвергшихся электрической кардиоверсии, было установлено, что у пациентов, не принимавших ОАК после восстановления синусового ритма в течение первых 30 дней риск ТЭО был в 2 раза выше (относительный риск 2,25, 95% доверительный интервал 1,43–3,53), чем у пациентов, принимающих ОАК [9]. Показания для дальнейшего продолжения антикоагулянтной терапии в профилактике ТЭО определяются согласно стратификации риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc – 2 и более баллов у мужчин и 3 и более баллов у женщин [5]. Во всех остальных случаях, когда пароксизм ФП длится >48 часов или длительность его невозможно установить, в стратегии плановой кардиоверсии требуется предварительная терапия антикоагулянтами в течение не менее 3 недель (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) при условии выполнения ЧПЭхоКГ. Отказ от проведения ЧПЭхоКГ возможен только лишь в случае высокой комплаентности, когда пациент дает 100% гарантию регулярного приема ПОАК, подписанную в медицинской документации. Алгоритм подготовки пациентов к плановой кардиоверсии представлен на рисунке 1.

Выбор антикоагулянта при плановой кардиоверсии не менее важен, чем сроки выполнения этой процедуры, так как его действие должно быть не только эффективным, но и безопасным. Важным предиктором успешности кардиоверсии и длительности сохранения синусового ритма после этой процедуры является ремоделирование ЛП и его дилатация, поэтому длительность антикоагулянтной подготовки пациента к кардиоверсии играет немаловажную роль, и чем дольше персистирует ФП, тем выше вероятность значимого увеличения размеров ЛП [10]. При использовании АВК перед плановой кардиоверсией обязательным условием является не только период антикоагулянтной терапии (не менее 3 недель), но и регулярный контроль достижения целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне от 2 до 3 на протяжении всего периода. Следует подчеркнуть, что в случае регистрации нецелевого МНО рекомендовано продлить терапию АВК еще в течение 3 недель, и в реальной клинической практике такая ситуация не редкость, так как применение АВК ассоциировано с большим числом лекарственных и пищевых взаимодействий, что чаще всего увеличивает сроки подготовки пациента к плановой кардиоверсии [11].

Пациенты с ФП, которым выполнялась кардиоверсия, были включены во все многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования ПОАК, зареги-

Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с фибрилляцией предсердий до и после кардиоверсии, адаптировано [8]



АВК – антагонисты витамина К, НМГ/НФГ – низкомолекулярные/низкофракционированные гепарины, ЛП – левое предсердие, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография. УЛП – ушко левого предсердия. Применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг (или 5 мг) не зарегистрировано.

стрированных на территории России: дабигатран (RE-LY), ривароксабан (ROCKET-AF), апиксабан (ARISTOTLE). Так, по результатам post-hoc анализа исследования RE-LY, впервые ретроспективно была проанализирована когорта больных с ФП, получавших дабигатран в дозах 150 мг (n=672) и 110 мг (n=647) при выполнении кардиоверсии, с учетом исключения тромбов в ЛП/УЛП при ЧПЭхоКГ,

и частота ТЭО была сопоставима с группой пациентов, получавших варфарин [12]. В последующем в субанализе исследования ROCKET-AF у пациентов с ФП, которым проводилась абляция и кардиоверсия (n=743), подтвердилась возможность не менее эффективного использования ривароксабана в сравнении с варфарином [13]. Протокол исследования ARISTOTLE также не исключал пациентов с карди-

оверсией, число которых составило 540 человек за все время исследования, не было выявлено повышения риска ТЭО на терапии апиксабаном в сравнении с варфарином [14]. Таким образом, терапия ПОАК для ведения пациентов, которым планируется кардиоверсия, обладала благоприятным профилем эффективности и безопасности в сравнении с АВК, но дизайн всех 3 исследований не предполагал детального изучения эффективности ПОАК при кардиоверсии, а приведенные результаты были получены при ретроспективном анализе.

Пациенты с ФП в реальной клинической практике нередко имеют клинически значимые сопутствующие состояния (возраст, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет), которые увеличивают риск ТЭО. Распространенность факторов риска в когорте амбулаторных больных с ФП в практике кардиолога особенно высока у пациентов в возрасте 60 лет и старше, на долю которых приходится 82,3% больных, и составляет 90,1% для артериальной гипертензии и 15,1% для сахарного диабета, что значительно выше, чем у пациентов моложе 60 лет [2]. В связи с необходимостью детальной оценки рисков ТЭО у коморбидных пациентов с ФП результаты первого проспективного открытого исследования X-VerT, в котором проводилось сравнение ривароксабана и АВК прицельно у больных с кардиоверсией, стали настоящим фундаментом в понимании показателей эффективности и безопасности использования данного препарата у пациентов с ФП. В исследование X-VerT было включено 1 504 пациента с неклапанной ФП, которым была показана плановая кардиоверсия. Следует подчеркнуть, что средний возраст пациентов составил 64,9 года, а доля пациентов с артериальной гипертензией – 65%, сахарным диабетом – 20,3%, а 55,9% были с персистирующей формой данной аритмии, что свидетельствует о включении в исследование пациентов, наиболее приближенных к реальной клинической практике. В результате проспективного наблюдения установлено, что в группе пациентов, принимавших ривароксабан, отмечалась меньшая частота развития не только инсульта, но и всех сердечно-сосудистых событий, включивших инсульт, системную эмболию, транзиторную ишемическую атаку и сердечно-сосудистую смерть (0,51% против 1,02% в группе с АВК), а также благоприятный профиль безопасности, характеризующийся снижением частоты кровотечений (0,61% против 0,8% в группе АВК). Важным результатом исследования X-VerT для реальной клинической практики стало сокращение медианы времени от рандомизации до кардиоверсии у пациентов, получавших ривароксабан (22 дня), чем у пациентов на терапии АВК (30 дней), что было обусловлено необходимостью титрации дозы варфарина для достижения целевых значений МНО [13].

В 2018 г. опубликованы результаты исследования EMANATE, в котором изучены эффективность и безопас-

ность апиксабана в сравнении с АВК у пациентов с ФП и кардиоверсией (n=1038). В первую очередь следует подчеркнуть, что, согласно дизайну исследования, пациентам с ФП проводилась кардиоверсия только после приема 5 стандартных доз апиксабана (5 мг или 2,5 мг в соответствии с инструкцией по снижению дозы) или по усмотрению исследователя в ускоренном протоколе использовалась нагрузочная доза 10 мг разово за 2 часа до процедуры восстановления ритма, которая в дальнейшем снижалась и пациенты получали 5 мг или 2,5 мг два раза в день в период проспективного наблюдения, что нужно учитывать при использовании данного препарата в реальной клинической практике. По результатам исследования, продемонстрированы не меньшая эффективность апиксабана, чем у варфарина (0% против 0,8% в группе с АВК), и благоприятный профиль в отношении риска больших кровотечений (0,43% против 0,83% в группе АВК) [15].

В клинической практике также следует учитывать, что в исследование EMANATE включались пациенты с длительностью пароксизма ФП не более 48 часов, а в исследовании X-VerT дополнительно изучена стратегия ранней кардиоверсии с приемом ривароксабана от 2 до 4 часов до процедуры у пациентов с длительностью пароксизма ФП более 48 часов и отсутствием признаков тромботических масс в ЛП/УЛП при ЧПЭхоКГ, в которой использование ривароксабана характеризовалось таким же профилем эффективности и безопасности, как и в стандартной схеме антикоагулянтной подготовки в течение 3 недель при плановой кардиоверсии. Этот факт в 2018 г. позволил внести в алгоритм плановой кардиоверсии возможность ранней кардиоверсии у пациентов с более затяжными пароксизмом ФП (более 48 часов), что, по сути, продемонстрировано в проспективном исследовании только у ривароксабана.

Наличие тромба в ЛП/УЛП является одним из главных абсолютных противопоказаний для проведения кардиоверсии у больных с ФП, однако у этих пациентов антикоагулянтная профилактика ТЭО еще более актуальна. По итогам наблюдательных и проспективных исследований, не было установлено различий в частоте образования тромбов в ЛП/УЛП у пациентов, получавших АВК и ПОАК [12–14]. В настоящее время нет жестких клинических данных о наилучшей стратегии лечения тромба ЛП/УЛП на фоне терапии любым антикоагулянтом, а стандартной терапией, рекомендованной в данной клинической ситуации, является терапия АВК с тщательным контролем и мониторингом МНО до исчезновения тромботических масс. Однако недавнее проспективное исследование X-TRA показало, что использование ривароксабана в стандартной дозе (20 мг в день) в течение 6 недель приводило к исчезновению тромботических масс у 41,5% (22/53) пациентов, а к исчезновению и уменьшению в объеме тромботических масс – у 60,4% (32/53). Результаты протокола X-TRA при непрямом срав-

## А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином<sup>1,\*</sup>
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином<sup>2,\*\*</sup>
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС<sup>3,#</sup>
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации<sup>4-6</sup>

**ЕЩЁ 1357**  
**ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК**

**КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!**

**КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование:** ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**— профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;— лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза болевой легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); поврежденные или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), получающих однократно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки,

симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>3</sup>, диарея, рвота<sup>3</sup>, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях<sup>3</sup>, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию<sup>3</sup>), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины<sup>3</sup>), лихорадка<sup>3</sup>, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

<sup>3</sup> наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

<sup>4</sup> наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АФ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

**Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **1.** Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–91. **2.** Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(21): 2621–32. **3.** Mak K.-H. *BMJ Open.* 2012; 2: e001592. **4.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. **5.** Zedler B.K. et al. *Clin Ther.* 2011 Jan; 33(1): 62–73. **6.** Mahanti K.R. et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7; (9): CD005025.

**ФП** – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

\* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. \*\* В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение сывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. # По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-RU-RU-0434-1

нении были сопоставимы с результатами ретроспективно-го исследования регистра CLOT-AF, в котором исчезновение тромботических масс в ЛП/УЛП наблюдалось у 62,5% (60/96) пациентов, получавших гепарин/варфарин [16].

В исследовании EMANATE не планировалось изучение влияния аписабана на тромбы в ЛП/УЛП, тем не менее такие пациенты были и при визуализации с помощью ЧПЭхоКГ и компьютерной томографии. Частота исчезновения тромба была сопоставимой у пациентов на терапии аписабаном (52%, 12/23) и АВК (56%, 10/18), однако в данном исследовании не было проспективного наблюдения за пациентами с тромбами в ЛП/УЛП, и выборка больных была малочисленной [15]. Исследование терапии дабигатраном у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП RELATED AF (NCT02256683) в настоящее время еще продолжается и результаты не представлены. В совокупности эти выводы указывают на то, что использование ПОАК для терапии тромбоза ЛП/УЛП может быть альтернативным вариантом (лучшие данные в настоящее время продемонстрированы для ривароксабана), в особенности у пациентов с непереносимостью АВК или в том случае, если нет возможности достигнуть адекватного контроля МНО [8].

Таким образом, использование ПОАК для профилактики ТЭО у пациентов, которым планируется кардиоверсия, не уступает по показателям эффективности и безопасности АВК, а в реальной клинической практике дает преимущество по срокам выполнения данной процедуры, но, с учетом разных сроков и сопутствующей патологии, требует персонализированного подхода в выборе антикоагулянта.

### Катетерная аблация у пациентов с ФП: от рекомендаций к реальной клинической практике

С 2020 г., согласно рекомендациям ESC по лечению ФП, определена стратегия лечения пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами данной аритмии, которая подразумевает восстановление и поддержание синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений. Данная стратегия может осуществляться с помощью применения антиаритмической терапии (ААТ) либо интервенционного лечения ФП. Однако назначение антиаритмических препаратов I класса возможно только больным, не имеющим значимых структурных изменений миокарда [5]. Применение соталола, как правило, недостаточно эффективно и показано, прежде всего, пациентам с ишемической болезнью сердца [17]. Длительный прием амиодарона часто сопровождается развитием осложнений: амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, амиодарон-индуцированного фиброза легких [18]. Также существенный вклад в ограничение медикаментозной терапии вносит проаритмический эффект, которым обладают все антиаритмические препараты [19]. В связи с этим паци-

ентам с отсутствием эффекта от ААТ и наличием симптомной ФП, оцениваемой по шкале EHRA, рекомендовано выполнение катетерной аблации для поддержания синусового ритма (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [5]. Также выбор в пользу интервенционных методов лечения может основываться на непосредственном выборе пациента.

Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями доказано, что радиочастотная изоляция устьев легочных вен является более эффективным методом контроля ритма у пациентов с ФП, чем ААТ. Такие исследования, как CACAF, ARAF, A4 и CAVANA, свидетельствуют о более высокой эффективности радиочастотной изоляции устьев легочных вен с целью восстановления синусового ритма и его поддержания, чем использование лекарственной терапии. После интервенционного лечения «свобода от аритмии» наблюдается у 59–89% (в среднем у 70%) пациентов без использования антиаритмических препаратов [20]. В реальной клинической практике в когорте пациентов г. Санкт-Петербурга на амбулаторном приеме кардиолога у 5,1% пациентов с ФП выполнялась катетерная аблация в анамнезе [2].

Процедура катетерной аблации относится к категории малоинвазивных интервенционных вмешательств, однако ее проведение в ряде случаев сопряжено с риском осложнений. В целом частота осложнений процедуры катетерной аблации не высокая – до 4,5% по данным европейских регистров, однако среди жизнеугрожающих: тампонада сердца (1,31%), феморальная псевдоаневризма (0,93%), артериовенозная фистула (0,54%), поэтому риск кровотечений у пациентов с ФП, подвергшихся катетерной аблации, высокий [5]. С другой стороны, процедура катетерной аблации вне зависимости от методики (криоаблация, радиочастотная аблация) в связи с воздействием на эндокард ассоциирована с риском тромбообразования и инсульта (1%) [21, 22]. Согласно рекомендациям ESC (2020), при планировании катетерной аблации ФП продолжение терапии ОАК: АВК (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) или ПОАК (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C), следует рассмотреть для поддержания эффективной гипокоагуляции и продолжать в течение не менее 8 недель после процедуры (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). У пациентов с высоким риском инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 2 и более баллов у мужчин и 3 и более баллов у женщин) после успешной катетерной или хирургической аблации ФП следует продолжать прием антикоагулянтов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). При использовании АВК рекомендован целевой уровень МНО от 2 до 2,5 для уменьшения риска клинически значимых кровотечений [5]. Особенности фармакокинетики ПОАК, позволяющие в большей степени управлять антикоагулянтным эффектом, представляются как имеющие более

высокие показатели безопасности в реальной клинической практике, к тому же в настоящее время завершены исследования со всеми ПООК у пациентов с ФП и катетерной аблацией.

Впервые профиль безопасности ПООК в данной когорте больных в 2015 г. был продемонстрирован в многоцентровом рандомизированном исследовании с активным контролем и заслеплением конечных точек VENTURE AF для ривароксабана в стандартной дозе 20 мг в день. При проведении процедуры аблации на фоне непрерывной терапии ривароксабаном были показаны сопоставимые результаты по показателям эффективности и безопасности в сравнении с непрерывной терапией варфарином. Отсутствие нежелательных событий (ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть и большие кровотечения) в группе пациентов, получавших ривароксабан, не позволило установить статистически значимых различий, однако следует отметить, что осложнения в группе пациентов, получавших варфарин, были тем не менее зарегистрированы. Серьезные нежелательные явления, послужившие причиной отмены терапии, значительно реже встречались в группе ривароксабана, чем у больных на терапии АВК (0,8% и 2,5%) [23]. Таким образом, терапия ривароксабаном у больных с ФП представляется достойной альтернативой использованию АВК, в том числе у пациентов, которым планируется не только кардиоверсия, но и катетерная аблация, что подтверждается и в реальной клинической практике. В крупнейшем мета-анализе, включавшем 15 исследований и 8872 пациента с ФП, подвергшихся катетерной аблации и кардиоверсии, риск инсульта у пациентов на терапии ривароксабаном был ниже, чем у пациентов, принимавших АВК (ОР=0,33, 95% ДИ: 0,11–0,95,  $p=0,04$ ), а риск больших и малых кровотечений был сопоставим в обеих группах (ОР=0,92, 95% ДИ: 0,62–1,36,  $p=0,68$ ) [24].

В настоящее время завершены еще 2 крупных многоцентровых рандомизированных исследования, посвященных оценке безопасности и эффективности ПООК: дабигатран (RE-CIRCUIT) [25] и апиксабан (AFAXA-AFNET 5) [26]. Оба исследования также продемонстрировали возможность использования этих препаратов с сопоставимым профилем эффективности в сравнении с АВК. Использование апиксабана по итогам исследования AFAXA-AFNET 5 обладало схожим профилем эффективности в сравнении с АВК по комбинированной конечной точке (смерть от всех причин, инсульт и большое кровотечение) – 22 (6,9%) против 23 (7,3%). Однако при отсутствии инсультов и транзиторных ишемических атак у пациентов в группе АВК, у 2 (0,6%) пациентов, получавших апиксабан, были зарегистрированы эти нежелательные события. В клинической практике при использовании апиксабана также следует учитывать, что в протоколе исследования AFAXA-AFNET 5 изучены 2 режима антикоагулянтной подготовки: первый – апиксабан

в дозе 5 мг 2 раза в день в течение не менее 30 дней до проведения аблации и второй – ускоренный протокол с приемом как минимум 2-х стандартных доз препарата и исключении тромботических масс в ЛП/УЛП перед процедурой аблации.

В исследовании RE-CIRCUIT у пациентов, получавших дабигатран, кровотечения наблюдались реже, чем в группе АВК – 5 (1,6%) против 22 (6,9%), Однако следует подчеркнуть, что в исследовании RE-CIRCUIT была изучена только дозировка дабигатрана 150 мг, что следует учитывать в практике, а число нежелательных явлений, потребовавших прерывание терапии этим препаратом, было выше, чем в группе АВК – 19 (5,6%) против 8 (2,4%), в большей степени обусловленные диспепсическими явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. В реальной практике пациенты с ФП нередко имеют сопутствующую патологию: ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, часто осложненный нарушением функции почек, требующих от ПООК не только эффективной профилактики ТЭО, но и благоприятного профиля в отношении сопутствующих заболеваний, что соответствует результатам исследований ROCKET-AF, X-VERT, VENTURE по использованию ривароксабана у пациентов с ФП, а возможность однократного приема ривароксабана в течение дня позволит повысить приверженность пациентов такой терапии и длительность защиты от системных тромбоэмболий. Приверженность терапии ПООК играет немаловажную роль, так как после процедуры аблации в течение как минимум 8 недель, а в случае высокого риска ТЭО в течение всей жизни, показана непрерывная терапия антикоагулянтами. Хорошо известно, что однократный прием кардиологических препаратов повышает приверженность терапии [27], а режим однократного приема антикоагулянта возможен только для ривароксабана из зарегистрированных препаратов в Российской Федерации.

## Заключение

В целом терапия ПООК у пациентов с ФП, которым планируется проведение катетерной аблации, в настоящее время по выводам клинических исследований всех препаратов обладает сопоставимым профилем эффективности в сравнении с АВК, а в реальной клинической практике и более высокими показателями безопасности. Выбор антикоагулянта до проведения процедур должен быть сделан в каждом конкретном случае индивидуально, так как показатели эффективности ПООК важны не только после процедуры аблации, но и на протяжении всей жизни пациента с высоким риском ТЭО и нередко с коморбидными состояниями.

*Публикация подготовлена при поддержке компании АО БАЙЕР.*

PP-XAR-RU-0467-1.

Статья поступила 27.06.2020

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*. 2017;120 (9):1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.117.309732
2. Ionin V. A., Barashkova E. I., Filatova A. G., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial Hypertension*. 2020;26 (2):192–201. [Russian: Ионин В. А., Барашкова Е. И., Филатова А. Г., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26 (2):192–201]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129 (8):837–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
4. Sulimov V. A., Golitsin S. P., Panchenko E. P., Popov S. V., Revishvili A. Sh., Shubik Yu. V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18 (4 S3):1–100. [Russian: Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., Попов С. В., Ревшвили А. Ш., Шубик Ю. В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18 (4 S3):1–100]
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020; ehaa612. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
6. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *EP Europace*. 2014;16 (1):6–14. DOI: 10.1093/europace/eut263
7. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D. C. electrical conversion of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1969;23 (2):208–16. DOI: 10.1016/0002-9149 (69) 90068-X
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39 (16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
9. Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH et al. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *EP Europace*. 2015;17 (1):18–23. DOI: 10.1093/europace/euu189
10. den Uijl DW, Bax JJ. Left atrial size as a predictor of successful radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11 (10):1255–6. DOI: 10.1093/europace/eup285
11. Drugs.com. Warfarin Drug Interactions. [Internet] Available at: <https://www.drugs.com/drug-interactions/warfarin.html>
12. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation*. 2011;123 (2):131–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546
13. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014;35 (47):3346–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu367
14. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63 (11):1082–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.062
15. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, Cater N et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *American Heart Journal*. 2016;179:59–68. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.06.008
16. Lip GYH, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *American Heart Journal*. 2016;178:126–34. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.007
17. Milan DJ, Saul JP, Somberg JC, Molnar J. Efficacy of Intravenous and Oral Sotalol in Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology*. 2017;136 (1):52–60. DOI: 10.1159/000447237
18. Waks JW, Zimetbaum P. Antiarrhythmic Drug Therapy for Rhythm Control in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22 (1):3–19. DOI: 10.1177/1074248416651722
19. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nature Reviews. Cardiology*. 2016;13 (1):36–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110
20. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *American Heart Journal*. 2018;199:192–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.02.015
21. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3 (1):32–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.859116
22. Häusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left Atrial Catheter Ablation and Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43 (1):265–70. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.627067
23. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2015;36 (28):1805–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv177
24. Nairooz R, Sardar P, Pino M, Aronow WS, Sewani A, Mukherjee D et al. Meta-analysis of risk of stroke and thrombo-embolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2015;187:345–53. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.323
25. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376 (17):1627–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1701005
26. Di Biase L, Callans D, Häusler KG, Hindricks G, Al-Khalidi H, Mont L et al. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *EP Europace*. 2017;19 (1):132–8. DOI: 10.1093/europace/euw368
27. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28 (5):669–80. DOI: 10.1185/03007995.2012.677419