

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-02><https://elibrary.ru/efftev>

ВАРФАРИН ПРОТИВ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ: КАК ОТЛИЧАЕТСЯ СТЕПЕНЬ КОАГУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

О.В.Попылькова, С.С.Дурманов, М.П.Пател, В.В.Базылев**ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6.**

Цель исследования: оценить интраоперационные дозы вводимого гепарина для достижения целевого значения активированного тромбоцитарного времени (АСТ) у пациентов, получавших предоперационную антикоагулянтную терапию варфарином или одним из не-витамин-К-зависимых пероральных антикоагулянтов (НОАК).

Материал и методы. Исследование носило ретроспективный характер. Критерии включения: пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющие показания к катетерной абляции в соответствии с национальными клиническими рекомендациями; возраст 18-75 лет; отсутствие тромбов и эффекта эхоконтрастирования 3-4 степени в полости левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии или компьютерной томографии с контрастным усилением; регулярный прием антикоагулянтов, назначенный минимум за 3 недели до госпитализации. Критерии исключения: дополнительный прием дезагрегантных препаратов; противопоказания к назначению антикоагулянтной терапии, в том числе непереносимость компонентов препаратов; вес более 100 кг. Согласно критериям включения в исследование отобрано 279 пациентов (из них 211 получали варфарин и 68 - один из НОАК). Средний возраст пациентов 59,2±8,9 лет, индекс массы тела составил 59,2±8,9 кг/м². Среди них мужчин было 155 (55,6%), сахарный диабет диагностирован у 28 (10%), артериальная гипертензия - у 224 (80,3%), ишемическая болезнь сердца - у 103 (36,9%). У 185 (66,3%) пациентов наблюдалась пароксизмальная форма ФП, у 77 (27,6%) - персистирующая, у 17 (6,1%) - длительно персистирующая форма ФП. Для обеспечения максимальной сопоставимости групп была выполнена псевдорандомизация с формированием 67 пар пациентов.

Результаты. Группе пациентов, принимавших варфарин для предоперационной подготовки, требовались меньшие дозы гепарина для достижения целевого АСТ и составили 14,8±5,1 тыс. МЕ по сравнению с 17,9±4,4 тыс. МЕ в группе НОАК (p=0,0001). Несмотря на меньшую дозу гепарина, в группе варфарина уровень АСТ был достоверно выше, чем у пациентов, принимавших НОАК (441,5±203,4 с. и 345,4±148,8 с., соответственно, p=0,0001).

Выводы. В нашей серии наблюдений в группе варфарина требовалась достоверно меньшая доза гепарина для достижения целевого АСТ (>300), чем в группе НОАК, при этом максимальное значение АСТ было выше. Таким образом, при стандартной стартовой дозе гепарина, целевая антикоагуляция у пациентов, получавших варфарин достигалась быстрее.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; катетерная абляция; прямые оральные антикоагулянты; непрямые антикоагулянты; активированное тромбоцитарное время

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 01.10.2021 **Исправленная версия получена:** 15.02.2022 **Принята к публикации:** 28.02.2022

Ответственный за переписку: Оксана Васильевна Попылькова, E-mail: popylkova@yandex.ru

О.В.Попылькова - ORCID ID 0000-0003-4702-8249, С.С.Дурманов - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, М.П.Пател - ORCID ID 0000-0003-3440-3898, В.В.Базылев - ORCID ID 0000-0001-6089-9722

Для цитирования: Попылькова ОВ, Дурманов СС, Пател МП, Базылев ВВ. Варфарин против прямых оральных антикоагулянтов: как отличается степень коагуляции во время катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2022;29(3): 13-20. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-02>. <https://elibrary.ru/efftev>.

WARFARIN VERSUS NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS: HOW THE DEGREE OF ANTICOAGULATION DIFFERS DURING CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION

O.V.Popylkova, S.S.Durmanov, M.P.Patel, V.V.Bazylev**Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Penza, 6 Stasova str.**

Aim. To evaluate intraoperative doses of administered heparin to achieve the target value of activated clotting time (ACT) in patients receiving preoperative anticoagulant therapy with warfarin or one of the non-vitamin K antagonists oral anticoagulants (NOAC).

Materials and methods. The study was of a retrospective. Inclusion criteria: patients with atrial fibrillation (AF) who have indications for catheter ablation in accordance with national clinical guidelines; age 18-75 years; absence of thrombus and the effect of echocontrasting 3-4 stage in the left atrium cavity according to transesophageal echocardiography.

graphy or computed tomography with contrast enhancement; regular intake of anticoagulants prescribed at least 3 weeks before hospitalization. Exclusion criteria: additional intake of antiplatelet drugs; contraindications to the anticoagulant therapy, including intolerance to the components of drugs; weight more than 100 kg. According to the criteria for inclusion in the study 279 patients were included (211 of them received warfarin and 68 received one of the NOAC). The mean age of the patients was 59.2 ± 8.9 years, the body mass index was 59.2 ± 8.9 kg/m². Among them, men accounted for 155 (55,6%), diabetes mellitus was diagnosed in 28 (10%), arterial hypertension - in 224 (80.3%), coronary heart disease - in 103 (36.9%). Paroxysmal AF was observed in 185 (66.3%) of patients, persistent AF - in 77 (27.6%), and long-standing persistent AF - in 17 (6.1%). To ensure maximum comparability of the groups pseudorandomization was performed with the formation of 67 pairs of patients.

Results. A group of patients taking warfarin for preoperative preparation required lower doses of heparin to achieve the target ACT and amounted to 14.8 ± 5.1 thousand ME compared to 17.9 ± 4.4 thousand ME in the NOAC group ($p=0.0001$). Despite the lower dose of heparin the ACT level in the warfarin group was significantly higher than in patients taking NOAC (441.5 ± 203.4 sec. and 345.4 ± 148.8 sec. accordingly, $p=0.0001$).

Conclusions. A significantly lower dose of heparin was required in the warfarin group to achieve the target ACT (>300) than in the group of NOAC, while the maximum ACT value was higher. Thus, with the standard starting dose of heparin, the target anticoagulation was achieved faster in patients receiving warfarin.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, direct oral anticoagulants, indirect anticoagulants, activated platelet time

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: none

Received: 01.10.2021 **Revision received:** 15.02.2022 **Accepted:** 28.02.2022

Corresponding author: Oksana Popylkova, E-mail: popylkova@yandex.ru

O.V.Popylkova - ORCID ID 0000-0003-4702-8249, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, M.P.Patel - ORCID ID 0000-0003-3440-3898, V.V.Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722

For citation: Popylkova OV, Durmanov SS, Patel MP, Bazylev VV. Warfarin versus non-vitamin k antagonist oral anticoagulants: how the degree of coagulation differs during catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3):13-20. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-02>.

Катетерная абляция (КА) фибрилляции предсердий (ФП) в последние годы стала эффективной альтернативой лекарственной терапии и сложным хирургическим операциям на открытом сердце [1-3]. Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭ), обусловленных вмешательством на левом предсердии (ЛП), радиочастотная абляция (РЧА) должна проводиться на фоне обязательного назначения антикоагулянтной терапии [4, 5].

Процедура антикоагуляции до, во время и после КА тщательно прописана в рекомендациях РКО и ESC [1, 3]. Для предоперационной подготовки рекомендации позволяют использовать как варфарин с достижением и целевым удержанием международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2,0-3,0, так и не-витамин К зависимые антикоагулянты (НОАК). Интраоперационно всем пациентам должен вводиться гепарин внутривенно в дозе 5000-15000 ЕД (или 90-200 ЕД/кг) с достижением целевого активированного тромбоцитарного времени (АСТ) более 300 с [6], однако стандартной дозы в рекомендациях не указано.

Существуют данные, что предоперационная подготовка НОАК требует большей дозы гепарина для достижения целевого АСТ [7]. Таким образом, имеет место несоответствие между стандартной первой интраоперационной дозой гепарина вне зависимости от использованного антикоагулянта для предоперационной подготовки. Данный вопрос недостаточно освещен и требует дополнительного изучения.

Цель исследования: оценить интраоперационные дозы вводимого гепарина для достижения целевого значения АСТ у пациентов, получавших предоперационную антикоагулянтную терапию варфарином или одним из НОАК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный характер. Был проведен скрининг 492 пациентов, которым в 2020 году в центре выполнялась РЧА ФП. В исследование включено 279 пациентов.

Критерии включения:

- пациенты с ФП, имеющие показания к КА в соответствии с национальными клиническими рекомендациями;
- возраст 18-75 лет;
- отсутствие тромбов и эффекта эхоконтрастирования 3-4 степени в полости ЛП по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ) или отсутствие тромбов по данным компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением;
- регулярный прием антикоагулянтов, назначенный минимум за 3 недели до госпитализации;

Критерии исключения:

- дополнительный прием дезагрегантных препаратов;
- противопоказания к назначению антикоагулянтной терапии, в том числе непереносимость компонентов препаратов;
- вес более 100 кг.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в табл. 1. Перед операций всем пациентам выполнялись обследования: общеклинические анализы, коагулограмма, коронарография для мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет (что является стандартом обследования перед РЧА ФП, принятым в нашей клинике), ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ или КТ с контрастным усилением для исключения тромбов в полости ЛП.

Антикоагулянтная терапия назначалась не менее, чем за 3 недели до катетерной абляции ФП. У пациентов, принимающих варфарин, достигались и стабильно удерживались показатели МНО на терапевтическом уровне 2,0-3,0 минимум 3 недели до госпитализации. Всем пациентам из нашего исследования НОАК отменялись за 12 часов до операции. Пациенты на варфарине не прекращали прием препарата перед вмешательством. Операции проводились под внутривенной седацией дексметомидином и фентанилом. Трансептальная пункция (ТСП) выполнялась под контролем флюороскопии дважды, в полость ЛП вводились 2 неуправляемых интродьюсера. Интраоперационно, вне зависимости от антикоагулянтной терапии на дооперационном этапе, всем пациентам после ТСП вводилось 10000 Ед нагрузочной дозы гепарина (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), а затем проводилась болюсная инфузия до достижения значений времени АСТ более 300 с. Доза гепарина составила $15,6 \pm 5,1$ тыс. МЕ.

Первое измерение уровня АСТ проводилось каждые 10 мин после нагрузочной дозы до достижения целевых значений $АСТ \geq 300$ с, затем каждые 30 мин. Максимальное значение АСТ достигало $418,1 \pm 197,3$ с. Также для интродьюсеров через инфузомат проводилась непрерывная промывка раствором гепарина со скоростью 250 Ед/ч.

После ангиографии легочных вен строилась анатомическая карта ЛП с использованием системы трехмерного картирования CARTO 3 (BiosenseWebster, Johnson & Johnson, USA). РЧА проводилась с использованием бидиректоральных орошаемых электродов EZ SteerNav и EZ SteerNav SF (BiosenseWebster, Johnson & Johnson, USA) без контроля силы прижигания. Использовался генератор РЧ энергии Stockert (BiosenseWebster, Johnson & Johnson, USA) в режиме контроля по мощности. После окончания абляции и удаления интродьюсеров из полости ЛП внутривенно вводилось 50 мг протамина сульфата (ООО «Эллара», г. Покров). На место пункции в паховой области накладывался Z-образный шов.

В послеоперационном периоде в течение 3 часов проводился контроль гемодинамики и электрокардиографии прикроватными мониторами, ультразвуковое исследование полостей плевры и перикарда. При исключении геморрагических осложнений антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде возобновлялась через 4-6 часов после абляции и продолжалась минимум 8 недель.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, получавших варфарин или один из НОАК

	Всего (n=279)	Варфарин (n=211)	НОАК (n=68)	P	Варфарин* (n=67)	НОАК* (n=67)	P
Возраст, лет	59,2 $\pm$ 8,9	58,7 $\pm$ 8,9	60,9 $\pm$ 8,6	0,047	58,7 $\pm$ 8,9	60,1 $\pm$ 8,3	0,077
Мужской пол, n (%)	155 (55,6)	124 (59,1)	31 (44,9)	0,038	38 (56,7)	30 (44,8)	0,100
ИМТ, кг/м ²	29,5 $\pm$ 3,9	29,3 $\pm$ 3,8	29,8 $\pm$ 4,1	0,377	29,8 $\pm$ 3,9	29,8 $\pm$ 4,0	0,387
Сахарный диабет, n (%)	28 (10,0)	18 (8,5)	10 (14,7)	0,164	6 (8,9)	10 (14,7)	0,204
Артериальная гипертензия, n (%)	224 (80,3)	161 (76,3)	63 (92,6)	0,003	56 (83,6)	62 (92,5)	0,126
ИБС, n (%)	103 (36,9)	73 (34,8)	30 (43,4)	0,408	32 (47,8)	30 (44,8)	0,473
Пароксизмальная ФП, n (%)	185 (66,3)	136 (64,8)	49 (71,0)	0,590	45 (67,1)	47 (71,1)	0,692
Персистирующая ФП, n (%)	77 (27,6)	60 (28,6)	17 (24,6)		18 (26,9)	17 (25,4)	
ДП ФП, n (%)	17 (6,1)	14 (6,6)	3 (4,4)		4 (6,0)	3 (4,5)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	1,92 $\pm$ 1,23	1,85 $\pm$ 1,25	2,16 $\pm$ 1,13	0,042	1,94 $\pm$ 1,24	2,02 $\pm$ 1,12	0,143
Креатинин, мкмоль/л	96,6 $\pm$ 20,1	97,9 $\pm$ 19,1	92,6 $\pm$ 22,3	0,080	94,3 $\pm$ 17,1	92,5 $\pm$ 22,3	0,112
Клиренс креатинина, мл/мин	68,5 $\pm$ 15,8	68,1 $\pm$ 15,7	69,6 $\pm$ 15,8	0,483	66,9 $\pm$ 17,7	69,5 $\pm$ 15,9	0,454
Гемоглобин, г/л	142,9 $\pm$ 13,5	143,5 $\pm$ 13,5	141,3 $\pm$ 13,3	0,255	144,1 $\pm$ 13,6	141,2 $\pm$ 13,4	0,299
Время операции, мин	98,4 $\pm$ 33,1	100,1 $\pm$ 35,1	93,5 $\pm$ 25,6	0,160	99,2 $\pm$ 32,3	93,7 $\pm$ 25,4	0,365
Осложнения, n (%)	8 (2,9)	5 (2,4)	3 (4,4)	0,413	2 (3,0)	3 (4,4)	0,434
Гемоперикард, n	4	3	1		1	1	
Артерио-венозное соустье, n	2	1	1		1	1	
Пульсирующая гематома, n	2	1	1		0	1	

Примечание: НОАК - не-витамин-К-зависимые пероральные антикоагулянты; * - после псевдорандомизации; P - достоверность различий между группами; ИМТ - индекс массы тела; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФП - фибрилляция предсердий; ДП - длительно персистирующая; CHA₂DS₂-VASc - шкала прогнозирования риска ишемического инсульта и системной тромбоэмболии при ФП.

Варфарин в качестве орального антикоагулянта принимали 211 из 279 пациентов и 68 - один из НОАК. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы пациентов различались по четырем показателям (возраст, пол, наличие артериальной гипертензии и количество баллов CHA₂DS₂-VASc). С целью устранения системных ошибок и обеспечения максимальной сопоставимости групп была выполнена псевдорандомизация (Propensity Score Matching) методом поиска «ближайшего соседа» 1:1. Использованы следующие 13 ковариант (возраст, пол, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, тип ФП, баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc, уровень и клиренс креатинина, гемоглобин, время операции, наличие осложнений).

Статистический анализ

Все клинические данные пациентов были взяты из электронной истории болезни («МедIALOG 7.10 B0119»). Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы IBM® SPSS® Statistics Version 23 (23.0). Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, графически - с помощью квантильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. При симметричном распределении результаты выражены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD). Если распределение не являлось симметричным, то значения представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей. Для анализа использовали критерий Манна-Уитни. Для описания качественных данных применяли частоты и доли (в процентах), рассчитанные по методу Уилсона. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия Пирсона χ^2 . Критический уровень значимости принят за $\leq 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

После псевдорандомизации были получены сопоставимые по исходным характеристикам группа варфарина (n=67 пациентов) и группа НОАК (n=67 пациентов). Данные представлены в табл. 1. Значение МНО было достоверно выше в группе варфарина ($2,36 \pm 0,82$ против $1,21 \pm 0,22$ в группе НОАК, $p=0,000$), что вполне логично. У 49 (73,1%) пациентов, получавших варфарин, достигнуто целевое МНО. Дозы гепарина для достижения целевого АСТ оказались значимо выше в группе НОАК ($17,9 \pm 4,4$ тыс. МЕ против $14,8 \pm 5,1$ тыс. МЕ в группе варфарина, $p=0,0001$). При этом максимальное значение АСТ было выше в группе варфарина ($441,5 \pm 203,4$ с. против $345,4 \pm 148,8$ в группе НОАК, $p=0,0001$). Данные представлены на рис. 1 и 2.

В группе НОАК использовались следующие препараты: апиксабан - у 16 пациентов в дозе 10 мг в сутки, ривароксабан - у 40 пациентов в дозе 20 мг в сутки, дабигатран - у 11 пациентов в дозе 300 мг в сутки. Доза гепарина для достижения целевого АСТ в зависимости от вида НОАК не отличалась ($16,6 \pm 4,6$, $18,7 \pm 4,3$, $16,8 \pm 4,3$; $p=0,594$), как и максимальное значение АСТ во время операции ($335,1 \pm 39,1$; $359,1 \pm 188,6$;

$309,5 \pm 37,3$; $p=0,175$). Количество интраоперационных осложнений, связанных с антикоагуляционной терапией (гемоперикард, артериовенозное соустье, пульсирующая гематома) в группах варфарина и НОАК были сопоставимы (3,0% и 4,4%, $p=0,434$). Инсультов и транзиторных ишемических атак в послеоперационном периоде не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

КА ФП в последние годы стала эффективной альтернативой лекарственной терапии и сложным хирургическим операциям на открытом сердце [1-3, 8-10]. Все пациенты с ФП во время пароксизма имеют определенные риски ТЭ осложнений [11, 12]. Кроме того, сама катетерная процедура у этих больных увеличивает риск ТЭ осложнений, обусловленных ТСП и установкой интродьюсеров в ЛП, радиочастотным повреждением эндотелия предсердия во время аблации [13-15]. Также, ткань предсердий может быть оглушена в течение нескольких недель или месяцев после аблации, что приводит к нарушению нормального сокращения ЛП и повышенному риску тромбообразования [16]. Но протромботическое состояние после процедуры носит обратимый характер. Таким образом, пациенты с ФП подвергаются повышенному риску тромбоэмболии во время, сразу после и в течение нескольких дней или месяцев после КА [17-20].

Так цереброваскулярные осложнения, связанные с КА ФП, относительно редки, обычно возникают либо во время процедуры, либо в течение первых 24 ч после КА и их течение носит доброкачественный характер. В нашем исследовании также не было зафиксировано ни одного случая инсульта и транзиторной ишемической атаки в обеих группах. Предшествующий ишемический инсульт, механический клапан сердца и риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 являются независимыми предикторами таких осложнений [19]. Следовательно, тщательное внима-

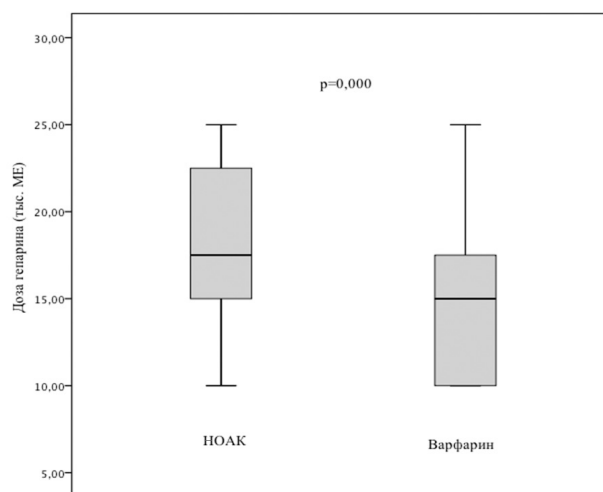


Рис. 1. Средняя доза гепарина для достижения целевого значения активированного тромбоцитарного времени (АСТ) в группах пациентов, получавших варфарин или один из не-витаминок-зависимых пероральных антикоагулянтов (НОАК).

ние к уровню антикоагуляции пациентов до, во время и после КА ФП имеет решающее значение для предотвращения возникновения тромбозов.

В то же время низкий уровень антикоагуляции способствует некоторым из наиболее распространенных осложнений процедуры, включая гемоперикард, тампонаду сердца и сосудистые осложнения. Поэтому необходимо уделять внимание максимально быстрому достижению оптимального безопасного уровня коагуляции на протяжении всего процесса. Также ряд авторов сообщает, что частота осложнений абляции ФП напрямую коррелирует с более высокими баллами $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, обратно коррелирует с увеличением опыта оператора и не зависит от вида антикоагулянтной терапии (оцениваемой как индивидуально по препарату, так и в целом по классу) [21, 22]. В нашем исследовании мы получили сходные данные, так количество интраоперационных осложнений, таких как гемоперикард, артериовенозное соустье, пульсирующая гематома, в группе варфарина и НОАК были сопоставимы (3,0% и 4,4%, $p=0,434$).

В последнее время отмечается изменение подхода к антикоагулянтной терапии до, во время и после катетерной абляции. Это также связано с появлением НОАК, доказавших свою эффективность и безопасность применения у пациентов с неклапанной ФП в исследованиях ARISTOTLE (апиксабан), RELY (дабигатран), ROCKET-AF (ривароксабан) [23, 24].

Многие пациенты, перенесшие КА ФП, имеют высокий риск ТЭ осложнений (по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ баллам), поэтому им назначают антикоагулянтную терапию варфарином под контролем МНО с достижением и удержанием показателей МНО в терапевтическом значении 2,0-3,0 или прямым ингибитором тромбина (дабигатран) или фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). В случае подготовки к КА антикоагулянтная терапия назначается независимо от риска ТЭ осложнений минимум за 3 недели до процедуры [1, 2, 5]. Средний балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ у пациентов из нашего исследования составил $1,92 \pm 1,23$ балла, поэтому ан-

тикоагулянтная терапия была назначена амбулаторно заблаговременно, более чем за 3 недели до даты планируемой госпитализации.

Также ряд авторов сообщают о необходимости проведения ЧП ЭхоКГ или КТ с контрастным усилением перед процедурой для скрининга тромба или эффекта спонтанного эхоконтрастирования полости ЛП независимо от риска ТЭ осложнений, что также входит в локальный протокол обследования пациента перед КА в нашей клинике. Так как, несмотря на непрерывную антикоагулянтную терапию, частота выявления тромба или эффекта эхоконтрастирования варьирует от 1,6% до 2,1% и прямо пропорционально зависит от риска ТЭ осложнений по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и формы ФП (персистирующей или длительно персистирующей), хотя и не всегда [25, 26].

Благодаря опубликованному в 2014 году проспективному открытому рандомизированному многоцентровому исследованию COMPARE, не выявившему отличий в рисках ТЭ и геморрагических осложнений катетерной абляции ФП на фоне непрерывной терапии варфарина, многие центры, в том числе и наш, отказались от «терапии моста» перед процедурой катетерной абляции ФП (то есть отмены варфарина и перехода на низкомолекулярные гепарины) [4].

В отличие от варфарина, НОАК характеризуются более быстрым началом действия, более коротким периодом полувыведения, отсутствием взаимосвязи с принимаемой пищей и более предсказуемым ответом на назначаемую дозу. Накопление фактических данных и несколько мета-анализов продемонстрировали сходную эффективность и безопасность применения НОАК по сравнению с варфарином в условиях КА [7, 27, 28-31]. Однако в большинстве этих исследований одна или две дозы НОАК были пропущены до процедуры КА ФП. Благодаря полученным данным исследований RE-CIRCUIT (прямое сравнение выполнения абляции ФП у пациентов, непрерывно получавших дабигатран и варфарин) и Venture-AF (сравнение выполнения абляции ФП у пациентов, непрерывно получавших ривароксабан и варфарин) считается, что данных в настоящее время достаточно, чтобы дать класс рекомендаций I для выполнения КА ФП с непрерывным приемом дабигатрана (уровень доказанности A) или ривароксабана (уровень доказанности A), а также класс рекомендаций IIa для других ингибиторов Ха факторов, для которых конкретные клинические исследования в настоящее время не проводились или продолжаются (как в случае с апиксабаном). Возобновление же антикоагулянтной терапии рекомендуется через 4-6 часов после абляции, при условии исключения геморрагических осложнений.

Всем пациентам из нашего исследования, получавшим НОАК, препарат отменялся за 12 часов до процедуры КА. Пациенты на варфарине не прекращали прием препарата перед вмешательством. Возобновление терапии происходило через 4-6 часов после операции, после исключения геморрагических осложнений.

Также в минимизации геморрагических и ТЭ осложнений большую роль играет оптимальная интраоперационная антикоагуляция нефракционированным гепарином с достижением и поддержанием целевого АСТ 300

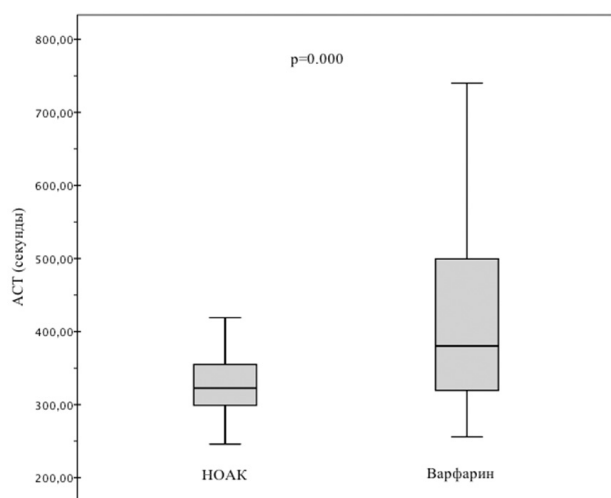


Рис. 2. Максимальные значения активированного тромбоцитарного времени (АСТ) в группах пациентов, получавших варфарин или один из не-витаминов-К-зависимых пероральных антикоагулянтов (НОАК).

секунд или более (класс рекомендаций I). Рядом исследователей было замечено, что несмотря на предоперационную антикоагулянтную терапию, тромбы могут образовываться на межпредсердной перегородке и/или катетере почти сразу после ТСП и что раннее введение гепарина существенно снижает этот риск. Поэтому рекомендуется вводить гепарин до или сразу после ТСП во время процедур абляции ФП и корректировать его для достижения и поддержания целевых показателей АСТ более 300 секунд [7-9]. Мета-анализ исследований более 7000 пациентов также показал снижение риска ТЭ осложнений без увеличения риска кровотечений при достижении целевого АСТ более 300 секунд во время абляции ФП [32]. Уровень АСТ следует проверять с интервалом 10-15 минут до достижения терапевтической антикоагуляции, а затем с интервалом 15-30 минут на протяжении всей процедуры. Гепаринизированный физиологический раствор следует непрерывно вводить через каждый интродьюсер, чтобы еще больше снизить риск тромбоза. Инфузию гепарина можно прекратить после того, как все катетеры будут удалены из ЛП. В конце операции для инактивации действия гепарина возможно введение протамина (класс рекомендаций IА) [1].

Ряд авторов отмечают, что пациенты, получающие варфарин, требуют меньших доз гепарина и достигают целевых показателей АСТ быстрее по сравнению с пациентами на НОАК [7, 32]. Также опрос групп авторов показал большую вариабельность протоколов нагрузки гепарином перед аблацией. Начальный болюс гепарина для пациентов на варфарине составил 50 Ед/кг, для пациентов, не принимающих антикоагулянт перед КА ФП - 75 Ед/кг, и 120 Ед/кг для пациентов, принимающих один из НОАК. Таким образом, пациент с весом 80-100 кг получал первый болюс 4,0-5,0 тыс. МЕ при использовании варфарина, 6,0-7,5 тыс. МЕ без антикоагулянтной подготовки и 9,6-12,0 тыс. МЕ принимая до вмешательства НОАК. Достаточно странно выглядит использование больших доз гепарина на фоне предоперационной подготовки НОАК, нежели у пациентов без антикоагулянтной подготовки.

В нашей серии наблюдений, все пациенты получали первую дозу гепарина 10,0 тыс. МЕ независимо от принимаемого антикоагулянта. При этом, в группе варфарина доза гепарина для достижения целевого АСТ (>300) была достоверно меньше, чем в группе НОАК ($14,8 \pm 5,1$ тыс. МЕ и $17,9 \pm 4,4$ тыс. МЕ, $p=0,0001$), а максимальное значение АСТ было выше ($441,5 \pm 205,4$ и $345,4 \pm 148,8$, $p=0,0001$).

Для того, чтобы понять и предположить причину такого явления, необходимо знать схему коагуляционного каскада и механизм действия каждого препарата на этапы коагуляции [33]. Коагуляционный каскад может активироваться как внутренним, так и внешним путем, что в итоге приводит к активации тромбина и последующему образованию фибрина.

Антикоагулянты делятся на две группы: антикоагулянты прямого действия (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, прямые ингибиторы активированного X (Ха) фактора ривароксабан и апиксабан, ингибитор тромбина прямого действия дабигатран) и непрямого действия (варфарин).

Нефракционированный гепарин ингибирует активность факторов IX, X, XI, XII, тромбина (IIa). В отличие от варфарина, блокирующего образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Апиксабан и ривароксабан ингибируют фактор Ха свертывания крови, а дабигатран является прямым ингибитором тромбина.

НОАК также характеризуются более быстрым началом действия (апиксабан и ривароксабан достигают максимальной концентрации в крови в течение 2-4 часов, а дабигатран - 0,5-2 часов) и более коротким периодом полувыведения (для апиксабана 12 часов, дабигатрана - 12-17 часов, ривароксабана 5-13 часов). В начале терапии варфарином процесс свертывания не блокируется немедленно, так как существует «запас» циркулирующего протромбина и соответствующих факторов свертывания. Максимальное действие препарата проявляется на 3-5-й день с начала его назначения и заканчивается через 3-5 дней после прекращения.

Таким образом, как видно из схемы коагуляционного каскада при одновременном взаимодействии гепарина и НОАК блокируется активность одного общего этапа коагуляции. Так при взаимодействии прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови и нефракционированного гепарина происходит влияние на активность факторов IX, X, XI, XII, тромбина (IIa). При взаимодействии прямого ингибитора тромбина с нефракционированным гепарином также происходит влияние на активность факторов IX, X, XI, XII, тромбина (IIa). В случае взаимодействия варфарина и нефракционированного гепарина происходит выключение из процесса коагуляции большего числа факторов: II, VII, IX, X, XI, XII, что в свою очередь может давать больший гипокоагуляционный эффект. А учитывая, что изначально варфарином уже угнетено несколько факторов коагуляции, на которые также влияет и нефракционированный гепарин, нужна меньшая доза гепарина.

Еще одной из причин большей потребности интраоперационного гепарина и более низких показателей АСТ у пациентов на НОАК может являться более короткий период полувыведения данной группы препаратов и стандартный пропуск дозы накануне вмешательства. По нашему мнению, пациенты, принимавшие варфарин или один из НОАК для предоперационной подготовки перед КА ФП, должны получать различные стартовые дозы гепарина интраоперационно. Причем, доза гепарина у пациентов, принимавших НОАК на догоспитальном этапе, должна быть выше. Определение оптимальных стартовых доз гепарина требует дополнительного изучения. Ограничением нашего исследования является его ретроспективный наблюдательный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей серии наблюдений в группе варфарина требовалась достоверно меньшая доза гепарина для достижения целевого АСТ (>300), чем в группе НОАК, при этом максимальное значение АСТ было выше. Таким образом, при стандартной стартовой дозе гепарина, целевая антикоагуляция у пациентов, получавших варфарин достигалась быстрее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10): 275-444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.
2. 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: 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx039>.
3. Национальные клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых» 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации [National Clinical Guidelines «Atrial Fibrillation and flutter in adults» 2020. *Rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation* (In Russ.)].
4. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129: 2638-2644. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006426>.
5. 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. *European Heart Journal*. 2018;39(16): 1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
6. Филатов АГ, Горячев ВА. Применение антикоагулянтной терапии у пациентов, подвергающихся процедуре катетерной аблации. *Анналы аритмологии*. 2017;14(1): 29-39. [Filatov AG, Goryachev VA. The use of anticoagulant therapy in patients undergoing catheter ablation. *Annals of Arrhythmology*. 2017;14(1): 29-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2017.1.4>.
7. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2015;49(3): 278-284. <https://doi.org/10.1177/1060028014563950>.
8. Козлов АВ, Дурманов СС, Базылев ВВ. «Завершенные» и «незавершенные» линии аблации при радиочастотной изоляции устьев легочных вен. Есть ли разница в частоте восстановления проведения возбуждения и клинической эффективности? *Вестник аритмологии*. 2020;27(1): 55-62. [Kozlov AV, Durmanov SS, Bazylev VV. "Completed" and "incomplete" ablation lines in radiofrequency isolation of the pulmonary vein mouths. Is there a difference in the frequency of recovery from arousal and clinical efficacy? *Bulletin of Arrhythmology*. 2020;27(1): 55-62. (In Russ.)].
9. Козлов АВ, Дурманов СС, Базылев ВВ. Задняя стенка левого предсердия как мишень при катетерной аблации фибрилляции предсердий. *Креативная кардиология*. 2020;14(4): 368-376. [Kozlov AV, Durmanov SS, Bazylev VV. Posterior wall of the left atrium as a target for catheter ablation of atrial fibrillation. *Creative cardiology*. 2020;14(4): 368-376. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-4368-376>.
10. Козлов АВ, Дурманов СС. Роль различных стратегий катетерного лечения фибрилляции предсердий в улучшении клинических исходов. *Креативная кардиология*. 2017;11(4): 348-60. [Kozlov AV, Durmanov SS. The role of various catheter treatment strategies for atrial fibrillation in improving clinical outcomes. *Creative cardiology*. 2017;11(4): 348-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-4-348-360>.
11. Pisters R, Lane DA, Marin F, et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76(10): 2289-304.
12. 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. <https://doi.org/10.1111/jce.12608>.
13. Maleki K, Mohammadi R, Hart D, et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(6): 561-565. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.40686.x>.
14. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(6): 576-581. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.40480.x>.
15. Shah D. Filamentous thrombi during left-sided sheath-assisted catheter ablations. *Europace*. 2010;12(12): 1657-1658. <https://doi.org/10.1093/europace/euq257>.
16. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Left atrial "stunning" following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2): 468-475. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00253-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00253-8).
17. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4): 379-384. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x>.
18. Vazquez SR, Johnson SA, Rondina MT. Peri-procedural anticoagulation in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2010;126(2): 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.thrombres.2009.11.031>.
19. Liu Y, Zhan X, Xue Y, et al. Incidence and outcomes of cerebrovascular events complicating catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(9): 1357-1365. <https://doi.org/10.1093/europace/euv356>.
20. Noseworthy PA, Kapa S, Deshmukh AJ, et al. Risk of stroke after catheter ablation versus cardioversion for atrial fibrillation: a propensity-matched study of 24,244 patients. *Heart Rhythm*. 2015;12(6): 1154-1161. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.02.020>.
21. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8(12): 1869-1874. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.025>.
22. Yang E, Ipek EG, Balouch M, et al. Factors impacting complication rates for catheter ablation of atrial fibrillation.

- tion from 2003 to 2015. *Europace*. 2017;19(2): 241-249. <https://doi.org/10.1093/europace/euw178>.
23. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125: 669-676. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970>.
24. Напалков ДА, Соколова АА. Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы. Эффективная фармакотерапия. 2015;34: 24-30. [Napalkov DA, Sokolova AA. An algorithm of individualized selection of novel oral anticoagulant in patients with non-valvular atrial fibrillation according to available evidence-based medicine. *Effective pharmacotherapy*. 2015;34: 24-30 (In Russ.)].
25. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22): 2032-2039. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.037>.
26. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD, et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace*. 2010;12(7): 927-932. <https://doi.org/10.1093/europace/euq074>.
27. Providencia R, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(8):1137-1144. <https://doi.org/10.1093/europace/euu007>.
28. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015;12(6): 1162-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.02.028>.
29. Shurrah M, Morillo CA, Schulman S, et al. Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013;29(10): 1203-10. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.07.005>.
30. Calkins H, Gerstenfeld EP, Schilling R, et al. RE-CIRCUIT study-randomized evaluation of Dabigatran etexilate compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of an uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy. *Am J Cardiol*. 2015;115(1): 154-155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.002>.
31. 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): 1805-1811. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv177>.
32. 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): 683-693. <https://doi.org/10.1111/jce.12975>.
33. Гуляихина ДЕ. Влияние варфарина, гепарина и новых пероральных прямых антикоагулянтов (дабигатран этексилата, ривароксабана, апиксабана) на уровень факторов свертывания: V, VII, VIII, IX, XII, Wf. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. 2019;11(1): 79-92. [Gulyaikhina DE. The effect of warfarin, heparin and new oral direct anticoagulants (dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban) on the level of clotting factors: V, VII, VIII, IX, XII, Wf. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov*. 2019;11(1): 79-92. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911179-92>.