



Антикоагулянты в практике аритмолога

Во время V Всероссийского съезда аритмологов (Москва, 13–15 июня 2013 г.) состоялся симпозиум «Антикоагулянты в практике аритмолога» под председательством члена-корреспондента РАМН, д.м.н., профессора Сергея Валентиновича ПОПОВА (НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск). Ведущие эксперты обсуждали современные возможности антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с позиций доказательной медицины, в том числе при лечении ФП радиочастотной аблацией. С учетом соотношения эффективности, безопасности и удобства применения отмечены преимущества новых пероральных антикоагулянтов на примере блокатора фактора Ха препарата ривароксабан (Ксарелто®), который хорошо изучен и рекомендован для первичной и вторичной профилактики инсульта и кардиогенных эмболий при ФП, а также для антикоагулянтного сопровождения радиочастотной аблации.

Фибрилляция предсердий (ФП) выявляется у 0,4–0,9% населения, а среди лиц в возрасте 65 лет и старше встречается в 5,9% случаев¹. ФП часто приводит к инсультам: 30–45% инсультов в возрастной группе ≥ 65 лет возникают у больных с ФП. В Москве при ишемическом ин-

сульте летальность составляет 35%, а в регионах доходит до 50–60% в первый год после события². Инсульты, связанные с ФП, сопряжены с высокой летальностью и инвалидизацией. Это обусловлено тем, что в сердце образуются тромбы, которые начинают формироваться в ушке левого предсердия, как

правило, имеют большие размеры и вызывают системные тромбоэмболии, в том числе артерий головного мозга с обширными и зачастую множественными инсультами. Из всех проявлений ФП именно риск тромбоэмболий требует особого внимания, так как имеет прямое отношение к выживаемости.



Профессор
Г.Е. Гендлин

Современным возможностям профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП был посвящен доклад д.м.н., профессора Геннадия Ефимовича ГЕНДЛИНА (ГБОУ ВПО «Российский национальный исследова-

Антикоагулянтная терапия как одна из стратегий лечения ФП

тельский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва). ФП характеризуется некоординированной электрической активностью предсердий с нарушением их механической функции (отсутствие предсердного вклада). Полость левого предсердия расширяется, нарушается его сократительная функция, а отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия за счет сокращения прилегающей стенки левого желудочка приводит к замедлению кровотока в ушке левого предсердия. Когда же не происходит сокращения ушка левого предсердия и резко снижается скорость кро-

вотока, в предсердии образуются тромбы. Этот механизм определяет необходимость применения антикоагулянтной терапии при ФП. Исследование AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), проведенное еще в 2002 г., показало, что при адекватной профилактике кардиоэмболического инсульта выживаемость пациентов, у которых контролировали частоту ритма сердца при персистирующей ФП, мало отличалась от выживаемости больных, которым восстановили синусовый ритм³. Последующие исследования продемонстрировали, что в целях профилактики инсульта при ФП

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

должны применяться пероральные антикоагулянты⁴. Для оценки факторов риска была разработана шкала CHA₂DS₂-VASc, где два «больших» фактора риска (возраст старше 75 лет; инсульт / транзиторная ишемическая атака / тромбоэмболии) оценены в 2 балла, а «средние» – в 1 балл (табл. 1)⁵. И, наконец, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2012 г. антитромботическая терапия рекомендована всем пациентам с ФП, кроме лиц с низким риском (мужчин и женщин в возрасте моложе 65 лет) или тех, у кого имеются к ней противопоказания⁶. Выбор антитромботической терапии должен быть основан на оценке риска тромбоэмболии/инсульта, риска кровотечений по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также клинической необходимости для данного пациента (табл. 2). Профессор Г.Е. Гендлин обратил внимание на следующий нюанс: ранее в европейских и отечественных рекомендациях говорилось, что при отсутствии у пациента факторов риска можно применять антитромботическую терапию аспирином и клопидогрелом. В настоящее время это полностью отвергнуто, то есть при оценке риска по шкале CHA₂DS₂-VASc в 1 балл и выше назначаются только оральные антикоагулянты, а в отсутствие факторов риска антитромботическую терапию вообще проводить не следует, если нет других показаний. У пациентов с риском 2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc терапия антикоа-

гулянтами обязательна, с риском 1 балл – возможна. Многие годы стандартом длительной антикоагулянтной профилактики при ФП был варфарин – препарат, который снижает активность сразу нескольких факторов свертывания. Недостатки варфарина, связанные с неудобством его применения, хорошо известны: сложность дозирования, необходимость постоянного контроля эффективности и безопасности и др. В связи с этим были созданы новые антикоагулянты, селективно ингибирующие один фактор свертывания: гатраны – прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) – и ксабаны – прямые ингибиторы активированного фактора X (Ха) (ривароксабан, апиксабан). Все эти препараты имеют период полувыведения примерно полсутки, однако ксабаны выводятся почками на 30%, в то время как гатраны – на 80%. В отличие от варфарина новые оральные антикоагулянты имеют хорошо предсказуемую фармакокинетику, значительно реже взаимодействуют с другими лекарствами и с пищей. У новых антикоагулянтов достаточно широкий терапевтический диапазон, и их используют в фиксированных дозах без постоянного лабораторного контроля свертываемости крови⁷. Результаты исследований III фазы (Re-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy), ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial

Таблица 1. Факторы риска в соответствии с CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
C – Хроническая сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ	1
H – Артериальная гипертензия	1
A – Возраст > 75 лет	2
D – Сахарный диабет	1
S – Инсульт / ТИА / тромбоэмболии	2
V – Сосудистые заболевания*	1
A – Возраст 65–74 года	1
S – Женский пол	1
Сумма баллов**	9

* Инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте.

** Максимальная сумма баллов составляет 9, поскольку возраст оценивается в 0, 1 или 2 балла.

ЛЖ – левый желудочек, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation), ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48)) позволяют говорить об улучшении соотношения ожидаемого риска и пользы на фоне приема новых средств по сравнению с варфарином. Среди новых антикоагулянтов профессор Г.Е. Гендлин выделил препарат ривароксабан (Ксарелто®) благодаря его способности ингибировать именно фактор Ха. Каждая молекула активированного фактора Ха приводит к образованию примерно тысячи молекул тромбина, а ривароксабан предотвращает этот «тромбиновый взрыв», не ингибируя весь тромбин. Он снижает выработку тромбина, но какое-то

¹ Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // Arch. Intern. Med. 1995. Vol. 155. № 5. P. 469–473.

² Виноградова Т.Е., Чернявский А.М., Виноградов С.П., Караськов А.М. Эпидемиология и хирургическая профилактика ишемического инсульта в крупных городах Сибири и Дальнего Востока // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 2. С. 139–146.

³ Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 23. P. 1825–1833.

⁴ Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9526. P. 1903–1912.

⁵ Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. Is. 19. P. 2369–2429.

⁶ Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Вып. 2. М., 2012. 112 с.

⁷ Weitz J.J., Connolly S.J., Patel I. et al. Randomized, parallel-group, multicenter, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation // Thromb. Haemost. 2010. Vol. 104. № 3. P. 633–641.



V Всероссийский съезд аритмологов

Таблица 2. Антитромботическая терапия у больных с ФП (ESC, 2012 г. и Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г.)

Рекомендации	Класс	Уровень
Антитромботическая терапия рекомендуется всем пациентам с ФП, кроме групп низкого риска (мужчины и женщины моложе 65 лет), или при наличии противопоказаний	I	A
Выбор антитромботической терапии должен быть основан на оценке абсолютного риска инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также совокупного клинического преимущества для данного пациента	I	A
Для оценки риска инсульта при неклапанной ФП рекомендуется использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	A
Больным с риском по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 (включая женщин моложе 65 лет с изолированной ФП) и отсутствием других факторов риска антитромботическая терапия не показана	I	B

Таблица 3. Вторичные конечные точки эффективности лечения ривароксабаном в сравнении с варфарином в исследовании ROCKET AF

Вторичная конечная точка эффективности	Частота событий*		ОР (95% ДИ)	p
	Ривароксабан	Варфарин		
Сосудистая смертность, ОНМК, эмболия	4,51	4,81	0,94 (0,84–1,05)	0,265
Инсульт				
▪ геморрагический	0,26	0,44	0,58 (0,38–0,89)	0,012
▪ ишемический	1,62	1,64	0,99 (0,82–1,20)	0,916
▪ неясный	0,15	0,14	1,05 (0,55–2,01)	0,871
Эмболии вне ЦНС	0,16	0,21	0,74 (0,42–1,32)	0,308
Инфаркты миокарда	1,02	1,11	0,91 (0,72–1,16)	0,464
Смертность от всех причин	4,52	4,91	0,92 (0,82–1,03)	0,152
▪ сосудистая	2,91	3,11	0,94 (0,81–1,08)	0,350
▪ несосудистая	1,15	1,22	0,94 (0,75–1,18)	0,611
▪ причина неизвестна	0,46	0,57	0,80 (0,57–1,12)	0,195

* Частота событий на 100 пациенто-лет.

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения, ЦНС – центральная нервная система, ОР – отношение рисков, 95% ДИ – девяностопятипроцентный достоверный интервал.

количество этого универсального регулятора гемостаза продолжает действовать⁸. Эта информация очень важна для врачей-практиков, которым, как правило, мало известно о свойствах тромбина и о том, что ингибировать весь тромбин хуже, чем предотвращать только «тромбиновый взрыв». Ривароксабан применяется 1 раз в сутки – это еще одно его преимущество. Препарат рекомендуется принимать вечером вместе с приемом пищи (это повышает биодоступность с 60 до 80–85%).

Широко исследовано действие ривароксабана для профилактики венозных тромбозов и эмболий, например в ортопедии, оценены эффективность и безопасность приема препарата для профилактики кардиогенных эмболий и инсульта у больных с неклапанной ФП. В качестве примера профессор Г.Е. Гендлин привел результаты крупного рандомизированного двойного слепого исследования с двойным плацебо-контролем ROCKET AF, в котором ривароксабан сравнивали с варфарином⁹.

Для участия в исследовании отбирали заведомо тяжелых больных с ФП (14 269 человек), у которых в анамнезе были инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака (ТИА), либо определялся риск 2 балла из-за сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста 75 лет и старше или сахарного диабета. Таким образом, была исследована не только первичная, но и вторичная профилактика инсульта. Ривароксабан применялся в дозе 20 мг, а при скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин – 15 мг. Первичной конечной точкой оценки эффективности была комбинированная частота инсульта и системных эмболий вне центральной нервной системы, а основной конечной точкой оценки безопасности – частота кровотечений. При применении любого антикоагулянта у врача вызывает опасения возможность кровотечений, в связи с этим исследовались так называемые большие кровотечения (либо с летальным исходом, либо из жизненно важного органа, либо такие, при которых гемоглобин снижался более чем на 2 г/дл) и небольшие клинически значимые кровотечения (явные кровотечения, которые не удовлетворяли критерию большого, но приводили к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом и временному прекращению приема препарата). Когда были достигнуты первичные конечные точки, стало ясно, что ривароксабан с высокой достоверностью не уступает варфарину в эффективности, если взять количество инсультов и системных эмболий во всей популяции больных, которым было назначено лечение (“intention to treat”). При анализе вторичных точек эффективности было показано, что ривароксабан не уступает варфарину во многих других аспектах. Среди больных, принимавших ривароксабан, от-

⁸ Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol. 27. № 6. P. 1238–1247.

⁹ Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

мечено статистически значимо меньшее число геморрагических инсультов, не увеличилась частота инфарктов миокарда, смертность от всех причин была примерно такая же, как и на фоне варфарина, даже с тенденцией к лучшим результатам. При анализе показателей больных, которые получали препарат от начала до конца исследования, было выявлено несколько статистически значимых преимуществ ривароксабана (Ксарелто®). Общее число кровотечений было сопоставимо с таковым в группе варфарина, однако при приеме ривароксабана количество наиболее опасных кровотечений (таких как внутричерепные кровоизлияния, кровотечения в жизненно важные органы и фатальные кровотечения) было в два раза меньше. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что ривароксабан (Ксарелто®) по эффективности профилактики инсульта у пациентов с ФП не уступает варфарину, а при анализе популяции больных, получавших лечение от начала и до конца исследования, даже превзошел варфарин по показателям эффективности. Общее число кровотечений при лечении ривароксабаном и варфарином было сопоставимым, а тяжелые и фатальные кровотечения при лечении ривароксабаном возникали реже⁹. В связи с этим в последних

отечественных рекомендациях ривароксабан вместе с остальными оральными антикоагулянтами рекомендован для применения у больных с ФП и риском инсульта 2 балла и выше (класс рекомендаций I), а также при риске инсульта 1 балл (класс рекомендаций IIa). Профессор Г.Е. Гендлин особо выделил доказательства эффективности ривароксабана для вторичной профилактики инсульта. Так, среди участников исследования ROCKET AF больные, перенесшие инсульт, были моложе, они реже, чем пациенты без инсульта в анамнезе, получали оральные антикоагулянты ранее. При лечении пациентов, перенесших инсульт, ривароксабан не уступал варфарину по эффективности, а в некоторых аспектах превосходил его (табл. 3). Как подчеркнул докладчик, эти результаты исследования ROCKET AF имеют огромное практическое значение, поскольку неврологи еще больше терапевтов опасаются назначать варфарин пациентам, перенесшим инсульт, из-за сложностей контроля лечения варфарином.

Что касается кровотечений, то в группе больных, перенесших инсульт, наблюдалась такая же тенденция, как и у больных, не перенесших инсульт: общее количество кровотечений на фоне приема ривароксабана было несколько

выше, но частота фатальных, внутричерепных кровоизлияний имела тенденцию к снижению. Таким образом, данные исследования ROCKET AF однозначно свидетельствуют о том, что ривароксабан может применяться для вторичной профилактики инсульта. Это чрезвычайно важно для подбора антикоагулянтной терапии у инвалидизированных больных. В заключение своего выступления профессор Г.Е. Гендлин напомнил: в Рекомендациях РКО, ВНОА и ACCX 2012 г. по диагностике и лечению ФП приводятся показания и сроки назначения антикоагулянтов больным, перенесшим инсульт⁶. В первую очередь перед началом антитромботической терапии необходимо скорректировать все, что может провоцировать кровотечения, и исключить геморрагическую природу инсульта. При отсутствии риска кровотечений через 2 недели после ишемического инсульта можно назначать антикоагулянты. Если очаг поражения имеет большие размеры и есть риск геморрагического инсульта, назначение антикоагулянтов целесообразно отложить и в дальнейшем решать этот вопрос совместно с неврологом. Если у больного с ФП возникла ТИА, исключен инсульт и нет риска кровотечений, антикоагулянты надо назначать незамедлительно.

Радиочастотная абляция как метод лечения ФП

Относительно новым направлением в лечении ФП является катетерная радиочастотная абляция (РЧА). В совместном докладе д.м.н., профессора Карапета Владимировича ДАВТЯНА (ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», Москва) и члена-корреспондента РАМН, д.м.н., профессора Амираана Шотаевича РЕВИШВИЛИ (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. А.Н. Бакулева, Москва) были рассмотрены

современные возможности и принципы этого хирургического подхода к лечению ФП.

РЧА только в последние годы начала входить в практику врачей-кардиологов. Однако, несмотря на сохраняющуюся настороженность к радикальным методам лечения, нельзя не признать, что только РЧА позволяет полностью освободить больного как от аритмии, так и от приема антиаритмических препаратов. Современная терапия ФП наряду с антиаритмическими препаратами включает РЧА



Профессор
К.В. Давтян

и электростимуляцию. При выборе хирургической тактики лечения врач должен оценивать в первую очередь ее безопасность.



Характеризуя эффективность РЧА, профессор К.В. Давтян отметил, что, с одной стороны, по данным ряда рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность РЧА и антиаритмической терапии (в общей сложности 892 больных), приведенных в рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2010 г., после РЧА в среднем у 74% пациентов не было ФП в течение одного года, а при антиаритмической терапии – только у 22%¹⁰. Тем не менее, как подчеркнул докладчик, многие пациенты достигают хорошего эффекта только при комбинации РЧА и антиаритмических средств. Именно поэтому к полученным цифрам нужно относиться с определенной настороженностью. С другой стороны, в ряде исследований (PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation), STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation), RACE (RATE Control versus Electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation), AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)) не было выявлено увеличения выживаемости или других преимуществ после восстановления синусового ритма у больных старше 65 лет. У таких пациентов с персистирующей ФП предпочтителен контроль частоты ритма, а более агрессивные хирургические вмешательства нужно предлагать более молодому контингенту больных.

Говоря об эффективности хирургического лечения аритмий, профессор К.В. Давтян обратил внимание на важность понимания механизмов нарушений ритма и локализации их причин. Например, изучение патогенеза синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта и узловой тахикардии позволило получить эффективность хирургического вмешательства 96–97%

с риском для пациентов менее 1%. При ФП эти механизмы пока не изучены. Электрокардиографическими характеристиками ФП является отсутствие зубцов Р, вместо которых регистрируются волны f различной частоты, длительности и полярности, сочетающиеся с нерегулярной, в том числе более частой, желудочковой активностью. Теоретически известно, что есть эктопические очаги, существуют механизмы микро- и макро-риентри (micro-, macro re-entry), ганглионарные сплетения – анатомических субстратов много, а хирургу нужно показать точку, где надо лечить. Так, M. Haissaguerre и соавт. впервые в 1998 г. показали, что у 80% больных ФП эктопический очаг находится в муфтах легочных вен¹¹. Концепция фокусной активности легочных вен легла в основу современного подхода к катетерной абляции ФП. Однако данные, полученные у пациентов с персистирующей формой ФП, свидетельствуют о том, что у таких пациентов ремоделирование и склерозирование предсердий приводит к увеличению количества аритмогенных факторов с последующим их перемещением в участки, расположенные вне легочных вен.

Сегодня, когда пациент отправляется на процедуру РЧА, мы надеемся на то, что эктопический очаг находится в легочных венах, а не во всем предсердии, то есть предсердие электрически не ремоделировалось. Только в этом случае РЧА позволяет убрать этот участок, который является стартовым механизмом аритмии. Понять, где находится эктопический очаг, а также установить, у кого из больных ФП неэктопического генеза, позволяет электрокардиография (ЭКГ). У пациента с эктопической формой на ЭКГ видны ранние предсердные экстрасистолы – на сегодняшний день это единственный

метод диагностики. Профессор К.В. Давтян подчеркнул, что ранняя предсердная экстрасистолия, в том числе заблокированная, позволяет с большей или меньшей долей вероятности предположить, что у пациента ФП эктопического характера.

Кроме того, эффективность РЧА достаточно высока для лиц с непрерывно рецидивирующей ФП, в том числе по данным суточного или холтеровского мониторирования ЭКГ. У таких пациентов есть шанс, что предсердие пока электрически не ремоделировалось, а значит, чем раньше начать лечение таких пациентов, тем больше шансов на успех. Позднее, при электрическом ремоделировании всего предсердия, РЧА триггерной зоны легочных вен уже неэффективна.

Для направления пациентов на РЧА необходим сбор анамнеза с верификацией аритмии, количества и длительности приступов, частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время приступа, методов купирования и профилактики аритмии, количества антиаритмических препаратов. Чем дольше у больного была аритмия, тем меньше шансов на эффективность РЧА. Обследование должно включать ЭКГ в 12 отведениях во время аритмии и при синусовом ритме, холтеровское мониторирование. Эхокардиографическое исследование (эхо-КГ) позволяет уточнить два принципиальных момента: линейный размер левого предсердия по короткой оси и отсутствие сопутствующей кардиальной патологии. Важно, чтобы размер левого предсердия не превышал 5 см; если предсердие больше, значит, происходит его склерозирование, и эффективность РЧА будет ниже. Кроме того, учитываются показатели функции щитовидной железы. Значение имеет отсутствие клинически значимой коронарной

¹⁰ Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.

¹¹ Haissaguerre M., Jans P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 10. P. 659–666.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

болезни. Необходима также оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Таким образом, можно выделить следующие показания к РЧА: частая предсердная экстрасистолия (зубец Р может наслаиваться на предшествующий зубец Т); нерасширенное левое предсердие; непрерывно рецидивирующие эпизоды ФП / трепетания предсердий / предсердной тахикардии; отсутствие сопутствующей кардиальной патологии; резистентность хотя бы к одному антиаритмическому препарату (пациента направлять на РЧА даже в случае неэффективности бета-адреноблокатора).

Нередко возникает вопрос, почему при теоретическом ожидании эктопического очага в легочных венах у 80% пациентов реальная эффективность РЧА легочных вен всего 60–70%. Около 10–20% теряются из-за самой технологии РЧА, при которой высокочастотный ток создает коагуляционный некроз, ограниченный по глубине (то есть не хватает энергии для трансмурального повреждения). Достаточно большое количество повторных вмешательств (до 40–50%) профессор К.В. Давтян также объяснил особенностями технологии РЧА. РЧА – это ожог, а ожог сопряжен с отеком окружающих тканей, который влияет на электропроводимость тканей. Зона повреждения периметром 4–5 см создается поточечно, и чем больше точек диаметром 5–6 мм, тем больше участков временного отека, а не ожога и, соответственно, выше вероятность повторного вмешательства.

В послеоперационном периоде следует обратить особое внимание на первые 3 месяца, называемые «слепым» периодом по причине низкой информативности. В указанные сроки в полости сердца полностью спадает отек, восстанавливается проводимость в тех тканях, которые были закрыты отеком, поэтому возможно развитие новых ранних предсердных тахикардий – инцизионного трепетания предсердий или инцизионной

тахикардии. Однако это не свидетельствует о неэффективности РЧА, поскольку 60% больных с рецидивами тахикардии в раннем периоде впоследствии имеют устойчивый синусовый ритм и не нуждаются в повторном хирургическом вмешательстве. Ранняя эффективность РЧА (отсутствие рецидивов в первые 3 месяца) регистрируется у 15–20% пациентов. В раннем послеоперационном периоде применяется как немедикаментозное лечение, направленное на купирование аритмии с помощью чреспищеводной стимуляции либо кардиоверсии, так и медикаментозное лечение – антиаритмическая терапия и антитромботическое сопровождение. Говоря о выборе антиаритмической терапии, профессор К.В. Давтян разъяснил, что при лечении пациента с инцизионным трепетанием предсердий лучше придерживаться стратегии «частота – контроль», а если у больного аритмии мелкие, залповые (3 волны и более подряд) – оптимальна стратегия «ритм – контроль».

Очень важно антикоагулянтное сопровождение РЧА. Катетерная изоляция устьев легочных вен является независимым фактором риска тромбоэмболических событий. Поскольку осуществляется трансseptальная пункция и весь рабочий инструментарий находится в левых отделах сердца, необходима антикоагулянтная подготовка интраоперационно. После операции остается повреждение эндотелия левого предсердия, которое активирует эндотелиальные факторы свертывания, и весь этот каскад вызывает эффект «оглушенного» левого предсердия, что также требует применения антикоагулянтных средств.

Существуют две тактики: непрерывная оральная антикоагулянтная терапия, когда пациент идет на процедуру, продолжая прием варфарина, терапевтический уровень МНО (международное нормализационное отношение) равен 2,0–3,0, либо bridge-терапия

(от англ. bridge – мост) – со снижением МНО до 1,8 на фоне приема антикоагулянта и переходом на Фраксипарин или Клексан при процедуре РЧА. Единого мнения о преимуществе какой-либо тактики нет, но в тех клиниках, где невозможно проведение операций на открытом сердце, лучше пользоваться bridge-терапией, поскольку в случае осложнения будет гораздо больше шансов спасти пациента (кровотечение можно остановить, например, одной лишь пункцией перикардиальной полости и введением протамина). Прием варфарина рекомендуется начать через 4–6 часов после РЧА и продолжать как минимум 2 месяца. В качестве альтернативы применяются новые оральные антикоагулянты. По истечении двух месяцев необходимость приема антикоагулянтов определяется исходя из факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. При отмене антикоагулянтов необходимо тщательное мониторирование для того, чтобы убедиться в отсутствии асимптомной аритмии.

Для выявления асимптомных аритмий желательно проведение холтеровского мониторирования ЭКГ от 1 до 7 суток, а лучше – с подкожным имплантируемым кардиомонитором, что обеспечит наблюдение сердечного ритма продолжительностью до 1,5–3 лет с верификацией асимптомной аритмии, классификацией аритмических событий и предоставлением отчетной ЭКГ о регистрируемых событиях. Если в течение этого срока не зарегистрировано ни одного приступа аритмии, можно констатировать, что аритмия излечена.

Появление новых антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) расширило спектр препаратов, применяемых после РЧА. Быстрое начало действия делает новые антикоагулянты особенно привлекательными для лечения больных, которые не получали эффективной антикоагулянтной терапии перед РЧА, или у пациентов с осложнениями после РЧА.

кардиология и ангиология



V Всероссийский съезд аритмологов

Однако ни в одной из инструкций к этим препаратам нет показаний для их использования в периоперационном периоде РЧА. Рандомизированных исследований новых антикоагулянтов при РЧА мало, их результаты противоречивы. В рандомизированном исследовании дабигатрана в США наблюдали за тремя группами пациентов (n = 720): больные 1-й группы получали дабигатран по схеме 150 мг 2 раза в день (отмена препарата за 12 часов до РЧА, возобновление – через 12 часов после процедуры); пациенты 2-й группы получали

варфарин, РЧА им проводили при МНО 2,0–3,0, больные 3-й группы также получали варфарин, но РЧА им проводили при МНО менее 2,0 после bridge-терапии. В результате не выявлено достоверных различий между группами по частоте тромбоэмболий и кровотечений, но в отношении всех остальных осложнений преимущество дабигатрана было четко выражено.

В феврале 2013 г. стартовало исследование VENTURE AF (a randomized, open-label, active-controlled multi-center study to assess safety of uninterrupted rivaroxaban VErSus

usual care iN subjects Undergoing catheter ablation therapy for Atrial Fibrillation), в нем будет оцениваться эффективность ривароксабана (Ксарелто®) у больных с неклапанной ФП, которым планируется РЧА. Период наблюдения составит 30 ± 5 дней. В ГНИЦ профилактической медицины в 2013 г. начато исследование эффективности ривароксабана (20 мг/сут) после РЧА по сравнению с варфарином под контролем МНО (bridge-терапия), период наблюдения составит 90 ± 5 дней, в исследование планируется набрать 150 пациентов.



К.м.н.
А.В. Тарасов

Во втором докладе симпозиума, посвященном методу РЧА у пациентов с ФП, к.м.н. Алексей Владимирович ТАРАСОВ (ГНИЦ профилактической медицины, Москва) рассмотрел проблему с позиции кардиолога-аритмолога. РЧА повышает риск тромбоэмболических осложнений. По данным Консенсуса экспертов по хирургической и катетерной абляции фибрилляции предсердий 2012 г., их частота в ходе РЧА варьирует от 0 до 7%¹², а частота инсульта в пери- и послеоперационном периоде РЧА составляет 0,6%, не включая «немые» инсульты, выявляемые у больных при магнитной резонансной томографии (по разным данным, от 4 до 35%¹³,

Вопросы антикоагуляции до и после инвазивного лечения тахикардитов

их частота связана с оценкой риска по шкале CHA₂DS₂-VASc). Интересно, что при проведении перед РЧА чреспищеводной эхо-КГ у больных даже без факторов риска находили тромбоз ушка левого предсердия с частотой около 2%.

При РЧА создаются дополнительные условия, повышающие риск кардиогенных тромбоэмболий: большая зона повреждения эндотелия как левого, так и правого предсердия, установка транссептального интродьюсера и катетеров-электродов, «оглушение» предсердий, сопровождающееся нарушением их сократимости. Докладчик привел пример выявления при чреспищеводной эхо-КГ на второй неделе после РЧА спонтанного контрастирования ушка левого предсердия высокой степени, которое исчезло через месяц на фоне приема антикоагулянтов. Эти данные косвенно указывают на то, что пик тромбоэмболического риска приходится на вторую неделю после РЧА.

При этом известно, что антикоагулянтная терапия увеличивает

риск геморрагических осложнений, таких как гемоперикард с тампонадой сердца (регистрируют в 0,8–6% случаев), сосудистые осложнения (до 13%, чаще всего регистрируются гематомы паховой области в месте введения катетера).

Согласно отечественным и европейским рекомендациям, для ведения пациентов с ФП перед РЧА в целом применимы рекомендации по антикоагулянтной терапии при кардиоверсии. Если у больного ФП продолжается 48 часов, перед операцией ему необходимо принимать оральные антикоагулянты как минимум 3 недели с достижением целевого уровня МНО от 2,0 до 3,0. Пациентам с ФП больше 48 часов или неизвестной давности без приема антикоагулянтов показана чреспищеводная эхо-КГ, а для лиц с синусовым ритмом или с ФП менее 48 часов чреспищеводная эхо-КГ необязательна. РЧА однозначно противопоказана при выявлении тромбоза ушка левого предсердия.

Через 4–6 часов после РЧА необходимо дать больному оральные ан-

¹² Calkins H., Kuck K.H., 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 // Europace. 2012. Vol. 14. № 4. P. 528–606.

¹³ Herrera Siklody C., Deneke T., Hocini M. et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. № 7. P. 681–688.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

тикоагулянт. А.В. Тарасов обратил внимание, что в рекомендациях 2012 г. в качестве альтернативы варфарину после РЧА включены ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха, из которых в России зарегистрирован ривароксабан. В Европейских рекомендациях 2012 г. указан срок приема препарата 2 месяца, в Рекомендациях РКО, ВНОА и АССХ – 3 месяца, то есть в течение «слепого» периода. Отмена антикоагулянтной терапии не показана пациентам с высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc даже при отсутствии аритмий и лицам с сохраняющимися короткими бессимптомными аритмиями вне зависимости от уровня оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, так как сама РЧА выступает как новый фактор риска тромбоэмболий.

Особое внимание Алексей Владимирович уделил доказательствам эффективности новых антикоагулянтов по сравнению с варфарином, представленным на 34-м Ежегодном конгрессе Ассоциации ритма сердца (Heart Rhythm Society) в мае 2013 г. Ряд докладов был посвящен применению ривароксабана у больных до и после РЧА. D.R. Lakkireddy и соавт. (Uninterrupted rivaroxaban vs. warfarin for periprocedural anticoagulation during atrial fibrillation ablation: a multicenter experience) доложили о результатах американского проспективного многоцентрового исследования эффективности непрерывной перипроцедурной антикоагуляции с использованием ривароксабана по сравнению с непрерывной терапией варфарином при РЧА у 314 пациентов с ФП. Осложнения в виде больших кро-

вотечений были отмечены в группе ривароксабана у 1,9% больных, в группе варфарина – у 2,5% больных; малые кровотечения отмечались в группе ривароксабана у 7,6% больных, в группе варфарина – у 8,9%; у одного пациента из каждой группы наблюдалась перипроцедурная ТИА. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов с ФП, прошедших процедуру РЧА, ривароксабан при непрерывном приеме, в том числе и в день процедуры, по безопасности и эффективности не уступает варфарину.

В ретроспективном исследовании эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 20 мг у 170 пациентов, перенесших процедуру катетерной абляции, проведенном R. Dillig и соавт., не было выявлено случаев массивных кровотечений или тромбозов; малые кровотечения, например паховая гематома, наблюдались у 7% пациентов. Это исследование показало, что катетерная абляция в условиях непрерывного приема ривароксабана (20 мг в день) является безопасной процедурой.

В исследовании V. Gadiyaram и соавт. (Rivaroxaban has similar safety and efficacy as warfarin for periprocedural anticoagulation for atrial fibrillation ablation) было показано, что для перипроцедурной антикоагулянтной терапии у больных с ФП ривароксабан характеризуется сходной эффективностью и профилем безопасности по сравнению с варфарином. В ретроспективном исследовании сравнивали 3 группы пациентов, перенесших РЧА в период с сентября 2010 г. по октябрь 2012 г. Больные 1-й группы получали ривароксабан послеоперационно (n = 54), пациенты 2-й груп-

пы – варфарин и перипроцедурно эноксапарин (n = 156) с отменой препаратов перед РЧА (bridge-терапия), больные 3-й группы принимали варфарин непрерывно (n = 128). Геморрагические осложнения зафиксированы у 9% больных на фоне ривароксабана, у 8% больных, получавших терапию варфарином и эноксапарином, и у 5% больных, непрерывно принимавших варфарин. Большинство геморрагических осложнений составили паховые грыжи. Цереброваскулярные события развились у 1 больного в группе лечения варфарином и эноксапарином и у 1 больного при непрерывном лечении варфарином, а в группе лечения ривароксабаном таких осложнений не было (p = 0,75). Гемоглобинада сердца, потребовавшая дренирования, наблюдалась у 2 (0,7%) больных (по одному человеку в группе терапии варфарином и эноксапарином и в группе непрерывного лечения варфарином, а в группе лечения ривароксабаном таких осложнений не отмечено). Таким образом, наблюдалось сопоставимое число осложнений при лечении ривароксабаном по сравнению с непрерывным лечением варфарином и приемом варфарина с переходом на эноксапарин. Завершая обзор новейших данных по применению ривароксабана при РЧА, А.В. Тарасов отметил, что всего на конгрессе были представлены результаты 5 исследований (общее число участников 475), показавших, что применение ривароксабана (Ксарелто®) для антикоагулянтного сопровождения РЧА эффективно и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

ных, чем варфарин, должно способствовать более широкому охвату антикоагулянтной терапией всех нуждающихся в ней больных с ФП. Радиочастотная абляция – развивающийся метод лечения ФП – также требует сопровождения оральными антикоагулянтами. ☺

Заключение

Материалы симпозиума подчеркивают, что для снижения летальности и инвалидизации больных, связанной с инсультом и внемозговыми кардиогенными эмболиями при

ФП, необходимо применение антикоагулянтной терапии с учетом риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Включение в арсенал оральной антикоагулянтной терапии новых препаратов – ривароксабана (Ксарелто®) и дабигатрана, – более удобных в применении и не менее эффективных и безопас-

кардиология и ангиология