

## Современные аспекты антикоагулянтной терапии при катетерной аблации фибрилляции предсердий

Гасимова Н. З.<sup>1</sup>, Михайлов Е. Н.<sup>1,2,3</sup>

Катетерная аблация фибрилляции предсердий (ФП) является эффективным и относительно безопасным методом восстановления и удержания синусового ритма. Однако существует риск геморрагических и тромботических событий, ассоциированных с данным видом интервенционного вмешательства. Для профилактики тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде применяются пероральные антикоагулянты. Были изучены режимы применения наиболее распространенных антикоагулянтов: варфарина, низкомолекулярных гепаринов, дабигатрана этексилата, ингибиторов Ха фактора. Было выявлено, что тактика непрерывной антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами при аблации ФП не уступает варфарину по эффективности и безопасности в отношении тромбоэмболических и геморрагических событий, а в некоторых случаях отношение польза/риск представляется оптимальным. Наличие в арсенале специалистов специфических антагонистов к антикоагулянтам расширяет возможности безопасного применения непрерывной антикоагулянтной терапии при интервенционных вмешательствах.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):68–77  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-68-77

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, катетерная аблация, антикоагулянтная терапия, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, кровотечение, тромбоэмболия.

**Конфликт интересов:** Михайлов Е. Н. являлся членом совета экспертов, осуществлял консультативную работу и проводил лекции для Boehringer Ingelheim;

проводил лекции для Pfizer. Остальные соавторы не заявляют конфликта интересов.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия.

Гасимова Н. З. — клинический ординатор по специальности кардиология, ORCID: 0000-0002-3878-8783, Михайлов Е. Н.\* — д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии; доцент кафедры хирургических болезней; профессор базовой кафедры, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e.mikhaylov@almazovcentre.ru

АВС — активированное время свертывания, АКТ — антикоагулянтная терапия, ГМ — головной мозг, КА — катетерная аблация, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямой пероральный антикоагулянт, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ТЭ — тромбоэмболия, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 26.03.2019

Рецензия получена 09.04.2019

Принята к публикации 16.04.2019



## Current approaches to periprocedural anticoagulation treatment in patients undergoing atrial fibrillation ablation

Gasymova N. Z.<sup>1</sup>, Mikhailov E. N.<sup>1,2,3</sup>

Catheter ablation is a standard treatment for patient with symptomatic and drug-refractory atrial fibrillation. As for every invasive approach, ablation is associated with certain risk of complications. About 2-3% of adverse events are related to hemorrhage or thromboembolism. Therefore, periprocedural anticoagulation scheme is of paramount importance to minimize the risk of both types of complications. Here we describe the factors, associated with thromboembolic and bleeding risks, and the evolving approaches for periprocedural anticoagulation treatment. Special attention is paid to uninterrupted oral anticoagulation and potential role of reverse agent in management of procedure-related hemorrhages.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):68–77  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-68-77

**Key words:** atrial fibrillation, catheter ablation, anticoagulant therapy, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, hemorrhage, thromboembolism.

**Conflicts of interest:** Mikhailov E. N. was a member of the expert council, carried out advisory work and lectured for Boehringer Ingelheim. He lectured for Pfizer. The remaining co-authors do not declare a conflict of interest.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; <sup>3</sup>Saint-Petersburg Electrotechnical University "LETI", St. Petersburg, Russia.

Gasymova N. Z. ORCID: 0000-0002-3878-8783, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141.

Received: 26.03.2019 Revision Received: 09.04.2019 Accepted: 16.04.2019

На сегодняшний день катетерная аблация (КА) фибрилляции предсердий (ФП) является наиболее распространенной процедурой катетерного лечения аритмий и широко применяется в большинстве крупных стационаров по всему миру [1]. Ежегодно в России выполняется более 8 тыс. процедур катетерных аблаций, и это количество непрерывно растет [2].

Эффективность и безопасность КА ФП в сравнении с медикаментозной антиаритмической терапией была изучена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (STOP-AF, MANTRA-PAF, RAAFT-2, SABANA, CASTLE-AF). КА ФП приводит к снижению частоты рецидивов аритмии, повышению качества жизни и улучшению

переносимости физических нагрузок. У пациентов с сердечной недостаточностью КА ФП приводит к уменьшению количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией течения заболевания и уменьшению смертности от всех причин [3]. Таким образом, по результатам накопленных данных КА имеет высокий класс показаний не только при неэффективности антиаритмической терапии, но в ряде случаев и как терапия первой линии в рекомендательных документах Европейского общества кардиологов [4] и Российского кардиологического общества по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий [5].

При КА существует риск осложнений [6]. Известно, что 2,8% нежелательных явлений приходят на долю геморрагических событий. Наиболее частые из этих осложнений развиваются в месте сосудистого доступа (паховая область) — пульсирующие гематомы, артериовенозные фистулы. Потенциально жизнеугрожающим осложнением является тампонада сердца [7]. Тампонада в ходе КА ФП может быть связана с перфорацией миокарда при попытке пункции межпредсердной перегородки, с перфорацией левого предсердия (ЛП) диагностическим или аблационным катетерами, перегревом миокарда во время нанесения радиочастотной аппликации (эффект “steam pop” при вскипании внутримиокардиальной жидкости).

Тромбоэмболические (ТЭ) осложнения могут развиваться как в ходе КА, так и отсроченно, в течение 2 нед. после неё. Среди ТЭ событий системные эмболии/ТЭ легочной артерии встречаются в 0,1% случаев, а острые нарушения мозгового кровообращения — в 0,55%. При этом частота развития инсультов и транзиторных ишемических атак идентична [8]. Помимо симптомных ТЭ описано развитие немых малых ишемических поражений головного мозга (ГМ). Частота возникновения немых ишемических изменений варьирует от 5% до 50% в разных исследованиях, где применялись разные виды аблационных катетеров, а также разные методы визуализации поражений [9]. Вероятными причинами немых поражений ГМ могут являться микротромбоэмболии, а также образование микропузырей газа в ЛП при аблации. Однако с применением современных технологий аблации и методов профилактики тромбозов частота возникновения немых изменений ГМ 5-14% [10].

Риск развития ТЭ событий при аблации обусловлен активацией коагуляционного каскада в связи с нахождением инструментов в левых камерах сердца, возможным формированием тромбов в местах радиочастотных или криоаппликаций (участки повреждения эндокарда), оглушением миокарда ЛП после восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующими формами ФП. Температурная денатурация фибриногена в местах радиочастотных

аппликаций является независимым фактором риска ТЭ и не регулируется антикоагулянтами. Профилактика напрямую зависит от технологии аблации и опыта работы оператора.

Антикоагулянтная терапия (АКТ) до, во время и после КА является краеугольным камнем профилактики ТЭ событий, связанных с интервенционным лечением ФП. Оптимальное применение АКТ должно быть ассоциировано с минимальным риском геморрагических осложнений. Определение режима и диапазона адекватной антикоагуляции для минимизации нежелательных событий является актуальной задачей.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы и доступны к применению антагонист витамина К — варфарин, прямой ингибитор тромбина — дабигатран этексилат (Прадакса, Boehringer Ingelheim) и два препарата из группы ингибиторов Ха фактора — аликсабан (Эликвис, Pfizer, Bristol Myers Squibb), ривароксабан (Ксарелто, Bayer/Janssen).

Цель настоящего обзора — представление современных подходов к периперационной антикоагуляции у пациентов с аблацией ФП, направленных на снижение ТЭ осложнений и оптимизацию риска геморрагических событий.

#### **Антикоагулянтная терапия до процедуры аблации**

Перед проведением аблации обязательным является применение АКТ в течение 3 нед. до процедуры КА у пациентов с наличием показаний для постоянной АКТ, или у пациентов с персистирующей ФП, которым планируется восстановление синусового ритма в ходе процедуры. В прошлом основным подходом АКТ перед аблацией ФП была схема мост-антикоагуляции с заблаговременной отменой варфарина, снижением международного нормализованного отношения (МНО)  $\leq 2$  и переходом на подкожное введение низкомолекулярных гепаринов. За 12 ч до аблации вводилась последняя доза гепарина. Однако при применении мост-антикоагуляции существует период двойного “перекрытия” антикоагулянтами (варфарином и низкомолекулярными гепаринами) в моменты, когда МНО близко к 2. Также после проведения аблации и до момента введения гепарина сохраняется хотя и непродолжительный, но важный момент отсутствия гипокоагуляции.

В ряде исследований было показано, что продолжение терапии варфарином с поддержанием МНО в терапевтическом диапазоне ассоциировано с меньшим риском ишемических и геморрагических осложнений [11]. Из очевидных преимуществ такого подхода стоит отметить следующие: создается достаточно “ровный” профиль гипокоагуляции как до, так и непосредственно после процедуры аблации ФП, до транссептального доступа в ЛП уже имеется гипо-

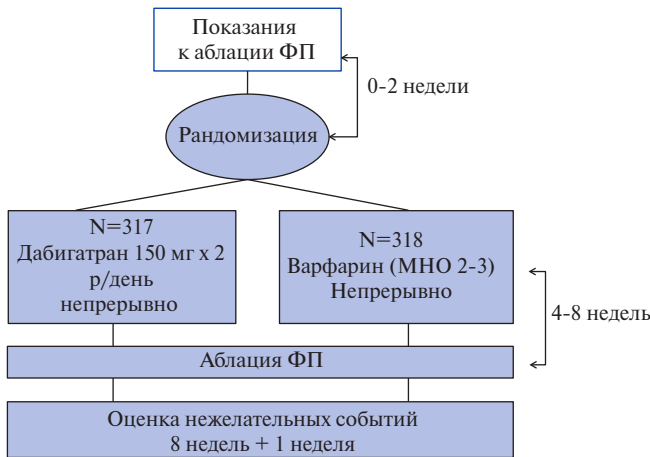


Рис. 1. Дизайн исследования RE-CIRCUIT.

коагуляция, нет периодов отсутствия или наличия двойной антикоагуляции. С 2012г эксперты не рекомендуют рутинное использование мост-антикоагуляции [12]. Внутривенное введение нефракционированного гепарина до или сразу после транссептальной пункции остается обязательным.

В настоящее время продолжает расти количество пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Показано, что приверженность пациентов к ПОАК значительно превышает таковую у варфарина. Большая пропорция пациентов, направленных на КА ФП, уже получает ПОАК. С появлением ПОАК логичным представлялось прерывание терапии перед КА (пропуск 1-2 доз) поскольку был неизвестен риск кровотечений в периоперационном периоде на фоне терапии ПОАК. Четыре РКИ были направлены на изучение эффективности и безопасности продолженной терапии ПОАК в сравнении с продолженной терапией варфарином: VENTURE-AF (ривароксабан 20 мг/сут.) [13], RE-CIRCUIT (дабигатран 150 мг 2 раза/сут.) [14], AXAFA-AFNET 5 [10] и исследование Kuwahara T, et al. (апиксабан 5 мг или 2,5 мг 2 раза/сут.) [15]. Следует отметить, что понятие “непрерывной” терапии ПОАК существенно отличалось в этих исследованиях: пациенты могли получить последнюю дозу ПОАК за 24 ч (VENTURE-AF) или за 0 ч (RE-CIRCUIT, AXAFA-AFNET 5) до проведения абляции ФП.

При прямом сравнении ривароксабана и варфарина в исследовании VENTURE-AF (Многоцентровое слепое исследование с активным контролем для изучения безопасности непрерывной терапии ривароксабаном и непрерывной терапии антагонистами витамина К у пациентов с катетерной аблацией неклапанной ФП) с участием 291 пациента, направленных на КА ФП, конечный анализ был выполнен 221 пациенту. Они были случайным образом распределены в одну из двух групп: 114 в группу ривароксабана (20 мг/сут.); 107 в группу варфарина (МНО 2-3).

Последний прием ривароксабана был за день до КА. В течение всего периода исследования 1 пациент перенес инсульт, 1 пациент перенес большое кровотечение и 1 пациент умер в результате сердечно-сосудистого события в группе варфарина. Количество малых кровотечений было одинаковым в обеих группах (21 пациент в группе ривароксабана против 17 пациентов в группе варфарина,  $p=NS$ ). Количество неблагоприятных событий было сопоставимо в обеих группах.

В 2017г были опубликованы результаты многоцентрового слепого исследования RE-CIRCUIT (Рандомизированное исследование терапии дабигатрана этексилатом в сравнении с варфарином при абляции легочных вен: оценка непрерывной периоперационной терапии). В РКИ было включено 704 пациента с пароксизмальной или персистирующей формами ФП из 104 клиник, из них 678 пациентам была выполнена КА ФП. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: 318 принимали варфарин под контролем значения МНО от 2 до 3; 317 пациентов принимали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. Группы были сходны по клинико-демографическим характеристикам. Обязательным условием был прием антикоагулянта в течение минимум 4 нед. до процедуры абляции и 8 нед. после нее без перерыва и пропуска приема в день вмешательства (рис. 1). Первичной конечной точкой было большое кровотечение, определенное в соответствии с Международным обществом специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH). Результаты анализа конечной точки исследования были получены у 635 испытуемых. Большие кровотечения оценивались до 8 нед. после абляции. Вторичными конечными точками эффективности и безопасности АКТ были частота следующих событий во время и до 8 нед. после абляции: инсульт, системная эмболия или транзиторная ишемическая атака; малые кровотечения; совокупность больших кровотечений и ТЭ осложнений. Малые кровотечения были определены как клинически значимые кровотечения, которые не соответствовали критериям Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу для больших кровотечений. Частота возникновения больших кровотечений во время и в течение 8 нед. после абляции была значимо ниже при применении дабигатрана, чем при приеме варфарина (5 пациентов (1,6%) против 22 пациентов (6,9%); абсолютная разница риска, -5,3%; доверительный интервал 95% от -8,4 до -2,2;  $p<0,001$ ) (рис. 2). Непрерывная терапия дабигатраном была ассоциирована с 77% снижением относительного риска больших кровотечений. Прием дабигатрана был ассоциирован с меньшим количеством тампонад сердца и паховых гематом, чем прием варфарина. Две группы лечения имели одинаковую частоту малых кровотечений. Одно ТЭ событие (транзиторная ишемическая атака) произошло в группе варфарина.





ПРАДАКСА® —  
единственный НОАК  
в России, имеющий  
свой специфический  
антагонист<sup>3-5\*\*</sup>

1998-1999



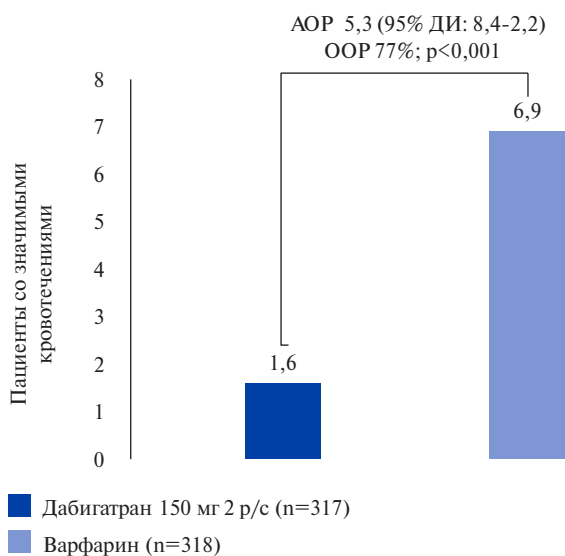


Рис. 2. Частота кровотечений в исследовании RE-CIRCUIIT.

**Сокращения:** AOR — абсолютное отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, OOR — относительное отношение рисков, p — статистическая значимость отличий.

Непрерывный прием дабигатрана при КА ФП был ассоциирован с меньшим риском кровотечений по сравнению с варфарином, а эффективность дабигатрана в профилактике ТЭ не уступала варфарину. В соответствии с результатами исследования в инструкцию по медицинскому применению дабигатрана внесена информация о возможности проведения катетерной абляции ФП без отмены препарата у пациентов, принимающих дозу 150 мг х 2 раза/сут. [16].

Эффективность и безопасность апиксабана при КА ФП изучались в исследовании AXAFA-AFNET5 (Антикоагуляция с использованием прямого ингибитора Ха фактора апиксабана во время катетерной абляции ФП: сравнение с терапией антагонистом витамина К) [10]. Это открытое, проспективное, многоцентровое, исследование со слепой оценкой конечных точек, с участием 674 пациентов направленных на КА ФП. Пациенты были распределены на две группы: 318 пациентов принимали апиксабан (5 мг или 2,5 мг 2 раза/сут.); 315 пациентов принимали варфарин под контролем МНО (2-3). Важно, что в ходе наблюдения до и после абляции была выполнена магнитно-резонансная компьютерная томография у 335 пациентов с целью оценки частоты возникновения немых ишемических повреждений ГМ. Первичная конечная точка исследования была комбинированной и включала следующие события: смерть, инсульт и кровотечение согласно классификации Научно-исследовательского консорциума кровотечения (BARC) [17]. Первичная конечная точка была достигнута у 22 пациентов из 318 в группе апиксабана и у 23 пациентов из 315 в группе варфарина, включая 2 (0,3%) случая смерти, 2 (0,3%) случая инсульта, 24 (3,8%) случая больших кровотечений

(разница -0,38% (90% доверительный интервал -4,0%, 3,3%)), для не меньшей эффективности  $p=0,0002$  для заданной заранее абсолютной разницы в 0,075). Острые немые малые поражения ГМ были обнаружены у одинакового количества пациентов в каждой группе (апиксабан 44/162 (27,2%); варфарин 40/161 (24,8%);  $p=0,64$ ). Несмотря на это было отмечено, что, когнитивная функция увеличилась в конце периода наблюдения (медиана 1 единица МоСА (Монреальская Когнитивная Оценка) теста;  $p=0,005$ ) без различий между группами исследования. Непрерывный прием апиксабана был сопоставим по безопасности и эффективности в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, которым показана КА.

Еще в одном многоцентровом открытом РКИ оценивалась комбинированная конечная точка “симптомный ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/немой инсульт по данным магнитно-резонансной томографии/большое кровотечение” у пациентов, получающих непрерывную терапию апиксабаном (5 или 2,5 мг 2 раза/сут.) или варфарином. Было включено 200 пациентов, направленных на первичную или повторную абляцию ФП, первичная конечная точка оценивалась в течение 7 дней после абляции [15]. По три события возникло в каждой группе: в группе апиксабана у 2 пациентов немой инсульт и 1 большое кровотечение, в группе варфарина — 3 немых инсульта. Авторы сделали заключение, что непрерывная терапия апиксабаном и варфарином была равнозначна в отношении риска церебральных тромбоэмболий и кровотечений в периоперационном периоде.

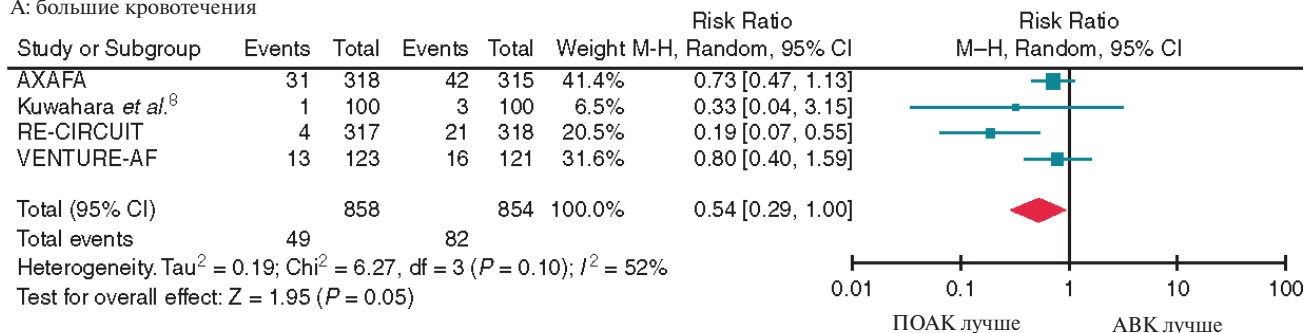
Результаты четырех приведенных выше РКИ с применением непрерывной терапии ПОАК в периоперационном периоде при абляции ФП были оценены в мета-анализе [18]. Было показано, что стратегия непрерывной АКТ ПОАК при абляции ФП не уступает варфарину по эффективности и безопасности в отношении ТЭ и геморрагических событий, а в случае применения дабигатрана польза в отношении снижения риска больших кровотечений явно преобладает (рис. 3).

Поскольку известно, что спонтанное тромбообразование в ЛП возможно несмотря на постоянную АКТ как антагонистами витамина К, так и ПОАК (2,1 против 2,6%,  $p>0,05$ ) [19], важным аспектом предоперационной подготовки является выполнение чреспищеводной эхокардиографии. В соответствии с мнением экспертов [1], чреспищеводное эхокардиографическое исследование перед абляцией имеет высокий класс показаний (IIa).

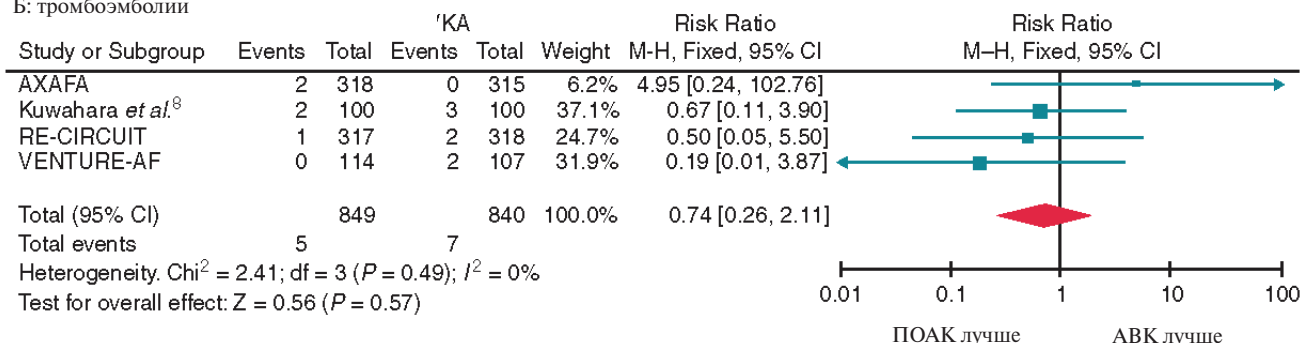
#### Антикоагулянтная терапия во время процедуры абляции

Трансептальная пункция является важным этапом процедуры абляции, осуществляемым для доступа в ЛП. Этот этап может быть тромбогенным,

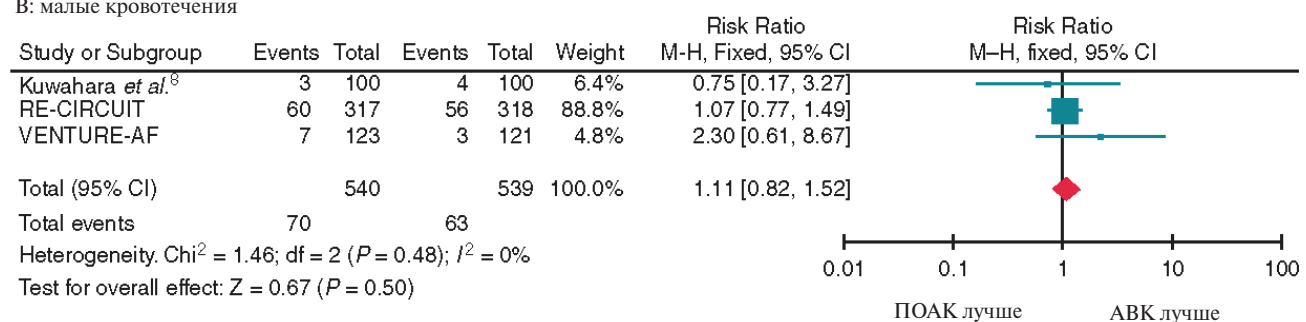
А: большие кровотечения



Б: тромбоэмболии



В: малые кровотечения



Г: немые церебральные инфаркты

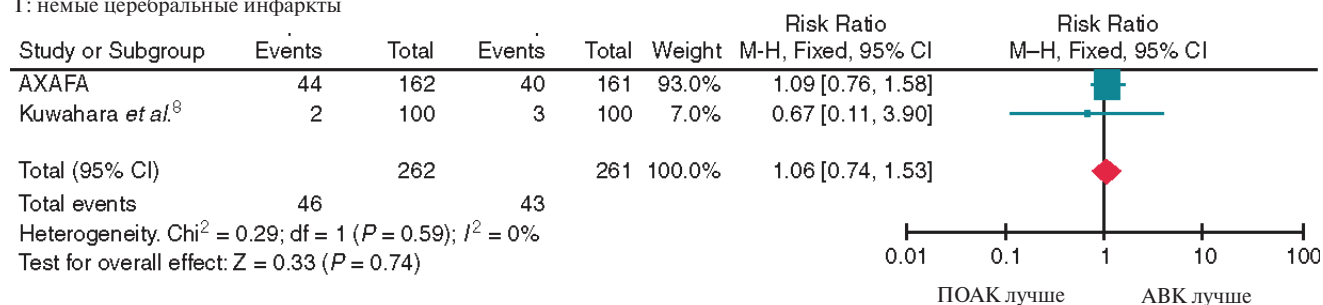


Рис. 3. Мета-анализ исследований непрерывной терапии ПОАК в сравнении с варфарином (из Romero J, et al. Eurorace 2018 [17]; (с разрешения издателя Oxford University Press).

**Примечание:** лесная диаграмма исследований. Алмаз указывает на общую суммарную оценку для анализа (ширина алмаза представляет 95% ДИ); ширина заштрихованного квадрата, численность населения. Модель случайных эффектов использовалась в исходе основных кровотечений, когда  $I^2 \geq 2,5$  модель с фиксированным эффектом использовалась во всех других результатах.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ДИ — доверительный интервал, М-Н — Мантел-Хансел, ПОАК — прямой оральные антикоагулянт.

так как приводит к повреждению эндокардиальной поверхности межпредсердной перегородки. Введение других инструментов в ЛП дополнительно повышает риск тромбообразования. Известно, что тромбы

также могут образовываться на циркулярном диагностическом катетере и в просвете ЛП [20]. В этих случаях механизм тромбообразования объясняется активацией свертывающей системы крови в ответ

на наличие инородного тела. Данный механизм в большинстве случаев блокируется введением адекватной дозы гепарина с поддержанием активированного времени свертывания (АВС) в пределах 300–350 с. Так как тромбы могут сформироваться на транссептальном интродьюсере практически сразу же после пересечения перегородки, операторы применяют нагрузочную дозу гепарина до или сразу же после транссептальной пункции [1].

Внутривенное введение гепарина является обязательным вне зависимости от приема ПОАК. Гепарин, связываясь с антитромбином III, приводит к инактивации тромбина, и, следовательно, активированных факторов IX, X, XI, XII, плазмина и калликреина. Таким образом, гепарин влияет как на внешние, так и на внутренние пути коагуляционного каскада, и его введение является одним из ключевых этапов процедуры аблации.

Начальная доза гепарина для пациентов, находящихся на терапии варфарином, составляет от 50 Ед/кг, для пациентов, ранее не получавших антикоагулянтную терапию — 75 Ед/кг, и 120 Ед/кг для принимающих ПОАК пациентов [1].

Для контроля эффективности и безопасности гепарина уровень активированного времени свертывания должен измеряться каждые 10–15 мин до достижения терапевтической антикоагуляции, а затем каждые 15–30 мин в течение всей процедуры [1].

Пациенты, находящиеся на терапии варфарином, быстрее достигают целевого уровня АВС, чем пациенты, принимающие ПОАК, поэтому при использовании ПОАК требуется более частый контроль АВС.

Применение стратегии непрерывной АКТ варфарином обеспечивает относительно стабильный, предсказуемый, измеряемый и удовлетворительно коррелируемый с МНО уровень интраоперационной антикоагуляции [21]. Дополнительное введение гепарина может отслеживаться с помощью контроля АВС, а гепарин с варфарином имеют аддитивное действие. Следовательно, целевое значение АВС >300 с надежно отражает интраоперационный уровень антикоагуляции, в том числе при совместном применении гепарина и варфарина [22].

При применении непрерывной АКТ ПОАК данные по интраоперационному контролю экстраполированы из опыта применения варфарина. Как было сказано выше, для достижения целевого АВС при использовании ПОАК требуется больше гепарина, чем при использовании варфарина. Однако отсутствие стандартизованных тестов по измерению антикоагулянтного эффекта ПОАК в плазме, разные степени чувствительности АВС к разным ПОАК, разные биохимические взаимодействия между гепарином и различными видами ПОАК, двойная антикоагуляция (гепарин+ПОАК) создают некоторые сложности

в обеспечении точного контроля при непрерывном применении.

Учитывая антитромбиновый и анти-Ха-эффект гепарина, его эффект можно контролировать с использованием анализа анти-Ха-активности у пациентов, получающих дабигатран, и, наоборот, тромбиновое время у пациентов на ривароксабане или апиксабане. Однако тест-анализы занимают длительное время, а внедрение их в практику потребует переоборудования интервенционной операционной [23].

К методам профилактики температурной денатурации фибриногена при радиочастотной аблации относятся контроль длительности и мощности радиочастотного воздействия, использование аблационных катетеров с контролем силы контакта, использование аблационных катетеров с открытым контуром [24].

### **Риск геморрагических осложнений во время аблации фибрилляции предсердий и реверсия гипокоагуляции**

В случае возникновения геморрагических осложнений (в первую очередь, тампонады сердца) в ходе катетерного лечения, эффект гепарина можно нейтрализовать применением протамина сульфата. В случае непрерывной терапии ПОАК для нейтрализации действия могут применяться их антагонисты. В Российской Федерации зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб (Пракс-байнд, Boehringer Ingelheim). Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном с аффинностью в 350 раз выше, чем у дабигатрана с тромбином. Эффективность идаруцизумаба была изучена в клинических исследованиях [25]. Регистрационным стало исследование RE-VERSE AD (Эффект реверсии идаруцизумаба на активный дабигатран) [26], в которое было включено 503 пациента, находящихся на терапии дабигатраном и которым требовалось экстренное хирургическое вмешательство/процедура в связи с развившимся большим кровотечением. После введения идаруцизумаба в 93,4% случаев был достигнут эффективный гемостаз. Результаты исследования RE-VERSE AD свидетельствуют о возможности применения идаруцизумаба в качестве специфического антагониста дабигатрана в тех случаях, когда требуется срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана. Прием дабигатрана после введения идаруцизумаба может быть возобновлен через 24 ч.

Антагонист анти-Ха ПОАК андексанет-альфа [27] прошел этапы клинических испытаний и в январе 2019г был допущен к применению Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в США (FDA) [28]. На территории России данный препарат не зарегистрирован.

### Антикоагулянтная терапия после процедуры аблации

При успешно выполненной КА ФП, без развития геморрагических и/или ТЭ осложнений, АКТ следует возобновить через 3–5 ч после удаления интродьюсеров и достижения гемостаза [1]. Если пациенты находились на терапии варфарином до процедуры аблации, а уровень МНО субтерапевтический, есть два варианта развития событий: через 3–5 ч начать прием ПОАК или использовать подкожное введение низкомолекулярного гепарина до достижения целевого МНО. Стоит отметить, что более предпочтительной стратегией представляется возобновление АКТ ПОАК у пациентов с неклапанной ФП после КА.

В связи с повреждением эндотелиальной выстилки в зоне аблации АКТ рекомендуется продолжить в течение минимум 8 нед. после КА независимо от риска тромбоэмболических событий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [1, 4].

Продолжение АКТ более 2 мес. после КА должно быть обосновано профилем риска тромбоэмболических событий у пациента. У пациентов с риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 баллов рекомендуется прием антикоагулянтной терапии неопределенно долго. Если лечащим врачом решено прекратить АКТ у пациентов с промежуточным риском тромбоэмболических событий (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин), то рекомендуется регулярный контроль ЭКГ на предмет возобновления ФП [1, 4].

### Рекомендации и экспертные согласительные документы по периперационной антикоагуляции при аблации фибрилляции предсердий

Практически ежегодно публикуются консенсусные мнения, рекомендательные и согласительные документы по ведению и лечению пациентов с ФП. Одной из актуальных и дискуссионных глав этих документов является периперационная АКТ. К примеру, в клинических рекомендациях 2016г Европейского общества кардиологов по ведению и лечению пациентов с ФП [4] в разделе КА авторы рекомендуют проведение аблации ФП на фоне продолженной терапии варфарином, но указывают на отсутствие РКИ и, соответственно, изученного профиля безопасности непрерывной антикоагуляции ПОАК. Консенсусное мнение экспертов по катетерной аблации ФП, опубликованное через год, в 2017г [1], уже рекомендует проводить аблацию ФП на фоне непрерывной АКТ ПОАК. Указывается высокий класс рекомендаций для варфарина и дабигатрана — класс I, уровень доказательности A (наиболее высокий уровень доказательности); для ривароксабана класс I, уровень B; для других ПОАК-Па, уровень B. Высокий класс рекомендаций был выдвинут на основании результатов РКИ высокого и умеренного качества. Однако стоит отметить, что в исследовании, явив-

шемся ключевым для ривароксабана (VENTURE-AF) не было истинной стратегии непрерывной АКТ ПОАК, так как последний прием ривароксабана был за день до аблации ФП, а результаты РКИ с апиксабаном (AXAFA-AFNET 5) вовсе не были опубликованы к моменту выхода консенсусного мнения.

Интересным представляется мнение экспертов Европейского общества нарушения ритма сердца по периперационному ведению пациентов, находящихся на ПОАК, опубликованный в 2018г [29]. Поскольку КА ФП — процедура с высоким риском кровотечения, эксперты рекомендуют пропустить АКТ за 48 ч до вмешательства без прикрытия мост-антикоагуляцией. Учитывая высокий риск развития инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациентов, направленных на КА ФП, возможность наличия персистирующей формы ФП, отсутствие методов оценки приверженности пациентов назначенной АКТ, выполнение транссептальной пункции без ультразвукового контроля, эксперты указывают на возможность безопасного применения продолженной пероральной антикоагуляции. При этом выбор конкретного подхода оставляется за специалистом интервенционного лечения аритмии.

В соглашении экспертов Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества аритмологов по периперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение, от 2016г авторы формируют протокол периперационной антикоагуляции. Согласно протоколу, ПОАК следует отменить за 12–24 ч до процедуры аблации, однако в центрах с высоким опытом выполнения КА ФП и/или наличием бригады сердечно-сосудистых хирургов допускается проводить аблацию ФП на фоне непрерывной терапии ПОАК [30]. Ограничениями протокола являются отсутствие результатов РКИ с применением стратегии непрерывной АКТ ПОАК и отсутствие антагонистов ПОАК в Российской Федерации к моменту публикации документа.

В национальных рекомендациях Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств от 2017г тактика периперационной АКТ адаптирована из консенсусного мнения экспертов по катетерной аблации ФП от 2017г [1] с наиболее осторожным выбором стратегии непрерывной АКТ при применении варфарина, дабигатрана, ривароксабана (IIa класс) (табл. 1).

### Заключение

ПОАК являются безопасными и эффективными препаратами в профилактике ТЭ и геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной формой ФП.



Таблица 1

**Рекомендации Всероссийского научного общества аритмологов  
по периперационной антикоагуляции у пациентов с аблацией фибрилляции предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию варфарином или дабигатраном в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры аблации без отмены варфарина или дабигатрана.	Ila	A
У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию ривароксабаном в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры аблации без отмены ривароксабана.	Ila	B-R
У пациентов, получающих терапию ПОАК (кроме дабигатрана или ривароксабана) в целевых дозах, выполнение процедуры аблации без отмены антикоагулянтного препарата является обоснованным.	Ila	B-NR
Рекомендации по антикоагулянтной терапии, применяемые перед кардиоверсией фибрилляции предсердий, должны использоваться и у пациентов, которым планируется выполнение катетерной аблации.	I	B-NR
У пациентов, получающих перед катетерной аблацией терапию НОАК, отмена одной или двух доз препарата перед аблацией ФП с возобновлением приема после аблации является обоснованной.	Ila	B-NR
Выполнение катетерной аблации у пациентов на фибрилляции предсердий, получавших антикоагулянтную терапию в течение 3 нед. или более, является обоснованным после проведения чреспищеводной эхокардиографии.	Ila	C-EO
Выполнение катетерной аблации у пациентов на синусовом ритме, не получавших антикоагулянтной терапии, является обоснованным после проведения чреспищеводной эхокардиографии.	Ila	C-EO

**Примечание:** класс Ila — преимущество процедуры превышает риски. Уровень A — высококачественная доказательная база, основанная на высококачественных РКИ количеством >1, мета-анализа высококачественных РКИ, или РКИ >1 в коллаборации с высококачественным регистром; уровень B-R — доказательная база умеренного качества, основанная на РКИ >1 с умеренным качеством или мета-анализе РКИ с умеренным качеством; уровень B-NR — доказательная база умеренного качества, основанная на 1 и более хорошо разработанном и выполненном нерандомизированном исследовании, наблюдательном или регистровом исследовании; C-EO — уровень доказательности "C" — мнение экспертов (expert opinion).

Стратегия непрерывной пероральной АКТ при КА ФП оправдана и ассоциирована с меньшим риском тромбоэмболии и геморрагических осложнений. В соответствии с результатами РКИ, по сравнению с непрерывной терапией варфарином, продолжение терапии ривароксабаном и апиксабаном сопоставимы по эффективности и безопасности, а непрерывная терапия дабигатраном ассоциирована с меньшим риском кровотечений. Наличие антагонистов ПОАК в арсенале специалистов может расширить возможности непрерывной АКТ.

Поскольку в рекомендательных и согласительных документах указана возможность как истинно непре-

рывной, так и пропуск 1-2 доз препаратов, то целесообразно в каждом учреждении создание локальных протоколов АКТ. Такой протокол должен учитывать как результаты проведенных РКИ, так наличие в клинике антидотов ПОАК и опыт команды специалистов в катетерной аблации ФП и коррекции соответствующих осложнений.

**Конфликт интересов:** Михайлов Е. Н. являлся членом совета экспертов, осуществлял консультативную работу и проводил лекции для Boehringer Ingelheim; проводил лекции для Pfizer. Остальные соавторы не заявляют конфликта интересов.

### Литература/References

- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, et al. The EHRA White Book. *Europace*. 2017;19(suppl\_2):ii1-ii90. doi:10.1093/eurpace/eux258.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russ J Cardiol*. 2013;18(4):S3:5-100. (In Russ.) Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;18(4):S3:5-100. doi:10.15829/1560-4071-2013-4s3-5-100.
- Mikhailov EN, Gasyanova NZ, Bayramova SA, et al. Clinical characteristics of patients and results of catheter ablation in atrial fibrillation in Russia: subanalysis of the European registry 2012-2016. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):7-15. (In Russ.) Михайлов Е. Н., Гасимова Н. З., Байрамова С. А., и др. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной аблации фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012-2016 гг. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):7. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-7-15.
- Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8. doi:10.1161/CIRCEP.109.859116.
- Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-8. doi:10.1161/CIRCEP.113.000768.
- Deneke T, Jais P, Scaglione M, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):455-63. doi:10.1111/jce.12608.
- Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942-55. doi:10.1093/eurheartj/ehy176.
- Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation*. 2007;116(22):2531-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727784.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33(2):171-257. doi:10.1007/s10840-012-9672-7.

13. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11. doi:10.1093/eurheartj/ehv177.
14. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):495-6. doi:10.1056/NEJMc1707247.
15. Kuwahara T, Abe M, Yamaki M, et al. Apixaban versus warfarin for the prevention of periprocedural cerebral thromboembolism in atrial fibrillation ablation: multicenter prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 May;27(5):549-54. doi:10.1111/jce.12928.
16. Instructions for use of the drug for medical use Pradaxa. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®.
17. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, et al. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report. *Circulation*. 2011;123(23):2664-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032433.
18. Romero J, Cerrud-Rodriguez RC, Diaz JC, et al. Uninterrupted direct oral anticoagulants vs. uninterrupted vitamin K antagonists during catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2018;20(10):1612-20. doi:10.1093/eurpace/euy133.
19. Da Costa A, Delolme C, Guichard JB, et al. Comparison of prevalence and management of left atrial appendage thrombi under old and new anticoagulants prior to left atrial catheter ablation. *Am Heart J*. 2017 Nov;193:8-15. doi:10.1016/j.ahj.2017.07.016.
20. Ren J-F, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(5):474-7. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.40465.x.
21. Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(6):683-93. doi:10.1111/jce.12975.
22. Chang RJ, Doherty TM, Goldberg SL. How does warfarin affect the activated coagulation time? *Am Heart J*. 1998;136(3):477-9.
23. Martin A-C, Godier A, Narayanan K, et al. Management of Intraprocedural Anticoagulation in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(6):627-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033326.
24. Lebedev DS, Mikhaylov EN. Preprocedural anticoagulation of patients before catheter ablation of atrial fibrillation: reducing the risk of complications during the intervention. *Atmosfera, Novosti kardiologii*. 2009;1:3-10. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. Антикоагулянтная подготовка пациентов перед катетерной абляцией фибрилляции предсердий: снижение риска осложнений во время вмешательства. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2009; 1:3-10.
25. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):943-51. doi:10.1160/TH14-12-1080.
26. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
27. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7. doi:10.1056/NEJMoa1814051.
28. FDA Approves Commercial Production for Bleeding Antidote Andexxa. <https://www.medscape.com/viewarticle/907140> (2 Jan 2019).
29. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS 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: executive summary. *Europace*. 2018;20(8):1231-42. doi:10.1093/eurpace/euy054.
30. Lebedev DS, Mikhaylov EN, Novikova TN, et al. Expert consensus statement of St. Petersburg branch of Russian Scientific Society of Arrhythmology on perioperative anticoagulation in patients with atrial fibrillation and/or flutter, aimed at catheter treatment of disorders heart rhythm or implantation of antiarrhythmic devices. *Vestnik Aritmologii*. 2016;(86):72-7. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Новикова Т. Н., и др. Соглашение экспертов Санкт-Петербургского отделения Всероссийского Научного Общества Аритмологов по периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение нарушений ритма сердца или имплантацию антиаритмических устройств. *Вестник Аритмологии*. 2016;(86):72-7.