

УДК 616.12-008.318.4

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОМОЩЬЮ ДАБИГАТРАНА

С. Е. МАМЧУР, Е. В. ГОРБУНОВА, Д. А. ЩЕРБИНИНА, М. П. РОМАНОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение

*«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

В обзорной статье освещены результаты наиболее крупных исследований, касающиеся сравнения эффективности и безопасности применения дабигатрана и варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, подвергшихся радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, варфарин, дабигатран.

PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AFTER ATRIAL FIBRILLATION CATHETER ABLATION USING DABIGATRAN

S. E. MAMCHUR, E. V. GORBUNOVA, D. A. SCHERBININA, M. P. ROMANOVA

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia

In the survey, the results of the largest comparative studies on the efficacy and safety of dabigatran and warfarin for the prevention of thromboembolic complications in patients underwent atrial fibrillation catheter ablation are discussed.

Key words: atrial fibrillation, catheter ablation, warfarin, dabigatran.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным видом нарушений ритма сердца и встречается от 0,4 до 1 % населения [20]. Наличие у пациентов ФП ассоциируется с двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта [15, 24].

Проблема лечения ФП в первую очередь связана с низкой эффективностью антиаритмической терапии [26], поэтому с середины 80-х гг. прошлого века активно развиваются хирургические методы лечения. М. Haissaguerre et al. в 1998 г. продемонстрировали успешное устранение пароксизмов ФП путем радиочастотной абляции (РЧА) эктопических очагов, исходящих из устьев легочных вен [23]. Суть метода состоит в разрушении и/или изоляции эктопических фокусов в легочных венах, которые играют роль триггеров в индукции и поддержании ФП. Область легочных вен и антрумов левого предсердия (ЛП) является основной мишенью для нанесения РЧ энергии. Тем самым были определены перспективы катетерной РЧА как эффективного метода в лечении ФП. При этом показания к вмешательству регулярно пересматриваются.

В настоящее время действующими редакциями рекомендаций по лечению ФП являются европейские рекомендации 2012 г. [14], рекомендации Российского кардиологического общества этого же года [1] и – самые новые – рекомендации Всероссийского научного общества аритмологов по проведению ЭФИ, абляции и имплантируемым устройствам 2013 г. [2]

Согласно данным, приведенным в этих документах, к настоящему моменту лишь одно преимущество РЧА перед другими методами лечения ФП является четко доказанным – устранение симптоматических эпизодов аритмии [21, 22]. Поэтому в отношении показаний к процедуре во всех документах сделан четкий акцент на симптомность аритмии как основное показание к РЧА при пароксизмальной или персистирующей форме фибрилляции. Вторым нововведением, начиная с 2012 г. стало предпочтение пациента при наличии пароксизмальной фибрилляции в качестве лечения первой линии, то есть вместо антиаритмической терапии. Для исключения неоднозначной трактовки понятия «симптоматичность» следует пользоваться шкалой EHRA [14] и показанием к

РЧА считать только III и IV классы симптомов, то есть инвалидизирующие или приводящие к существенному затруднению нормальной повседневной активности пациента.

В настоящее время нет данных, полученных в крупных рандомизированных исследованиях, относительно того, снижает ли РЧА риск инсульта и обладает ли она абсолютным профилактическим антиаритмическим эффектом. Более того, в ряде исследований с использованием имплантируемых мониторов ЭКГ было показано, что у многих пациентов, имеющих хороший клинический эффект от проведенного вмешательства, имеются эпизоды бессимптомной аритмии, в том числе устойчивые [4, 11]. Эти данные продемонстрировали, что эпизоды фибрилляции длительностью хотя бы несколько секунд регистрируются почти у всех пациентов, подвергшихся изоляции легочных вен. При этом устойчивые эпизоды аритмии, то есть представляющих угрозу тромбоэмболических осложнений, имели место более чем у четверти всех асимптомных субъектов. Поскольку имплантируемые мониторы ЭКГ не используются рутинно, большинство клиницистов не могут иметь достоверных данных о возможности безопасной отмены антикоагулянтов даже у субъектов с хорошим клиническим результатом лечения.

По данным ряда исследований, частота так называемых «немых» ишемических инсультов значительно варьируется при различных техниках аблации и составляет от 4 до 37 % [16]. Причины этих различий до конца не ясны, но, по-видимому, они увеличиваются за счет использования некоторых специфических абляционных технологий. Хотя клиническое значение «немых» ишемических инсультов остается неясным, эти риски необходимо учитывать при назначении послеоперационной терапии. Данные ряда одноцентровых исследований показывают, что пациенты мужского пола с числом баллов по шкале CHA2DS2-VASc – 1 или менее реже страдают от таких осложнений, чем больные пожилого возраста, женского пола и имеющие высокий риск развития инсульта. Поэтому при послеоперационном назначении антикоагулянтов рекомендуется основываться не на наличии или отсутствии зарегистрированных на ЭКГ эпизодов фибрилляции, а в первую очередь на данные шкалы CHA2DS2-VASc, даже у больных с идеальным клиническим эффектом от выполненной процедуры. В такой ситуации большинство пациентов вынуждены продолжать прием пероральных антикоагулянтов после выполнения РЧА.

Наиболее известный «фигурант» в профилактике постабляционных тромбоэмболий – хорошо

зарекомендовавший себя препарат варфарин. Его главное преимущество – это большое количество накопленных за несколько десятилетий его использования данных относительно его эффективности в предотвращении тромбоэмболий и в первую очередь ишемических инсультов у больных с фибрилляцией предсердий в любых клинических ситуациях, будь то длительная консервативная терапия у пациентов без структурной патологии сердца, профилактика у больных, перенесших катетерную РЧА, РЧА на открытом сердце или операцию «Лабиринт», а также терапия наиболее сложной категории пациентов, имеющих клапанные пороки, в том числе перенесших протезирование клапанов (табл. 1).

Таблица 1

Терапевтическая ниша пероральных антикоагулянтов

Клиническая группа	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Длительная терапия при «неклапанной» ФП	+	+	+	+
Профилактика тромбоэмболий при ЭИТ	+	+	+/-	+/-
Профилактика тромбоэмболий при РЧА	+	+/-	+/-	+/-
Пациенты, перенесшие РЧА на открытом сердце	+	-	-	-
Пациенты, перенесшие процедуру «Лабиринт»	+	-	-	-
Клапанные пороки	+	-	-	-
Клапанные протезы	+	-	-	-

Примечание. «+/-» – разногласия между отечественными и европейскими рекомендациями.

Таким образом, варфарин – универсальный препарат, имеющий право на назначение при фибрилляции любой формы, любой этиологии, при любой клинической стратегии. С другой стороны, показатели безопасности у варфарина в течение предшествующих десятилетий его применения оставляли желать лучшего из-за сложности подбора адекватной индивидуальной дозировки. Две главные причины этого – низкая приверженность пациентов к лечению, преимущественно вследствие необходимости длительного многократного контроля МНО, и полиморфизм генов цитохромоксидазы и эпоксидредуктазы. Даже с внедрением в клиническую практику фармакогенетического тестирования ситуация в масштабах общества существенно не изменилась к лучшему. Поэтому сегодня внимание исследователей и практикующих врачей обращено в сторону новых пероральных антико-

агулянтов, не требующих лабораторного контроля и индивидуальной коррекции дозы, в частности ингибиторов тромбина (дабигатран) или фактора Ха (апиксабан и ривароксабан). Результаты исследований RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-AF не имеют прямого отношения к категории пациентов, подвергающихся катетерной аблации. Если мы прицельно взглянем именно на эту категорию больных, то в российских рекомендациях эти препараты упоминаются как возможная альтернатива варфарину, но при этом указывается, что данные о пользе такой замены пока противоречивы, и поэтому в рекомендательной части оставлен только варфарин. Однако в европейских рекомендациях 2012 г. по катетерной и хирургической аблации фибрилляции предсердий данные препараты уже рекомендованы в качестве альтернативы варфарину как при дооперационной подготовке, так и в послеоперационной профилактике.

Традиционный протокол периоперационной гипокоагуляции предполагает два варианта применения варфарина: непрерывный и прерывистый (табл. 2) [14]. Во втором случае варфарин отменяется за несколько суток до аблации и в качестве «терапии моста» используется нефракционированный или низкомолекулярный гепарин. С одной стороны, непрерывное назначение варфарина имеет преимущества в виде более низкой частоты тромбэмболий в периоперационном периоде, по данным одного контролируемого исследования. С другой стороны, при прерывистом его назначении количество геморагий, особенно из мест катетеризации сосудов, выше, и это подтверждено в одиннадцати исследованиях [14]. В нашей клинике применяется модифицированный прерывистый протокол гипокоагуляции с использованием короткой трехдневной «терапии моста» эноксапарином. Иными словами, первый протокол эффективнее, второй – безопаснее, причем оба требуют многократного лабораторного контроля.

Таблица 2

**Традиционный протокол
периоперационной гипокоагуляции**

Непрерывное назначение варфарина	Прерывистое назначение варфарина
Варфарин принимается в утренние часы, без перерыва, в том числе в день аблации. МНО поддерживается на уровне 2,0–3,0	За 5–6 суток до аблации варфарин отменяется. Терапия варфарином возобновляется на следующее утро после аблации. В качестве «терапии моста» используется нефракционированный или низкомолекулярный гепарин

В этой связи помимо преимуществ в долгосрочной терапии мы также ожидаем от новых антикоагулянтов более простого и эффективного решения на периоперационном этапе.

Если рассматривать эти препараты с практической точки зрения, то наиболее уверенную позицию по ряду причин занимает дабигатран. Во-первых, этот препарат с большим отрывом лидирует по количеству исследований (в том числе 9 контролируемых) с оптимистичными результатами, касающимися его применения именно в качестве альтернативы варфарину при катетерных аблациях [3, 5, 7, 8, 9, 10, 13, 19, 25, 27, 28]. Аналогичных исследований с использованием ривароксабана проведено всего два, причем одно из них – ретроспективное [12, 18]. Апиксабан вообще не сравнивался напрямую с другими препаратами в популяции кандидатов на РЧА, а ривароксабан в двух сравнительных исследованиях показал одинаковую эффективность с дабигатраном. Однако не прямое сравнение результатов трех наиболее крупных исследований (RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-AF) в общей массе больных «неклапанной» фибрилляцией, то есть «некандидатов» на РЧА, показало, что ривароксабан наименее безопасен при отсутствии каких-либо иных преимуществ перед другими препаратами [6, 8, 17]. К тому же ривароксабан продемонстрировал значимо более выраженное повышение D-димера (с $0,62 \pm 0,16$ до $1,09 \pm 0,38$ мкг/мл) у пациентов, перенесших РЧА, в прямом сравнении с дабигатраном ($0,59 \pm 0,08$ до $0,75 \pm 0,17$ мкг/мл, $p < 0,0001$) [3]. Наконец, дабигатран – единственный препарат, продемонстрировавший свое преимущество перед варфарином в профилактике инсульта и показанный к применению при кардиоверсии [1, 9]. С одной стороны, этот факт не имеет непосредственного отношения к РЧА, а с другой – в течение одной РЧА выполняется в среднем 1,6 кардиоверсии. Поэтому, резюмируя вышеизложенное, с точки зрения клинициста в настоящее время при катетерных РЧА имеет смысл обсуждать возможность использования только дабигатрана или варфарина, который, как известно, у этой категории пациентов имеет только недостатки.

Переходя к результатам наиболее важных из исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности перипроцедурального применения дабигатрана в качестве альтернативы прерывистому или непрерывному использованию варфарина, следует отметить, что к настоящему времени их проведено десять. Далее обсуждены результаты наиболее крупных семи из них.

Первое сравнительное исследование было принято группой L. Di Biase et al., сравнивавшей применение дабигатрана с непрерывным назначением варфарина [5]. Исследование представляло собой многоцентровый проспективный наблюдательный регистр пациентов с ФП, проходящих аблацию. Дабигатран получали 145 пациентов – по 150 мг два раза в сутки. При этом прием дабигатрана прекращался в день процедуры и возобновлялся в сроки не позднее 3 часов после достижения гемостаза. Группа сравнения была представлена 145 пациентами, получавшими варфарин по непрерывной схеме до достижения уровня МНО 2,0–3,0. Авторы выявили, что прием дабигатрана был связан с увеличением количества периоперационных геморрагических осложнений (табл. 3). С другой стороны, они указали на отсутствие рандомизации и необходимости дальнейших исследований более высокого уровня достоверности.

Таблица 3

Структура осложнений по данным проспективного регистра L. Di Biase et al. [5]

Осложнение	Дабигатран (n = 145)	Варфарин (n = 145)	P
Большие кровотечения	6 %	1 %	0,019
Малые кровотечения	8 %	8 %	0,350
Всего кровотечений	14 %	9 %	0,031
Эмболия (инсульт/ТИА)	2 %	0 %	0,250

M. Bassiouny et al. предприняли исследование с аналогичным дизайном, но отличавшееся тем, что прием дабигатрана возобновлялся тотчас после процедуры [27]. Подряд 47 пациентов подверглись РЧА и получали дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки, прием которого прекращался за 12–24 часа до процедуры и возобновлялся тотчас после нее (в операционной или палате). Группа контроля состояла из 54 пациентов, получавших варфарин по непрерывной схеме (целевой уровень МНО $\geq 1,8$). Авторы отметили, что в сравнении с варфарином пациенты в группе дабигатрана получали более высокую общую дозу гепарина и демонстрировали меньшие показатели активированного времени свертывания (АВС) во время процедуры. При этом количество периоперационных цереброваскулярных событий или больших кровотечений в обеих группах не различалось. Небольшое местное кровотечение наблюдалось в одном случае при приеме дабигатрана и в двух – при приеме варфарина. Также в группе дабигатрана зарегистрировано два случая желудочно-кишечного кровотечения. При этом ни по одному из изученных показателей не было получено статистически значимых различий. По мнению авторов,

дабигатран является подходящей альтернативой варфарину для периоперационной антикоагулянтной терапии при изоляции легочных вен.

Что касается эффективности дабигатрана в сравнении с прерывистой терапией варфарином, первое исследование на эту тему было предпринято T. J. Bunch et al., и результаты его были опубликованы в 2011 г. [19]. Его целью явилось изучение применения дабигатрана для монотерапии или переходной терапии после процедуры. Еще одной особенностью было то, что контингент пациентов включал в себя значительное количество больных персистирующей формой аритмии. В исследовании участвовало 108 пациентов с ФП, перенесших РЧА, которые наблюдались в течение трех месяцев после процедуры. Применение варфарина прекращалось за три дня до аблации, а пациенты с МНО $\geq 2,0$ на момент процедуры исключались. После процедуры рассматривалось два варианта дальнейшего ведения пациентов в группе дабигатрана: продолжение его приема или переход на варфарин. В первом случае прием дабигатрана возобновлялся через шесть часов после операции. Переход к терапии варфарином осуществлен у 59 % пациентов, монотерапия дабигатраном продолжена у 41 %. В ближайшем послеоперационном периоде у двух пациентов потребовалась отмена дабигатрана из-за диспепсии и еще у двух – перерыв в его приеме по причине кровотечений из мест пункции сосудов, которые завершились консервативно. Эти отличия от группы варфарина оказались статистически незначимы. В течение трех месяцев в обеих группах не наблюдалось поздних кровотечений, повреждений сосудов, требующих хирургического вмешательства, или ТИА/инсультов. Поэтому авторы сделали вывод о том, что дабигатран является эффективной и безопасной альтернативой варфарину как в качестве перипроцедуральной монотерапии, так и в качестве «моста» к варфарину.

R. A. Winkle et al. [25] в 2012 г. предприняли ретроспективный анализ 123 последовательных случаев катетерной аблации, которые были представлены тремя группами. В группе варфарина (56 пациентов) терапия прекращалась за пять суток до процедуры, в группе дабигатрана (34 пациента, или 28 % от общего количества) – в зависимости от функции почек: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин прием прекращался за 36 часов до РЧА, при СКФ < 60 мл/мин – за 60 часов. В обеих группах применялась «терапия моста» эноксапарином. Третья группа (33 пациента) представлена субъектами, принимавшими аспирин или не принимавшими ничего. В этой

группе эноксапарин перед аблацией не назначался. Интраоперационно гипокоагуляция достигалась путем внутривенной инфузии гепарина до достижения АВС более 225 секунд. После операции продолжалась терапия эноксапарином в дозе 0,5 мг/кг с переходом через 22 часа на дабигатран, дозировка которого также подбиралась с учетом почечной функции: при СКФ > 30 мл/мин – 150 мг каждые 12 ч, при СКФ 15–30 мл/мин – 75 мг каждые 12 ч. При этом тромбозмемболические эпизоды или кровотечения в течение 30-дневного наблюдения отсутствовали у всех пациентов. После этого дабигатран отменялся, что также не сопровождалось инсультами или кровотечениями. Прием дабигатрана был прекращен в трех случаях в связи с диспепсией, диареей и кожными высыпаниями. Резюмируя вышеизложенное, авторы констатировали, что дабигатран может рассматриваться как безопасная альтернатива варфарину после аблации у пациентов с ФП.

С. Eitel et al. [7] в 2012 г. опубликовали результаты сплошного проспективного исследования 89 пациентов в возрасте 63±8 лет (из них 78 % мужчин, 57 % имели пароксизмальную форму ФП). Ни у одного из обследованных не было почечной недостаточности, среднее количество баллов по шкале CHA2DS2-VASc составило 2 (квартильный размах – 0–5), по шкале HAS-BLED – 1 (квартильный размах – 0–5). Дабигатран назначался в дозе как 110, так и 150 мг два раза в сутки, начиная с вечера в день РЧА, в течение не менее трех месяцев после процедуры. При этом средняя продолжительность проспективного наблюдения составила 274 дня (квартильный размах – 59–497). В течение этого времени не было отмечено ни одного случая тромбозмемболических осложнений или кровотечений, в том числе малых. В этой связи авторы сделали вывод о том, что дабигатран эффективен для предупреждения тромбозмемболий при среднесрочном наблюдении, что связано с высокой комплаентностью пациентов к терапии, а отсутствие необходимости в «терапии моста» и регулярном мониторинге делает его привлекательной альтернативой варфарину после аблации.

Наиболее крупное сравнительное исследование типа «случай – контроль» было выполнено группой J.-S. Kim et al. [10]. В него было включено 763 пациента, начавших за четыре недели до аблации принимать варфарин по непрерывной схеме до достижения МНО 2,0–3,0 (n = 572) или дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки (n = 191) и продолживших такую терапию не менее трех месяцев после процедуры. Из интрапроцедуральных особенностей авторы отметили необходимость введения в

группе дабигатрана более высоких доз гепарина (238 против 133 МЕ/кг, p<0,001) для достижения целевого уровня АВС, которое поддерживалось в пределах 300–350 секунд. В дальнейшем между группами не было отмечено различий в общем количестве геморрагий, больших кровотечений, в том числе сосудистых и тампонад, малых кровотечений, в том числе гемоперикардов без тампонады и кровотечений из мест пункции. Также не было различий в количестве тромбозмемболий, включая инсульты или ТИА (табл. 4). При этом 2 % пациентов, принимавших дабигатран, были вынуждены перейти на варфарин или ривароксабан из-за побочных эффектов и 1,6 % пациентов из группы варфарина перешли на дабигатран или ривароксабан (p = 0,73). Авторы заключили, что дабигатран, назначаемый по вышеописанной схеме, является безопасной альтернативой варфарину у пациентов, подвергшихся катетерной аблации ФП.

Таблица 4

Структура осложнений по данным сравнительного проспективного исследования J.-S. Kim et al. [10]

Осложнения	Дабигатран (n = 191)	Варфарин (n = 572)	P
Все геморрагические осложнения:	9 (4,7 %)	31 (5,4 %)	0,85
Большие кровотечения:	4 (2,1 %)	12 (2,1 %)	1
тампонада	2 (1 %)	7 (1,2 %)	1
кровотечения из мест пункции	2 (1 %)	5 (0,9 %)	1
Малые кровотечения:	5 (2,6 %)	19 (3,3 %)	0,81
гематомы в местах пункции	4 (2,1 %)	19 (3,3 %)	0,47
гемоперикард без тампонады	1 (0,5 %)	0	0,25
Тромбозмемболии:			
инсульты или ТИА	0	0	1

В единственном частично рандомизированном исследовании, предпринятом Н. Yamaji et al. [28], участвовало 503 пациента, разделенных на три группы. Группа I, в которой варфарин назначался по прерывистой схеме, была сформирована хронологически раньше, чем две остальные. Группы II и III набирались в одно время и были рандомизированы к назначению варфарина или дабигатрана. Варфарин отменялся за 48 часов до РЧА, в качестве «терапии моста» назначался гепарин под кожу каждые 12 часов в дозе 100 МЕ/кг или более до достижения АЧТВ > 1,5–2,5 от нормальных значений. Дабигатран назначался в дозе 110 или 150 мг дважды в сутки в зависимости от почечной функции, последняя доза – за сутки до РЧА, прием возобновлялся через три часа после вмешательства.

АВС во время процедуры поддерживалось в пределах 300–350 секунд инфузией гепарина. Длительность терапии составила 60 дней после процедуры, мониторинг осложнений проводился в течение 30 дней до процедуры и 60 дней после.

Интрапроцедурально были отмечены статистически значимые различия между группой дабигатрана и двумя остальными во времени, необходимом для достижения гемостаза, и дозе протамина, необходимой для нейтрализации гепарина. При этом АВС во всех трех группах к концу процедуры было примерно одинаковым (табл. 5).

В качестве возможных осложнений отслеживались многие параметры, величины которых были

сопоставимы во всех трех группах (табл. 6). При этом во всех случаях осложнения разрешились на фоне консервативных мероприятий. Как и в предыдущем исследовании, авторы заключили, что дабигатран, назначаемый по вышеописанной схеме, является безопасной альтернативой варфарину у пациентов, подвергшихся катетерной абляции ФП.

Наконец, наиболее крупное сравнение было выполнено S. H. Hohnloser и A. J. Camm в мета-анализе, обобщившем 10 исследований, опубликованных за последние три года [13]. Авторы отметили, что, хотя лишь шесть этих исследований были проспективными, в них вошло достаточно большое ко-

Таблица 5

Интрапроцедуральные осложнения по данным частично рандомизированного исследования Yamaji et al. [28]

Показатель	Группа I (n = 194)	Группа II (n = 203)	Группа III (n = 106)	P	Рандомизированные пациенты		
					группа II (n = 106)	группа III (n = 106)	P
АВС по окончании процедуры, сек	314±20	322±25	318±34	нд (I–II) нд (I–III) нд (II–III)	325±29	318±34	нд
Время, затраченное на гемостаз, мин	9±2	9±2	11±3	<0,01 (I–II) <0,01 (I–III) <0,01 (II–III)	9±2	11±3	<0,01
Доза протамина, мг	22±16	29±16	36±20	<0,01 (I–II) <0,01 (I–III) <0,01 (II–III)	30±17	36±20	<0,01

Таблица 6

Структура осложнений по данным частично рандомизированного исследования Yamaji et al. [28]

Показатель	Группа I (n = 194)	Группа II (n = 203)	Группа III (n = 106)	P	Рандомизированные пациенты		
					группа II (n = 106)	группа III (n = 106)	P
Тромбоэмболии:				нд	0	0	нд
инсульты или ТИА	0	0	0	нд	0	0	нд
ТГВ	0	0	0	нд	0	0	нд
ТЭЛА	0	0	0	нд	0	0	нд
Большие кровотечения:				нд			нд
перитпроцедуральная тампонада	2 (1 %)	2 (1 %)	0	нд	1 (1 %)	0	нд
отсроченная тампонада	0	0	0	нд	0	0	нд
ретроперитонеальная гематома	0	0	0	нд	0	0	нд
уменьшение гемоглобина > 4 мг/дл	0	0	0	нд	0	0	нд
необходимость в гемотрансфузии	0	0	0	нд	0	0	нд
Малые кровотечения:				нд			нд
гемоперикард	4 (2 %)	3 (1,5 %)	1 (1 %)	нд	1 (1 %)	1 (1 %)	нд
гематома в месте пункции	2 (1 %)	2 (1 %)	1 (1 %)	нд	1 (1 %)	1 (1 %)	нд
гематурия	0	0	0	нд	0	0	нд
Пролонгированная госпитализация	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0	нд	0	0	нд
Показатель безопасности*	8 (4 %)	7 (3 %)	2 (2 %)	нд	3 (3 %)	2 (2 %)	нд

* Сумма всех тромбоэмболических и геморрагических событий.

личество наблюдений (3 648 пациентов, из которых 2 241 получали варфарин и 1 407 – дабигатран), что является основанием для достоверных выводов.

Всего было зарегистрировано 12 тромбэмболических событий, незначимо больше при терапии дабигатраном (ОШ – 2,38; 95 %-ный ДИ – 0,82–6,85; $p = \text{нд}$). Общее количество больших кровотечений на фоне терапии варфарином и дабигатраном оказалось одинаковым (ОШ – 1,05; 95 %-ный ДИ – 0,62–1,80; $p = \text{нд}$), малых – так же. Таким образом, авторы подтвердили сходную с варфарином эффективность и безопасность дабигатрана в качестве антикоагулянта при радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что профилактика тромбэмболических осложнений у пациентов, подвергающихся РЧА фибрилляции предсердий, – крайне важный аспект послеоперационной терапии. Традиционный подход, доказавший свою эффективность, предполагает использование варфарина по непрерывной или прерывистой схемам. Однако такая терапия представляется сложной с точки зрения низкой приверженности пациентов к лечению, индивидуальных генетических особенностей метаболизма варфарина и в конечном итоге возможности достижения целевых уровней МНО. В настоящее время единственной альтернативой варфарину при РЧА фибрилляции предсердий представляется только дабигатран, поскольку результатов исследований по эффективности и безопасности применения апиксабана при РЧА нет вообще, а ривароксабан оказался менее безопасным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / Рос. кардиол. об-во, Всерос. науч. об-во специалистов по клин. электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоц. сердечно-сосудистых хирургов. М., 2012. 100 с.
2. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 596 с.
3. A Head-to-Head Comparison of Periprocedural Coagulability Under Anticoagulation with Rivaroxaban Versus Dabigatran in Patients Undergoing Ablation of Atrial Fibrillation / A. Sairaku [et al.] // *Clin. Drug. Investig.* 2013. Vol. 33. P. 847–853.
4. Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study / S. Kapa [et al.] // *J. Cardiovasc. Electro-physiol.* 2013. Vol. 24 (8). P. 875–881.
5. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Without Dabigatran Discontinuation: Preliminary Safety and Efficacy Data / L. Di Biase [et al.] // *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. A14277.
6. Comparative efficacy and safety of new oral anti-coagulants in patients with atrial fibrillation / S. Schneeweiss [et al.] // *Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012. Vol. 5(4). P. 480–486.
7. Dabigatran in patients post atrial fibrillation ablation / C. Eitel [et al.] // *JACC.* 2012. Vol. 59. Abstr. 1235–1296.
8. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness / A. R. Kansal [et al.] // *Thromb Haemost.* 2012. Vol. 108(4). P. 672–682.
9. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion / R. Nagarakanti [et al.] // *Circulation.* 2011. Vol. 123. P. 131–136.
10. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation / J. S. Kim [et al.] // *Heart Rhythm.* 2013. Vol. 10. P. 483–489.
11. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study / A. Verma [et al.] // *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173(2). P. 149–156.
12. Feasibility & Safety of Uninterrupted Rivaroxaban for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: Results from a Multicenter Prospective Registry / D. Lakkireddy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. pii: S0735-1097(13)06543-1. [Epub ahead of print].
13. Hohnloser S. H., Camm A. J. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature // *Europace.* 2013. Vol. 15 (10). P. 1407–1411.
14. 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 / H. Calkins [et al.] // *Europace.* 2012. Vol. 14. P. 528–606.
15. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 946–952.
16. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study / C. Herrera Siklódy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58(7). P. 681–688.
17. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / G. Y. H. Lip // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. P. 738–746.
18. Outcomes After Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial / J. P. Piccini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 1998–2006.
19. Pradaxa Can Be Safely Used As Monotherapy Or As A Bridge To Therapeutic Warfarin After Atrial Fibrillation Ablation / T. J. Bunch [et al.] // *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. A14708.
20. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications / W. M. Feinberg [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155. P. 469–473.

21. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation / J. Cosedis Nielsen [et al.] // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367 (17). P. 1587–1595.

22. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial / O. M. Wazni [et al.] // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 2634–2640.

23. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre [et al.] // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 659–666.

24. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study / T. J. Wang [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 2920–2925.

25. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation / R. A. Winkle [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2012. Vol. 23. P. 264–268.

26. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses / H. Calkins [et al.] // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2009. Vol. 2. P. 349–361.

27. Use of Dabigatran for Peri-Procedural Anticoagulation in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial fibrillation: A New Paradigm in Peri-Procedural Anticoagulation / M. Bassiouny [et al.] // Circulation. 2011. Vol. 124. P. A13128.

28. Usefulness of dabigatran etexilate as periprocedural anticoagulation therapy for atrial fibrillation ablation / H. Yamaji [et al.] // Clin. Drug. Investig. 2013. Vol. 33. P. 409–418.

Статья поступила 05.02.2014

Ответственный автор за переписку:

доктор медицинских наук
Мамчур Сергей Евгеньевич,
заведующий лабораторией нарушений
ритма сердца и электрокардиостимуляции
ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН

Адрес для переписки:

Мамчур С. Е., 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8(3842) 64-35-38
E-mail: mamchse@cardio.kem.ru

Corresponding author:

Dr. Med. Sci.
Sergey E. Mamchur,
head of the laboratory of violations
of a rhythm of heart and electrocardiostimulation
of FSBI RI for CICVD, SB RAMS

Correspondence address:

S. E. Mamchur, 6, Sosnoviy blvd.,
Kemerovo, 650002
Tel. +7 (3842) 64-35-38
E-mail: mamchse@cardio.kem.ru