

Рубрика: неинвазивная аритмология

© Н.А. НОВИКОВА, А.Н. ВОЛОВЧЕНКО, 2017

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2017

УДК 616.125-008.313.2:616-005.6-085

DOI: 10.15275/annaritmol.2017.1.2

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: оригинальная статья

Н.А. Новикова, А.Н. Воловченко

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Новикова Нина Александровна, доктор мед. наук, профессор

Воловченко Алексей Николаевич, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1,

Университетская клиническая больница № 1, E-mail: dr.volovchenko@mail.ru

Цель. Оценка эффективности и безопасности дабигатрана этексилата при подготовке к выполнению электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. В исследование были включены 110 пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий в период более 48 ч, которым планировалось проведение электрической кардиоверсии. В 1-й группе ($n=51$) пациентам был назначен варфарин в стартовой дозе 5 мг/сут. До достижения целевых значений международного нормализованного отношения (2,0–3,0) участники этой группы получали эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч. Пациентам 2-й группы ($n=59$) с соответствующими клиническими и демографическими характеристиками был назначен дабигатран этексилат в лечебной дозе 150 мг 2 раза в сутки (для больных старше 80 лет или при высоком риске геморрагических осложнений – 110 мг 2 раза в сутки). После исключения внутрисердечного тромбоза всем пациентам проводилась электрическая кардиоверсия. Первичная оценка результатов осуществлялась на 7-е сутки после проведения электрической кардиоверсии, а весь период наблюдения за больными составлял 12 мес.

Результаты. При оценке конечных точек по эффективности (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфаркта миокарда, инсульта и/или системных эмболий) через 1 год наблюдения выявлено, что в группах варфарина и дабигатрана данных исходов не возникало. Частота всех кровотечений в группе варфарина составила 21,5% (11 человек), в группе дабигатрана – 8,5% (5 человек) (ОР 0,33, 95% ДИ 0,10–1,04, $p=0,06$). В течение 1 года наблюдения у 2 пациентов из группы варфарина и 1 больного из группы дабигатрана произошли большие геморрагические события.

Заключение. Антикоагулянтная подготовка с использованием дабигатрана перед проведением электрической кардиоверсии является более эффективной и безопасной в сравнении с антикоагулянтной подготовкой с применением варфарина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; электрическая кардиоверсия; варфарин; дабигатран.

THE USE OF DABIGATRAN ETEXILATE IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION UNDERGOING ELECTRICAL CARADIOVERSION

N.A. Novikova, A.N. Volovchenko

Sechenov First Moscow State Medical University, ulitsa Trubetskaya 8-2, Moscow, 119991, Russian Federation

Novikova Nina Aleksandrovna, MD, PhD, DSc, Professor

Volovchenko Aleksey Nikolaevich, MD, Anesthesiologist-Intensivist, E-mail: dr.volovchenko@mail.ru

Objective. Estimation of the efficacy and safety of dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion.

Material and methods. The study included 110 patients with atrial fibrillation and atrial flutter more than 48 hours long, who were assigned to electrical cardioversion. The 1st group ($n=51$) started warfarin therapy. These patients took warfarin at the starting dose of 5 mg per day. Members of this group received enoxaparin

1 mg/kg (according to body weight) every 12 hours before reaching the target INR values (2.0–3.0). The patients of the 2nd group (n = 59) were assigned to dabigatran etexilate in dose of 150 mg BID (in patients older than 80 years or at high risk of bleeding complications – 110 mg BID). All patients underwent electrical cardioversion after exclusion of intracardiac thrombosis. Initial evaluation of the results was carried out on the 7th day after electrical cardioversion, and all follow-up was 12 months.

Results. The efficacy endpoint (death from all causes, cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke and/or systemic embolism) did not occur in the groups of warfarin and dabigatran after 1 year of observation. The rate of bleeding in warfarin group was 21.5% (11 persons), in dabigatran group – 8.5% (5 persons) (OR 0.33, 95% CI 0.10–1.04, p = 0.06). Major bleeding events occurred in 2 patients of warfarin group and in 1 patient of dabigatran group during 1 year of follow-up.

Conclusion. Anticoagulant preparation in patients undergoing electrical cardioversion using dabigatran is effective and safe compared to warfarin.

Keywords: atrial fibrillation; electrical cardioversion; warfarin; dabigatran.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца, которое встречается у 1–2% пациентов в общей популяции [1]. Восстановление синусового ритма путем проведения электрической кардиоверсии остается одной из востребованных процедур у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий (ТП). Однако риск тромбоэмболических осложнений, ассоциированный с кардиоверсией, очень высок и может составлять 5% у больных без антикоагулянтной терапии [2]. Одним из подходов, по данным наблюдательных когортных исследований, является назначение антагонистов витамина К с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 в течение по крайней мере 3 нед перед кардиоверсией и с дальнейшей терапией как минимум в течение 4 нед. Эти рекомендации основаны на результатах систематического обзора 18 наблюдательных исследований, показавших, что риск инсульта или системных тромбоэмболических осложнений значительно ниже у пациентов, получающих антикоагулянты до электрической кардиоверсии, чем у тех, кто не получал антикоагулянтов, – 0,3% против 2,0% (ОР 0,16, 95% ДИ 0,05–0,48) [3]. Второй подход – непосредственное исключение внутрисердечного тромбоза, в том числе тромбоза ушка левого предсердия, с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) с сокращенным сроком антикоагулянтной подготовки перед кардиоверсией [4]. Прием антагонистов витамина К должен быть продолжен в течение как минимум 4 нед после кардиоверсии в связи с дисфункцией левого предсердия после восстановления синусового ритма даже у больных с исходно низким риском тромбоэмболических осложнений [5].

Прямые пероральные антикоагулянты в настоящее время являются эффективной и безо-

пасной альтернативой антагонистов витамина К для профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [6–8]. Согласно российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, дабигатран этексилат, ривароксабан и апиксабан являются препаратами выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и в большинстве случаев целесообразно применение именно новых пероральных антикоагулянтов, нежели традиционных антагонистов витамина К [9]. При субанализе исследований было показано, что дабигатран, ривароксабан и апиксабан также могут быть использованы в случае длительной подготовки к электрической кардиоверсии [10–12]. В настоящее время опубликовано одно исследование, спланированное как самостоятельное, в котором изучалась эффективность прямых пероральных антикоагулянтов при проведении электрической кардиоверсии. В исследовании X-VERT (Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists for Cardioversion in Atrial Fibrillation) [13], в которое были включены 1584 больных, продемонстрировано, что применение ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день эффективно и безопасно при подготовке и проведении электрической кардиоверсии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Исследование RE-LY (Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) показало эффективность и безопасность использования дабигатрана в дозах 150 мг 2 раза в сутки и 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП [6]. В 2011 г. был опубликован ретроспективный анализ пациентов, участвовавших в исследовании RE-LY, которым выполняли электрическую кардиоверсию. Это было первым опытом при-

менения нового перорального антикоагулянта при электрической кардиоверсии [10].

Доказательств эффективного и безопасного использования прямого ингибитора тромбина дабигатрана при подготовке и выполнении кардиоверсии недостаточно. Данная работа спланирована как проспективное сравнительное клиническое исследование прямого ингибитора тромбина дабигатрана для подготовки и проведения электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в сравнении с терапией варфарином.

Материал и методы

Нами было проведено проспективное сравнительное клиническое исследование, в которое входили пациенты с фибрилляцией и трепетанием предсердий. Критерии включения в исследование: пароксизмальная или персистирующая фибрилляция предсердий либо трепетание предсердий (1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc), возраст старше 18 лет, планируемое выполнение электрической кардиоверсии. Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет, беременность, период лактации, острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 мес, показания для двойной антитромбоцитарной терапии, хроническая болезнь почек (ХБП) IV и V стадий (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин на 1,73 м² по формуле MDRD), внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния в сетчатку глаза в анамнезе или другие состояния с высоким риском внутричерепных кровотечений, желудочно-кишечное кровотечение или обострение язвенной болезни в течение последних 3 мес, клапанные пороки сердца, требующие хирургической коррекции, острый тромбоз или тромбоэмболия, противопоказания к назначению дабигатрана или варфарина.

Участники исследования были разделены на две группы. В 1-ю группу вошел 51 пациент, все больные этой группы принимали варфарин в стартовой дозе 5 мг/сут (стартовая доза 2,5 мг/сут была использована у пациентов старше 75 лет, имеющих низкую массу тела, а также при исходном нарушении функции печени, совместном приеме амиодарона). До достижения целевых значений МНО (2,0–3,0) пациенты этой группы получали эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч.

Во 2-ю группу были включены 59 больных с соответствующими клиническими и демогра-

фическими характеристиками, которым перед проведением чреспищеводной ЭхоКГ был назначен дабигатран этексилат в лечебной дозе 150 мг 2 раза в сутки (у пациентов старше 80 лет или при высоком риске геморрагических осложнений – 110 мг 2 раза в сутки).

При отсутствии внутрисердечного тромбоза всем больным в короткие сроки предпринимали попытку восстановления синусового ритма при помощи электрической кардиоверсии. Повторную чреспищеводную ЭхоКГ не проводили. Вне зависимости от результатов электрической кардиоверсии наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось в полном объеме. Всем участникам выполняли трансторакальную ЭхоКГ по стандартному протоколу, при этом оценивали такие показатели, как размер, площадь и объем левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса ЛЖ.

Период наблюдения за пациентами составлял 12 мес после проведения электрической кардиоверсии. В группе варфарина осуществляли контроль МНО не реже 1 раза в месяц. При контрольном осмотре через 7 сут после электрической кардиоверсии проводили опрос, осмотр, изучение медицинской документации, регистрацию электрокардиограммы и оценивали первичные конечные точки в обеих группах. Первичными конечными точками по эффективности были системные тромбоэмболии: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, эмболии периферических артерий. Вторичными конечными точками по безопасности являлись геморрагические осложнения (большие и малые кровотечения). При этом большими считали такие кровотечения, которые требовали гемотрансфузии или хирургического вмешательства либо влекли за собой смерть (внутричерепное кровоизлияние, массивное желудочно-кишечное кровотечение) или длительно сохраняющиеся нарушения (внутриглазное или менее тяжелое внутричерепное кровотечение). Малым считали любое другое клинически значимое кровотечение, которое не соответствовало критериям большого.

Результаты

Демографические и клинические характеристики участников обеих групп представлены в таблице 1.

Большинство пациентов в группах были мужчины: 39 (76,5%) в группе варфарина и 37 (62,7%) в группе дабигатрана. Средний возраст в группе

Характеристики больных, включенных в исследование

Параметр	1-я группа: варфарин (n = 51)	2-я группа: дабигатран (n = 59)	p
Мужской пол, n (%)	39 (76,5)	37 (62,7)	0,08
Возраст, лет	63,7 ± 11,5	66,2 ± 9,6	0,23
ФП/ТП впервые, n (%)	29 (56,8)	31 (52,6)	0,22
ФП/ТП ≤ 1 мес, n (%)	28 (54,9)	38 (64,4)	—
ФП/ТП ≥ 6 мес, n (%)	9 (17,6)	6 (10,2)	—
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллов	3,2 ± 1,7	3,1 ± 0,8	0,79
1 балл, n (%)	9 (17,6)	9 (15,3)	—
2–5 баллов, n (%)	38 (74,5)	44 (74,5)	—
6–9 баллов, n (%)	4 (7,9)	6 (10,2)	—
HAS-BLED, баллов	0,9 ± 0,8	0,8 ± 0,6	0,17
1–2 балла, n (%)	31 (60,8)	41 (69,5)	—
≥ 3 баллов, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)	—
Уровень гемоглобина, г/л			
мужчины	145,0 ± 14,2	145,0 ± 17,0	—
женщины	131,0 ± 14,1	134,0 ± 14,1	—
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	66,0 ± 19,0	70,3 ± 16,5	0,40
< 30 мл/мин, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	—
30–44 мл/мин, n (%)	7 (13,7)	3 (5,0)	0,10
45–59 мл/мин, n (%)	12 (23,5)	10 (16,9)	0,26
60–89 мл/мин, n (%)	27 (52,9)	37 (62,7)	0,20
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,3 ± 0,6	5,0 ± 0,6	0,39
Фракция выброса ЛЖ (по шкале Симпсона), %	50,4 ± 11,1	54,7 ± 11,5	0,92
Конечный систолический размер ЛП, см	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,6	0,68
Объем ЛП, мл	101,8 ± 31,4	91,4 ± 23,0	0,38
Время до электроимпульсной терапии, сут	4,8	1,4	0,001

дабигатрана составил $66,2 \pm 9,6$ года, в группе варфарина — $63,7 \pm 11,5$ ($p = 0,23$). Впервые зарегистрированная ФП/ТП отмечалась в группе варфарина у 29 (56,8%) больных, в группе дабигатрана — у 31 (52,6%). В исследовании приняли участие как пациенты с пароксизмом ФП/ТП длительностью 1 мес и менее (варфарин — 28 (54,9%), дабигатран — 38 (64,4%)), так и больные с длительными пароксизмами — 6 мес и более (варфарин — 9 (17,6%), дабигатран — 6 (10,2%)). Группы достоверно не различались по риску тромбоэмболических осложнений, рассчитанному по шкале CHA₂DS₂-VASc: $3,2 \pm 1,7$ балла в группе варфарина, $3,1 \pm 0,8$ балла в группе дабигатрана ($p = 0,79$). Учитывая исходно высокий риск тромбоэмболических осложнений у пациентов, включенных в данное исследование, прием антикоагулянтной терапии был рекомендован на неопределенно долгий срок с регулярной динамической оценкой риска геморрагических осложнений.

Большинство больных имели средний риск тромбоэмболических осложнений (2–5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc). В группы варфарина и дабигатрана было включено по 9 пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений (1 балл). Больных с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений (более 6 баллов) оказалось 4 в группе варфарина и 6 в группе дабигатрана.

Соотношение фоновых и сопутствующих заболеваний представлено в таблице 2.

Отмечается достоверное различие лишь по частоте хронической сердечной недостаточности (II–IV функциональных классов по NYHA), которая почти в 2 раза чаще встречалась в группе варфарина.

Что касается лабораторных показателей, больные двух групп достоверно не различались по исходному уровню гемоглобина. Средняя скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, составила $66,0 \pm 19,0$ мл/мин

Таблица 2

Фоновые и сопутствующие заболевания в группах исследования

Параметр	1-я группа: варфарин (n = 51)	2-я группа: дабигатран (n = 59)	p
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	15 (29,4)	13 (22,0)	0,25
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	10 (19,6)	6 (10,2)	0,13
Гипертоническая болезнь, n (%)	44 (86,3)	56 (94,9)	0,17
Хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов, n (%)	31 (60,8)	20 (33,9)	0,005
Сахарный диабет, n (%)	11 (21,6)	13 (22,0)	0,57
Транзиторная ишемическая атака / острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	5 (9,8)	7 (11,9)	0,48

в группе варфарина и $70,3 \pm 16,5$ мл/мин в группе дабигатрана ($p=0,40$). Пациенты с IV и V стадиями хронической болезни почек (СКФ менее 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) исключались из исследования. В группу варфарина были включены 7 больных с ХБП IIIb стадии (СКФ 30–44 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) и 12 пациентов с ХБП IIIa стадии (СКФ 45–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$), в группу дабигатрана – 3 и 10 больных соответственно.

Группы варфарина и дабигатрана достоверно различались по срокам подготовки к электрической кардиоверсии после проведения чреспищеводной ЭхоКГ: в среднем 4,8 сут в группе варфарина и 1,4 сут в группе дабигатрана ($p=0,001$). В группе варфарина до достижения целевых значений МНО больные получали низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе.

Всем пациентам проводили трансторакальную ЭхоКГ. Среди основных измеренных показателей (конечный диастолический размер ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, конечный систолический размер ЛП, объем ЛП) также не было установлено достоверных различий.

В группе варфарина дозу подбирали до достижения целевых значений МНО 2,0–3,0 и в дальнейшем осуществляли контроль МНО не реже 1 раза в месяц. В большинстве случаев (79,7%) доза дабигатрана в исследовании составляла 150 мг 2 раза в сутки. Дозу 110 мг 2 раза в сутки использовали по решению лечащих врачей у пациентов старше 80 лет или у больных с потенциально высоким риском кровотечений (20,3%).

Через 7 сут после электрической кардиоверсии проводили первичную оценку результатов. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, продолжали прием варфарина и дабигатрана. До достижения целевого значения МНО была использована стандартная схема совместного

применения варфарина и низкомолекулярного гепарина. Средняя длительность достижения целевого значения МНО и, соответственно, параллельного назначения низкомолекулярного гепарина составила $5,3 \pm 0,7$ сут.

Ни у одного из больных обеих групп не было отмечено развития инсульта и/или системных эмболий, инфаркта миокарда и других значимых событий, которые могли бы повлиять на эффективность. В первые 7 сут наблюдения не было зафиксировано развития крупных кровотечений. Отмечалось 2 малых кровотечения в группе варфарина, не требовавших отмены препарата.

При оценке конечных точек по эффективности (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфаркта миокарда, инсульта и/или системных эмболий) через 1 год наблюдения выявлено, что в группах варфарина и дабигатрана данных исходов не возникало.

Конечными точками по безопасности различных режимов антикоагулянтной терапии были внутрисерепные кровоизлияния, большие и малые геморрагические осложнения. В течение 1 года наблюдения у 2 пациентов из группы варфарина и у 1 больного из группы дабигатрана произошли большие геморрагические события. Все большие кровотечения представляли собой нефатальные желудочно-кишечные кровотечения со снижением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л и в 2 случаях потребовали переливания эритроцитарной взвеси. За 1 год наблюдения малые кровотечения наблюдались у 9 пациентов из группы варфарина и у 3 больных из группы дабигатрана. Среди них в группе варфарина отмечены носовые, десневые кровотечения, геморроидальные кровотечения, у 1 больной – метроррагии. В группе дабигатрана

зафиксировано развитие макрогематурии, носовых и геморроидальных кровотечений. Таким образом, частота малых геморрагических осложнений в течение 1 года наблюдения достоверно меньше в группе дабигатрана (3/5,1%) по сравнению с группой варфарина (9/17,6%) (ОР 0,25, 95% ДИ 0,06–0,98, $p=0,035$). Частота всех кровотечений в группе варфарина составила 21,5% (11 человек), в группе дабигатрана – 8,5% (5 человек) (ОР 0,33, 95% ДИ 0,10–1,04, $p=0,06$).

Для оценки взаимосвязи малых кровотечений с другими факторами был проведен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая положительная связь развития малых кровотечений с наличием перенесенного в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки, количеством баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, однако эта корреляция была слабой (коэффициент Спирмена $r < 0,5$, $p < 0,05$). В группе варфарина не было отмечено связи между развитием малых кровотечений и временем нахождения в терапевтическом диапазоне препарата ($r = -0,161$, $p = 0,26$). Также не выявлено связи между развитием малых кровотечений и дозой препарата в группе дабигатрана ($r = 0,117$, $p = 0,38$).

При оценке приверженности к терапии было показано, что в течение 1 года 11 пациентов из группы варфарина и 7 больных из группы дабигатрана прекратили прием препарата. Таким образом, в группе варфарина 78,4% пациентов продолжили прием препарата в течение 1 года наблюдения, в группе дабигатрана – 88,1%.

Обсуждение

Пациенты с фибрилляцией предсердий, одной из наиболее часто встречающихся в клинической практике аритмий, имеют высокий риск развития инсульта и неблагоприятного исхода. Мы впервые провели проспективное исследование, в котором оценили эффективность и безопасность дабигатрана у больных с неклапанной ФП/ТП, которым была выполнена электрическая кардиоверсия.

В нашей работе первичная оценка проводилась на 7-е сутки после кардиоверсии, в субанализе исследования RE-LY [10] первичную оценку выполняли на 30-е сутки. В ходе нашего исследования ни у одного из пациентов групп варфарина и дабигатрана не было отмечено развития инсульта и/или системных эмболий, инфаркта миокарда и других значимых событий,

которые могли бы повлиять на эффективность. Таким образом, наши результаты подтверждают данные о том, что выполнение электрической кардиоверсии после исключения внутрисердечного тромбоза на фоне терапии антикоагулянтными препаратами значительно снижает риск тромбоэмболических осложнений.

Частота инсульта и системной эмболии в течение 30 дней после кардиоверсии в исследовании RE-LY была также низкой (0,77% в группе дабигатрана-110, 0,30% в группе дабигатрана-150 и 0,60% в группе варфарина) и достоверно не различалась во всех группах (дабигатран-110 по сравнению с варфарином – $p = 0,71$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином – $p = 0,45$).

Больших кровотечений, а также внутричерепных кровоизлияний в течение первых 7 сут в нашей работе отмечено не было, а частота малых кровотечений составила 3,9% (2 человека) в группе варфарина и 1,7% (1 человек) в группе дабигатрана. Большие кровотечения в субанализе исследования RE-LY были редкими во всех группах (1,7, 0,6 и 0,6% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина соответственно).

Согласно литературным данным, частота кровотечений значительно выше в первые недели после первичного назначения антикоагулянтной терапии. Однако в нашем исследовании частота кровотечений после назначения антикоагулянтной терапии в первую неделю оказалась невысокой. Это может быть связано с тем, что антикоагулянтная терапия назначалась в адекватных дозировках после обследования больного с учетом высокого риска кровотечения, показателей анализов крови, в частности наличия исходной анемии, снижения скорости клубочковой фильтрации. Также следует отметить, что, по данным субанализа исследования RE-LY, группа пациентов, которым проводили чреспищеводное исследование, имела существенно меньший риск кровотечения в период подготовки к кардиоверсии в сравнении с группой 3-недельного приема варфарина (2,9% против 5,5%, $p = 0,03$) [14], что, вероятно, связано с более длительной антикоагулянтной терапией.

Таким образом, статистически значимых различий в частоте тромбоэмболических и геморрагических осложнений между группами дабигатрана и варфарина выявлено не было, что говорит о сходной эффективности и безопасности в течение первых 7 сут после электрической кардиоверсии.

Всего период наблюдения за пациентами в нашем исследовании составил 12 мес после электрической кардиоверсии, тогда и проводилась окончательная оценка результатов. Первичными конечными точками по эффективности были системные тромбоэмболии: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, эмболии периферических артерий. Вторичными конечными точками по безопасности являлись геморрагические осложнения (большие и малые кровотечения).

При анализе результатов выполняли сравнение дабигатрана с варфарином, являющимся стандартным антикоагулянтным препаратом при подготовке и проведении электрической кардиоверсии. В ходе оценки конечных точек по эффективности (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфаркта миокарда, инсульта и/или системных эмболий) через 1 год наблюдения было выявлено, что ни в одной из групп данных исходов не возникало. Таким образом, можно сделать вывод о том, что дабигатран не хуже варфарина с точки зрения эффективности при подготовке и проведении электрической кардиоверсии.

При оценке конечных точек по безопасности не было отмечено ни одного случая внутривенного кровоизлияния, а количество больших кровотечений было невысоким (2 случая в группе варфарина и 1 случай в группе дабигатрана). Малое количество исходов не позволяет достоверно оценить эти два препарата, однако можно сделать вывод о сходной безопасности с точки зрения развития больших кровотечений. По частоте всех кровотечений также не было выявлено статистически значимых различий. А вот по частоте малых кровотечений в группе дабигатрана (5,1%) были зафиксированы достоверные различия по сравнению с группой варфарина (17,6%) (ОР 0,25, 95% ДИ 0,06–0,98, $p=0,035$).

Результаты, полученные в нашей работе, соотносятся с результатами других исследователей [15–20], однако во многих из них оценка конечных точек проводилась на 30–90-е сутки [15, 17]. В нашем же исследовании наблюдение продолжалось до 1 года после проведения электрической кардиоверсии.

В субанализе исследования RE-LY [10] было показано, что частота инсультов и больших кровотечений через 30 дней после кардиоверсии в группе дабигатрана низка и ее показатели сходны с показателями в группе варфарина.

В работе O. Kalejs et al. [15] итоговые результаты оценивали через 90 дней после электрической кардиоверсии. Частота инсульта и системных эмболий в группе дабигатрана была меньше (0,1%), чем в группе варфарина (0,7%). Также было отмечено значительно меньшее количество значимых кровотечений в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина (0,6% против 2,8%, $p<0,04$). В исследовании A. Yádlapati et al. [17] в течение 60-дневного наблюдения после выполнения электрической кардиоверсии у пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений ни у одного больного не было отмечено ни тромбоэмболических осложнений, ни кровотечений. Кумулятивная частота комбинированной конечной точки (инсульт, кровотечение или смерть) после 30 нед терапии, по данным датского национального регистра больных, которым проводили плановую электрическую кардиоверсию, в группах варфарина и дабигатрана составила 2,0 и 1,0% соответственно [21].

Немаловажным критерием является приверженность пациентов к назначенной терапии. По результатам нашего исследования, в группе варфарина 78,4% больных продолжили прием препарата в течение 1 года наблюдения, в группе дабигатрана – 88,1%.

Подготовка и выполнение электрической кардиоверсии на фоне терапии антагонистами витамина К имеет ряд неудобств и ограничений. Фармакологические характеристики новых пероральных антикоагулянтов особенно полезны при планировании кардиоверсии. Главными преимуществами прямых пероральных антикоагулянтов являются быстрое начало действия (2–4 ч), короткий период полураспада, предсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика. Все это позволяет провести электрическую кардиоверсию в более ранние сроки, что может повышать шансы на восстановление синусового ритма.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что антикоагулянтная подготовка перед проведением электрической кардиоверсии с использованием дабигатрана этексилата является более эффективной и безопасной в сравнении с варфарином. Однако для получения убедительных данных требуется проведение больших рандомизированных исследований.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (21): e1–76. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.022
- Bjerkelund C.J., Orning O.M. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1969; 23 (2): 208–16.
- Moreyra E., Finkelhor R.S., Cebul R.D. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am. Heart J.* 1995; 129 (1): 71–5.
- Klein A., Grimm R., Murray D., Apperson-Hansen C., Asinger R.W., Black I.W. et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (19): 1411–20.
- Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H. et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (21): 2719–47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (12): 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (10): 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (11): 981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М.; 2012. [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Guidelines of Russian Society of Cardiology, All-Russian Scientific Society of Arrhythmologists and Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Moscow; 2012 (in Russ.).]
- Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J., Yang S., Chernick M., Aikens T.H. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011; 123 (2): 131–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546
- Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y., Patel M.R., Halperin J.L., Singer D.E. et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (19): 1998–2006. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.025
- Flaker G., Lopes R.D., Al Khatib S.M., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Tinga B. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (11): 1082–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.062
- Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., Camm A.J., Ma C.S., Le Heuzey J.Y. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (47): 3346–55. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu367
- Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., Apperson-Hansen C., Asinger R.W., Black I.W. et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (19): 1411–20. DOI: 10.1056/NEJM200105103441901
- Kalejs O., Sakne S., Litunen O., Strelnieks A., Vikmane M., Kovalova M. et al. Two dosages Dabigatran versus Warfarin in patients with high risk of stroke and embolism undergoing electrical cardioversion with persistent and long-acting atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (10_S): A353. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)60353-9
- Johansson A.K., Juhlin T., Engdahl J., Lind S., Hagwall K., Rorsman C. et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace.* 2015; 17 (10): 1514–7. DOI: 10.1093/europace/euv123
- Yadlapati A., Groh C., Passman R. Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (8): 1362–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.044
- Caldeira D., Costa J., Ferreira J.J., Lip G.Y., Pinto F.J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the cardioversion of patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Cardiol.* 2015; 104 (7): 582–90. DOI: 10.1007/s00392-015-0821-8
- Law E.H., Gordon W. Target-specific oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014; 71 (14): 1171–6. DOI: 10.2146/ajhp130548
- Coleman C., Khalaf S., Mould S., Wazni O., Kanj M., Saliba W., Cantillon D. Novel oral anticoagulants for DC cardioversion procedures: utilization and clinical outcomes compared with warfarin. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015; 38 (6): 731–7. DOI: 10.1111/pace.12618
- Pallisgaard J.L., Lindhardt T.B., Hansen M.L., Schjerning A.M., Olesen J.B., Staerk L. et al. Cardioversion and risk of adverse events with dabigatran versus warfarin – a nationwide cohort study. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0141377. DOI: 10.1371/journal.pone.0141377

Поступила 09.02.2017

Принята к печати 15.02.2017