Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Гюлмамедова Саялы Махир кзы

Оценка эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в периоперационном и отдаленном периодах катетерной аблации

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

3.1.20. Кардиология

Научный руководитель:
д.м.н., профессор, академик РАН
Голухова Е.З.

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 2
ВВЕДЕНИЕ 7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15
1.1. Эпидемиология, факторы риска развития фибрилляции предсердий 15
1.2. Сопутствующие заболевания, требующие особого внимания при назначении антикоагулянтной терапии 17
1.3. Стратификация риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений при фибрилляции предсердий 21
1.4. Антикоагулянты - ключевой элемент в терапии фибрилляции предсердий……27
1.4.1. Варфарин - антагонист витамина К 28
1.4.2. Прямые пероральные антикоагулянты 29
1.5. Сравнение эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина: от рандомизированных клинических испытаний к практическому применению 32
1.6. Сравнение эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов 41
1.7. Особенности антикоагулянтной терапии при катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий 46
1.8. Структура и частота осложнений катетерной аблации при фибрилляции предсердий 51
1.9. Роль антикоагулянтных служб в введении пациентов с фибрилляцией предсердий 52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 55
2.1. Клинико-демографические показатели пациентов 60
2.2. Методы исследования 64
2.3. Методика проведения катетерной аблации 68
2.4. Статистический анализ 69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ 71

3.1. Результаты оценки периоперационного периода катетерной абляции фибрилляции предсердий на фоне приема различных прямых оральных антикоагулянтов 71
3.1.1. Характеристика исследуемой когорты 71
3.1.2. Анализ оценочных шкал риска у пациентов с ФП, получавших различные ПОАК 82
3.1.3. Сравнительная оценка лабораторных показателей у пациентов с ФП на фоне применения различных ПОАК 84
3.1.4. Сравнительная оценка результатов инструментальных методов исследования у пациентов с ФП на фоне применения различных ПОАК 88
3.1.5. Комплексный сравнительный анализ медикаментозной терапии в периоперационном периоде катетерной абляции у пациентов с ФП в зависимости от применяемого ПОАК 89
3.1.6. Перипроцедурные особенности 94
3.1.7. Анализ осложнений интраоперационного периода в зависимости от применяемого ПОАК 96
3.1.8. Анализ осложнений послеоперационного периода в зависимости от применяемого ПОАК 97
3.1.9. Оценка частоты рецидивов ФП в госпитальном периоде после различных методов катетерной абляции 100
3.2. Результаты отдаленного периода наблюдения 103
3.2.1. Рецидив ФП в отдаленном периоде после катетерной абляции 103
3.2.2. Осложнения в отдаленном периоде катетерной абляции в зависимости от применяемого ПОАК 110
3.3. Оценка дистанционного мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий 112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 127
ВЫВОДЫ 131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертония
АКК – антикоагулянтный кабинет
АКТ – антикоагулянтная терапия
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БИМ – бессимптомный инфаркт мозга
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ДИ – доверительный интервал
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИОЛП – индекс объема левого предсердия
КА – катетерная аблация
КБА – криобаллонная аблация
КДО – конечный диастолический объем
КК – клиренс креатинина
КСО – конечный систолический объем
ЛВ – легочные вены
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр
ОАК – общий анализ крови
ОАС – обструктивное апноэ сна
ОР – отношение рисков
ПА – периферические артерии
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты

РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РКО – Российское кардиологическое общество
РФ – Российская Федерация
РЧА – радиочастотная аблация
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая смертность
СЭ – системная эмболия
США – Соединенные Штаты Америки
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭ – тромбоэмболия
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ТЭС – тромбоэмболическое событие
ТИА – транзиторная ишемическая атака
УЛП – ушко левого предсердия
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧПЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография
ABC-bleeding – Age, Biomarkers, Clinical History Bleeding
ACC/AHA – American College of Cardiology / American Heart Association
ACCP – American College of Chest Physicians
ANNEXA-I – Andexanet Alfa Phase 4 Trial
ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ATRIA – Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation

AUC – Area Under the Curve

CHA2DS2-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke/Transient ischemic attack/Thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

EAST-AFNET 4 – Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial

ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48

EORP-AF – EURObservational Research Programme in Atrial Fibrillation

ESC – European Society of Cardiology

FDA – Food and Drug Administration

FinACAF – Finnish AntiCoagulation in Atrial Fibrillation Registry

HAS-BLED – Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol

HEMORR2HAGES – Hepatic or Renal Disease, Ethanol Abuse, Malignancy, Older Age, Reduced Platelet Count or Function, Re-bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk, Stroke

IQR – межквартильный размах (Interquartile Range)

mAFA-II – Mobile Atrial Fibrillation Application II

mCHA2DS2-VASc – modified CHA_2DS_2-VASc

NYHA – New York Heart Association

ORBIT – Older Age, Reduced Hemoglobin/Hematocrit or History of Anemia, Bleeding History, Insufficient Kidney Function, Treatment with Antiplatelets

PSM – Propensity Score Matching

R2CHADS2 – Renal Dysfunction (×2) + CHADS2 Score

RE-CIRCUIT – Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared with Warfarin in Pulmonary Vein Ablation

RE-LY – Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

ROCKET AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

VKORC1 – Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) в современной клинической практике рассматривается как одна из наиболее часто встречающихся и клинически значимых аритмий, оказывающая выраженное влияние на показатели заболеваемости и смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Фибрилляция предсердий относится к числу наиболее часто встречающихся хронических нарушений сердечного ритма, диагностируемых примерно у 2–4 % взрослого населения. Распространенность ФП демонстрирует выраженную возраст-зависимую динамику: у лиц старше 80 лет она достигает 10–12 %. Согласно современным эпидемиологическим прогнозам, в ближайшие десятилетия ожидается двукратное увеличение частоты встречаемости ФП, что обусловлено не только процессами старения популяции и увеличением распространенности сопутствующей патологии, но и повышением уровня настороженности и информированности медицинских специалистов и пациентов, а также совершенствованием методов диагностики. Современные аспекты требуют повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий, направленных на осложнения, возникающие вследствие данного нарушения ритма [136]. Фибрилляция предсердий способствует формированию внутрисердечных тромбов, преимущественно в ушке левого предсердия (УЛП), что обусловлено нарушением сократительной функции предсердий, снижением кровотока и возникновением локального стаза. Согласно современным данным, тромбы в предсердиях выявляются примерно у 10 % пациентов с ФП, что делает их основным источником тромбоэмболических осложнений (ТЭО), включая ишемический инсульт (ИИ) и системную эмболию (СЭ) [101].

Антикоагулянтная терапия (АКТ) является неотъемлемым элементом комплексного подхода к снижению риска ТЭО при ФП [32, 136, 137]. На протяжении последних десятилетий варфарин, антагонист витамина К (АВК), оставался стандартом профилактики инсульта при ФП, однако его применение ограничено необходимостью мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), узким терапевтическим диапазоном и клинически значимыми лекарственными и пищевыми взаимодействиями [88].

В современной клинической практике прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) заняли прочные позиции в терапии больных с ФП. К этой группе относятся ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатран) [28]. Результаты анализа имеющихся данных указывают на отсутствие значимых различий в эффективности ПОАК и АВК в профилактике инсульта при ФП [107]. Метаанализ крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) выявил, что применение ПОАК связано со снижением риска внутричерепных кровотечений и других геморрагических осложнений [123]. В настоящее время не проведено прямых РКИ, направленных на сравнение различных препаратов из группы ПОАК. Имеющиеся косвенные оценки, основанные на сетевых метаанализах, ограничены вследствие методологической неоднородности и гетерогенности включенных популяций пациентов.

Таким образом, существующие данные РКИ недостаточны для обоснованного выбора наилучшего варианта ПОАК, что обусловливает высокую значимость наблюдательных исследований как дополнения к имеющейся доказательной базе [77].

Катетерная аблация (КА) занимает ведущее место среди методов восстановления синусового ритма у больных с ФП. Проведение данной процедуры способствует устранению аритмогенных субстратов, что, согласно современным клиническим данным, сопровождается значительным снижением частоты рецидивов аритмии, облегчением симптомов заболевания и улучшением показателей качества жизни пациентов [32, 87, 136]. Несмотря на высокую

эффективность, процедура КА сопряжена с риском развития как ТЭО, так и геморрагических осложнений. Частота осложнений при КА составляет 5,1–7,5 % и зависит от методики, опыта центра и клинических особенностей пациента. Наиболее распространены сосудистые осложнения, гемодинамические нарушения, перикардиальный выпот, инсульты и ТИА. Реже встречаются повреждения нервов, стеноз легочных вен (ЛВ) и пищеводный свищ – крайне редкое, но жизнеугрожающее осложнение с высокой летальностью [41, 45].

В условиях проведения КА важным аспектом становится выбор оптимальной схемы антикоагуляции. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) 2025 года, Европейского общества кардиологов (ESC, 2024), Американского колледжа грудных врачей (ACCP), Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA, 2023), проведение КА рекомендуется осуществлять без прекращения приема оральных антикоагулянтов [32, 136, 137]. Так, в исследовании RE-CIRCUIT было продемонстрировано, что у пациентов, продолжающих прием дабигатрана во время КА, частота серьезных кровотечений была статистически значимо ниже по сравнению с группой, получавшей варфарин с контролем МНО [81].

Одной из актуальных проблем в современной кардиологии остается определение оптимальной продолжительности АКТ после КА. Анализ современных клинических данных показывает, что вероятность инсульта у пациентов с ФП сохраняется даже при отсутствии рецидивов аритмии, при этом наибольший риск отмечается у пациентов с высокими значениями по шкале CHA2DS2-VASc. В этой связи действующие клинические рекомендации не поддерживают рутинную отмену приема ПОАК после успешной КА, особенно у больных с повышенным риском ТЭО [32, 136, 137].

Разработка и интеграция оптимизированных программ управления АКТ в повседневную клиническую практику представляют собой важное направление совершенствования пациент-ориентированного подхода в лечении ФП. Реализация таких программ способствует снижению частоты неблагоприятных

побочных реакций, уменьшению числа осложнений и, как следствие, снижению затрат на систему здравоохранения. Современные модели антикоагулянтных кабинетов (АКК) способны повысить клиническую эффективность терапии, улучшить показатели приверженности пациентов и снизить уровень заболеваемости и смертности. Создание и внедрение стандартизированных протоколов в современных АКК должны опираться на результаты целенаправленных РКИ, что позволит обеспечить рациональное, безопасное и экономически эффективное применение антикоагулянтов, а также повысить эффективность лечебно-диагностического процесса [8].

Таким образом, на современном этапе наблюдается возрастающий интерес к углубленной оценке эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП после проведения КА. Несмотря на существование международных и национальных клинических рекомендаций, реальная практика ведения данной категории пациентов остается неоднородной, а ряд ключевых аспектов – нерешенным. К числу наиболее дискуссионных вопросов относятся выбор конкретного препарата, оптимальная продолжительность АКТ после КА, а также стратегия ведения пациентов при рецидивах аритмии после вмешательства. Эти обстоятельства определяют высокую степень актуальности и практическую значимость настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в периоперационном и отдаленном периодах катетерной аблации.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить клиническую эффективность и безопасность ПОАК (апиксабана, ривароксабана, дабигатрана) у пациентов с ФП в периоперационном периоде катетерной аблации.

2. Оценить клиническую эффективность и безопасность ПОАК (апиксабана, ривароксабана, дабигатрана) у пациентов с ФП в отдаленном периоде после катетерной абляции.

3. Выявить предикторы раннего и позднего рецидива ФП после катетерной абляции.

4. Оценить влияние дистанционного мониторинга, реализуемого в рамках антикоагулянтного кабинета, на клинические исходы и приверженность терапии ПОАК у пациентов с ФП после катетерной абляции.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые выполнен комплексный сравнительный анализ трех наиболее широко применяемых ПОАК (апиксабана, ривароксабана и дабигатрана) у пациентов с ФП, перенесших КА, с оценкой их эффективности и безопасности как в периоперационном, так и в отдаленном периодах наблюдения. Исследование охватило значимую выборку, что позволило получить значимые данные о клинических исходах в зависимости от типа назначенного препарата в рамках единого наблюдательного исследования, ранее не реализованного в столь широком формате.

2. Обоснована значимость дистанционного мониторинга АКТ и создания специализированных АКК с обучающей программой для пациентов в перспективе. Продемонстрировано, что использование такого мониторинга способствует повышению приверженности терапии и снижению частоты неблагоприятных клинических исходов. Рекомендована интеграция данной модели в практику амбулаторного наблюдения пациентов с ФП после КА для оптимизации лечения и улучшения клинических результатов.

3. Выявлены предикторы раннего и позднего рецидива ФП после КА. Полученные данные позволяют формировать группы высокого риска рецидива аритмии и заранее планировать стратегию наблюдения после абляции.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты данного исследования вносят существенный вклад в развитие клинической кардиологии и аритмологии, расширяя современные представления о персонализированном подходе к ведению пациентов с ФП после КА. Полученные данные имеют важное значение для совершенствования клинических алгоритмов лечения данной категории пациентов.

Установленные особенности эффективности и безопасности ПОАК позволяют индивидуализировать тактику АКТ на основе комплексного анализа клинико-демографических, инструментальных и лабораторных показателей.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику способствует оптимизации мониторинга АКТ и обоснованному продлению терапии в отдаленном периоде. Такой подход обеспечивает повышение безопасности и эффективности лечения, снижает частоту неблагоприятных исходов и способствует улучшению качества жизни пациентов как в условиях стационара, так и на амбулаторном этапе наблюдения.

Выявленные предикторы риска рецидива ФП дают возможность выделять группы пациентов с высоким риском повторных аритмий и своевременно адаптировать стратегию наблюдения и лечения после аблации.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование базируется на принципах доказательной медицины и представляет собой двунаправленное обсервационное когортное исследование, в рамках которого были проанализированы клинические данные пациентов, перенесших КА по поводу ФП.

Выборка пациентов формировалась согласно строгим критериям включения и исключения, основываясь на базе данных ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России за период с 2016 по июль 2024 года.

В соответствии с поставленными целями и задачами диссертационного исследования, работа была организована в два взаимодополняющих этапа – ретроспективный и проспективный. При этом, исходя из современных

представлений о необходимости комплексного подхода к оценке эффективности и безопасности терапии ПОАК у пациентов с ФП, в исследование были интегрированы клинико-инструментальные, лабораторные и аналитические методы.

Особое внимание уделялось внедрению модели дистанционного мониторинга АКТ. Это позволило дополнительно оценить влияние организационного подхода на приверженность пациентов к лечению и качество контроля АКТ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.29.0 (разработчик – IBM Corporation, Соединенные штаты америки (США)).

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Результаты нашего исследования успешно интегрированы в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева» Минздрава России. Полученные выводы и разработанные практические рекомендации могут быть эффективно применены в работе других кардиохирургических стационаров и кардиологических центров, а также служить ценным инструментом для врачей-кардиологов, аритмологов и терапевтов при оптимизации ведения пациентов после КА при ФП.

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

Основные материалы диссертационной работы были представлены на XXVIII Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, а также на Всероссийской конференции молодых ученых и II Всероссийском кардиохирургическом саммите «ИННОВАЦИИ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ» (Москва, 18-20 мая 2025 г.); на XXXI Всероссийском съезде сердечно - сосудистых хирургов (Москва, 16-19 ноября 2025 г.).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация содержит 149 страниц машинописного текста и структурирована согласно общепринятым научным стандартам, включая введение, четыре основные главы – литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты с их обсуждением – а также заключение, практические рекомендации, список сокращений и библиографический указатель. Диссертация содержит 36 таблиц и 8 иллюстраций, обеспечивающих наглядное и всестороннее представление полученных данных. Библиографический список состоит из 142 источников, из которых 34 являются отечественными, а 108 – зарубежными.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Комплексная оценка эффективности и безопасности различных ПОАК позволяет формировать персонализированные схемы АКТ у больных с ФП после КА, повышая безопасность лечения и улучшая клинические исходы.
2. У больных с ФП, перенесших КА, применение ПОАК (апиксабана, ривароксабана и дабигатрана) обеспечивает сопоставимую клиническую эффективность в профилактике ТЭО в периоперационном и отдаленном периодах при соблюдении режимов антикоагуляции.
3. Апиксабан характеризуется наилучшим профилем безопасности в сравнении с ривароксабаном и дабигатраном, что проявляется меньшей частотой геморрагических осложнений и клинически значимых кровотечений в периоперационном и отдаленном периодах после КА.
4. Предикторами рецидива ФП в отдаленном периоде после КА являются повышенный индекс массы тела (ИМТ) и наличие раннего рецидива аритмии (в течение 90 дней после вмешательства). Указанные факторы свидетельствуют о высокой вероятности рецидива аритмии и определяют необходимость индивидуализированного динамического наблюдения и оптимизации лечебной стратегии у данной категории пациентов.
5. Дистанционный мониторинг АКТ повышает приверженность пациентов лечению, снижает частоту ТЭО и геморрагических событий и способствует оптимизации длительности антикоагуляции в отдаленном периоде после КА.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научные положения, представленные в данной главе, частично отражены в ранее опубликованных работах, посвященных эффективности и безопасности ПОАК, а также вопросам организации АКТ у пациентов с ФП [8, 10].

1.1. Эпидемиология, факторы риска развития фибрилляции предсердий

В связи с увеличением продолжительности жизни населения мира и выживаемости пациентов с хроническими заболеваниями распространенность ФП неуклонно растет.

В США около 10,55 миллионов человек страдают ФП. Согласно прогнозам, в 2050 году эта цифра приблизится примерно к 16 миллионам. В странах Европейского союза распространенность ФП у лиц старше 55 лет в 2010 году достигло приблизительно 9 миллионов человек, предположительно, к 2060 году ожидается рост до 14 миллионов. По подсчетам экспертов**,** в азиатских странах к 2050 году ФП будет выявлена как минимум у 72 миллионов человек, более того примерно у 3 миллионов пациентов ФП станет причиной развития инсульта [91].

По данным четвертого издания сборника «Аритмология – 2024. Нарушения ритма сердца и проводимости» Голуховой Е.З. и соавторов в 2024 году диагноз ФП составил преобладающую группу среди всех тахиаритмий, включив 21981 больных [6].

При анализе эпидемиологического исследования ЭПОХА, выполненного в 2017 году в 8 субъектах Европейской части Российской Федерации (РФ), было выявлено, что распространенность ФП составила 2,04%, чаще всего она наблюдается в старших возрастных группах. При этом сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) рассматриваются как значимые факторы риска [20].

В рамках популяционного российского исследования динамики заболеваемости ФП сибирской когорты населения в возрасте 45–69 лет за 13 лет отмечено, что частота ФП повысилась с 1,6 до 8,3%. У мужчин самая большая встречаемость ФП отмечена в возрасте 65-69 лет 11,4%, а у женщин в 60-65 лет 12,0% [30].

Фибрилляция предсердий характеризуется высокой распространенностью и значительным уровнем смертности, оказывая существенное неблагоприятное влияние на систему здравоохранения [55]. Так, например, в США затраты здравоохранения на лечение ФП и ее негативных последствий составляют больше 28 миллиардов долларов в год [37].

Новейшие подходы в управлении этой аритмией позволяют проводить профилактические меры, модифицировать факторы риска (ФР), таким образом укреплять здоровье общества и тем самым снижать траты здравоохранения [125].

Фибрилляция предсердий влечет множеств негативных последствий для состояния здоровья населения, такие как высокий риск смертности от всех причин, сердечно-сосудистая смертность (ССС), инсульт, тромбоэмболическое событие (ТЭС), сердечная недостаточность (СН) и интеллектуальное расстройство [42, 68].

Ряд исследований выявили немодифицируемые ФР развития и поддержания ФП – преклонный возраст, мужской пол, принадлежность к европейской этнической группе и генетическую предрасположенность, однако женский пол ассоциируется с наиболее высокой смертностью, по всей видимости, из-за повышенного риска тромбоэмболии (ТЭ). Следует подчеркнуть, что риск формирования ФП существенно возрастает при наличии сопутствующих ССЗ, в том числе инфаркта миокарда (ИМ), СН и артериальной гипертензии (АГ). Дополнительно на возникновение аритмии значимое влияние оказывают модифицируемые ФР, включая недостаточный уровень физической активности, злоупотребление алкоголем, табакокурение, наличие избыточной массы тела, СД и синдрома обструктивного апноэ сна (ОАС) [8, 12, 131]. В

последние годы все большее внимание уделяется также психосоциальным детерминантам и особенностям образа жизни, которые рассматриваются как важные модуляторы риска развития ФП, особенно у пациентов более молодого возраста [122].

Согласно результатам ряда современных исследований, установлена статистически значимая корреляционная зависимость между параметрами эпикардиальной жировой ткани и риском развития ФП. При этом чрезмерное отложение эпикардиального жира рассматривается не только как независимый ФР возникновения ФП, но и как важный предиктор неблагоприятного течения и прогрессирования аритмии [5, 138].

Таким образом, каждый из этих факторов приводит к структурным и электрическим изменениям в предсердиях. Систематический протокол-ориентированный междисциплинарный подход, включающий модификацию образа жизни и контроль ФП как неотъемлемые компоненты лечения, может способствовать профилактике и снижению прогрессирования данного состояния.

1.2. Сопутствующие заболевания, требующие особого внимания при назначении антикоагулянтной терапии

Фибрилляция предсердий рассматривается как многофакторное заболевание, патогенез которого тесно связан с коморбидными состояниями, ФР и влиянием внешней среды. В клинической практике основной вклад в неблагоприятный прогноз вносят не столько сама аритмия, сколько ее осложнения и коморбидные состояния [91]. Многообразие заболеваний приводят к структурному и электрическому ремоделированию предсердий, предрасполагающие к развитию ФП. Кроме того, при лечении данных состояний меняется и риск возникновения ФП [80].

При сочетании СН и ФП возрастает отрицательное воздействие их на ССС, повышается риск инсульта, госпитализации при прогрессировании СН и смертности от всех причин [47]. У пациентов с СН даже без ФП сниженная ИИ и СЭ. В связи с этим терапия пероральными антикоагулянтами является обязательной стратегией ведения данной категории пациентов [43, 126]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ФП и сопутствующей СН применение ПОАК связано с более благоприятными показателями эффективности и безопасности в сопоставлении с варфарином [110].

У пациентов с ФП распространенность АГ составляет более 70%. С другой стороны, у пациентов страдающих АГ шанс развития данной аритмии на 73% больше. В исследовании Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST-AFNET 4) АГ была зарегистрирована у 88% наблюдаемых [74]. Оба заболевания имеют многостороннюю взаимосвязь, в частности структурные, гемодинамические, нейроэндокринные и автономные механизмы**,** поэтому в модель стратификации риска и профилактики ТЭ у больных с ФП по причине еще более высокого риска инсульта включена АГ. Эффективная профилактика инсульта у пациентов с ФП основывается на комплексном подходе, предусматривающем оптимальную АКТ в сочетании с рационально подобранной антигипертензивной терапией [75, 78].

Между ФП и ИМ существует двухсторонняя связь, которая возникает на основании общих ФР и путях патогенеза. К последним относятся системное воспаление, ишемия предсердного миокарда, нарушение функции левого желудочка, несоответствие между доставкой кислорода к миокарду и его метаболическими потребностями, а также коронарная эмболия [73]. По данным обзорной статьи группы авторов Sadat B. et al. диагноз впервые возникшей ФП после ИМ ассоциировался с негативным краткосрочным и долгосрочным прогнозом, с высоким риском смерти, кардиогенного шока, ИИ и кровотечения, и также более высоким риском последующего рецидива аритмии [124]. При лечении пациентов с ИБС, которые прошли чрескожные коронарные

вмешательства (ЧКВ) и имеют сопутствующую ФП, крайне важно выбрать наиболее эффективный и безопасный режим антитромботической терапии (АТТ), который обеспечивает баланс между высокой эффективностью и минимальным риском осложнений [15].

Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек (ХБП), нередко сочетаются из-за наличия одинаковых ФР, в том числе АГ, СД и ИБС. По данным крупных исследований в этой группе больных с учетом нарушения функции почек фиксируется неуклонно растущий риск как ИИ, так и тяжелого кровотечения, что усложняет принятие решения о начале АКТ [93]. Угроза развития инсульта и кровотечений при ХБП повышается приблизительно в 3,7 и 1,5 раза соответственно. Также прогрессирование ХБП вплоть до терминальной стадии увеличивает риск ТЭО [18, 114].

В структуре острых ССЗ венозная тромбоэмболия (ВТЭ), представленная тромбозом глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), занимает третье место после ИМ и инсульта [39]. Первое сообщение, что гемодинамические перестройки при ФП повышают частоту встречаемости ВТЭ у больных с инсультом, было описано в 1991 году. В дальнейшем было показано, что эти два состояния могут как сосуществовать одновременно, так и взаимно дополнять друг друга. Многочисленные научные труды подтвердили, что у пациентов с ВТЭ риск развития ФП существенно больше, чем у пациентов без ВТЭ [106]. По сведениям шведского регистра среди больных, проходивших стационарное лечение в годы с 1987 по 2013, ФП была напрямую связана со значительной вероятностью развития ВТЭ на протяжении первых месяцев после установления диагноза аритмии. Следовательно, ранее назначение АКТ сразу после выявления ФП может уменьшить риск как формирования ВТЭ, так и ИИ [83]. Пациенты, имеющие в анамнезе ВТЭ, также остаются группой чрезмерной степени риска развития в дальнейшем повторного ТЭС [112]. Согласно данным крупного систематического обзора и метаанализа, охватившего более четырех миллионов пациентов, наибольший риск развития ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА, наблюдается в течение первых 3–6 месяцев после постановки диагноза ФП. В

указанный период частота ТЭЛА увеличивается приблизительно в 9,6 раза, а ТГВ – в 6,2 раза по сравнению с лицами без ФП [116].

Все большее число исследований подчеркивают тесную связь между онкологическими заболеваниями и ФП. Существует ряд механизмов, объясняющих развитие такой взаимосвязи – системный воспалительный процесс при опухолевом поражении, осложнения антионкогенной терапии, соматическое и эмоциональное перенапряжение, все это приводит к запуску ремоделирования предсердий. К тому же, полагают, что при ФП меняются риски ТЭ и геморрагических осложнений. Это объясняется склонностью как к гиперкоагуляции, так и к повышенной кровоточивости. Вместе с тем, у пациентов данной категории вероятность развития ВТЭ увеличивается в 4–7 раз, а проведение АКТ сопряжено с двукратным возрастанием риска геморрагических осложнений. В связи с этим проблема поиска терапевтического подхода, сочетающего эффективность и безопасность АКТ, приобретает особую актуальность и требует дальнейшего углубленного изучения [54, 139]. Активный онкологический процесс ассоциирован с высоким шансом возникновения ФП. И это зависит от типа и стадии рака, а также используемой противораковой лекарственной терапии. У пациентов с активным раком и ФП удваивается риска возникновения СЭ [72].

Фибрилляция предсердий является основной причиной кардиоэмболического инсульта, что приводит к удвоению уровня смертности. Наблюдаемая закономерность определяется тем, что при ФП в сердце создаются благоприятные условия для образования тромбов, которые могут попасть в головной мозг и вызвать развитие инсульта, что значительно повышает риск летального исхода. Соответственно, около 20-25% всех ИИ приходится на долю ФП. По расчетам, ФП – первопричина примерно 15% всех инсультов в глобальном масштабе [29, 69]. Необходимо понимать, что у пациентов с ФП, перенесших острый ИИ, время начала АКТ для вторичной профилактики инсульта должно быть сбалансировано с риском кровотечения. В настоящее время проводится множество рандомизированных клинических исследований

(РКИ), направленных на определение оптимального времени начала приема антикоагулянтов после острого ИИ [53, 107]

Таким образом, на основе изложенных данных следует подчеркнуть, что ФП представляет собой сложную аритмию, которая часто сочетается с различными заболеваниями, включая ССЗ и другие состояния. При выборе АКТ решающую роль играет понимание вклада ФП в развитие сердечно-сосудистых осложнений.

1.3. Стратификация риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений при фибрилляции предсердий

В клинической практике при ведении пациентов с ФП приоритет отводится своевременной оценке риска ТЭО с целью их предупреждения. На основании современных данных персональная оценка ТЭ риска на основе шкалы CHA2DS2-VASc является важным инструментом для стандартизованного и комплексного подхода к профилактике ТЭО у пациентов с ФП. Это важная стратегия, направленная на выявление больных с повышенным риском развития ТЭС. Ее цель – существенно снизить заболеваемость и смертность за счет своевременного назначения пероральных антикоагулянтов [113].

Ключевым этапом в прогнозировании ТЭО при ФП оказалась разработка шкалы CHADS2 в 2001 году, которая включала в себя такие клинические факторы, как ХСН, АГ, возраст 75 лет и старше, наличие СД и отягощенный анамнез по инсульту или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Несмотря на широкое применение, данная шкала имела ряд ограничений, включая высокую долю пациентов с умеренным риском ТЭО (61,9%) и отсутствие учета ряда значимых ФР, что снижало точность стратификации риска [26].

В 2010 году профессором университета Бирмингема G. Lip. et al. была представлена новая шкала CHA2DS2-VASc, которая сразу же вошла в рекомендации ESC [44, 98]. Модифицированная шкала CHA2DS2-VASc включила в себя дополнительные параметры – сосудистые заболевания, женский

пол и дифференциацию по возрасту, подчеркивая важные предикторы развития серьезных осложнений [99]. Согласно данным масштабного валидизационного исследования, выполненного в Дании на популяции из 73538 госпитализированных пациентов с ФП, не получавших АКТ, установлено, что шкала CHA2DS2-VASc демонстрирует лучшие дискриминационные свойства при прогнозировании риска ТЭО. Так, за 10-летний период наблюдения величина С-статистики для CHADS2 составила 0,812, тогда как для CHA2DS2-VASc – 0,888, что подтверждает ее превосходство в клинической практике. Новая модель стратификации риска развития ТЭО также позволила с высоким уровнем точности выявлять пациентов с низким риском инсульта и лишь немногочисленную долю с промежуточным риском, что позволило улучшить прогностическую ценность данного подхода в принятии решения о назначении АКТ [111].

Существуют различные модификаций шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc, например, R2CHADS2, CHA2DS2-VASc-R, CHA2DS2-VA, mCHA2DS2-VASc, CHA2DS2-VAK, CHA2DS2-VASc-RAF, также ATRIA [14].

Согласно современным клиническим рекомендациям ACCP, ACC/AHA, 2023), а также Российского кардиологического общества (РКО, 2025), ключевое значение имеет стандартизированная оценка риска инсульта у пациентов с ФП. В качестве универсального инструмента рекомендовано использование шкалы CHA2DS2-VASc, обладающей высокой прогностической ценностью и клинической валидностью. Данная шкала основана на учете ключевых предикторов ТЭО. Максимальное число баллов по шкале CHA2DS2-VASc составляет 9 [32, 87].

Одним из основных изменений в практической рекомендации ESC по ФП в 2024 году стало использование шкалы CHA2DS2-VA, из которой исключен женский пол, который рассматривается как возраст-ассоциированный ФР ТЭО. А также в современной европейской действительности использование биологического пола не всегда бывает приемлемо. В документе акцентируется внимание на том, что существующие множество шкал, и все они далеки от

идеала [136]. В статье группы авторов Champsi et al. обсуждаются результаты популяционного ретроспективного когортного исследования, проведенного на основании базы данных первичной медицинской службы Великобритании. В совокупности в исследование вошли 78852 пациентов с ФП в возрастной группе 40–75 лет, не имевшие в анамнезе инсульта и не получавшие пероральную АКТ. Доля женщин составила 36,3%, мужчин – 63,7%; при этом женщины характеризовались более старшим возрастом и отличались по профилю сопутствующих заболеваний. Частота наступления первичной конечной точки (смертность от всех причин, ИИ или СЭ) была ниже у женщин по сравнению с мужчинами (отношение рисков (ОР) 0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87–0,92, p<0,001). Также не было показано статистически значимых различий с точки зрения развития вторичной конечной точки между обоими полами: ИИ или артериальной ТЭ (ОР 1,00; 95% ДИ 0,94-1,07, p=0,87), любого инсульта или любой ТЭ (ОР 1,02; 95% ДИ 0,96-1,07, p=0,58) и значимой сосудистой деменции (ОР 1,13; 95% ДИ 0,97-1,32, p=0,11) [50].

В European Heart Journal была опубликована статья группы авторов G. Lip. et al., в которой также рассматривается оригинальное наблюдательное исследование Champsi et al., посвященное обсуждению причин, по которым на современном этапе специалисты считают допустимым использование шкалы CHA2DS2-VA в европейских странах. Многочисленные исследования показали, что женский пол в самом деле ассоциировался с значительно высоким риском ИИ, однако больший риск все же был очевиден только у лиц ≥ 65 лет или с одним/несколькими сопутствующими неполовыми ФР развития пагубных осложнений. В финском регистре FinACAF (Finian AntiCoagulation in Atrial Fibrillation) изучали временные тенденции риска ИИ, связанного с женским полом. По данным на 2007 год шкала CHA2DS2-VASc демонстрировала преимущество над шкалой CHA2DS2-VA в прогнозировании риска ИИ, а в 2018 году связь с женским полом уже ослабла и стала статистически незначимой. Подобные выводы были сделаны при анализе датской общенациональной когорты, межполовые различия в риске развития ИИ в течение последних лет

стали меньше. Тенденция снижение ОР с 1,16 (95% ДИ 1,04-1,29) в 1997-2000 годах до 1,05 (95% ДИ 0,86-1,25) в временной период за 2017-2020 года не была значимой (p=0,66). В 1997–2000 гг. у женщин с оценкой 2 балла по шкале CHA2DS2-VA риск ТЭО был в 1,36 раза выше по сравнению с мужчинами. В период 2017–2020 гг. максимальный риск тромбоэмболических исходов отмечался при 4 баллах (ОР 1,13; 95% ДИ 0,75-1,51). Тем не менее, вне зависимости от количества баллов по данной шкале не выявлено подтвержденного увеличения риска серьезных осложнений среди женщин по сравнению с мужчинами [100, 109, 133].

Таким образом, шкалы стратификации риска развития ТЭО имеют прогностическую ценность, но все они не лишены недочетов. Безусловно, актуальной проблемой современной кардиологии является разработка новых шкал, обладающих более высокой предвещающей значимостью в прогнозировании риска грозных осложнений у пациентов с ФП. Также при выборе шкалы необходимо учитывать конкретные популяционные особенности.

Оценка риска развития кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты является важным элементом в терапии. Насчитываются ряд шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений, например, ABC-bleeding, ATRIA- bleeding, HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ORBIT. Все шкалы включают в себя набор множества клинических, биологических и генетических показателей, которые суммируются и формируют прогноз опасных кровотечений [64].

В 2010 году на основании крупного исследования, проведенного в Европе, в практическое применение была принята шкала HAS-BLED [118]. В регистре ESC-EHRA EORP-AF (EURObservational Research Programme in AF) проводилось сравнение шкал HAS-BLED и ORBIT между собой. Первичной конечной точкой было возникновение крупного кровотечения. Общее число участников исследования составило 3018 человек, из которых 356 (11,8%) обладали высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED 3 балла и более и 123 (4,1%) по шкале ORBIT 4 балла и более. В конечном счете было

зафиксировано 60 (2,0%) случаев первичной конечной точки с частотой 1,1 на 100 пациенто-лет. Обе шкалы показали небольшую предсказательную способность: HAS-BLED [площадь под ROC-кривой (AUC) 0,653, 95% ДИ 0,593-0,714] и ORBIT [AUC 0,601, 95% ДИ 0,526-0,677]. Шкала ORBIT была хуже откалибрована по сравнению с HAS-BLED. Поэтому результаты этого анализа не обосновали приоритет применения ORBIT у пациентов с ФП, принимающих ПОАК [119].

В группе азиатских пациентов с ФП, находящихся на терапии пероральными антикоагулянтами, проведена оценка прогностической точности четырех шкал (GARFIELD-AF, HAS-BLED, модифицированной HAS-BLED и ORBIT). Показатели С-статистики для указанных шкал составили 0,65 (95% ДИ 0,63-0,67), 0,66 (95% ДИ 0,64-0,68), 0,69 (95% ДИ 0,67-0,71) и 0,64 (95% ДИ 0,62-0,66) соответственно. Следовательно, значимость этих шкал были сопоставимы в прогнозе геморрагии, также не было выявлено отчетливых достоинств шкалы ORBIT над HAS-BLED [52].

Согласно клиническим рекомендациям РКО (2025), шкала HAS-BLED рассматривается как инструмент не только для оценки риска кровотечения, но и для выявления модифицируемых факторов, требующих коррекции. В частности, у пациентов с высокими значениями HAS-BLED (>3 баллов) рекомендуется проведение более ранней и регулярной клинической оценки состояния, а также обеспечение динамического наблюдения с целью минимизации вероятности неблагоприятных исходов (класс IIa) [32]. Выявление ФР геморрагических осложнений и их преобразование позволяет проводить надежную терапию антикоагулянтами. Но оценка достоинств других шкал перед HAS-BLED требует проведение крупных исследований [21]. Американское кардиологическое общество в новых клинических рекомендациях 2023 года не предлагают конкретную шкалу оценки риска кровотечения, а предоставляют сделать самостоятельный выбор из таких шкал как HAS-BLED, HEMORR2HAGES или ATRIA. Эти актуальные шкалы включают в себя ряд провоцирующих факторов, которые подчеркивают как повышенный риск как

ТЭО, так и геморрагических событий [87]. Эксперты ESC в обновленных рекомендация 2024 года по диагностике и лечению ФП предлагают оценку и лечение модифицируемых ФР для предотвращения геморрагических событий без привязки к конкретным шкалам и баллам, чтобы избежать недостаточного применения АКТ для профилактики ТЭО (класс IB) [136]. В рамках исследования mobile AF application (mAFA-II) шкала HAS-BLED применялась для проспективной оценки риска кровотечений с его динамическим контролем на различных этапах наблюдения (30, 31–60, 61–180 и 181–365 дней). Среди 1077 пациентов (60%) с наличием ≥4 факторов риска кровотечения было показано статистически значимое снижение частоты геморрагических событий с 1,2% на интервале 1–30 дней до 0,2% на интервале 181–365 дней ($p<0,001$), одновременно отмечено увеличение доли назначения ОАК с 63,4% до 70,2% ($p<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что высокий балл по шкале HAS-BLED не должен служить основанием для отказа от АКТ, а подлежит интерпретации с учетом модифицируемых ФР и в рамках комплексного подхода к профилактике инсульта у пациентов с ФП [79].

Разработка и внедрение нового инструмента для прогнозирования вероятности кровотечения у пациентов с ФП, которые получают ПОАК, является наиболее актуальной проблемой. Шкала-ПОАК была создана на основе данных 5684 пациентов из исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), затем дополнительно протестирована на 12296 участниках регистра GARFIELD-AF и проверена на 25586 участников исследования COMBINE-AF (A Collaboration between Multiple institutions to Better Investigate Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Atrial Fibrillation) и 11945 больных из административных базах данных Quebec Régie de l’Assurance Maladie du Québec (RAMQ) и Med-Echo. Шкала-ПОАК продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с шкалой HAS-BLED в исследовании RE-LY (C-статистика составила 0,73 против 0,60; $p<0,001$) и в регистре GARFIELD-AF (C-статистика 0,71 против 0,66; $p=0,025$). Эта шкала также показала лучшую прогностическую эффективность по сравнению с HAS-BLED в обеих когортах, включая COMBINE-AF (C-статистика

0,67 против 0,63; p<0,001) и 11945 участников в RAMQ (C-статистика 0,65 против 0,58; p<0,001). Данная шкала продемонстрировала умеренную способность прогнозировать риск геморрагических событий в различных группах и превзошла шкалу HAS-BLED [36].

Таким образом, шкалы индивидуальной оценки риска массивного кровотечения нуждаются в совершенствовании. Валидированная оценка рисков, учитывающая все факторы, позволит принимать наиболее точные решения о назначении АКТ у пациентов с ФП для предотвращения ТЭС.

1.4. Антикоагулянты - ключевой элемент в терапии фибрилляции предсердий

В соответствии с международными клиническими рекомендациями, при ведении пациентов с ФП основное внимание уделяется профилактике инсульта, при этом пероральная АКТ рассматривается как терапия первой линии (класс I, уровень доказательности А). Причем в обновленных рекомендациях предпочтение отдается в первую очередь ПОАК перед антагонистами витамина К (АВК), включая варфарин, за исключением пациентов с имплантированными механическими клапанами сердца и митральным стенозом средней или тяжелой степени. Согласно современным рекомендациям, назначение ОАК является ключевым компонентом профилактики ТЭО у пациентов с ФП. В руководствах РКО (2025) и ACC/AHA (2023) терапия антикоагулянтами показана при CHA2DS2-VASc ≥2 у мужчин и ≥3 у женщин (класс I, уровень доказательности А). В обновленных рекомендациях ESC (2024) антикоагулянты рекомендуются уже при CHA2DS2-VA=2 вне зависимости от пола (класс I, уровень доказательности С) [32, 87, 136]. Применение пероральных антикоагулянтов при ФП показало свою значимость в профилактике ИИ, сокращая общее число инсультов приблизительно на 64% [70]. Ряд наблюдательных исследований продемонстрировали, что повторный ранний ИИ можно избежать путем своевременного инициирования АКТ при минимальном риске геморрагической трансформации [127].

1.4.1. Варфарин - антагонист витамина К

Варфарин, внедренный в клиническую практику в 1954 году, сохраняет позиции наиболее широко используемого перорального антикоагулянта из группы АВК в мире [84, 96]. Анализ данных за 2019 год показал, что в Англии количество рецептов на варфарин превышало семь миллионов, что подтверждает его устойчивые позиции как наиболее часто применяемого перорального антикоагулянта и его значимость в клинической практике [35]. В свою очередь терапия варфарином имеет свои сложности, включая подбор дозы с регулярным лабораторным контролем состояния гемостаза, неустойчивое международное нормализованное отношение (МНО), большое количество взаимодействий с лекарствами и пищевыми продуктами [88].

Важным аспектом в подборе терапевтической дозы варфарина для достижения целевого диапазона МНО служит оценка мутации в генах фермента CYP2C9, который является изоферментом семейства цитохрома Р450, участвующий в метаболизме варфарина, а также субъединицы 1 витамин К эпоксид-редуктазного комплекса (VKORC1), который участвует в метаболизме витамина К: переводит его из неактивной формы в активную. Полиморфизмы гена VKORC1 связаны с чувствительностью к АКТ, активность этого гена ингибируется варфарином [3, 12, 19].

При клиренсе креатинина (КК) менее 30 мл/мин варфарин остается единственным разрешенным препаратом для профилактики ТЭО у пациентов с ФП. Однако, у пациентов с терминальной стадией ХБП на заместительной почечной терапии вопрос АКТ остается все же нерешенным из-за отсутствия крупных многоцентровых клинических исследований [103].

Таким образом, варфарин продолжает занимать прочное место в АКТ благодаря многолетнему опыту применения, доказанной эффективности, доступности и отсутствию альтернативы у пациентов с имплантированными механическими клапанами сердца и митральным стенозом средней или тяжелой степени. Однако ограничения, связанные с его применением, способствуют широкому внедрению в клиническую практику ПОАК.

1.4.2. Прямые пероральные антикоагулянты

Внедрение ПОАК в широкое практическое применение повлекло за собой существенные изменения в первичной и вторичной профилактике ИИ у пациентов с ФП [121]. Современная клиническая практика основана на применении ПОАК, одобренных FDA [28]. Прямые оральные антикоагулянты обладают несомненным приоритетом перед варфарином, что обусловлено отсутствием необходимости в регулярном мониторинге показателей гемостаза, стандартизированным режимом дозирования, относительно коротким периодом элиминации, низкой вероятностью клинически значимых лекарственных и пищевых взаимодействий, а также высокой предсказуемостью фармакологического эффекта [23].

Первым ПОАК, разрешенным для клинического использования, в 2010 году стал дабигатран. Дабигатрана этексилата является пролекарством, под действием фермента эстеразы в кишечнике, печени и плазме крови происходит быстрый гидролиз до активной формы. В каскаде гемостаза он является ингибитором тромбина (фактора IIa). Обратимое связывание с молекулой тромбина предотвращает переход фибриногена в фибрин, что в итоге приводит к угнетению образование тромботического сгустка. Выпускается дабигатран в двух дозах 150 мг и 110 мг. Обладает быстрой всасываемостью, абсолютная биодоступность составляет до 7%. Максимальная концентрация препарата достигается через 1,5-2 часа, связывание с белками плазмы крови происходит до 35%. Основным путем выведения являются почки (до 80%), поэтому при тяжелой почечной недостаточности применение данного препарата противопоказано для предупреждения развития большого кровотечения.

Ривароксабан – прямой ингибитор фактора Xa с предсказуемой фармакокинетикой и быстрым достижением пиковой концентрации в плазме (через 2–4 часа). Ривароксабан в значительной степени связывается с белками плазмы (более 90%), что определяет его распределение в организме. Биодоступность препарата зависит от приема пищи: она составляет около 70%

натощак и достигает 100% при приеме вместе с пищей. Метаболизм ривароксабана преимущественно осуществляется в печени (до 65%) с участием изоферментов цитохрома Р450. Элиминация препарата происходит как через почки (примерно 33%), так и через кишечник (около 66%); при этом около одной трети дозы выводится почками в неизмененном виде. В связи с этим у пациентов с выраженной почечной или печеночной недостаточностью требуется индивидуальная коррекция дозы.

Апиксабан, являющийся представителем той же фармакологической группы, также селективно подавляет активность как свободного, так и связанного фактора свертывания Ха, а кроме того ингибирует активность протромбиназного комплекса. В отличие от ривароксабана и дабигатрана, всасывание апиксабана происходит преимущественно в тонком кишечнике и не зависит от приема пищи, что обеспечивает стабильную биодоступность на уровне около 50%. Пути элиминации препарата включают почечный клиренс (около 25%) и гепатобилиарный метаболизм (примерно 75%). Следует подчеркнуть, что применение апиксабана требует особой осторожности у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью; препарат противопоказан при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 15 мл/мин [16, 28, 121].

Еще одним пероральным ингибитором Ха фактора гемостаза является эдоксабан, который выпущен японской фармацевтической компании Daiichi Sankyo в 2015 году, и в том же году одобрен для использования по показаниям FDA, тогда же европейская комиссия одобрила препарат Lixiana. Выпускается в форме таблеток по 15, 30 и 60 мг. Пик концентрации препарата после приема достигает в течение 1-2 часов, преимущественно всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, около 13% в толстом кишечнике. Важным аспектом является независимость от приема пищи. В метаболизме почти не участвуют ферменты системы цитохрома Р450, что приводит к самому малому межлекарственному взаимодействию. Почечная экскреция и секреция через желчевыводящие пути составляет примерно по 50% [4, 16].

Таким образом, широкое внедрение ПОАК в клиническую практику обусловлено простотой их применения, более низким риском побочных эффектов и меньшим числом лекарственных взаимодействий. Основные фармакологические характеристики этих препаратов способствуют обеспечению оптимальной эффективной и безопасной АКТ. Коррекция дозы ПОАК проводиться на основании индивидуальных ФР, таких как возраст, функция почек и наличие сопутствующих заболеваний (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии подбора дозы ПОАК

Антикоагулянт	**Рекомендуемая стандартная доза**	**Критерии для коррекции дозы**
Дабигатран	300 мг в сутки	Возраст ≥80 лет; КК 30–49 мл/мин; Высокий риск кровотечения; Терапия верапамилом. → Рекомендуемая доза: 220 мг в сутки
Апиксабан	10 мг в сутки	Минимум 2 критерия из 3: Возраст ≥80 лет; Масса тела ≤60 кг; Креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л); → Рекомендуемая доза: 5 мг в сутки
Эдоксабан	60 мг в сутки	При выполнении хотя бы одного из условий: КК 15–50 мл/мин; Масса тела ≤60 кг; Сопутствующий прием верапамила, хинидина, дронедарона, циклоспорина, эритромицина или кетоконазола. → Рекомендуемая доза: 30 мг в сутки
Ривароксабан	20 мг в сутки	КК 15–49 мл/мин → Рекомендуемая доза: 15 мг в сутки

Примечание. КК-клиренс креатинина

1.5. Сравнение эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина: от рандомизированных клинических испытаний к практическому применению

Прямые пероральные антикоагулянты закрепили свою значение в качестве безопасных и эффективных вариантов вместо варфарина в профилактике ИИ и других ТЭО у больных с неклапанной ФП [107]. Основные сравнения ПОАК и варфарина проведены в 4 крупных РКИ: RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 [48].

Исследование RE-LY – масштабная проспективная рандомизированная оценка долгосрочной АКТ двумя стандартными дозами дабигатрана (150 мг/110 мг) и варфарином. В течение медианного периода наблюдения (2 года) в исследование было включено 18113 пациентов. В распределении по группам 6015 пациентов получали дабигатран 110 мг дважды в сутки, 6076 – дабигатран 150 мг дважды в сутки, тогда как 6022 пациента находились на терапии варфарином, необходимо отметить сбалансированность количества пациентов в каждой группе, при этом лишь 20 пациентов выбыли из последующего анализа. Рандомизированные участники были отобраны из 951 медицинских центра 44 стран. Критериями включения были подтвержденная ФП в комбинации как минимум с 1 дополнительным ФР ИИ. Первичными конечными точками эффективности явились все случаи инсульта (ИИ/геморрагический) и СЭ. Вторичные конечные точки эффективности: инсульт, включая геморрагический, СЭ, ТЭЛА, смертность от всех и сердечно-сосудистых причин, острый ИМ. Критерии безопасности включали в себя: большие и малые кровотечения, церебральные кровоизлияния, печеночную дисфункцию или повышение уровня ферментов. По результатам исследования первичные конечные точки (инсульт/СЭ) в год возникли у 182 (1,53%) больных на фоне приема дабигатрана 110 мг, у 134 (1,11%) пациентов, принимавших 150 мг дабигатрана, у 199 (1,69%) пациентов в группе варфарина. Следовательно, каждая из дозы дабигатрана не

уступает варфарину (p<0,001). Назначение дабигатрана в дозе 150 мг сопровождалось снижением риска инсульта и СЭ по сравнению с варфарином (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,53–0,82; p<0,001), что указывает на его статистически значимое преимущество. В то же время доза 110 мг обеспечивала сопоставимую с варфарином эффективность (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,74–1,11; p=0,34). Статистически значимое снижение частоты геморрагического инсульта отмечалось при сравнении дабигатрана 110 мг с варфарином (0,12% в год против 0,38% в год соответственно; ОР 0,31; 95% ДИ: 0,17–0,56; p<0,001) и также при сравнении с группой 150 мг (0,10% в год; ОР 0,26; 95% ДИ: 0,14–0,49; p<0,001). Смертность от всех причины составило 4,13% в год при терапии варфарином. В то же время в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 110 мг, данный показатель оказался несколько ниже – 3,75% в год, что, однако, не сопровождалось статистически значимыми различиями (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,80–1,03; p=0,13). Терапия дабигатраном в дозе 150 мг сопровождалась снижением смертности до 3,64% в год (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,77–1,00; p=0,051), что свидетельствует о тенденции к статистической значимости. Частота развития инфаркта миокарда составила 0,53% в год в группе варфарина и была выше в группах дабигатрана: 0,72% в год при применении дозы 110 мг (ОР 1,35; 95% ДИ 0,98–1,87; p=0,07) и 0,74% в год при применении дабигатрана 150 мг (ОР 1,38; 95% ДИ 1,00–1,91; p=0,048). Статистически значимое снижение частоты больших кровотечений: 3,36% в год в группе варфарина по сравнению с группой дабигатрана 110 мг 2,71% в год (ОР 0,80; 95% ДИ 0,69–0,93; p=0,003) и сопоставимая частота при терапии дабигатраном в дозе 150 мг - 3,11% (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,07; p=0,31). В проведенном сравнительном анализе было выявлено статистически значимое снижение частоты развития жизнеугрожающих осложнений, внутричерепных кровоизлияний, а также больших и малых геморрагических событий при применении обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином (p<0,05). Вместе с тем, следует отметить, что при использовании дабигатрана в дозировке 150 мг наблюдалось статистически значимое увеличение риска ЖКК по сравнению с терапией

варфарином (1,51% против 1,02% соответственно; ОР 1,5; 95% ДИ 1,19–1,89; p<0,001). Группа дабигатрана 110 мг имела схожую по частоте развитие большого ЖКК (1,12%) при сравнении с варфарином, но не повышая этот риск (ОР1,1; 95% ДИ0,86–1,41; p<0,43) [59, 60, 72]. С использованием базы данных Mini-Sentinel Analysis FDA сделало заключение, что частота ЖКК и внутричерепных кровотечений на фоне дабигатрана не больше, чем на фоне варфарина. Дабигатран имеет высокий профиль безопасности при соблюдении всех правил его применения [130].

RELY-ABLE – многоцентровое расширенное исследование, направленное на оценку долгосрочной эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов с ФП после завершения исследования RE-LY. Следует отметить, что дабигатран применялся в двух фиксированных, ослепленных дозировках на протяжении 2,3 лет, общий период наблюдения составил более 4 лет, рандомизацию прошли 5851 пациентов. В ходе дополнительного наблюдения показана низкая частота инсультов и жизнеугрожающих больших кровотечений на дабигатране, сопоставимая с данными исследования RE-LY.

В рамках оценки эффективности и безопасности применения дабигатрана у пациентов с ФП было показано, что при использовании дозы 150 мг суточная частота инсульта или СЭ оказалась ниже и составила 1,46% в год, тогда как при дозе 110 мг данный показатель достигал 1,60% в год (ОР 0,91; 95% ДИ 0,69–1,20). В то же время, терапия дабигатраном в дозе 150 мг сопровождалась более высокой частотой больших кровотечений – 3,74% в год по сравнению с 2,99% в год при дозе 110 мг (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53). Статистически значимых различий по смерти от всех причин не отмечалось (дабигатран 150 мг – 3,02% и 110 мг – 3,10% в год) (ОР 0,97; 95% ДИ 0,80-1,19). При анализе риска геморрагического инсульта в зависимости от дозы дабигатрана было установлено, что его годовая частота оставалась сопоставимой в обеих группах терапии: 0,13% при дозе 150 мг против 0,14% при дозе 110 мг [60].

В датском когортном исследовании у пациентов с ФП эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином оказались сопоставимыми:

различий в частоте ТЭО и крупных кровотечений не выявлено. При этом применение дабигатрана ассоциировалось со снижением риска смертности, внутричерепных кровотечений, ТЭЛА и ИМ. Частота ЖКК была ниже при дозе 110 мг 2 раза в сутки, тогда как при дозе 150 мг данного преимущества не отмечалось [94].

ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) – крупное рандомизированное исследование с двойным слепым контролем, включившее 14264 пациента с ФП и умеренным или высоким риском ИИ. Рандомизация предусматривала назначение ривароксабана (20 мг или 15 мг 1 раз в сутки) либо варфарина с титрацией дозы. Наблюдение проводилось в 1178 клинических центрах, расположенных в 45 странах, что подчеркивает глобальный масштаб исследования и высокую степень его доказательности. Первичная конечная точка эффективности была представлена инсультом и СЭ. Вторичные конечные точки включали все формы инсульта, СЭ, ССС и ИМ. Оценка безопасности основывалась на частоте крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

При приеме ривароксабана инсульт/СЭ случились у 188 больных (1,7% в год) и варфарина у 241 (2,2% в год) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96; p<0,001 для преимущества). Значимые геморрагические события зарегистрированы у 1475 пациентов, получавших ривароксабан, что составило 14,9% случаев в год, и у 1449 пациентов на фоне терапии варфарином – 14,5% случаев в год (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96-1,11; p=0,44). Статистически значимых различий в частоте крупных кровотечений между ривароксабаном и варфарином выявлено не было (3,6% и 3,4% соответственно; p=0,58). Вместе с тем терапия ривароксабаном сопровождалась снижением частоты внутричерепных кровоизлияний (0,5% против 0,7%; ОР 0,67; 95% ДИ 0,47-0,93; p=0,02). Большие ЖКК чаще встречались в группе ривароксабана - 224 (3,2%) эпизода, по сравнению с группой варфарина - 154 (2,2%) эпизода (p<0,001). Инфаркт миокарда возник у 101 (0,9%) пациентов во время лечения ривароксабаном и у 126 (1,1%) пациентов

в группе варфарина (ОР 0,81; 95% ДИ 0,63-1,06; p=0,12). В той же подгруппе исследования было зафиксировано 208 летальных исходов в группе ривароксабана и 250 варфарина (1,9% и 2,2% в год соответственно) (ОР 0,85; 95% ДИ 0,70-1,02; p=0,07) [117]. В исследовании около 44% пациентов были в возрасте ≥75 лет. Стратифицированный анализ не выявил статистически значимых различий в эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина в возрастных группах <75 и ≥75 лет, что подтверждает схожий профиль препаратов независимо от возраста. Фактически частота наступления негативных событий в старшей возрастной подгруппе была выше, использование ривароксабана приводило к профилактике развития большего количества особо тяжелых осложнений, нежели варфарин (практически 7 на 1000 пациентов в год) [34].

Одним из ключевых исследований, существенно повлиявших на современное понимание роли ПОАК при ФП, стало рандомизированное двойное слепое исследование ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). В исследование, характеризующееся высокой доказательной значимостью, были включены 18201 пациентов, наблюдение за которыми осуществлялось в 1034 клинических центрах [102]. В исследовании ARISTOTLE 9120 пациентов были рандомизированы в группу апиксабана и 9081 – в группу варфарина; исходные характеристики когорт были сопоставимы (медиана возраста 70 лет, доля женщин – 35,3%, средний балл CHADS2 – 2,1). Применение апиксабана сопровождалось снижением частоты первичной конечной точки (инсульт/СЭ) по сравнению с варфарином (1,27% против 1,60% в год; ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; p<0,001 для неменьшей эффективности; p=0,01 для превосходства). При этом отмечено значимое уменьшение риска внутричерепных кровоизлияний на 49%, а также снижение частоты инвалидизирующего или фатального инсульта (0,5% против 0,71% в год; ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,94). Кроме того, терапия апиксабаном ассоциировалась со снижением общей смертности (3,52% против 3,94% в год; ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; p=0,047). Смертность от сердечно-сосудистых

причин, включая геморрагический инсульт, составила 1,80% в год при приеме апиксабана и 2,02% в год при терапии варфарином (ОР 0,89; 95% ДИ 0,76–1,04). Уровень смертности, связанной с кардиоваскулярными и жизнеугрожающими геморрагическими осложнениями, не различался между сравниваемыми группами (1,14% против 1,22% в год; ОР 0,93; 95% ДИ 0,77–1,13), как и частота ИМ. В то же время апиксабан продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности: снижение частоты больших кровотечений по критериям International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) **(**2,13% против 3,09% в год; ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; p<0,001), что подтверждалось по шкалам Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries и Thrombolysis in Myocardial Infarction. Частота внутричерепных кровоизлияний также была ниже (0,33% против 0,80% в год; ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58; p<0,001). В анализе intention-to-treat риск больших кровотечений был снижен на 27% (p<0,001), при меньшем числе фатальных кровотечений (34 против 55), что подтверждает более благоприятный профиль безопасности апиксабана [76].

Субанализы исследования ARISTOTLE подтвердили сохранение преимуществ апиксабана в различных клинических подгруппах, включая пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе, различным риском по шкалам $CHADS_2$, CHA2DS2-VASc и HAS-BLED, а также пожилых пациентов, лиц с низкой массой тела и нарушением функции почек [67, 76, 102].

ARISTOTLE в 2021 году признан международным кардиологическим обществом как одно из наиболее значимых исследований в клинической практике. В сформированном главным редактором New England Journal of Medicine D. Drazen в списке наиболее значимых публикаций («Дюжина Дрэзена») исследование ARISTOTLE отмечено как одно из фундаментальных клинических испытаний, оказавших решающее влияние на современную АКТ при ФП [22].

Исследование ENGAGE AF–TIMI 48 (The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-

контролируемое клиническое исследование, в котором у 21105 пациентов с ФП проводилось сравнение двух режимов терапии эдоксабаном (60 мг и 30 мг 1 раз в сутки) с варфарином. Распределение участников было следующим: 7035 пациентов вошли в группу эдоксабана 60 мг, 7034 – в группу эдоксабана 30 мг и 7 036 – в группу варфарина. Средний балл по шкале CHADS2 составил 2,8, а средняя длительность наблюдения – 2,8 года. Первичной конечной точкой эффективности исследования являлось развитие инсульта или СЭ, что имеет принципиальное значение для оценки АКТ в популяции больных с ФП. Первичным результатом безопасности было определение частоты массивных кровотечений. К числу вторичных конечных точек, имевших важное значение для комплексной оценки эффективности и безопасности терапии у пациентов с ФП, относились: инсульт, СЭ либо смерть от сердечно-сосудистых причин; комбинированная точка, включавшая ИМ, инсульт, СЭ или ССС; а также расширенный показатель, включавший инсульт, СЭ либо общую смертность (смерть от любой причины). В ходе исследования было зарегистрировано 232 случая инсульта или СЭ среди пациентов, получавших варфарин, что соответствует ежегодной частоте 1,50%. В группе пациентов, получавших эдоксабан в дозе 60 мг, вышеуказанные события были зарегистрированы у 182 больных, что соответствовало ежегодной частоте 1,18% (ОР 0,79; 97,5% ДИ 0,63–0,99; $p<0,001$), что указывает на статистическую значимость различий. В группе терапии эдоксабаном 30 мг данные события отмечены у 253 пациентов (ежегодная частота 1,61%), при этом полученные результаты составили: ОР 1,07; 97,5% ДИ 0,87–1,31; $p=0,005$ для не меньшей эффективности. Эти данные свидетельствуют о клинической сопоставимости эффективности различных доз эдоксабана с варфарином в популяции пациентов с ФП. Что касается годовой частоты геморрагического инсульта, то она составила 0,47% в группе варфарина и снизилась до 0,26% при использовании высоких доз эдоксабана (ОР 0,54; 95% ДИ 0,38-0,77; $p<0,001$), а при низких дозах эдоксабана этот показатель составил всего 0,16% (ОР 0,33; 95% ДИ 0,22-0,50; $p<0,001$). Частота ИИ же была одинаковой как для варфарина, так и высоких доз эдоксабана и составила по

1,25% (ОР 1,00; 95% ДИ 0,83–1,19; p=0,97), тогда как при использовании низких доз эдоксабана она возросла до 1,77% (ОР 1,41; 95% ДИ 1,19–1,67; p<0,001).

Частота серьезных кровотечений составила 3,43% в год у пациентов, получавших варфарин, тогда как при назначении эдоксабана в дозировке 60 мг данный показатель достоверно снизился до 2,75% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71–0,91; p<0,001). Эдоксабан демонстрировал дозозависимое снижение риска кровотечений: при дозе 30 мг частота крупных кровотечений составляла 1,61% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,41–0,55; p<0,001). По сравнению с варфарином (0,78%, 0,85% и 13,02%) показатели фатальных, внутричерепных и клинически значимых кровотечений снижались до 0,40%, 0,39% и 11,10% при дозе 60 мг и до 0,25%, 0,26% и 7,97% при дозе 30 мг (p<0,001). Следует отметить, что частота крупных ЖКК оказалась несколько выше в группе эдоксабана 60 мг по сравнению с варфарином (1,51% против 1,23%), тогда как наименьшие значения были зарегистрированы при использовании низкой дозы (0,82%).

При оценке вторичных конечных точек выявлено, что их частота была значимо ниже на фоне терапии эдоксабаном в дозе 60 мг по сравнению с варфарином, в то время как существенных различий между низкой дозой (30 мг) и варфарином по данному параметру не наблюдалось.

В сравнении с варфарином терапия эдоксабаном была ассоциирована со снижением ССС, составившей 2,74% при дозе 60 мг и 2,71% при дозе 30 мг против 3,17% в год в группе варфарина (p<0,05). Сходные результаты были получены и в отношении общей смертности, что подчеркивает клиническую значимость выбора оптимальной дозы ПОАК для улучшения прогноза у пациентов с ФП [31, 75].

В субанализе РКИ ENGAGE AF-TIMI 48 по снижению дозы эдоксабана у пациентов 80 лет и старше с ФП участвовали 2966 пациентов. Снижение дозы эдоксабана предусматривалось у пациентов со сниженным КК (≤50 мл/мин) и массой тела менее 60 кг, а также при одновременном применении ингибиторов Р-гликопротеина как на этапе рандомизации, так и в ходе терапии. В отдельной подгруппе из 1138 пациентов старше 80 лет, не имевших формальных критериев

для уменьшения дозы ПОАК, было показано, что назначение эдоксабана в полной дозе по сравнению со сниженной дозой ассоциировалось с более высоким риском развития серьезных кровотечений (ОР 1,57; 95% ДИ 1,04–2,38; p=0,03), особенно ЖКК (ОР 2,24; 95% ДИ 1,29-3,90; p=0,004), при этом не наблюдалось значительных различий в показателях эффективности. Среди 2406 пациентов старше 80 лет независимо от критериев снижения дозы у тех, кто получал эдоксабан в дозе 30 мг, по сравнению с варфарином наблюдались более низкие результаты чистого клинического исхода (ОР 0,78; 95% ДИ 0,68-0,91; p=0,001), серьезного кровотечения (ОР 0,59; 95% ДИ 0,45-0,77; p<0,001) и смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-1,00; p=0,046), в то время как показатели инсульта или СЭ были схожи между группами (ОР 0,93, 95% ДИ 0,69-1,27, p=0,66) [142].

Исследование ARISTOPHANES представляет собой масштабное ретроспективное когортное исследование, направленное на сравнение эффективности и безопасности различных пероральных антикоагулянтов при ФП [63]. Совокупная выборка составила 321182 пациента, получавших различные пероральные антикоагулянты: апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин. После псевдорандомизации (1:1) в анализ включены 285292 пациента, распределенные на шесть сопоставимых групп. В результате были сформированы следующие пары сравнения: апиксабан–варфарин (n=57929), дабигатран–варфарин (n=26838), ривароксабан–варфарин (n=83007), апиксабан–дабигатран (n=27096), апиксабан–ривароксабан (n=62619) и дабигатран–ривароксабан (n=27538) [98].

Основные результаты исследования ARISTOPHANES можно суммировать следующим образом:

- Апиксабан (ОР 0,63; 95% ДИ 0,49-0,82) и ривароксабан (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98) коррелировали с меньшей частотой развития инсульта/СЭ по сравнению с варфарином. Анализ показал, что у пациентов, получавших дабигатран (ОР 1,23; 95% ДИ 0,9–1,67), риск развития инсульта/СЭ был сопоставим с таковым у больных, принимавших варфарин. В то же время как

апиксабан, так и дабигатран продемонстрировали преимущества по сравнению с варфарином за счет снижения вероятности тяжелых кровотечений. Следует отметить, что наиболее выраженное снижение данного риска наблюдалось при терапии апиксабаном (ОР 0,54; 95% ДИ 0,49–0,61), тогда как для дабигатрана оно оказалось менее выраженным (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,91), тогда как ривароксабан увеличивал этот риск (ОР 1,02; 95% ДИ 0,9-1,17).

- Исследование показало, что апиксабан превосходит дабигатран и ривароксабан по снижению риска ИИ/СЭ. С точки зрения безопасности, лечение апиксабаном показало значительное снижение риска крупных кровотечений по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,52; 95% ДИ 0,47-0,59) и дабигатраном (ОР 0,78; 95% ДИ 0,61-0,99) [63].
- У пациентов с ХБП апиксабан характеризовался более благоприятным профилем эффективности и безопасности [7, 13].
- Анализ фармакоэкономических показателей, основанный на данных ARISTOPHANES, свидетельствует о преимуществе апиксабана по критерию экономической эффективности [17].

1.6. Сравнение эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов

На данный момент отсутствуют прямые РКИ, которые бы непосредственно сравнивали ПОАК между собой. Непрямые сравнения, проведенные в рамках сетевых метаанализов на основе результатов РКИ, лимитированы разнообразием методологических подходов и различий в исследуемых группах. В результате, недостаточно рандомизированных сведений, которые могли бы помочь врачам в подборе оптимального ПОАК. Поэтому наблюдательная практика может сыграть важную роль в восполнении этого пробела в доказательной базе. Согласно данным общенационального когортного исследования в Бельгии, охватившего более 250 тыс. пациентов с ФП (2013–2019 гг.), установлено, что риск ТЭО был сопоставим при применении

различных ПОАК, тогда как показатели безопасности различались. Дабигатран и апиксабан ассоциировались с более низким риском крупных и клинически значимых некрупных кровотечений по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,86; 95% ДИ 0,83–0,90 и ОР 0,86; 95% ДИ 0,83–0,89 соответственно) и эдоксабаном (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99 и ОР 0,86; 95% ДИ 0,81–0,91 соответственно). Кроме того, апиксабан продемонстрировал более низкий риск крупных кровотечений по сравнению с дабигатраном (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,92) и эдоксабаном (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72–0,86). Различий в рисках крупных и клинически значимых небольших кровотечений между эдоксабаном и ривароксабаном, а также в риске больших кровотечений между эдоксабаном и дабигатраном не было выявлено. Тем не менее, эдоксабан продемонстрировал значительно более низкие риски урогенитальных кровотечений (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71-0,95) и ЖКК (ОР 0,88; 95% ДИ 0,78-0,99) по сравнению с ривароксабаном. Статистически значимых различий в частоте внутричерепных кровотечений между ПОАК не было выявлено, за исключением более низкого риска при применении апиксабана по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,88; 95% ДИ 0,80–0,97). Отмеченное повышение риска смертности при применении апиксабана по сравнению с дабигатраном и эдоксабаном, вероятно, связано с наличием сопутствующего СД и применением дигоксина, что требует клинической настороженности и дальнейших долгосрочных исследований [77].

Крупное сравнение всех ПОАК между собой в контексте их применения в повседневной клинической практике было проведено на основании пяти электронных баз данных в области здравоохранения, охватывающих 221 миллион пациентов, проживающих во Франции, Германии, Великобритании и США. В совокупности в анализ включены данные 527226 пациентов, получавших ПОАК в соответствии с установленными критериями включения. Из них 281320 пациенты принимали апиксабан, 61008 – дабигатран, 12722 – эдоксабан и 172176 – ривароксабан. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение апиксабана было статистически ассоциировано с более низким риском ЖКК по сравнению с дабигатраном (ОР 0,81; 95% ДИ 0,70-0,94),

эдоксабаном (ОР 0,77; ДИ 0,66-0,91) и ривароксабаном (ОР 0,72; ДИ 0,66-0,79). Не было выявлено значительных различий в развитии других исходов при сравнениях между различными ПОАК. Наблюдалась последовательная связь между снижением риска ЖКК и использованием апиксабана по сравнению с ривароксабаном как у пациентов на полноценной дозе (ОР 0,72; ДИ 0,64-0,82), так и у тех, кто получал сниженную дозу (ОР 0,68; ДИ 0,61-0,77), а также у пациентов с ХБП (ОР 0,68; 0,59-0,77). Результаты исследования были также аналогичны для пациентов старше 80 лет. На основании этого можно сделать заключение, что среди пациентов с ФП использование апиксабана ассоциировалось с меньшим риском ЖКК и сопоставимыми показателями ИИ, СЭ и общей смертности по сравнению с дабигатраном, эдоксабаном и ривароксабаном. Эти результаты оставались неизменным для пациентов старше 80 лет и для тех, кто страдает от ХБП, которые часто не в полной мере приведены в клинических исследованиях [95].

Одно из масштабных канадских наблюдательных исследований с вторичным метаанализом включало 7 баз данных Канады, по одной США и Великобритании. Было включено в анализ данные 73414 пациентов на фоне приема дабигатрана, 92881 ривароксабана и 61284 апиксабана. При сравнении терапии ривароксабаном и дабигатраном, были получены следующие результаты: для ИИ/СЭ (ОР 1,11; 95% ДИ 0,93-1,32), для крупных кровотечений (ОР 1,26; 95% ДИ 1,09-1,46), для комбинированной конечной точки (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05-1,30). В сравнении апиксабана с дабигатраном получены следующие результаты: для ИИ/СЭ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74-1,12), для крупных кровотечений (ОР 0,89; 95% ДИ 0,75-1,05) и для комбинированной конечной точки (ОР 0,94; 95% ДИ 0,78-1,14). При сравнении апиксабана с ривароксабаном показатели составили: для ИИ/СЭ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,99), для крупных кровотечений (ОР 0,61; 95% ДИ 0,53- 0,70) и для комбинированной конечной точки (ОР 0,82; 95% ДИ 0,76-0,88). Результаты исследования свидетельствуют о том, что апиксабан характеризуется более низким риском инсульта и

геморрагических осложнений по сравнению с ривароксабаном, при сохранении сопоставимого профиля безопасности с дабигатраном [66].

В результате непрямого сравнительного анализа препаратов из группы ПОАК при ФП, проведенного в рамках систематического обзора и сетевого метаанализа, было выявлено, что апиксабан, дабигатран и эдоксабан ассоциируются с более низким риском крупных кровотечений по сравнению с ривароксабаном [62].

При проведении другого косвенного сравнения трех ПОАК между собой группой авторов Mantha S., Ansell J. (2012 г.) по их эффективности и безопасности были выявлены следующие результаты:

Отношение шансов ИИ/СЭ:

- Ривароксабан против дабигатрана 150 мг: 1,35 (p=0,04)
- Ривароксабан против дабигатрана 110 мг: 0,97 (p=0,81)
- Апиксабан против дабигатрана 150 мг: 1,22 (p=0,18)
- Апиксабан против дабигатрана 110 мг: 0,88 (p=0,34)
- Апиксабан против ривароксабана: 0,90 (p=0,43)

Отношение шансов больших кровотечений:

- Ривароксабан против дабигатрана 150 мг: 1,10 (p=0,36)
- Ривароксабан против дабигатрана 110 мг: 1,28 (p=0,02)
- Апиксабан против дабигатрана 150 мг: 0,74 (p=0,004)
- Апиксабан против дабигатрана 110 мг: 0,87 (p=0,17)
- Апиксабан против ривароксабана: 0,68 (p<0,001)

Данный анализ не показал различий в эффективности между дабигатраном 150 мг и апиксабаном в профилактике ИИ и СЭ при ФП. В то же время апиксабан ассоциировался со снижением частоты крупных кровотечений, тогда как ривароксабан продемонстрировал более низкую эффективность по сравнению с дабигатраном [104].

В систематическом обзоре литературы, включавшем 22 метаанализа, были проанализированы вторичные конечные точки при сравнении различных группы ПОАК. Согласно результатам 15 метаанализов, апиксабан обеспечивал

сопоставимую с другими ПОАК эффективность в профилактике ИИ и СЭ. В то же время он ассоциировался со снижением риска крупных кровотечений по сравнению с ривароксабаном (16 из 20 метаанализов) и дабигатраном в дозе 150 мг (13 из 16). В отношении ЖКК в части метаанализов (4 из 6) отмечалось снижение риска при применении апиксабана, однако полученные данные оставались неоднозначными и не подтверждались в большинстве исследований. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения профилей безопасности ПОАК в рандомизированных и наблюдательных исследованиях [57].

В крупных профильных базах данных проведен систематический поиск рандомизированных и скорректированных наблюдательных исследований, в которых рассматривались вторичные результаты сравнения ПОАК между собой. В анализ было включено 22 исследования с участием 440281 пациентов с ФП в возрастной группе 75 лет и старше. Скорректированное непрямое сравнение не выявило значительных различий в сроках развития СЭ между различными ПОАК. В то же время риск массивного кровотечения оказался выше для ривароксабана по сравнению с апиксабаном (ОР 1,69; 95% ДИ 1,39-2,08) и эдоксабаном (ОР 1,37; 95% ДИ 1,14-1,67), а также для дабигатрана по сравнению с апиксабаном (ОР 1,47; 95% ДИ 1,18-1,85). В рамках проведенного анализа было выявлено, что у пациентов пожилого возраста с ФП показатели безопасности применения различных ПОАК характеризовались существенной неоднородностью, что имеет клиническую значимость для индивидуализации терапии [129].

Согласно данным систематического обзора литературы, выполненного группой авторов под руководством Горбатенко В.С. и соавт., в котором анализировалась непрямая сравнительная эффективность и профиль безопасности ПОАК при их применении с целью профилактики инсульта у пациентов с ФП и сниженной КК, были получены результаты, имеющие значимую клиническую и практическую направленность. В исследование вошло 5 РКИ для осуществления непрямого сравнения. По показателям эффективности

профилактики инсульта и СЭ препараты продемонстрировали сопоставимые результаты. Однако в профиле безопасности были выявлены различия. Апиксабан значительно снижал относительный риск крупных кровотечений на 27% по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55-0,98). У пациентов с КК <50 мл/мин преимущества апиксабана были более выражены: относительный риск снижался на 48% по сравнению с ривароксабаном (ОР 0,52; 95% ДИ 0,32–0,84), на 50% – по сравнению с дабигатраном 150 мг (ОР 0,50; 95% ДИ 0,31–0,81) и на 48% – по сравнению с дабигатраном 110 мг (ОР 0,52; 95% ДИ 0,32–0,85). По результатам непрямого сравнения ПОАК продемонстрировали сопоставимую эффективность. Апиксабан выделен в качестве препарата выбора с учетом профиля безопасности у пациентов с ФП и КК менее 50 мл/мин [7].

Таким образом, дальнейшие исследования должны сфокусироваться на проведении РКИ с прямым сравнением ПОАК, учитывая дефицит подобных данных в современной научной литературе. Кроме того, предстоящие исследования должны быть направлены на оценку приверженности к лечению, всесторонними в отношении отчетности и измерения потенциальных искажений, и не исключать из анализа пациентов, которые сменили прием одного ПОАК на другой.

1.7. Особенности антикоагулянтной терапии при катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий

Катетерная аблация при ФП связана с повышенным риском как ТЭО в перипроцедурный период, так и геморрагических событий. Для снижения вероятности осложнений необходима адекватная АКТ [27]. Согласно клиническим рекомендациям РКО 2025 года рекомендуется выполнение КА без прерывания приема ОАК [32].

Исследование VENTURE-AF (A Study Exploring Two Treatment Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Catheter Ablation Therapy, 2015 г.) – одно из первых проспективных РКИ, посвященных применению

ривароксабана и АВК без перерыва у пациентов с ФП, которым была выполнена КА. В исследовании участвовали 248 пациентов, получавших ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки) или АВК до процедуры и в течение четырех недель после КА. Средний возраст участников исследования составил 59,5 лет, среди них преобладали мужчины (71%), и большинство страдали пароксизмальной формой ФП (74%). Были сделаны следующие основные выводы:

- Низкая частота крупных кровотечений - всего 0,4%, при этом в группе с АВК было зарегистрировано всего одно крупное кровотечение.
- Редкие ТЭО: общая частота составила 0,8%, включая один случай ИИ и одну ССС, оба из которых случились в группе с приемом АВК.
- Сравнимые показатели других событий были сопоставимы между двумя группами, что свидетельствует о том, что непрерывный прием ривароксабана является безопасной альтернативой АВК в данной ситуации [46].

Одним из наиболее значимых исследований в данной области является RE-CIRCUIT (Randomized Evaluation of Dabigatran vs. Warfarin in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation, 2017 г.). В многоцентровом проспективном двойном слепом исследовании участвовали 704 пациента с ФП, подвергавшихся КА, получавшие дабигатран (150 мг 2 раза в сутки) или варфарин под контролем МНО. Все участники получали непрерывную АКТ в течение 8 недель после КА. Основное внимание уделялось частоте серьезных кровотечений и ТЭС. Результаты показали, что дабигатран значительно снижает риск серьезных кровотечений по сравнению с варфарином. В группе, принимавшей дабигатран, было зарегистрировано 5 случаев (1,6%) серьезных кровотечений, тогда как при приеме варфарина - 22 случая (6,9%). Также было зафиксировано меньшее количество тромбоэмболических событий у пациентов, получавших дабигатран.

Исследование RE-CIRCUIT подтвердило преимущества дабигатрана по сравнению с варфарином в контексте КА при фибрилляции предсердий, особенно в отношении снижения риска серьезных осложнений [81].

Исследование ASCERTAIN (Asymptomatic Cerebral Infarction During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Comparing Uninterrupted Rivaroxaban and Warfarin, 2018 г.), посвящено сравнительной оценке эффективности непрерывной терапии ривароксабаном и варфарином у пациентов с бессимптомным инфарктом мозга (БИМ) во время КА при ФП. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполняли в течение 2 недель до и через 1 день после КА для выявления БИМ. В анализ включены 127 из 132 пациентов, соответствовавших протоколу исследования; из них 64 получали ривароксабан и 63 – варфарин. Частота БИМ в группе ривароксабана составила 15,6% (10 из 64 пациентов), что было сопоставимо с показателями группы варфарина – 15,9% (10 из 63 пациентов; p=1,000). Тромбоэмболические события не были зафиксированы; не наблюдалось значительных различий в частоте крупных или небольших кровотечений между двумя группами (3,1% против 1,6% и 18,8% против 19,0% соответственно) [89].

Исследование AXAFA-AFNET 5 (2018 г.) – это рандомизированное, проспективное многоцентровое исследование, проведенное в Европе и США. Цель данного исследования заключалась в комплексной оценке безопасности и эффективности АКТ апиксабаном по сравнению с терапией АВК без прекращения приема препарата перед проведением КА у пациентов с ФП. В исследование были включены 674 пациента, из которых 338 получали апиксабан в дозировке 5 мг или 2,5 мг дважды в сутки, а 336 - варфарина с целевым МНО 2,0-3,0. Наблюдение длилось три месяца. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил 2,4. Важно отметить, что у 42% больных была персистирующая форма ФП, что связано с повышенным риском осложнений. В основном проводилась радиочастотная аблация (РЧА) (66%), а криоаблация в 34% случаев. Полученные результаты продемонстрировали, что частота достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть, ИИ или большое кровотечение) составила 7,1% у пациентов, получавших апиксабан, и 6,9% у больных, находившихся на терапии АВК, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. Данный факт подтверждает

гипотезу о не меньшей эффективности апиксабана по сравнению с АВК в отношении указанного интегрального исхода (p=0,0002). Следует подчеркнуть, что частота ИИ и ТИА в обеих группах оказалась крайне низкой и сопоставимой: 0,08% в группе апиксабана против 0,16% в группе АВК (p=0,51). Проведение КА без отмены апиксабана привело к снижению риска больших кровотечений вдвое: 0,9% среди пациентов на апиксабане против 2% в группе АВК. Частота малых кровотечений не имела статистически значимых различий [90].

Исследование ELIMINATE-AF (Evaluation of Edoxaban Compared With VKA in Subjects Undergoing Catheter Ablation of Non-valvular Atrial Fibrillation, 2019 г.) – многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование, целью которого было оценить безопасность и эффективность антикоагулянта эдоксабана по сравнению с АВК у пациентов с ФП, подвергшихся КА. В качестве первичной конечной точки исследования рассматривалось время до первого случая смерти по любой причине, инсульта или серьезного кровотечения в период от завершения процедуры КА до окончания лечения (90 дней). Общее количество включенных пациентов составило 632, из которых 614 были рандомизированы, а 553 получили изучаемый препарат и прошли КА. Для оценки наличия немого ИИ МРТ головного мозга подверглись 177 участников. В группе на эдоксабане крупные кровотечения наблюдалась у 0,3% -1 пациент, тогда как в группе АВК этот показатель составил 2,0% - 2 пациента (ОР 0,16; 95% ДИ 0,02-1,73). Частота первичной конечной точки составила 2,7% (10 случаев) в группе эдоксабана и 1,7% (3 случая) в группе АВК. В группе эдоксабана зарегистрированы по одному случаю ИИ и геморрагического инсульта. Бессимптомные церебральные микроэмболы выявлены у 13,8% пациентов (16 случаев) в группе эдоксабана и у 9,6% (5 случаев) в группе АВК (p=0,62). Исследование ELIMINATE-AF подтвердило, что эдоксабан является безопасной альтернативой традиционным АВК при проведении КА у пациентов с ФП [82].

Другим важным аспектом является отсутствие однозначного согласие по вопросу прекращения приема ОАК после КА ФП. В ретроспективном когортном

исследовании, включавшем 1821 пациента (средний возраст 63,6 года, 73,5% мужчин) после успешной аблации ФП, оценивалась частота ТЭО и крупных геморрагических событий после отмены АКТ. Пациенты без рецидива ФП и осложнений в течение 12 месяцев после процедуры были разделены на две сравниваемые группы: 50,6% продолжали прием ОАК, остальные прекратили терапию. Средний период наблюдения составил 4,8 года. За это время ТЭС зарегистрированы у 2,4% пациентов, крупные кровотечения у 2,3%, а общая смертность составила 3,9%. Отмена антикоагулянтов была связана с повышением риска ТЭ (0,86 против 0,37 на 100 человеко-лет; p=0,04) и одновременным снижением частоты крупных кровотечений (0,10 против 0,65 на 100 человеко-лет; p<0,001).

Особо отмечено, что отмена АКТ увеличивала риск ТЭО у пациентов с бессимптомной ФП, ФВ ЛЖ менее 60% и увеличенным диаметром левого предсердия (ЛП) (≥45 мм). При этом снижение риска кровотечений после отмены наблюдалось у пациентов с высоким геморрагическим риском по шкале HAS-BLED (≥2) [85].

В проспективном российском исследовании проведена всесторонняя оценка эффективности и безопасности АКТ у пациентов с ФП в течение 36 месяцев после интервенционного лечения. В исследовании участвовали 302 пациента с ФП в возрасте 29–81 года, которым проводилась КА. В зависимости от формы ФП пациенты были распределены на три группы: пароксизмальная, персистирующая и длительно персистирующая. В каждой группе выделены две подгруппы в зависимости от эффективности проведенной КА. Результаты наблюдения анализировались через 12, 24 и 36 месяцев после выписки из стационара. В ходе контрольных визитов учитывались жалобы на приступы сердцебиения, эффективность КА, соблюдение терапии, а также неблагоприятные клинические исходы, включая ТЭО, кровотечения и госпитализации. Анализ 36-месячного периода показал, что эффективность КА составила 65,3% при пароксизмальной ФП, 59,7% – при персистирующей и 57,1% – при длительно персистирующей форме. При успешной КА у пациентов

с пароксизмальной ФП неблагоприятные события на фоне АКТ не наблюдались, тогда как при неэффективном вмешательстве отмечались ТЭО и геморрагические осложнения. В подгруппе персистирующей ФП успешная КА ассоциировалась со снижением частоты ТЭО. Аналогично, у пациентов с длительно персистирующей ФП и успешной КА за весь срок наблюдения не было зарегистрировано ТЭО, в отличие от подгруппы с неэффективной процедурой. Летальные исходы отсутствовали среди пациентов с успешной аблацией [33].

1.8. Структура и частота осложнений катетерной аблации при фибрилляции предсердий

Катетерная аблация ФП является эффективным методом контроля ритма с благоприятным профилем безопасности. По результатам систематического обзора и метаанализа 15701 пациента, проведенного на основе РКИ 2013–2022 гг., общая частота осложнений составила 4,51%, серьезных – 2,44%. Наиболее частыми были сосудистые осложнения (1,31%), перикардиальный выпот или тампонада (0,78%) и инсульт/ТИА (0,17%). За последние пять лет отмечено статистически значимое снижение общей частоты осложнений (3,77% против 5,31%; p=0,043), при этом уровень летальности остается низким (около 0,05–0,06%). Существенных различий в частоте осложнений в зависимости от формы ФП, технологии аблации (радиочастотная или криобаллонная) или стратегии вмешательства не выявлено [41].

Согласно актуализированным рекомендациям Европейской ассоциации по КА (ECAS Guidelines, 2025) по ведению пациентов с ФП суммарная частота осложнений, возникающих в ходе выполнения КА, варьирует в пределах 5,1–7,5% в зависимости от используемой методики, опыта центра и клинических характеристик пациентов. Наиболее часто регистрируются осложнения, ассоциированные с сосудистым доступом (гематомы, псевдоаневризмы, артериовенозные фистулы), доля которых остается стабильно высокой, несмотря

на совершенствование техники пункции и внедрение ультразвуковой навигации. Следующими по частоте являются осложнения, связанные с нарушением гемодинамики вследствие перегрузки объемом, а также развитием перикардиального выпота и тампонады сердца – потенциально жизнеугрожающих состояний, требующих срочного вмешательства. Не менее значимы неврологические события, включая ИИ и ТИА, обусловленные эмболизацией тромбов или воздушных пузырей в церебральное русло во время манипуляций в левом предсердии. К числу менее распространенных, но клинически значимых осложнений относятся повреждение блуждающего и диафрагмального нервов, возникающее при проведении аблации вблизи анатомических структур, а также стеноз ЛВ, воспалительные изменения и инфекционные осложнения. Одним из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, хотя и крайне редким в современной практике, являются пищеводные свищи, включая атрио-эзофагеальные [45].

Таким образом, несмотря на высокий уровень технологического развития и значительный клинический опыт, КА остается инвазивной процедурой, сопряженной с определенными рисками. Постоянное совершенствование методик и накопление опыта в специализированных центрах способствует снижению частоты и тяжести осложнений, повышая безопасность и эффективность вмешательства.

1.9. Роль антикоагулянтных служб в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий

Традиционные антикоагулянтные службы были созданы для контроля эффективности и безопасности лечения АВК, чаще всего варфарином. Это связано с необходимостью регулярного мониторинга уровня МНО, а также взаимодействия с другими лекарствами и продуктами питания. Следует отметить, что эти кабинеты значительно улучшили процесс лечения пациентов, принимающих АВК, что привело к снижению случаев ТЭО и геморрагических

осложнений [49]. С учетом широкого применения ПОАК для длительной АКТ у пациентов с ФП в современной практике, в последние годы усилился научный интерес к оптимизации стратегий ведения этой терапии. Особое внимание уделяется повышению ее безопасности и эффективности с учетом индивидуальных особенностей больных и клинических ситуаций [134].

Первая специализированная антикоагулянтная клиника (АКК) была основана в 1950 году в США под руководством специалистов Мичиганского университета, что положило основу системному и комплексному подходу к ведению пациентов, получающих АКТ. В настоящее время в Европе и Северной Америке выделяются две основные модели организации АКК. В рамках первой модели центральную роль играет врач, который совместно с клиническими фармацевтами осуществляет ведение пациентов: врач выполняет административные и консультативные функции, тогда как фармацевты отвечают за подбор и коррекцию дозы антикоагулянтов на основе регулярного мониторинга МНО. Вторая модель предполагает активное участие медицинских сестер под контролем врача или фармацевта, которые проводят измерение МНО как в стационаре, так и на дому, включая использование телемедицинских технологий для дистанционной передачи данных. Врач, в свою очередь, оценивает эффективность АКТ и принимает решения о необходимости корректировки терапии [2].

В 2007 году в Архангельске создана первая в России «Школа варфаринотерапии» при Лаборатории гемостаза Первой городской клиники им. Волосевич, что стало важным этапом в становлении системы специализированной антикоагулянтной помощи в Российской Федерации. В АКК врачи и пациенты проходят обучение, что повышает эффективность и приверженность лечению. Аналогичные школы работают и в других регионах [25].

Мониторинг терапии ПОАК выходит на новый уровень благодаря внедрению цифровых технологий и дистанционного наблюдения. В зарубежных и российских клиниках все чаще применяют портативные устройства и

мобильные приложения, позволяющие пациентам самостоятельно контролировать лечение и своевременно корректировать дозировку. Такой подход повышает безопасность и качество терапии, делая ее более доступной и удобной [135].

Специализированные антикоагулянтные центры, как в Brigham and Women’s Hospital (Гарвард), обеспечивают эффективный контроль терапии пероральными антикоагулянтами, включая ПОАК, через централизованное ведение пациентов. Данная модель повышает безопасность терапии, несмотря на организационные трудности с обменом информацией, и демонстрирует клиническую эффективность и рациональное использование ресурсов [132].

Пилотное исследование во главе с C. Zhang представило данные об эффективности и удобстве мобильного медицинского инструмента на платформе WeChat, предназначенного для мониторинга приема антикоагулянтов у 120 пациентов с ФП. Частота ТЭО и кровотечений была ниже у пациентов, принимающих ПОАК по сравнению с варфарином. Все пациенты демонстрировали высокую приверженность и удовлетворенность лечением. Разработанная модель показала, что может улучшить рациональность назначения и приверженность терапии, однако требуется дальнейшая оценки в рамках РКИ [140].

Таким образом, антикоагулянтные службы обеспечивают важную поддержку в лечении и профилактике тромбообразования. Хотя централизованный контроль МНО при терапии АВК остается актуальным, важно внедрять и модели управления приемом ПОАК для повышения эффективности и безопасности терапии, а также оптимизации работы специалистов в сложных случаях. Разработка стандартизированных протоколов требует проведения целенаправленных РКИ, результаты которых позволят улучшить лечебный процесс, снизить заболеваемость и смертность и рационально распределить ресурсы здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основные научные положения исследования, представленные в данной главе, частично опубликованы в работах, посвященных оценке эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП, включая их применение в периоперационном и отдаленном периодах после КА [9, 10, 11].

Проведенное исследование представляет собой двунаправленное обсервационное наблюдение, ориентированное на комплексную оценку эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с ФП в периоперационном и отдаленном периоде КА. Работа включала два основных этапа: ретроспективный (оценка периоперационного периода) и проспективный (оценка отдаленного периода КА и дистанционный мониторинг АКТ) (Рисунок 1).

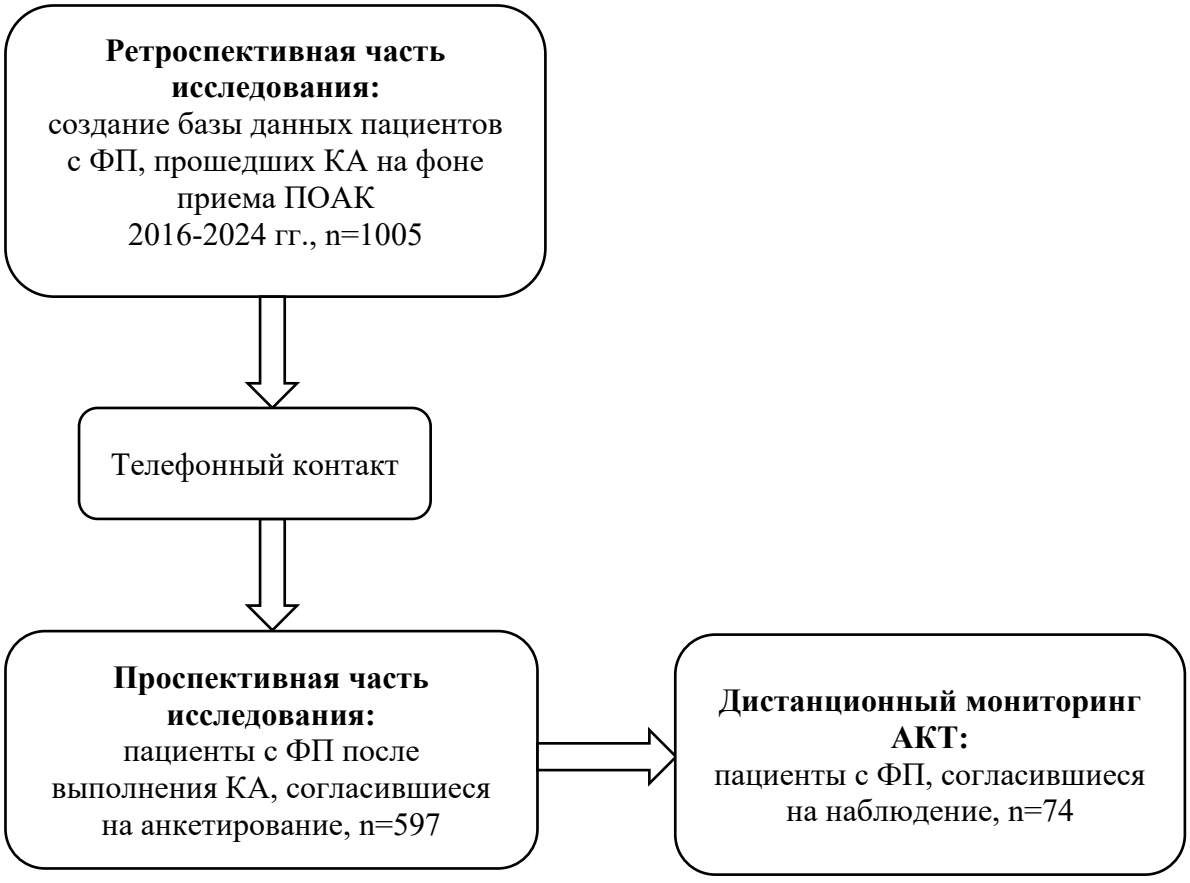


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

- Больные старше 18 лет с ФП.
- Прием ПОАК в соответствии с рекомендациями для больных ФП, планируемых на процедуру аблации.

Критерии исключения:

- Структурная клапанная патология (умеренно выраженный или тяжелый митральный стеноз).
- Кардиохирургические операции (открытые) на клапанах сердца.
- Венозная патология (тромбофлебиты).
- Генетические нарушения свертывающей системы.
- Злокачественные новообразования.
- Терминальная ХБП.

Конечными точками исследования являлись:

- Комбинированная конечная точка: смерть от всех причин; кардиальная смерть; тромбоэмболические события, тромбоз УЛП, ишемические события.
- Геморрагические события: большие, клинически значимые несерьезные и малые кровотечения (согласно стандартизированной классификации ISTH – Международного общества по тромбозу и гемостазу).

Дополнительные критерии оценки включали:

- Осложнения, связанные с процедурой аблации (пульсирующая гематома, тромбоз вен, артериовенозная фистула, кровотечение из места пункции, постпункционная гематома, гемоперикард).

В ретроспективный этап исследования были включены данные 1005 пациентов с ФП, получавших терапию одним из трех ПОАК: апиксабаном (n=382), ривароксабаном (n=492), дабигатраном (n=131). В рамках исследования анализировались исходные клинико-демографические характеристики, коморбидная патология, показатели по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED (Таблицы 2 и 3), а также лабораторно-инструментальные данные из историй болезни, протоколов оперативных вмешательств и базы электронной медицинской документации ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России за период с 2016 по июль 2024 гг.

Таблица 2 – Стратификации риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc

Факторы риска	Баллы
C – хроническая сердечная недостаточность / дисфункция левого желудочка	1
H – артериальная гипертония	1
A – возраст ≥ 75 лет	2
D – сахарный диабет	1
S – ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака / системные эмболии в анамнезе	2
VASc – сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, бляшка в аорте)	1
Женский пол	1
Возраст 65–74 года	1

Примечание. Шкала CHA2DS2-VASc используется для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Максимальное количество баллов – 9 [32].

Таблица 3 – Стратификации риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED

Буква	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Артериальная гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждый критерий)	1 или 2
S	Перенесенный инсульт	1
B	Кровотечения в анамнезе	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Одновременный прием препаратов, повышающих риск кровотечения (например, антиагреганты, НПВС), или злоупотребление алкоголем (по 1 баллу за каждый критерий)	1 или 2

Примечание. Шкала HAS-BLED предназначена для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Максимальное количество баллов – 9.

H – гипертония, систолическое АД >160 мм рт. ст. A – нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥200 ммоль/л; хроническое заболевание печени или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.). S – инсульт в анамнезе. B – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д. L – лабильное МНО: нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона. E – возраст старше 65 лет. D – лекарства/алкоголь, сопутствующий прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или злоупотребление алкоголем [32].

Проспективный этап исследования охватывал подгруппу пациентов, перенесших КА, которые дали согласие на участие в телефонном анкетировании, общее число наблюдаемых составило 597 человек. Медиана времени наблюдения составила 23,0 месяца [IQR: 11,0–38,0]. Почти все пациенты (98,8%) получали какую-либо форму АКТ, при этом преобладал прием ПОАК (98,0%). Наиболее часто применялся ривароксабан – у 281 пациента (47,1%), за ним следовал апиксабан – у 253 пациентов (42,4%). Дабигатран применялся реже – у 51 пациента (8,5%). Варфарин на этапе включения в исследование получали лишь 5 человек (0,8%). Один пациент (0,2%) получал ацетилсалициловую кислоту (АСК) в качестве единственного антитромботического препарата в связи с развитием малого кровотечения, послужившего причиной отмены ПОАК, а 6 пациентов (1,0%) вовсе не получали АТТ. Также первые 90 дней после КА определялся как «слепой период», рецидивом ФП считался эпизод ФП, зарегистрированный на ЭКГ или выявленный при холтеровском мониторировании ЭКГ, продолжительностью не менее 30 секунд, возникший спустя 90 дней после проведения КА.

В дальнейшем 74 пациента приняли участие в дистанционном мониторинге АКТ в рамках пилотного проекта АКК. Анализировались развитие ТЭ и геморрагических осложнений, необходимость коррекции дозы ПОАК, уровень приверженности к терапии, а также обеспечение пациентов информационной и мотивационной поддержкой.

Мониторинг осуществлялся с использованием регулярных телефонных контактов с пациентами, в ходе которых проводилась оценка:

- наличия симптомов, потенциально ассоциированных с ТЭО, включая ИИ и ТИА;
- признаков геморрагических событий;
- адекватности, проводимой АКТ на амбулаторном этапе;
- соблюдения режима приема ПОАК;
- потребности в коррекции дозы ПОАК в связи с изменением возраста, массы тела, почечной функции;
- уровня приверженности к терапии ПОАК с использованием шкалы комплаентности Мориски-Грин (MMAS-8) (при первом телефоном контакте, далее на 3 и 6 месяце) (Рисунок 2) [108]. Для оценки степени приверженности к терапии ПОАК использовались следующие градации: пациенты, продемонстрировавшие уровень приверженности к терапии в 8 баллов, расценивались как высоко приверженные. Значения в диапазоне 6–7 баллов соответствовали среднему уровню приверженности, тогда как результат менее 6 баллов свидетельствовал о низкой приверженности к проводимому лечению (Рисунок 3).

N	Вопрос	Варианты ответов	
		Да=0	Нет=1
1.	Вы когда-нибудь забывали принять препарат?		
2.	За прошедшие 2 недели, был ли день, когда Вы забывали принимать препарат?		
3.	Вы когда-нибудь сокращали или прекращали приём препарата без уведомления врача по причине того, что чувствовали себя хуже, чем до приёма препарата?		
4.	Бывает ли, что Вы забываете принимать препараты, находясь в пути или вне дома?		
5.	Не забыли ли Вы принять препарат вчера?		
6.	Прекращали ли Вы приём препарата, когда чувствовали себя лучше?		
7.	Вы когда-нибудь чувствовали неудобство от того, что приходится придерживаться схемы лечения приёма препарата?		
8.	Как часто Вам бывает сложно вспомнить, что нужно принять лекарство? (Выберите один вариант)		
	Никогда	1	
	Практически никогда	0	
	Иногда	0	
	Часто	0	
	Постоянно	0	

Сумма баллов_____

Рисунок 2. Шкала Мориски-Грина (MMAS-8) [108]

Количество баллов	%	Заключение	Дальнейшие меры
8	100%	Высокая приверженность	
6 - 7	от 75 до 87,5%	Недостаточная приверженность. Группа риска по развитию неприверженности	Диагностика причин и факторов и работа по повышению приверженности
менее 6	менее 75%	Неприверженность	

Рисунок 3. Интерпретация результатов шкалы Мориски-Грина (MMAS-8) [108]

2.1. Клинико-демографические показатели пациентов

Основные клинико-демографические характеристики ретроспективной когорты приведены в таблице 4. Гендерное распределение характеризовалось преобладанием мужчин (55,2%; n=555) над женщинами (44,8%; n=450). Средний возраст пациентов составил 59,8 ± 10,6 лет.

Средняя продолжительность анамнеза ФП в исследуемой когорте составила 6,3 ± 6,2 лет, что отражает значительную длительность течения заболевания у большинства пациентов. По характеру аритмии преобладала пароксизмальная форма ФП, зарегистрированная у 734 пациентов (73,0%), персистирующая форма выявлена у 214 (21,3%), а длительно персистирующая – у 57 больных (5,7%). Семейная предрасположенность к ФП выявлена у 5,8% пациентов. Трепетание предсердий (ТП) в анамнезе было установлено у 195 пациентов, что составило 19,4% от общего количества включенных в исследование.

Среди сопутствующих заболеваний доминировали АГ (79,8%) и ХСН (44,2%). Сахарный диабет 1 типа был диагностирован у 0,2% пациентов, диабет 2 типа – у 11,2%. В анамнезе ИИ был зарегистрирован у 5,1% больных, ТИА – у 1,5%, СЭ – у 0,4%. Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 113

пациентов (11,2%), в то время как ИМ в анамнезе отмечался у 25 (2,5%). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) зарегистрирована у 12 пациентов (1,2%), бронхиальная астма (БА) – у 21 (2,1%). Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе было выявлено у 5 пациентов (0,5%), а гемоперикард – у 1 пациента (0,1%).

Анализ риска ТЭО показал, что среднее значение по шкале CHA2DS2-VASc составило 2,43 ± 1,41 балла. В то же время среднее значение шкалы HAS-BLED было равно 1,23 ± 0,82 балла.

Таблица 4 – Клинико-демографические характеристики пациентов ретроспективной части исследования

Показатель	Число пациентов (n=1005)
Пол, n (%)	М: 555 (55,2) / Ж: 450 (44,8)
Возраст при выписке, лет, M±SD	59,8 ± 10,6
Индекс массы тела, кг/м², M±SD	29,7 ± 4,6
Анамнез ФП, лет, M±SD	6,3 ± 6,2
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	734 (73,0)
Персистирующая форма ФП, n (%)	214 (21,3)
Длительно персистирующая форма ФП, n (%)	57 (5,7)
Избыточная масса тела, n (%)	383 (38,1)
Ожирение 1 степени, n (%)	320 (31,8)
Ожирение 2 степени, n (%)	113 (11,2)
Ожирение 3 степени, n (%)	20 (2,0)
COVID-19, n (%)	171 (17,0)
Вакцинация против SARS-CoV-2, n (%)	105 (10,4)
Курение, n (%)	143 (14,2)
Алкоголь, n (%)	13 (1,3)

Наркотики, n (%)	1 (0,1)
Обструктивное апноэ сна, n (%)	3 (0,3)
Семейная предрасположенность к ФП, n (%)	58 (5,8)
ТП в анамнезе, n (%)	195 (19,4)
ХСН, n (%)	444 (44,2)
АГ, n (%)	802 (79,8)
СД 1 типа, n (%)	2 (0,2)
СД 2 типа, n (%)	113 (11,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	51 (5,1)
ТИА в анамнезе, n (%)	15 (1,5)
СЭ в анамнезе, n (%)	4 (0,4)
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	1 (0,1)
ИБС, n (%)	113 (11,2)
ИМ в анамнезе, n (%)	25 (2,5)
ХОБЛ, n (%)	12 (1,2)
Бронхиальная астма, n (%)	21 (2,1)
ЖКК в анамнезе, n (%)	5 (0,5)
Гемоперикард в анамнезе, n (%)	1 (0,1)
CHA2DS2-VASc , M±SD	2,43 ± 1,41
HAS-BLED, M±SD	1,23 ± 0,82

Примечание. СО – стандартное отклонение; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий; COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2; ОАС – обструктивное апноэ сна; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; СЭ – системная эмболия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; CHA2DS2-VASc и HAS-BLED – клинические шкалы для оценки тромбоэмболического и геморрагического риска соответственно.

Сводные клинико-демографические характеристики пациентов в отдаленном периоде КА представлены в таблице 5. Пациенты, включенные в наблюдение (n=597), характеризовались преобладанием мужчин (59,5%), средний возраст составил 60,82 ± 10,72 года, а медианная длительность анамнеза ФП – 7 лет. Наиболее распространенной формой аритмии являлась пароксизмальная форма ФП, которая наблюдалась у 94% пациентов. Персистирующая, длительно персистирующая и постоянная формы ФП диагностировались реже – 1,8%, 1,2% и 3,0%, соответственно. Среднее значение по шкале CHA2DS2-VASc составила 2,48 ± 1,53 балла, тогда как среднее значение по шкале HAS-BLED достигало 1,29 ± 0,82 балла. Полученные показатели свидетельствуют о наличии у обследованных пациентов факторов риска ТЭО при относительно благоприятном геморрагическом профиле.

Таблица 5 – Клинико-демографические характеристики пациентов проспективной части исследования

Показатель	Число пациентов (n=597)
Пол, n (%)	М: 355 (59,5) / Ж: 242 (40,5)
Возраст, лет, M±SD	60,82 ± 10,72
Анамнез ФП, лет, Me	7,00
Индекс массы тела, кг/м², M±SD	29,54 ± 4,53
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	561 (94,0)
Персистирующая форма ФП, n (%)	11 (1,8)
Длительно персистирующая форма ФП, n (%)	7 (1,2)
Постоянная форма ФП, n (%)	18 (3,0)
Избыточная масса тела, n (%)	221 (37,0)
Ожирение 1 степени, n (%)	198 (33,2)
Ожирение 2 степени, n (%)	64 (10,7)
Ожирение 3 степени, n (%)	10 (1,7)
COVID-19, n (%)	165 (27,6)
Вакцинация против SARS-CoV-2, n (%)	52 (8,7)
CHA2DS2-VASc (баллы), M±SD	2,48 ± 1,53
HAS-BLED (баллы), M±SD	1,29 ± 0,82

2.2. Методы исследования

Перед проведением КА всем пациентам осуществлялось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, охватывающее догоспитальный и госпитальный этапы вплоть до предоперационной подготовки. Программа диагностики включала клинические, лабораторные и инструментальные методы, направленные на всестороннюю оценку соматического и функционального состояния, а также стратификацию факторов риска. При обследовании пациентов проводился детальный сбор жалоб и анамнестических данных, что обеспечивало персонализированный подход к дальнейшей диагностике и лечению.

Комплекс лабораторных исследований представлен в таблице 6:

- Общий клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ);
- Биохимический анализ крови с определением уровня электролитов, глюкозы, креатинина, мочевины, активности аланинаминотрасферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина общего и прямого, общего белка, альбумина, липидного профиля (общий холестерин, липопротеин низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеин высокой плотности (ХС ЛПВП)), триглицериды (ТГ), гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (Т4), трийодтиронин свободный (Т3)), С-реактивный белок (СРБ);
- Коагулограмма с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня фибриногена, МНО и протромбиновой активности по Квику.

Таблица 6 – Обобщенные лабораторные данные

Показатель	M±SD
Гемоглобин, г/л	141,0 ± 15,7
Гематокрит, %	43,3 ± 4,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,90 ± 0,51
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	6,87 ± 1,89
Нейтрофилы, %	55,3 ± 10,2
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	229,5 ± 55,8
СОЭ, мм/ч	12,2 ± 10,6
Глюкоза, ммоль/л	5,46 ± 1,11
АЛТ, Ед/л	24,5 ± 16,1
АСТ, Ед/л	23,0 ± 11,0
ЩФ, Ед/л	71,5 ± 20,4
Общий билирубин, мкмоль/л	18,7 ± 11,5
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,4 ± 3,0
Мочевина, ммоль/л	5,68 ± 1,75
Общий белок, г/л	70,7 ± 5,4
Альбумин, г/л	43,2 ± 3,1
Натрий, ммоль/л	140,4 ± 2,5
Калий, ммоль/л	4,38 ± 0,44
Креатинин, мкмоль/л	86,5 ± 19,8
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м²	77,9 ± 17,4
Клиренс креатинина, мл/мин	98,9 ± 30,3
Общий холестерин, ммоль/л	4,69 ± 1,15
Триглицериды, ммоль/л	1,36 ± 0,71
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,82 ± 1,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,42
ТТГ, мкМЕ/мл	1,85 ± 1,22
Т3, нмоль/л	4,00 ± 1,38
Т4, нмоль/л	12,6 ± 4,1
СРБ, мг/л	3,4 ± 4,9
Протромбиновая активность (по Квику), %	74,2 ± 17,1
АЧТВ, сек	36,1 ± 6,9
Фибриноген, г/л	4,33 ± 0,93
МНО	1,0 ± 0,1

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТТГ – тиреотропный гормон; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тироксин; СРБ – С-реактивный белок; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
МНО – международное нормализованное отношение.

Инструментальные исследования включали (результаты обобщены в таблице 7):

- 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ);
- Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ);
- Трансторакальную эхокардиографию (ЭХОКГ): оценивались параметры сердца, включая конечные диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО), ФВ ЛЖ, рассчитанная по методике Симпсона в апикальной четырехкамерной позиции, размеры ЛП, объем ЛП, а также индексированный объем ЛП (мл/м2), кроме того, проводился анализ состояния клапанного аппарата и выявление участков с нарушенной локальной сократимостью;
- Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХОКГ) с целью исключения наличия внутрипредсердных тромбов, а также для измерения скорости изгнания крови из УЛП;
- Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастированием для оценки анатомии устьев ЛВ и структуры УЛП;
- Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) для уточнения источников и механизмов ФП и выбора оптимальной стратегии интервенционного лечения.

Таблица 7 –Результаты инструментальных исследований

Показатель	M±SD
ЧСС/ЧЖС, в мин	74,3 ± 20,6
PQ, мс	164,4 ± 28,6
QRS, мс	89,8 ± 16,4
QT, мс	401,0 ± 39,7
ЛП переднезадний размер, мм	44,8 ± 5,9
ЛП верхненижний размер, мм	54,7 ± 7,1
ЛП, мл	105,9 ± 37,3
Индексированный объем ЛП по ЭХОКГ, мл/м2	51,3 ± 17,2
КДО, мл	115,6 ± 27,4
КСО, мл	47,5 ± 18,2
ФВ, %	59,5 ± 7,6
РДПЖ, мм рт.ст.	31,4 ± 6,9
МЖП, мм	11,8 ± 1,9
ФК МК, мм	33,5 ± 3,2
МК регургитация, степень	1,4 ± 0,7
ФК ТК, мм	33,7 ± 3,3
ТК регургитация, степень	1,3 ± 1,6
ФК АК, мм	22,4 ± 2,4
АК регургитация, степень	0,2 ± 0,5
АК пиковый градиент, мм рт.ст	6,8 ± 4,6
Объем ЛП, мл	122,3 ± 35,6
ИОЛП по МСКТ ЛВ и ЛП, мл/м2	62,4 ± 17,1
ЛП медиолатеральный размер по МСКТ, мм	64,5 ± 9,6
ЛП переднезадний размер по МСКТ, мм	43,2 ± 8,3
ЛП краниокаудальный размер по МСКТ, мм	63,9 ± 7,0
Скорость в УЛП, см/с	42,7 ± 22,7

Примечание. ЧСС/ЧЖС – частота сердечных сокращений / частота желудочковых сокращений; PQ, QRS, QT – интервалы электрокардиограммы; ЛП – левое предсердие; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; РДПЖ – систолического давления в правом желудочке; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФК – фиброзное кольцо; МК, ТК, АК – митральный, трикуспидальный и аортальный клапаны соответственно; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

В рамках дистанционного мониторинга АКТ проводилась оценка: клинико-анамнестических данных, баллов по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED, показателей общего и биохимического анализа крови.

2.3. Методика проведения катетерной аблации

Катетерная аблация аритмогенных очагов ФП выполнялась в условиях рентгеноперационной под внутривенной седацией или общей анестезией. Венозный доступ осуществлялся преимущественно через правую бедренную вену; в отдельных случаях использовался подключичный доступ.

У части пациентов проводилась остиальная изоляция устьев ЛВ с применением точечных радиочастотных воздействий под рентгеноскопическим контролем. Данная методика применялась преимущественно при типичной анатомии ЛП и ЛВ, а также при первичных вмешательствах у больных с пароксизмальной формой ФП. Пункция межпредсердной перегородки (МПП) выполнялась под флюороскопическим контролем или с использованием внутрисердечного ультразвукового исследования с последующим введением интродьюсеров в полость ЛП. Через интродьюсеры проводились циркуляционный диагностический катетер Lasso 25/15 (Biosense Webster, США) и управляемый ирригационный аблационный катетер. Аблация выполнялась по точечной стратегии с последовательной циркулярной изоляцией каждого устья ЛВ. Радиочастотная энергия подавалась в режиме 30 Вт при температурном лимите 43 °C. Эффективность изоляции подтверждалась верификацией блока входа/выхода и анализом функциональных ответов в соответствии со стандартным протоколом.

У другой части пациентов КА выполнялась с использованием трехмерных систем навигационного картирования CARTO 3 или EnSite NavX с применением поверхностной системы регистрации. Применение навигационных систем соответствовало клиническим и анатомическим показаниям – преимущественно при персистирующей форме ФП, сложной анатомии ЛП и ЛВ или повторных

вмешательствах. В таких случаях осуществлялась широкая антральная изоляция устьев ЛВ в соответствии с протоколом «close». Радиочастотная аблация выполнялась катетерами с функцией контроля силы контакта («contact force»).

При выполнении криобаллонной аблации (КБА) использовались криобаллоны второго поколения Arctic Front Advance (Medtronic, США). После пункции МПП в полость ЛП через интродьюсер FlexCath Advance вводился криобаллон диаметром 28 мм. После подтверждения полной окклюзии устья ЛВ (по данным контрастирования и отсутствия ретроградного потока) выполнялись одна или две криоаппликации продолжительностью 180–240 с. Изоляция подтверждалась с использованием диагностического катетера Achieve. При аблации правых ЛВ проводился постоянный мониторинг функции диафрагмального нерва посредством стимуляции из верхней полой вены.

2.4. Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версии 29.0 (IBM Corporation, США). Номинальные данные представлены в виде абсолютных значений и соответствующих процентных долей. Количественные показатели описывались с указанием среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) либо медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) в зависимости от характера распределения.

Сравнение средних значений между тремя группами (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при выполнении условий нормальности и гомогенности дисперсий. В случае выявления статистически значимых различий применялась поправка Бонферрони для коррекции множественных сравнений. Для более детального изучения различий был выполнен post-hoc анализ с соответствующей коррекцией.

Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с применением критерия Колмогорова–Смирнова и оценкой асимметрии и эксцесса. Сравнение средних значений при нормальном распределении осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента, при неоднородности дисперсий – критерия Уэлча. При ненормальном распределении применяли критерий Манна–Уитни. В ряде случаев проверка нормальности не проводилась ввиду существенно большого объема выборок (n=241 и n=356), что позволяет считать t-критерий устойчивым к умеренным отклонениям от нормальности.

Для анализа различий в качественных переменных применялись критерий χ^2 Пирсона либо точный критерий Фишера в случаях, когда ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы сопряженности была менее 5.

Для минимизации систематических искажений и повышения сопоставимости групп применялся метод уравнивания по propensity score matching (PSM) с учетом основных клинико-демографических характеристик. Анализ времени до рецидива ФП проводился с использованием метода Каплана–Мейера, а различия между кривыми выживаемости оценивались с помощью лог-рангового теста (Log-rank test).

Для выявления факторов, ассоциированных с рецидивом ФП, был выполнен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ по модели Кокса. Многофакторное моделирование осуществлялось методом пошагового исключения переменных на основе логарифма правдоподобия (Backward: LR). На начальном этапе в модель включались все переменные, достигшие уровня статистической значимости $p<0,10$ в однофакторном анализе, а также клинически значимые предикторы независимо от их статистической значимости. Результаты регрессионного анализа представлены в виде ОР с 95% ДИ.

Уровень статистической значимости устанавливался на уровне $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные научные результаты, изложенные в данной главе, частично отражены в публикациях, посвященных изучению клинической эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП, сравнительной оценке клинических исходов и анализу отдаленных результатов КБА и РЧА [9, 10, 11].

3.1. Результаты оценки периоперационного периода катетерной аблации фибрилляции предсердий на фоне приема различных прямых оральных антикоагулянтов

3.1.1. Характеристика исследуемой когорты

Общая выборка исследования составила 1005 пациентов с ФП, которым в условиях ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России проводилась КА на фоне приема одного из трех ПОАК: апиксабана (n=382), ривароксабана (n=492) или дабигатрана (n=131). Средний возраст исследуемых составил 60,4 ± 10,5 лет в группе апиксабана, 59,0 ± 10,8 лет – ривароксабана и 59,8 ± 10,6 лет – дабигатрана (p=0,082) (Рисунок 4).

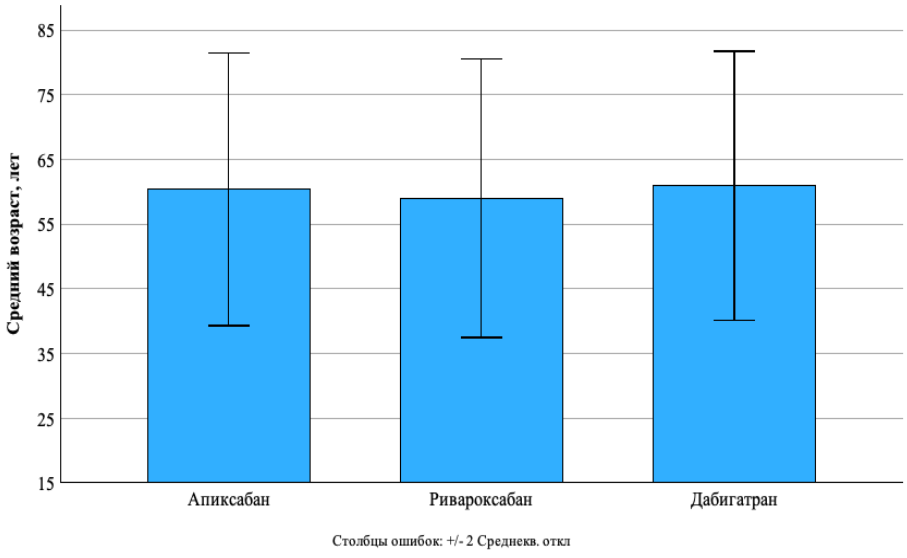


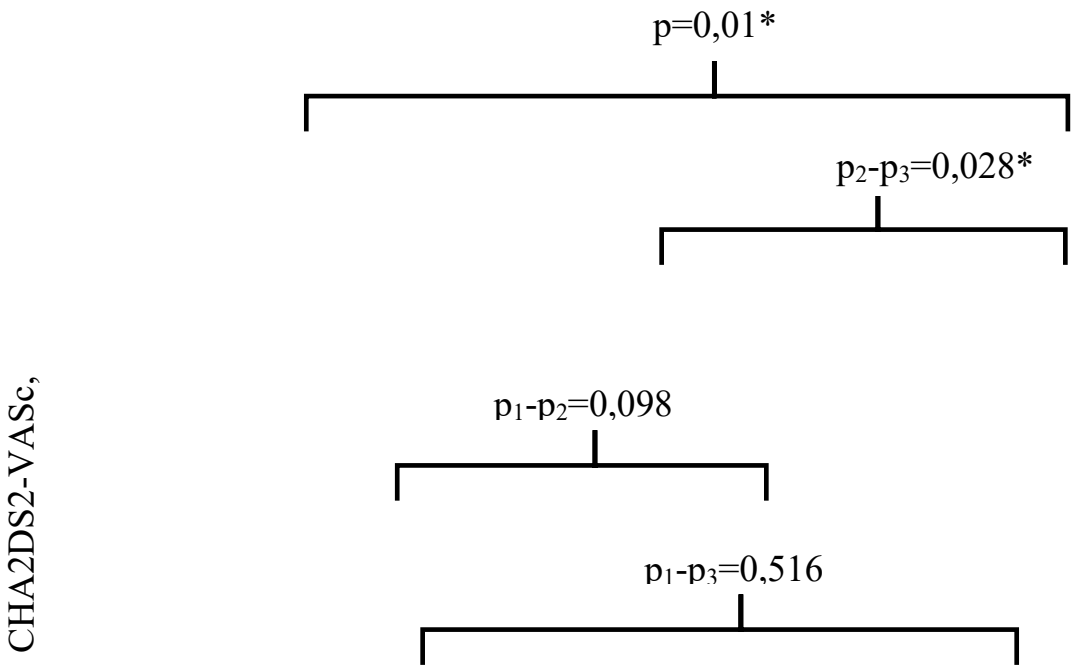
Рисунок 4. Средний возраст пациентов в группах, получавших различные ПОАК

Для комплексной оценки исходного риска ТЭО и геморрагических осложнений использовали оценочные шкалы риска CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. Средние значения представлены в таблице (Таблица 8). Средний балл ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc был наибольшим в группе дабигатрана и составил 2,7 ± 1,4. В группе апиксабана среднее значение данного показателя составило 2,5 ± 1,4, тогда как в группе ривароксабана – 2,3 ± 1,4, при этом общие межгрупповые различия достигли статистической значимости (p=0,01). Согласно результатам апостериорного анализа, статистически значимое различие отмечено между группами дабигатрана и ривароксабана (p_2–p_3=0,028), что свидетельствует о более высоком ТЭ риске у пациентов, получавших дабигатран. В то же время различия между апиксабаном и ривароксабаном (p_1–p_2=0,098), а также между апиксабаном и дабигатраном (p_1–p_3=0,516) не достигли уровня статистической значимости (Рисунок 5). Межгрупповое сравнение по шкале HAS-BLED продемонстрировало статистически значимые различия (p=0,011). При этом наиболее высокий средний балл был зарегистрирован в группе дабигатрана (1,4 ± 0,9), статистически значимо превышая показатель в группе ривароксабана (1,2 ± 0,8; p_2–p_3=0,013). В группе апиксабана средний балл составил 1,3 ± 0,8. Между группами апиксабана и ривароксабана (p_1-p_2=0,192), а также апиксабана и дабигатрана (p_1-p_3=0,206) статистически значимых различий по среднему баллу шкалы HAS-BLED не выявлено (Рисунок 6).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика оценочных шкал риска у пациентов, получавших различные ПОАК

Показатель	Апиксабан n=382 (1)	Ривароксабан n=492 (2)	Дабигатран n=131 (3)	p
CHA2DS2-VASc (баллы), M±SD	2,5 ± 1,4	2,3 ± 1,4	2,7 ± 1,4	0,01* p_1-p_3=0,516 p_1-p_2=0,098 p_2-p_3=0,028*
HAS-BLED (баллы), M±SD	1,3 ± 0,8	1,2 ± 0,8	1,4 ± 0,9	0,011* p_1-p_2=0,192 p_1-p_3=0,206 p_2-p_3=0,013*

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05)



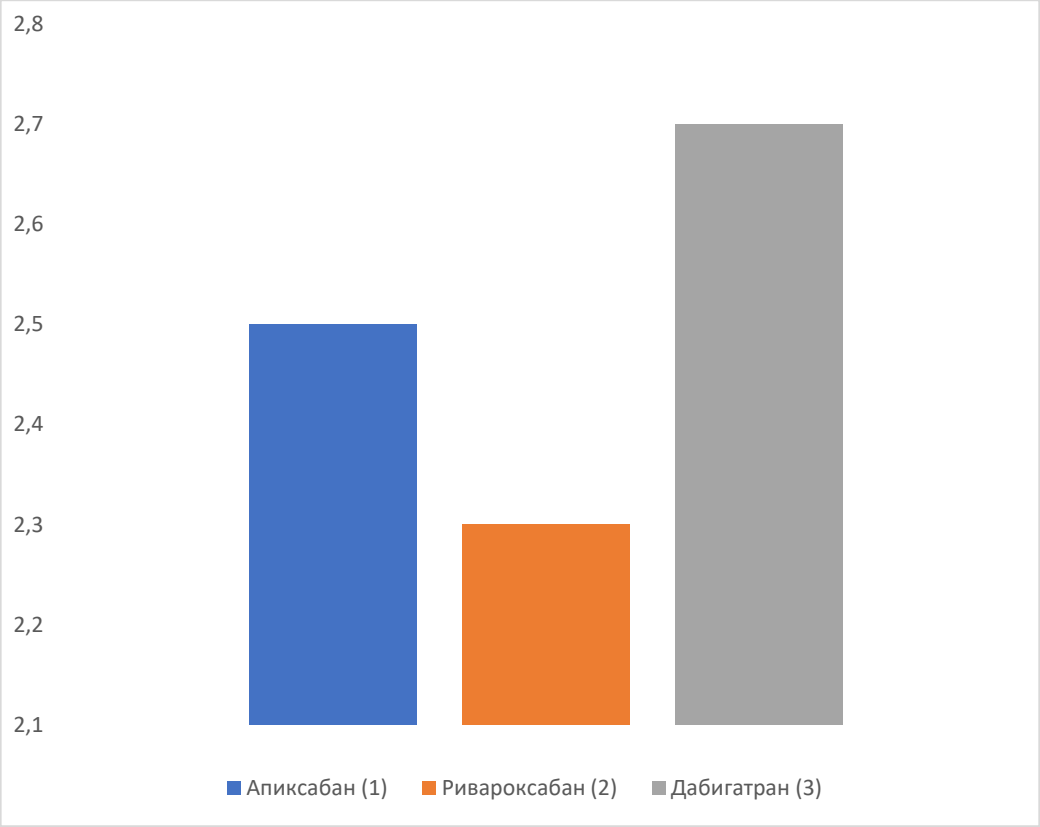
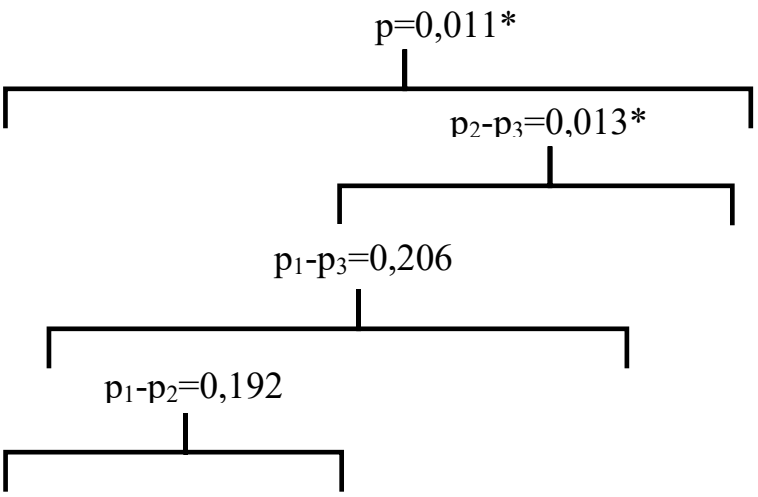


Рисунок 5 – Средние значения баллов по шкале CHA2DS2-VASc в зависимости от применяемого ПОАК с указанием p-значений при парных межгрупповых сравнениях

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).



HAS-BLED, баллы

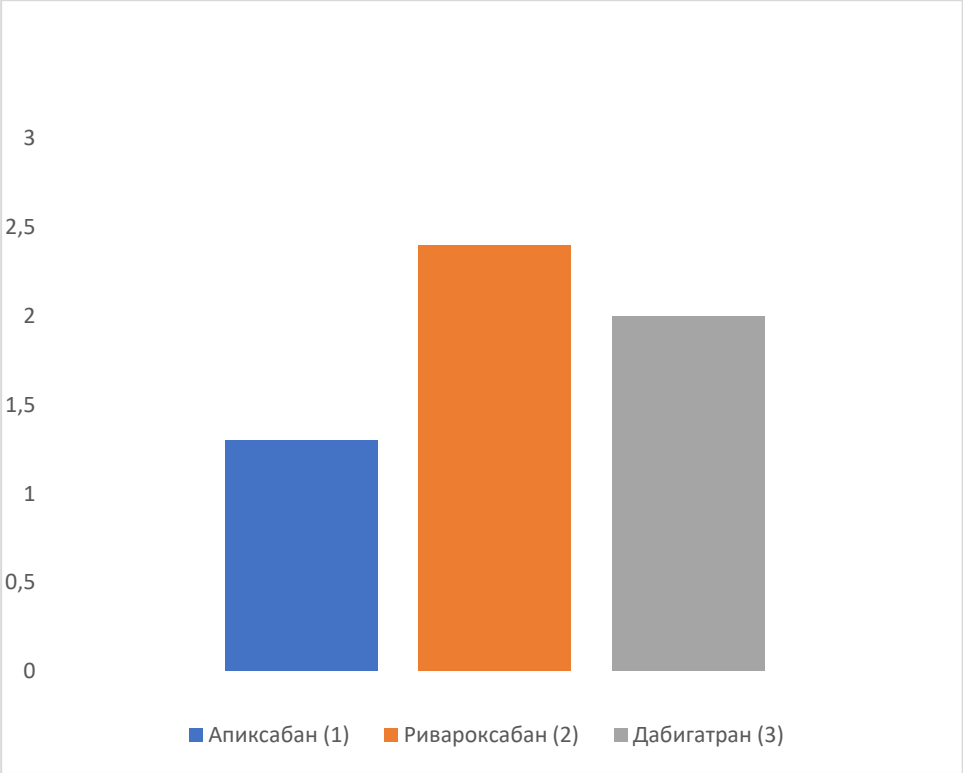


Рисунок 6 – Средние значения баллов по шкале HAS-BLED в зависимости от применяемого ПОАК с указанием p-значений при парных межгрупповых сравнениях

Примечание. *Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Далее был проведен сравнительный анализ демографических и клинико-анамнестических характеристик групп. В общей когорте обследованных пациентов доля мужчин составила 55,2%. Следует отметить, что в группе апиксабана доля женщин была наибольшей и достигала 51,3%, тогда как в группе ривароксабана – 39,6%. Проведенный post hoc-анализ выявил статистически значимые различия между этими группами ($p_1–p_2=0,002$). Анализ формы ФП выявил, что преобладающим типом аритмии была пароксизмальная форма. При оценке клинико-анамнестических характеристик пациентов исследуемой когорты установлено, что длительно персистирующая форма ФП наблюдалась преимущественно у больных, получавших дабигатран (8,4%), тогда как в группах апиксабана и ривароксабана ее частота составляла 6,3% и 4,5% соответственно **(**$p=0,182$**)**. При изучении вариантов ФП (брадисистолический, нормо- и тахисистолический) отмечено их сопоставимое распределение во всех

исследуемых группах; статистически значимых различий не выявлено (p=0,695). Тем не менее, во всех подгруппах доминировал тахисистолический вариант ФП. Оценка выраженности клинических проявлений ФП, проведенная в соответствии с классификацией Европейской ассоциации кардиологов (EHRA), показала преобладание класса 2b, характеризующего умеренные симптомы. Симптоматика тяжелой степени (EHRA 3), сопровождающаяся значительным ограничением повседневной активности, чаще регистрировалась у пациентов, получавших ривароксабан (11,8%), по сравнению с группами апиксабана (8,6%) и дабигатрана (6,9%); различия не достигли статистической значимости (p=0,253). В отношении анамнестических данных установлено, что КА по поводу ФП в анамнезе чаще встречалась у пациентов, принимавших дабигатран (25,2%) и ривароксабан (22,2%), по сравнению с группой апиксабана (17,0%), однако различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,067). Преобладание 1 стадии ХСН отмечалось у большинства пациентов без статистически значимых межгрупповых различий (p=0,302). Основная часть больных относилась ко 2 ФК по классификации NYHA (71,4%, 65,6% и 65,7% соответственно). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялась АГ (81,2%, 78,0% и 82,4%); различия статистически незначимы (p=0,377). Ожирение наблюдалось с одинаковой частотой во всех группах: 44,8% пациентов в группе апиксабана, 43,5% – ривароксабана и 45,0% – дабигатрана (p=0,911), что свидетельствует о высокой распространенности данного фактора риска среди пациентов с ФП. Средний ИМТ составил 29,7 ± 4,6 кг/м², что соответствует категории избыточной массы тела; межгрупповых различий не было установлено (p=0,972). Фактор курения отмечался у 12,6% пациентов, получавших апиксабан, 16,3% – ривароксабан и 18,6% – дабигатран (p=0,185); различия не достигли статистической значимости. Злоупотребление алкоголем имело крайне низкую распространенность: от 0,8% до 1,4% (p=0,99). Частота ОАС в исследуемой когорте также оставалась низкой.

Особого внимания заслуживает частота тромбоза УЛП в анамнезе: данный показатель оказался наибольшим у пациентов, получавших дабигатран (2,3%), в группе апиксабана составлял 0,8%, тогда как среди пациентов, принимавших ривароксабан, случаи тромбоза УЛП не зарегистрированы. Межгрупповые различия по данному параметру достигли статистической значимости (p=0,006). Однако попарные сравнения не проводились, поскольку в группе ривароксабана показатель равен нулю. Среди цереброваскулярных и других сосудистых событий наибольшая частота ИИ в анамнезе зафиксирована в группе дабигатрана – 10,7%, апиксабана (5,0%) и ривароксабана (3,7%), при апостериорном анализе статистически значимая разница выявлена между группами приема апиксабана и дабигатрана, а также между рибароксабана и дабигатрана (p_1-p_3=0,032, p_2-p_3=0,004 соответственно). Частота СЭ в анамнезе также была статистически значимо выше в группе дабигатрана – 2,3%, тогда как в группах апиксабана и ривароксабана она составляла 0,3% и 0% соответственно, при апостериорном анализе статистически значимые различия при попарном сравнении обнаружено между группами апиксабана и дабигатрана (p_1-p_3=0,023). Следует подчеркнуть, что в связи с особенностями дизайна исследования нами не проводился анализ взаимосвязи между приемом конкретного антикоагулянта на момент диагностики тромбоза УЛП, развития СЭ или инсульта. Более высокая доля пациентов, получавших дабигатран, среди больных с ТЭС в анамнезе, по-видимому, обусловлена особенностями их исходного клинического профиля. В частности, пациенты, получавшие дабигатран, характеризовались более высоким средним значением шкалы CHA2DS2-VASc по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан (2,7±1,4 против 2,3±1,4 соответственно; p=0,028), что указывает на более высокий исходный риск ТЭО. Следует также учитывать, что у части пациентов после перенесенных ТЭС могла быть выполнена коррекция АКТ с последующим назначением дабигатрана. Однако отсутствие информации о предшествующей АКТ не позволяет оценить

возможное влияние данного фактора на интерпретацию полученных результатов.

Post-hoc анализ показал, что наибольшая доля пациентов с атеросклеротическим поражение периферических артерий (ПА) встречалась у пациентов, получавших дабигатран (2,3%),), что статистически значимо превышало показатели групп апиксабана (0,3%) и ривароксабана (0,4%) (p_1-p_3=0,048 и p_2-p_3=0,048 соответственно).

Трепетание предсердий в анамнезе отмечалось у 17,3% пациентов, получавших апиксабан, у 20,5% – ривароксабан и у 21,4% – дабигатран (p=0,409). Следует отметить, что ранее РЧА по поводу ТП выполнялась примерно у трети пациентов указанных групп, при этом статистически значимых различий между ними не выявлено (p=0,391). Частота ИБС, ИМ и других форм атеротромбоза была сопоставимой во всех группах (p>0,05). Хроническая обструктивная болезнь легких и БА выявлялись лишь в отдельных случаях, несколько чаще среди пациентов, получавших ривароксабан. Случаи ЖКК в анамнезе регистрировались крайне редко: у 0,8% пациентов группы апиксабана, у 0,4% – ривароксабана, и отсутствовали у пациентов, принимавших дабигатран (p=0,694). Общая частота любых кровотечений в анамнезе колебалась от 0% до 1,0%, без статистически значимых различий между исследуемыми группами (p=0,267). Сравнительная характеристика клинико-анамнестических показателей в зависимости от применяемого ПОАК представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительный анализ демографических, клинико-анамнестических характеристик пациентов, получавших различные ПОАК в периоперационном периоде катетерной аблации ФП

Параметры	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	p
Пол, женский	196 (51,3)	195 (39,6)	59 (45,0)	0,003* p_1-p_2=0,002*
Возраст, лет, M±SD	60,4±10,5	59,0±10,8	59,8±10,6	0,082
ИМТ, кг/м², M±SD	29,7 ± 4,6	29,7 ± 4,8	29,7 ± 4,3	0,972
COVID-19	69 (18,1)	84 (17,1)	18 (13,7)	0,524
Вакцинация против SARS-CoV-2	43 (11,3)	47 (9,6)	15 (11,5)	0,661
Ожирение	171 (44,8)	214 (43,5)	59 (45,0)	0,911
Курение	48 (12,6)	80 (16,3)	15 (18,6)	0,185
Алкоголь	5 (1,3)	7 (1,4)	1 (0,8)	0,99
Наркотики	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,510
Обструктивное апноэ сна	1 (0,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0,99
Пароксизмальная форма ФП	277 (72,5)	371 (75,4)	86 (65,6)	0,182
Персистирующая форма ФП	81 (21,2)	99 (20,1)	34 (26,0)	
Длительно персистирующая форма ФП	24 (6,3)	22 (4,5)	11 (8,4)	
Брадисистолический вариант ФП	4 (1,0)	3 (0,6)	0 (0,0)	0,695
Нормосистолический вариант ФП	71 (18,6)	89 (18,1)	29 (22,1)	

Тахисистолический вариант ФП	307 (80,4)	400 (81,3)	102 (77,9)	
Предстадия СН	27/175 (15,4)	48/218 (22,0)	17/70 (24,3)	0,302
ХСН стадия 1	147/175 (84,0)	169/218 (77,5)	53/70 (75,7)	
ХСН стадия 2	1/175 (0,6)	1/218 (0,5)	0/70 (0,0)	
1 ФК по NYHA	27/175 (15,4)	51/218 (23,4)	16/70 (22,9)	0,399
2 ФК по NYHA	125/175 (71,4)	143/218 (65,6)	46/70 (65,7)	
3 ФК по NYHA	22/175 (12,6)	24/218 (11,0)	8/70 (11,4)	
4 ФК по NYHA	1/175 (0,6)	0/218 (0,0)	0/70 (0,0)	
ТП в анамнезе	66 (17,3)	101 (20,5)	28 (21,4)	0,409
РЧА ТП в анамнезе	35 (9,2)	59 (12,0)	13 (9,9)	0,391
Тромбоз УЛП в анамнезе	3 (0,8)	0 (0,0)#	3 (2,3)	0,006*
АГ	310 (81,2)	384 (78,0)	108 (82,4)	0,377
СД	41 (10,7)	62 (12,6)	14 (10,7)	0,662
ОНМК в анамнезе	19 (5,0)	18 (3,7)	14 (10,7)	0,009* p_1-p_3=0,032* p_2-p_3=0,004*
ТИА в анамнезе	9 (2,4)	4 (0,8)	2 (1,5)	0,172
СЭ в анамнезе	1 (0,3)	0 (0,0)#	3 (2,3)	0,004* p_1-p_3=0,023*
ТЭЛА в анамнезе	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,99
Тромбоз артерий н/к	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,8)	0,514
Тромбоз артерий в/к	0 (0,0)	2 (0,4)	2 (1,5)	0,068
ИМ в анамнезе	5 (1,3)	15 (3,0)	5 (3,8)	0,128

Каротидная реваскуляризация в анамнезе	3 (0,8)	5 (1,0)	3 (2,3)	0,363
Атеросклеротическое поражение ПА в анамнезе	1 (0,3)	2 (0,4)	3 (2,3)	0,047* p_1-p_3=0,048* p_2-p_3=0,048*
ИБС	39 (10,2)	58 (11,8)	16 (12,2)	0,724
ЧКВ в анамнезе	32 (8,4)	38 (7,7)	11 (8,4)	0,934
КШ в анамнезе	3 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,8)	0,613
ЭКС в анамнезе	6 (1,6)	5 (1,0)	2 (1,5)	0,674
Бронхиальная астма	7 (1,8)	14 (2,8)	0 (0,0)	0,102
ХОБЛ	3 (0,8)	6 (1,2)	3 (2,3)	0,331
ЖКК в анамнезе	3 (0,8)	2 (0,4)	0 (0,0)	0,694
Кровотечение в анамнезе	4 (1,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,267
Аблация ФП в анамнезе	65 (17,0)	109 (22,2)	33 (25,2)	0,067
EHRA 1	4 (1,0)	9 (1,8)	1 (0,8)	0,253
EHRA 2a	121 (31,7)	129 (26,2)	34 (26,0)	
EHRA 2b	223 (58,4)	296 (60,2)	87 (66,4)	
EHRA 3	33 (8,6)	58 (11,8)	9 (6,9)	
EHRA 4	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Примечание. *Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

#Данная категория не использовалась в попарных сравнениях, так как ее пропорция равна нулю

3.1.2. Анализ оценочных шкал риска у пациентов с ФП, получавших различные ПОАК

В рамках проведенного нами исследования выполнено сравнение распределения пациентов по баллам шкалы CHA2DS2-VASc в зависимости от применяемого ПОАК. Полученные результаты приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение пациентов по баллам CHA2DS2-VASc в зависимости от применяемого ПОАК

Баллы CHA2DS2-VASc	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%)	Ривароксабан n=492 (%)	Дабигатран n=131 (%)	
0	26 (6,8)	45 (9,1)	9 (6,9)	0,110
1	61 (16,0)	114 (23,2)	15 (11,5)	
2	111 (29,1)	124 (25,2)	36 (27,5)	
3	100 (26,2)	112 (22,8)	37 (28,2)	
4	54 (14,1)	64 (13,0)	21 (16,0)	
5	24 (6,3)	23 (4,7)	10 (7,6)	
6	3 (0,8)	8 (1,6)	3 (2,3)	
7	3 (0,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	
8	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Наибольшая доля пациентов во всех трех группах приема ПОАК имели баллы от 2 до 3 баллов. Так, в группе апиксабана 29,1% пациентов имели 2 балла, а 26,2% – 3 балла. Сходная картина наблюдалась в группе ривароксабана (25,2% и 22,8% соответственно). В группе дабигатрана преобладали пациенты с 3 (28,2%) и 2 баллами (27,5%), что отражает несколько более высокий уровень риска. Пациенты с низким тромбоэмболическим риском (0–1 балл) встречались чаще в группе ривароксабана (в сумме 32,3%), тогда как в группе апиксабана и дабигатрана эта категория составляла в сумме 22,8% и 18,4%, соответственно. Высокие значения CHA2DS2-VASc ≥5 баллов фиксировались относительно редко, но чаще встречались в группе дабигатрана, что подчеркивает наличие более тяжелого исходного состояния у части пациентов в этой когорте.

Полученные результаты могут отражать особенности клинической практики назначения различных ПОАК в зависимости от исходного тромбоэмболического риска пациентов. Несмотря на описанные различия, в целом они не достигли статистической значимости (p=0,110).

Сравнительный анализ распределения пациентов по шкале HAS-BLED (Таблица 11) продемонстрировал статистически значимые различия между группами в зависимости от применяемого ПОАК (p=0,017). При этом во всех группах преобладали пациенты с 1–2 баллами, отражающими низкий и умеренный риск кровотечений. так, 44,5% пациентов в группе апиксабана, 49,0% – ривароксабана и 38,2% – дабигатрана имели 1 балл, а 33,2%, 26,2% и 34,4% соответственно – 2 балла. Частота 0 баллов была сопоставимой между группами: 17,3% в группе апиксабана, 19,7% – ривароксабана и 16,0% – дабигатрана. Post-hoc анализ показал, что наибольшая доля пациентов с высоким риском кровотечения (3 балла) наблюдалась в группе дабигатрана (11,5%), что статистически значимо превышало показатели групп апиксабана (4,7%) и ривароксабана (5,1%) (p_{1}-p_{3}=0,012 и p_{2}-p_{3}=0,012 соответственно). В группе апиксабана только у одного пациента (0,3%) значение HAS-BLED составило 4 балла; в связи с единичным наблюдением данная категория не была включена в статистический анализ.

Таблица 11 – Распределение пациентов по баллам шкалы HAS-BLED в группах ПОАК

Баллы HAS-BLED	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
0	66 (17,3)	97 (19,7)	21 (16,0)	0,017* p_{1}-p_{3}=0,012* (HAS-BLED 3 балла) p_{2}-p_{3}=0,012* (HAS-BLED 3 балла)
1	170 (44,5)	241 (49,0)	50 (38,2)	
2	127 (33,2)	129 (26,2)	45 (34,4)	
3	18 (4,7)	25 (5,1)	15 (11,5)	
4	1 (0,3)	0 (0,0)#	0 (0,0)	

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

эта категория не использовалась в сравнениях, так как сумма весов равно нулю

3.1.3. Сравнительная оценка лабораторных показателей у пациентов с ФП на фоне применения различных ПОАК

В ходе сравнительного анализа показателей общего клинического анализа крови у пациентов с ФП, получавших различные ПОАК, статистически значимых межгрупповых различий по основным гематологическим параметрам между больными, принимавшими апиксабан, ривароксабан и дабигатран, не было установлено (Таблица 12). Средний уровень гемоглобина составил 140,4 ± 15,5 г/л в группе апиксабана, 141,4 ± 16,0 г/л – в группе ривароксабана и 140,9 ± 15,3 г/л – в группе дабигатрана (p=0,785). Показатели гематокрита были сопоставимы: 43,1 ± 4,5%, 43,4 ± 4,6% и 43,2 ± 4,4% соответственно (p=0,765). По уровню эритроцитов также не было выявлено значимых различий (p=0,450), оставаясь в пределах референсных значений во всех группах. Количество лейкоцитов в среднем составляло 6,76 ± 1,85 ×10⁹/л у пациентов, получавших апиксабан, 6,94 ± 1,93 ×10⁹/л – ривароксабан и 6,95 ± 1,84 ×10⁹/л – дабигатран (p=0,478). Относительное содержание нейтрофилов было также статистически сопоставимым между группами (p=0,417). Число тромбоцитов варьировало в пределах нормы: 228,0 ± 56,6 ×10⁹/л (апиксабан), 228,3 ± 54,8 ×10⁹/л (ривароксабан) и 238,1 ± 57,5 ×10⁹/л (дабигатран), различия между группами были статистически незначимы (p=0,293).

Таблица 12 – Характеристика показателей общего анализа крови у пациентов с ФП, получающих различные ПОАК

Показатель	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	p
Гемоглобин, г/л	140,4 ± 15,5	141,4 ± 16,0	140,9 ± 15,3	0,785
Гематокрит, %	43,1 ± 4,5	43,4 ± 4,6	43,2 ± 4,4	0,765
Эритроциты, ×10^12/л	4,93 ± 0,53	4,89 ± 0,49	4,86 ± 0,49	0,450
Лейкоциты, ×10^9/л	6,76 ± 1,85	6,94 ± 1,93	6,95 ± 1,84	0,478
Нейтрофилы, %	55,0 ± 11,6	55,8 ± 9,2	54,4 ± 10,1	0,417
Тромбоциты, ×10^9/л	228,0 ± 56,6	228,3 ± 54,8	238,1 ± 57,5	0,293
СОЭ, мм/ч	12,3 ± 9,7	12,4 ± 11,8	11,0 ± 6,8	0,820

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В рамках проведенного анализа оценивались биохимические показатели крови у пациентов, получавших различные ПОАК, в периоперационном периоде. Показатели почечной функции, включая уровень креатинина, СКФ по CKD-EPI и КК, не выявили статистически значимых различий между тремя сравниваемыми группами (p>0,05). Аналогично, показатели печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы и прямого билирубина также в целом оставались в пределах референсных значений, за исключением общего билирубина: его уровень был статистически выше у пациентов, получавших ривароксабан (20,3 ± 13,1 мкмоль/л) по сравнению с апиксабаном (17,5 ± 9,9 мкмоль/л; p=0,015) и дабигатраном (16,3 ± 8,4 мкмоль/л; p=0,003). Показатели углеводного обмена продемонстрировали значимо более высокую концентрацию глюкозы у пациентов, принимавших ривароксабан (5,6 ± 1,3 ммоль/л) по сравнению с группой апиксабана (5,3 ± 0,9 ммоль/л; p=0,010). Различия между остальными группами по этому показателю статистически не были значимыми. Белковый спектр (общий белок, альбумин) и уровень электролитов (натрий, калий) не показали значимых межгрупповых различий (p>0,05). Анализ липидного профиля (общий холестерин, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) не выявил различий между исследуемыми группами (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели биохимического анализа крови и функции почек у пациентов с ФП в зависимости от применяемого ПОАК

Показатель	Апиксабан n=382 (1)	Ривароксабан n=492 (2)	Дабигатран n=131 (3)	p
Креатинин, мкмоль/л	85,0 ± 18,2	88,0 ± 20,7	85,5 ± 21,1	0,187
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м²	77,6 ± 16,7	77,9 ± 17,8	78,6 ± 17,9	0,895
Клиренс креатинина, мл/мин	97,0 ± 28,6	100,5 ± 32,2	98,7 ± 27,8	0,405
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,9	5,6 ± 1,3	5,4 ± 0,9	0,014* p_1-p_2=0,010* p_1-p_3=0,399 p_2-p_3=0,506
АЛТ, Ед/л	22,6 ± 11,0	23,4 ± 11,6	22,7 ± 8,2	0,697
АСТ, Ед/л	23,9 ± 15,8	25,3 ± 17,8	23,4 ± 10,0	0,489

ЩФ, Ед/л	69,6 ± 18,6	72,8 ± 19,7	73,0 ± 27,5	0,242
Общий билирубин, мкмоль/л	17,5 ± 9,9	20,3 ± 13,1	16,3 ± 8,4	0,002* p_1-p_2=0,015* p_1-p_3=0,560 p_2-p_3=0,003*
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,6 ± 2,8	7,6 ± 3,1	6,1 ± 2,8	0,095
Мочевина, мкмоль/л	5,5 ± 1,6	5,8 ± 1,9	5,7 ± 1,7	0,157
Общий белок, г/л	70,6 ± 5,4	70,9 ± 5,3	70,2 ± 5,4	0,554
Альбумин, г/л	43,3 ± 3,1	43,3 ± 3,0	42,9 ± 2,9	0,677
Натрий, ммоль/л	140,3 ± 2,3	140,4 ± 2,5	140,5 ± 2,9	0,837
Калий, ммоль/л	4,39 ± 0,45	4,38 ± 0,45	4,36 ± 0,39	0,876
Общий холестерин, ммоль/л	4,66 ± 1,12	4,71 ± 1,18	4,67 ± 1,17	0,924
Триглицериды, ммоль/л	1,34 ± 0,64	1,38 ± 0,78	1,30 ± 0,61	0,660
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,82 ± 1,00	2,83 ± 1,04	2,75 ± 1,07	0,866
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28 ± 0,53	1,23 ± 0,33	1,29 ± 0,34	0,426

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В рамках исследования также были проанализированы показатели гемостаза у пациентов, находившихся на терапии различными ПОАК. Полученные данные представлены в таблице 14. Протромбиновая активность по Квику (%) статистически значимо различалась между группами (p=0,003). Наибольшее ее значение зафиксировано у пациентов, получавших дабигатран (79,2 ± 11,4%), тогда как в группе апиксабана этот показатель составил 75,1 ± 16,0%, а в группе ривароксабана – 72,5 ± 18,7%. Значимое различие по этому показателю наблюдалось между группами ривароксабана и дабигатрана (p=0,002), тогда как различия между остальными группами статистической значимой разницы не было. Также были выявлены статистически значимые различия по уровню АЧТВ между группами сравнения (p<0,001). У пациентов, получавших дабигатран, значение АЧТВ составило 41,4 ± 10,0 с, что было значительно выше, чем в группах апиксабана (34,7 ± 5,4 с) и ривароксабана (35,9

± 6,5 с). Межгрупповые различия между дабигатраном и остальными антикоагулянтами были статистически значимыми (p_1–p_3<0,001; p_2–p_3<0,001). По значению МНО между группами также выявлены статистически значимые различия (p<0,001), так максимальные значения МНО отмечены в группе ривароксабана (1,29 ± 0,28), минимальные – в группе дабигатрана (1,18 ± 0,12), различия между ривароксабаном и дабигатраном (p<0,001), а также между апиксабаном и ривароксабаном (p=0,003) были статистически значимыми. Различия в уровнях фибриногена и агрегационной активности тромбоцитов между группами не достигли статистической значимости: уровень фибриногена варьировал от 4,28 до 4,42 г/л (p=0,301), а степень агрегации тромбоцитов – от 58,8 до 60,1% (p=0,932).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей коагулограммы у пациентов с ФП, принимающих различные ПОАК

Показатель	Апиксабан n=382 (1)	Ривароксабан n=492 (2)	Дабигатран n=131 (3)	p
Протромбиновая активность (по Квику), %	75,1±16,0	72,5±18,7	79,2±11,4	0,003* p_1-p_2=0,296 p_1-p_3=0,086 p_2-p_3=0,002*
АЧТВ, сек	34,7±5,4	35,9±6,5	41,4±10,0	<0,001* p_1-p_2=0,098 p_1-p_3<0,001* p_2-p_3<0,001*
МНО	1,22 ± 0,18	1,29 ± 0,28	1,18 ± 0,12	<0,001* p_1-p_2=0,003* p_1-p_3=0,091 p_2-p_3<0,001*
Фибриноген, г/л	4,42 ± 0,89	4,28 ± 0,97	4,30 ± 0,86	0,301
Степень агрегации тромбоцитов, (%)	59,7 ± 18,5	60,1 ± 16,5	58,8 ± 19,0	0,932

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

3.1.4. Сравнительная оценка результатов инструментальных методов исследования у пациентов с ФП на фоне применения различных ПОАК

При сравнении эхокардиографических и ЭКГ-параметров у пациентов, получавших различные ПОАК, статистически значимые различия были выявлены в отношении КДО ЛЖ, (p=0,035), однако апостериорный анализ не выявил значимые различия между группами. Кроме того, обнаружены значимые различия по значению систолического давления в правом желудочке (РДПЖ) (p=0,034). Однако post-hoc анализ также не показал статистически значимых различий между группами. По остальным параметрам – ЧСС/ЧЖС, ЭКГ-интервалам, размерам и объемам ЛП, ФВ, степени клапанной регургитации и показателям по данным МСКТ – различия между группами отсутствовали (p>0,05) (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели инструментальных методов обследования у пациентов с ФП, принимающих различные ПОАК

Показатель	Апиксабан n=382 (1)	Ривароксабан n=492 (2)	Дабигатран n=131 (3)	p
ЧСС/ЧЖС, в мин	74,5 ± 20,2	73,6 ± 20,6	76,4 ± 21,8	0,363
PQ, мс	163,5 ± 23,5	166,6 ± 31,6	156,2 ± 31,2	0,114
QRS, мс	90,4 ± 16,7	89,7 ± 16,0	88,4 ± 17,5	0,619
QT, мс	401,1 ± 38,2	401,9 ± 40,6	396,6 ± 41,4	0,608
ЛП переднезадний размер, мм	44,8 ± 5,9	44,5 ± 5,7	45,5 ± 6,0	0,233
ЛП верхненижний размер, мм	54,9 ± 7,2	54,3 ± 7,0	55,5 ± 6,9	0,184
ЛП, мл	105,6 ± 33,9	103,2 ± 38,7	118,3 ± 40,9	0,177
ИОЛП по ЭХОКГ, мл/м2	52,2 ± 16,3	49,3 ± 17,7	56,9 ± 16,7	0,170
КДО ЛЖ, мл	112,8 ± 27,9	117,1 ± 27,1	118,2 ± 26,3	0,035*
КСО ЛЖ, мл	46,5 ± 17,0	47,7 ± 19,0	49,1 ± 18,6	0,348
ФВ ЛЖ, %	59,4 ± 7,3	59,8 ± 7,7	59,0 ± 8,3	0,499

РДПЖ, мм рт.ст.	32,1 ± 7,2	30,8 ± 6,6	31,5 ± 6,9	0,034*
МК регургитация, степень	1,39 ± 0,68	1,32 ± 0,66	1,39 ± 0,68	0,289
ТК регургитация, степень	1,32 ± 0,66	1,36 ± 2,16	1,20 ± 0,68	0,590
ЛП медиолатеральный размер по МСКТ, мм	63,8 ± 10,0	64,8 ± 9,3	65,4 ± 9,2	0,379
ЛП переднезадний размер по МСКТ, мм	43,2 ± 8,6	43,0 ± 8,1	44,0 ± 8,2	0,707
ЛП краниокаудальный размер по МСКТ, мм	63,8 ± 7,4	64,1 ± 6,8	63,9 ± 6,2	0,921

Примечание. ЧСС/ЧЖС – частота сердечных/желудочковых сокращений; PQ, QRS, QT – интервалы ЭКГ; ЛП – левое предсердие; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; РДПЖ – систолического давления в правом желудочке; МК, ТК – митральный и трикуспидальный клапаны; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

*Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

3.1.5. Комплексный сравнительный анализ медикаментозной терапии в периоперационном периоде катетерной аблации у пациентов с ФП в зависимости от применяемого ПОАК

Наиболее распространенными антиаритмическими препаратами (ААП) являлись бета-адреноблокаторы (ББ), амиодарон и соталол; статистически значимых различий между группами не выявлено. При этом лаппаконитина гидробромид применялся статистически значимо чаще в группах ривароксабана (20,3%) и дабигатрана (22,9%) по сравнению с группой апиксабана (14,7%) ($p_1–p_2=0,045$; $p_1–p_3=0,045$). Применение верапамила также отличалось между группами: он назначался чаще в группе ривароксабана (2,2%), чем в группе апиксабана (0,3%) ($p_1–p_2=0,013$).

Для других препаратов (диэтиламинопропионилэтокси-карбониламинофенотиазин, пропафенон) различия между группами не достигли статистической значимости (p>0,05) (Таблица 16).

Таблица 16 – Структура антиаритмической терапии у пациентов, получавших различные ПОАК

Антиаритмическая терапия	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
Пропафенон	40 (10,5)	39 (7,9)	8 (6,1)	0,225
Лаппаконитина гидробромид	56 (14,7)	100 (20,3)	30 (22,9)	0,039* p_1-p_2=0,045* p_1-p_3=0,045*
Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин	5 (1,3)	4 (0,8)	2 (1,5)	0,638
Бета-адреноблокаторы	136 (35,6)	147 (29,9)	40 (30,5)	0,181
Амиодарон	104 (27,2)	126 (30,5)	40 (30,5)	0,511
Соталол	121 (31,7)	165 (33,5)	53 (40,5)	0,183
Верапамил	1 (0,3)	11 (2,2)	0 (0,0)#	0,014* p_1-p_2=0,013*

Примечание. # эта категория не использовалась в сравнениях, так как сумма весов равно нулю.

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Согласно представленным данным таблицы 17, антиагрегантная терапия в целом (независимо от конкретного препарата) наиболее часто применялась у пациентов, получавших дабигатран (10,7%) по сравнению с группами апиксабана (4,7%) и ривароксабана (5,3%), различия между группами были статистически значимыми (p=0,046), при этом значимые различия выявлены между дабигатраном и апиксабаном (p=0,037), а также между дабигатраном и ривароксабаном (p=0,037). Ацетилсалициловую кислоту также статистически

значимо чаще принимали пациенты в группе дабигатрана (6,1%) и ривароксабана (3,7%) по сравнению с апиксабаном (1,0%), p=0,004. Апостериорный анализ показал, что данные различия обусловлены различием доли пациентов, принимающих АСК, в группе ривароксабана и апиксабана (p=0,022) и дабигатрана и апиксабана (p=0,003). Частота приема клопидогрела статистически значимо не различалась между группами (p=0,074).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика антитромботической терапии в группах пациентов, получавших различные ПОАК

Антитромботическая терапия	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
Антиагрегантная терапия (независимо от препарата)	18 (4,7)	26 (5,3)	14 (10,7)	0,046* p_{1-3}=0,037* p_{2-3}=0,037*
АСК	4 (1,0)	18 (3,7)	8 (6,1)	0,004* p_{1-2}=0,022* p_{1-3}=0,003*
Клопидогрел	15 (3,9)	13 (2,6)	9 (6,9)	0,074

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В большинстве случаев пациенты получали монотерапию ПОАК: в группе апиксабана – 95,3%, ривароксабана – 94,3%, дабигатрана – 89,3% случаях соответственно. Назначение комбинированных режимов АТТ (двойной и тройной) было нечастым и между группами не обнаружено статистически значимых различий (p=0,074). Двойная АТТ, предполагающая одновременное назначение ПОАК и одного антиагреганта, применялась у пациентов, получавших дабигатран 8,4% случаев, ривароксабан и апиксабан в 5,1% и 4,5% случаях соответственно. Тройная АТТ (ПОАК + два антиагреганта) встречалась исключительно редко, с наибольшей частотой в группе дабигатрана (2,3%) (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика режимов антитромботической терапии в группах пациентов, получавших различные ПОАК

Режим антитромботической терапии	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%)	Ривароксабан n=492 (%)	Дабигатран n=131 (%)	
Монотерапия ПОАК	364 (95,3)	464 (94,3)	117 (89,3)	0,074
Двойная антитромботическая терапия (ПОАК + антиагрегант)	17 (4,5)	25 (5,1)	11 (8,4)	
Тройная антитромботическая терапия (ПОАК + двойная антиагрегантная терапия)	1 (0,3)	3 (0,6)	3 (2,3)	

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сниженную дозу ПОАК назначали значительно реже пациентам, получавшим апиксабан (2,1%), по сравнению с группой ривароксабана (5,5%; p=0,033). В группе дабигатрана доля пациентов на сниженной дозе составила 4,6%. Совокупный анализ продемонстрировал статистически значимые различия между тремя группами (p=0,040). Всего сниженные дозы ПОАК получали 41 пациент, при этом у 7 пациентов имелись показания к снижению дозы антикоагулянта. При апостериорном анализе статистически значимые различия по частоте приема сниженной дозы при попарном сравнении обнаружено между группами апиксабана и ривароксабана (p_1-p_2=0,033). Из них у 6 пациентов решение о снижении дозы было принято в связи с наличием сочетанной терапии антиагрегантами на фоне высокого риска геморрагических осложнений. У одного пациента, получавшего ривароксабан, снижение дозировки было обусловлено сниженным КК (<50 мл/мин), соответствующим рекомендациям по коррекции дозы (Таблица 19). Случаев ИИ, геморрагического инсульта, ТИА и геморрагических осложнений среди пациентов, получавших сниженную дозу ПОАК, не зарегистрировано. Вместе с тем малочисленность данной подгруппы ограничивает интерпретацию полученных результатов.

Таблица 19 – Частота назначения сниженной дозы ПОАК у пациентов разных групп

Доза ПОАК	Антикогулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
Сниженная	8 (2,1)	27 (5,5)	6 (4,6)	0,040* p_{1-2}=0,033*

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Наиболее часто назначаемыми препаратами среди сопутствующей терапии были статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), ИАПФ чаще применялись в группе дабигатрана (42,7%), чем в группах апиксабана (31,2%) и ривароксабана (31,7%), различия достигли статистической значимости (p=0,037), в частности при попарном сравнении: апиксабана и дабигатрана (p=0,027), ривароксабана и дабигатрана (p=0,027). Применение БРА, АМКР, статинов, блокаторов кальциевых каналов (БКК) и сакубитрила/валсартана было сопоставимо во всех трех группах (p>0,05). В группе дабигатрана ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГТ-2) применялись менее часто (0,8%), однако различия не достигли статистической значимости (p=0,074). Дигоксин назначался редко, в основном в группах апиксабана и ривароксабана (Таблица 20).

Таблица 20 – Распределение пациентов по применяемой медикаментозной терапии в группах пациентов, получавших различные ПОАК

Медикаментозная терапия	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
ИАПФ	119 (31,2)	156 (31,7)	56 (42,7)	0,037* p_{1-3}=0,027* p_{2-3}=0,027*
БРА	120 (31,4)	149 (30,3)	33 (25,2)	0,404
АМКР	99 (25,9)	109 (22,2)	31 (23,7)	0,434
Сакубитрил/валсартан	19 (5,0)	26 (5,3)	6 (4,6)	0,940
ИНГТ-2	13 (3,4)	24 (4,9)	1 (0,8)	0,074
Дигоксин	3 (0,8)	3 (0,6)	0 (0,0)	0,867
Дигидропиридиновые БКК	79 (20,7)	92 (18,7)	30 (22,9)	0,521
Статины	208 (54,5)	252 (51,2)	65 (49,6)	0,517

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ИНГТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; БКК – блокаторы кальциевых каналов. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

3.1.6. Перипроцедурные особенности

На основе данных, приведенных в таблице 21, скорость кровотока УЛП была сопоставимой во всех трех группах: 43,4 ± 25,0 см/с в группе апиксабана, 42,0 ± 21,1 см/с в группе ривароксабана и 43,3 ± 21,0 см/с в группе дабигатрана (p=0,861). Однако по частоте эффекта спонтанного контрастирования (ЭСК) выявлены статистически значимые различия (p=0,017). Наиболее благоприятная картина наблюдалась в группе ривароксабана, где отсутствие ЭСК

зафиксировано у 97,0% пациентов, что значимо превышало аналогичный показатель в группе дабигатрана (90,1%, p=0,002). Также легкая степень ЭСК значимо реже встречалась у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с дабигатраном (p=0,003). Умеренный и выраженный ЭСК наблюдался редко и статистически значимых различий по этим категориям не выявлено.

Следует отметить, что выявленные различия в частоте ЭСК, вероятно, отражают особенности исходного клинического профиля пациентов, более высокая частота ЭСК в группе дабигатрана может быть обусловлена более высоким исходным тромбоэмболическим риском пациентов данной группы.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика показателей ЧПЭХОКГ в группах различных ПОАК

Показатель	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
Скорость в УЛП, см/с	43,4 ± 25,0	42,0 ± 21,1	43,3 ± 21,0	0,861
Эффект спонтанного контрастирования				
Не выявлено	361 (94,5)	477 (97,0)	118 (90,1)	0,017* p_2-p_3=0,002 * (в отношении невыявленного ЭСК); p_2-p_3=0,003* (в отношении легкого ЭСК)
Легкий	14 (3,7)	8 (1,6)	9 (6,9)	
Умеренный	4 (1,0)	6 (1,2)	2 (1,5)	
Выраженный n (%)	3 (0,8)	1 (0,2)	2 (1,5)	

Примечание. ЭСК – эффект спонтанного контрастирования; УЛП – ушко левого предсердия. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В таблице 22 представлены варианты КА, применяемые у пациентов, принимавших различные ПОАК. Среди пациентов, получавших апиксабан, КБА проводилась значительно чаще – в 44,2% случаев, по сравнению с 32,5% у пациентов на ривароксабане и 26,0% у тех, кто принимал дабигатран (p<0,001). По результатам post-hoc анализа статистически значимые различия в распределении вариантов КА выявлены между группами апиксабана и ривароксабана, а также апиксабана и дабигатрана (p_1–p_2=0,001; p_1–p_3=0,001 соответственно). При этом РЧА чаще проводилась у пациентов, получавших дабигатран и ривароксабан, тогда как в группе апиксабана данный показатель был ниже. Частота использования навигационных систем между группами не различалась (p=0,379).

Таблица 22 – Сравнительный анализ методов катетерной аблации у пациентов, получающих различные ПОАК

Вариант катетерной аблации	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
Криобаллонная	169 (44,2)	160 (32,5)	34 (26,0)	<0,001* p_1-p_2=0,001* p_1-p_3=0,001*
Радиочастотная аблация	213 (55,8)	332 (67,5)	97 (74,0)	
Использование навигационной системы	51 (13,4)	82 (16,7)	21 (16,0)	0,379

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

3.1.7. Анализ осложнений интраоперационного периода в зависимости от применяемого ПОАК

Анализ, представленный в таблице 23, показал отсутствие серьезных ТЭО (ИИ, геморрагический инсульт, ТИА) в интраоперационном периоде во всех группах. Кровотечения регистрировались крайне редко и были представлены единичным случаем в группе ривароксабана (0,2%); в группах апиксабана и дабигатрана они не наблюдались (p=0,99).

Таблица 23 – Частота осложнений в ходе проведения катетерной аблации ФП у пациентов, получавших различные ПОАК

Осложнения интраоперационного периода	Антикогулянт			p
	Апиксабан n=382 (%)	Ривароксабан n=492 (%)	Дабигатран n=131 (%)	
Инсульт геморрагичекий	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Инсульт ишемический	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
ТИА	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Кровотечение	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,99
Малое кровотечение	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,99
Клинически значимое несерьезное кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Большое кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

3.1.8. Анализ осложнений послеоперационного периода в зависимости от применяемого ПОАК

Анализ, представленный в таблице 24, продемонстрировал отсутствие серьезных ТЭО (ИИ, геморрагический инсульт, ТИА, ТЭЛА, СЭ) непосредственно после КА во всех группах. Постпункционные осложнения регистрировались с низкой частотой (1,6%, 0,8% и 2,3% соответственно; p=0,255). Частота кровотечений из места пункции не различалась между группами (p=0,99). Постпункционные гематомы выявлены только у пациентов, получавших дабигатран (1,5%). Различия между группами оказались статистически значимыми (p=0,017). Гемоперикард как потенциально серьезное осложнение зарегистрирован в 2 случаях (0,5%) при применении апиксабана, в 3 случаях (0,6%) при ривароксабане и в 1 случае (0,8%) при дабигатране (p=0,99).

Как уже отмечалось, все кровотечения были классифицированы согласно ISTH. Согласно последней классификации, малые кровотечения включали кровотечения из места пункции и постпункционные гематомы. Их частота составила 2 случая (0,5%) при апиксабане, 3 (0,6%) – ривароксабане и 3 (2,3%) – дабигатране (p=0,144). В то же время гемоперикард относился к категории больших кровотечений. Совокупная частота всех кровотечений – как малых, так и больших – составила 1,0% в группе апиксабана, 1,2% – в группе ривароксабана и 3,1% – в группе дабигатрана. Однако различия между группами оказались статистически незначимыми (p=0,093). Важно, что в клинической классификации ISTH пульсирующая гематома не выделена как отдельный вид кровотечения.

Таблица 24 – Частота послеоперационных осложнений у пациентов с ФП

Осложнения послеоперационного периода	Антикоагулянт			p
	Апиксабан n=382 (%) [1]	Ривароксабан n=492 (%) [2]	Дабигатран n=131 (%) [3]	
Постпункционные	6 (1,6)	4 (0,8)	3 (2,3)	0,255
Кровотечение из места пункции	2 (0,5)	3 (0,6)	1 (0,8)	0,99
Постпункционная гематома	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0,017*
Пневмоторакс	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Гемоперикард	2 (0,5)	3 (0,6)	1 (0,8)	0,99
Пункция перикарда	2 (0,5)	2 (0,4)	1 (0,8)	0,830
Пульсирующая гематома	3 (0,8)	2 (0,4)	0 (0,0)	0,694
Тромбоз вен	1 (0,3)	1 (0,2)	2 (1,5)	0,134
Артериовенозная фистула	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,510
Инсульт геморрагический	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Инсульт ишемический	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
ТИА	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Общие число кровотечений	4 (1,0)	6 (1,2)	4 (3,1)	0,093
Малое кровотечение	2 (0,5)	3 (0,6)	3 (2,3%)	0,144
Клинически значимое несерьезное кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Большое кровотечение	2 (0,5)	3 (0,6)	1 (0,8)	0,99
ТЭЛА	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
СЭ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Оценка частоты послеоперационных осложнений в зависимости от сопутствующего применения антиагрегантов (АСК и/или клопидогрела) не выявила статистически значимых различий по всем анализируемым показателям (p>0,05) (Таблицы 25). Примечательно, что все осложнения были отмечены как раз в группе монотерапии ПОАК, и не были зарегистрированы в группе двойной и тройной АТТ, вероятнее всего это указывает, что данные осложнения связаны не только с режимом АТТ, но и другими факторами [11].

Таблица 25 – Частота послеоперационных осложнений в зависимости от режима АТТ

Осложнения	Режим антитромботической терапии			p
	Монотерапия ПОАК n=945 (%)	Двойная АТТ n=53 (%)	Тройная АТТ n=7 (%)	
Кровотечение из места пункции	6 (0,6)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,99
Постпункционная гематома	2 (0,2)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,99
Пульсирующая гематома	5 (0,5)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,99
Гемоперикард	6 (0,6)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,99

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

3.1.9. Оценка частоты рецидивов ФП в госпитальном периоде после различных методов катетерной аблации

Рецидив ФП в госпитальном периоде после первичной или повторной КА возник у 56 пациентов (5,6%). Межгрупповой анализ частоты рецидива ФП в госпитальном периоде не выявил статистически значимых различий в зависимости от применяемой методики аблации: 6,9% при КБА и 4,8% при РЧА (p=0,172). Сравнительная характеристика частоты рецидива ФП в зависимости от методики аблации представлена на рисунке 7.

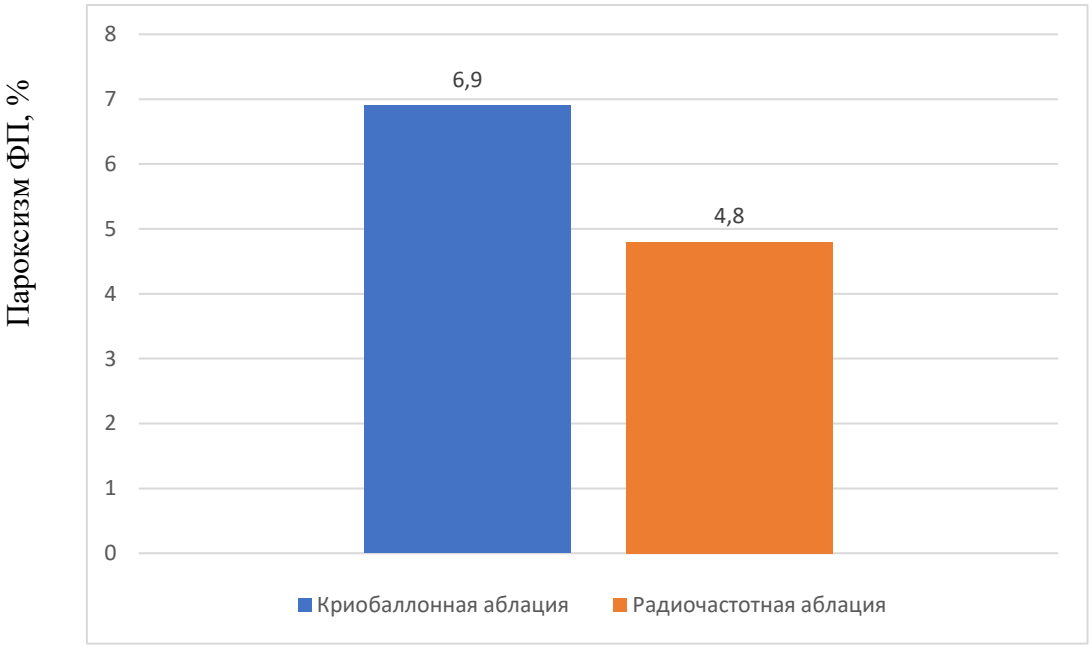


Рисунок 7 – Частота рецидива ФП в госпитальном периоде после различных методов катетерной аблации

Для выявления факторов, ассоциированных с ранним рецидивом ФП, был проведен регрессионный анализ. Единственным статистически значимыми предиктором пароксизма ФП в госпитальном периоде был ИОЛП по данным МСКТ. При этом увеличение ИОЛП на каждый 1 мл/м2 ассоциировался с повышением шанса пароксизма ФП в 1,02 раза (95% ДИ 1,001–1,040; p=0,023). Результаты проведенного регрессионного анализа отражены в таблице 26.

Таблица 26 – Результаты однофакторного бинарного логистического анализа для выявления предикторов рецидива ФП после катетерной аблации

Предиктор	Однофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст (на каждый 1 год)	1,01 (0,98-1,03)	0,539
Пол (ж)	1,25 (0,73-2,14)	0,419
ИМТ (на каждый 1 кг/м²)	1,02 (0,96-1,08)	0,575
Форма ФП (персистирующая форма)	1,30 (0,73-2,33)	0,370
Аблация ФП в анамнезе	1,18 (0,62-2,23)	0,619
CHA2DS2-VASc (на каждый 1 балл)	1,10 (0,91-1,32)	0,329
HAS-BLED (на каждый 1 балл)	1,14 (0,83-1,59)	0,415
АГ	0,92 (0,48-1,78)	0,814
СД	0,57 (0,20-1,60)	0,286
ИБС	0,76 (0,30-1,96)	0,574
ХОБЛ	1,55 (0,20-12,23)	0,677
СКФ (на каждый 1 мл)	1,00 (0,98-1,02)	0,848
Калий (на каждый ммоль/л)	0,62 (0,30-1,28)	0,198
ИОЛП по ЭХОКГ (на каждый 1 мл/м2)	1,01 (0,98-1,04)	0,683
ИОЛП по МСКТ ЛВ и ЛП (на каждый 1 мл/м2)	1,02 (1,001-1,040)	0,023*
Аномалии отхождения ЛВ по МСКТ	1,96 (0,79-4,87)	0,148
Методика аблации (РЧА)	0,69 (0,40-1,18)	0,174
Использование навигационной системы	0,78 (0,346-1,75)	0,547
КДО ЛЖ (на каждый 1 мл)	1,00 (0,99-1,01)	0,701
КСО ЛЖ (на каждый 1 мл)	1,01 (0,99-1,02)	0,117
ФВ ЛЖ (на каждый 1 %)	0,97 (0,94-1,00)	0,056

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Проведен сравнительный анализ частоты назначения ААП в зависимости от наличия пароксизма ФП в раннем послеоперационном периоде после КА. Установлено, что у пациентов с развитием пароксизма ФП по сравнению с пациентами без пароксизма ФП после операции в качестве антиаритмической терапии (ААТ) статистически значимо чаще назначались амиодарон (71,4%

против 30,5% соответственно; p<0,001), ББ (30,4% против 14,8% соответственно; p=0,004) и верапамил (3,6% против 0,2% соответственно; p=0,017). Напротив, в группе без пароксизма ФП в послеоперационном периоде статистически значимо чаще назначались лаппаконитина гидробромид (32,9% против 10,7% соответственно; p<0,001) и соталол (43,7% против 5,4% соответственно; p<0,001). Сравнительная характеристика ААП представлена в таблице 27. Полученные результаты характеризуют особенности выбора ААТ в клинической практике у пациентов с ранним рецидивом ФП после КА и не позволяют сделать выводы о сравнительной антиаритмической эффективности отдельных препаратов, поскольку анализ не учитывал последовательность назначения ААП и возможную коррекцию терапии после развития аритмии.

Таблица 27 – Антиаритмическая терапия в зависимости от пароксизма ФП в раннем послеоперационном периоде после катетерной аблации

Антиаритмическая терапия	Пароксизм ФП в госпитальном периоде после аблации (-) n=949 (%)	Пароксизм ФП в госпитальном периоде после аблации (+) n=56 (%)	p
Пропафенон	143 (15,1)	9 (16,1)	0,848
Флекаинид	1 (0,1)	1 (1,8)	0,108
Лаппаконитина гидробромид	312 (32,9)	6 (10,7)	<0,001*
Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин	10 (1,1)	0 (0,0)	0,99
Бета-адреноблокаторы	140 (14,8)	17 (30,4%)	0,004*
Амиодарон	289 (30,5)	40 (71,4)	<0,001*
Соталол	415 (43,7)	3 (5,4)	<0,001*
Верапамил	2 (0,2)	2 (3,6)	0,017*
Дигоксин	0 (0,0)	1 (1,8)	0,056

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

3.2. Результаты отдаленного периода наблюдения

3.2.1. Рецидив ФП в отдаленном периоде после катетерной аблации

Информация о событиях в отдаленном периоде наблюдения была доступна у 597 пациентов, из которых 355 (59,5%) составили мужчины. Средний возраст включенных пациентов составил 58,42±10,81 года. В зависимости от метода вмешательства пациенты были распределены на две группы: 241 (40,4%) перенесли КБА и 356 (59,6%) – РЧА ФП. Межгрупповой анализ исходных характеристик не выявил статистически значимых различий по полу и возрасту, что указывает на сопоставимость групп по данным параметрам. При этом длительность анамнеза ФП была статически значимо выше в группе РЧА по сравнению с КБА (6,8±6,2 и 5,2±5,4 года соответственно; $p<0,001$). У пациентов, перенесших РЧА, также статистически значимо чаще отмечалась персистирующая форма ФП (33,7% против 25,7%; $p=0,038$), ранее перенесенная процедура КА в анамнезе (34,0% против 3,3%; $p<0,001$) и более высокий ИМТ (30,3±4,6 против 29,1±4,5 кг/м²; $p=0,002$). Для устранения межгрупповых различий и повышения надежности сравнительного анализа проведено сопоставление методом Propensity Score Matching (PSM), в результате которого сформировано 234 пары пациентов, эквивалентные по основным клинико-демографическим и анамнестическим характеристикам. Результаты сравнительного анализа показателей до и после применения метода PSM представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика клинических параметров пациентов в зависимости от метода КА до и после сопоставления методом PSM

Параметры	До проведения PSM-сопоставления			После проведения PSM-сопоставления		
	КБА n=241	РЧА n=356	p	КБА n=234	РЧА n=234	p
Возраст при выписке, годы	58,76±10,90	58,16±10,75	0,507	58,66±11,16	58,38±10,57	0,786
Пол, женский	94 (39,0)	148 (41,6)	0,530	93 (39,7)	105 (44,9)	0,262
Форма ФП (персистирующая)	62 (25,7)	120 (33,7)	0,038*	61 (26,1)	72 (30,8)	0,260
Длительность ФП, годы	5,2±5,4	6,8±6,2	<0,001*	5,47±5,49	5,22±5,43	0,621
Аблация ФП в анамнезе	8 (3,3)	121 (34,0)	<0,001*	8 (3,4)	8 (3,4)	1,00
ИМТ, кг/м²	29,10±4,54	30,27±4,65	0,002*	29,72±4,21	29,20±4,54	0,200
CHA2DS2-VASc, баллы	2,40±1,41	2,27±1,45	0,304	2,41±1,37	2,31±1,44	0,449
HAS-BLED, баллы	1,18±0,82	1,14±0,85	0,576	1,19±0,83	1,15±0,85	0,660
АГ	180 (74,7)	280 (78,7)	0,259	176 (75,2)	183 (78,2)	0,444
СД	30(12,4)	45 (12,6)	0,945	30 (12,8)	28 (12,0)	0,779
ИБС	27 (11,2)	40 (11,2)	0,99	27 (11,5)	26 (11,1)	0,884
ХСН	107 (44,4)	173 (48,6)	0,313	105 (44,9)	111 (47,4)	0,578
ХОБЛ	2 (0,8)	6 (1,7)	0,484	2 (0,9)	6 (2,6)	0,154
Креатинин, мкмоль/л	88,98±19,99	85,42±19,37	0,075	87,96±18,57	85,65±19,43	0,289
Клиренс креатинина с учетом ППТ, мл/мин/1,73 м2	86,00±21,54	84,26±21,67	0,428	83,82±20,61	85,59±20,76	0,461
ИОЛП по ЭХОКГ, мл/м2	53,26±16,92	52,49±19,02	0,819	52,31±17,50	52,14±19,12	0,965
ФВ ЛЖ, %	58,90±7,99	59,20±7,26	0,643	59,50±7,66	59,13±7,27	0,599
ИОЛП по МСКТ ЛВ и ЛП, мл/м2	63,19±18,00	61,41±16,53	0,318	61,09±16,22	61,56±16,65	0,810

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

За медианный период наблюдения, составивший 13,0 месяцев [IQR: 10,0–27,5], в сформированной выборке после PSM (n=468) ранний рецидив ФП был зарегистрирован у 67 пациентов (14,3%), в то время как поздний рецидив (через 90 дней и более) наблюдался у 126 пациентов (26,9%). Сравнительный анализ выявил, что частота рецидивов ФП в отдаленном послеоперационном периоде была значительно выше у пациентов с персистирующей формой аритмии по сравнению с лицами, страдающими пароксизмальной формой (37,3% против 25,1% соответственно; p=0,010). Наличие рецидива ФП было ассоциировано с увеличением ИМТ (30,65±4,88 кг/м2против 29,02±4,10 кг/м²; p=0,001), более высокими значениями CHA2DS2-VASc (2,68±1,26 против 2,24±1,44; p=0,001), а также большей распространенностью АГ (84,9% против 73,7%; p=0,011) и ХСН (59,5% против 41,2%; p<0,001). Данные анализа представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительный анализ характеристик пациентов с рецидивом и без рецидива ФП после проведения PSM

Показатель	Рецидива ФП (-) n=342	Рецидив ФП (+) n=126	p
Возраст при выписке, годы	58,06±10,83	59,79±10,89	0,127
Пол, женский	138 (40,4)	60 (47,6)	0,116
Форма ФП (персистирующая)	86 (25,1)	47 (37,3)	0,010*
ИМТ, кг/м²	29,02±4,10	30,65±4,88	0,001*
Длительность ФП, годы	5,32±4,97	5,43±6,62	0,842
Аблация ФП в анамнезе	15 (4,4)	1 (0,8)	0,082
Оценка по CHA2DS2-VASc, баллы	2,24±1,44	2,68±1,26	0,001*
Оценка по HAS-BLED, баллы	1,13±0,86	1,29±0,78	0,055

АГ	252 (73,7)	107 (84,9)	0,011*
СД	42 (12,3)	16 (12,7)	0,903
ИБС	36 (10,5)	17 (13,5)	0,369
ХСН	141 (41,2)	75 (59,5)	<0,001*
ХОБЛ	4 (1,2)	4 (3,2)	0,220
Креатинин, мкмоль/л	86,07±19,29	87,71±18,71	0,498
Клиренс креатинина с учетом ППТ, мл/мин/1,73 м2	85,26±20,83	84,02±20,39	0,637
СКФ CKD-EPI, мл/мин/1,73 м2	79,08±17,21	76,11±16,86	0,170
ИОЛП по ЭХОКГ, мл/м2	50,15±17,72	57,10±18,52	0,096
ФВ ЛЖ, %	59,15±7,08	59,77±8,44	0,432
ИОЛП по МСКТ ЛВ и ЛП, мл/м2	60,87±16,98	63,21±14,57	0,304

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В зависимости от примененной методики КА отмечены статистически значимые различия в частоте рецидивов ФП: ранний рецидив наблюдался у 21 (9,0%) пациента в группе КБА и у 46 (19,7%) – в группе РЧА (p<0,001). Поздние рецидивы ФП отмечены у 41 пациента (17,5%) в группе КБА и у 85 пациентов (36,3%) в группе РЧА (p<0,001). Медиана периода наблюдения составила 12,0 месяцев [IQR: 10,0–20,0] для КБА и 15,0 месяцев [IQR: 10,0–33,0] для РЧА. Среди пациентов с поздним рецидивом ФП средний срок до его развития составил 10,2 ± 6,2 месяца после КБА и 11,8 ± 7,0 месяца после РЧА. По данным анализа Каплана–Мейера (Рисунок 8), доля пациентов без рецидива ФП к 48-му месяцу наблюдения составила 70% в группе КБА и 53% в группе РЧА. Выявленные различия были статистически значимыми (log-rank p=0,005), что свидетельствует о меньшем риске рецидива ФП после КБА по сравнению с РЧА.

При этом после PSM статистически значимых различий между группами по исходной форме ФП и наличию предшествующих аблаций не было выявлено, что повышает обоснованность сравнительной оценки результатов двух методов.

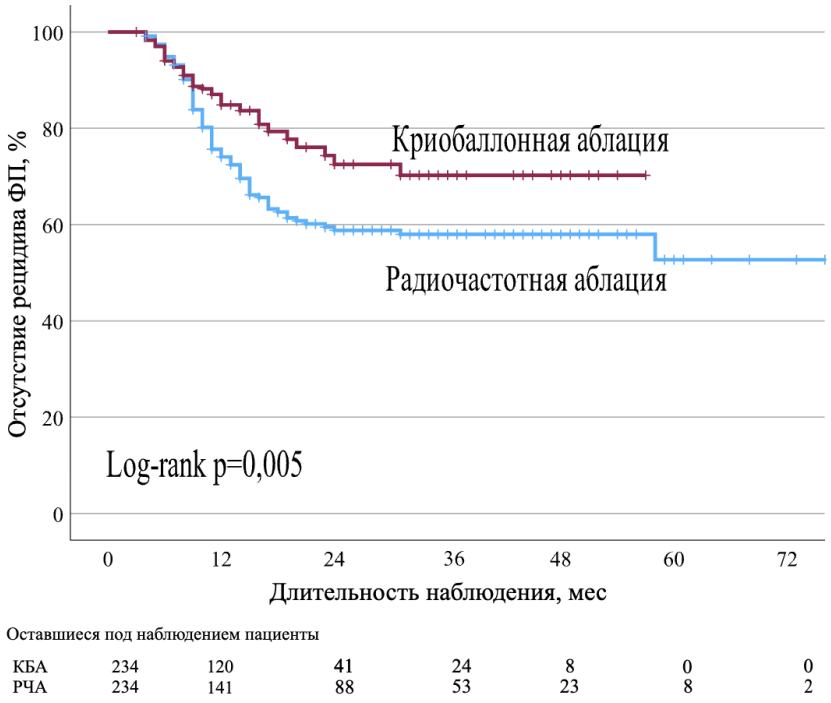


Рисунок 8 – Кривые Каплана–Мейера свободы от рецидива фибрилляции предсердий

Для выявления факторов, ассоциированных с рецидивом ФП в отдаленный период после проведения КА, был проведен регрессионный анализ Кокса. Однофакторный анализ Кокса показал, что возраст (ОР 1,03; 95% ДИ 1,01–1,04; p=0,006), ИМТ (ОР 1,10; 95% ДИ 1,06–1,15; p<0,001), персистирующая форма ФП (ОР 1,54; 95% ДИ 1,07–2,20; p=0,020), показатели CHA2DS2-VASc (ОР 1,24; 95% ДИ 1,10–1,39; p<0,001) и HAS-BLED (ОР 1,32; 95% ДИ 1,08–1,61; p=0,007), а также наличие АГ (ОР 2,01; 95% ДИ 1,23–3,27; p=0,005) являлись значимыми предикторами риска позднего рецидива ФП. Ранний рецидив ФП до 90 дней ассоциировался с увеличением риска повторного эпизода в 3,74 раза (95% ДИ 2,61–5,36; p<0,001). При сравнении методик КА установлено преимущество КБА над РЧА (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41–0,86; p=0,005). Следует отметить, что выявленное преимущество КБА в однофакторном анализе не подтвердилось в многофакторной модели Кокса, что указывает на возможное влияние исходных

клинико-анамнестических характеристик пациентов на полученные результаты. Выбор методики КА определялся клиническими особенностями пациентов, вследствие чего КБА чаще выполнялась при менее сложном течении заболевания, тогда как РЧА применялась у пациентов с более сложным клиническим профилем, включая повторные вмешательства. В связи с этим различия в частоте рецидивов ФП не могут быть однозначно интерпретированы как следствие исключительно используемой методики КА. В многофакторной модели Кокса независимыми предикторами оставались ИМТ (ОР 1,11; 95% ДИ 1,05–1,18; p<0,001) и ранний рецидив ФП (ОР 4,43; 95% ДИ 2,72–7,21; p<0,001). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Результаты регрессионного анализа Кокса предикторов рецидива ФП после катетерной аблации с применением метода PSM

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст (на каждый 1 год)	1,03 (1,01–1,04)	0,006*	–	–
Пол (ж)	1,36 (0,96–1,93)	0,088		
ИМТ (на каждый 1 кг/м²)	1,10 (1,06–1,15)	<0,001*	1,11 (1,05–1,18)	<0,001*
Форма ФП (персистирующая форма)	1,54 (1,07–2,20)	0,020*	–	–
Аблация ФП в анамнезе	0,15 (0,020–1,076)	0,057		
Оценка по CHA2DS2-VASc (на каждый 1 балл)	1,24 (1,10–1,39)	<0,001*	–	–
Оценка по HAS-BLED (на каждый 1 балл)	1,32 (1,08–1,61)	0,007*	–	–
АГ	2,01 (1,23–3,27)	0,005*	–	–
СД	1,20 (0,71–2,02)	0,503		
ИБС	1,23 (0,74–2,04)	0,435		
ХОБЛ	2,21 (0,82–5,99)	0,119		
Креатинин (на каждый 1 мкмоль/л)	1,00 (0,99–1,01)	0,491		

Клиренс креатинина с учетом ППТ (на каждый 1 мл/мин/1,73 м2	0,99 (0,98–1,00)	0,273		
СКФ (на каждый 1 мл)	0,99 (0,98–1,00)	0,057		
ИОЛП по ЭхоКГ (на каждый 1 мл/м2)	1,01 (0,99–1,03)	0,179		
ИОЛП по МСКТ ЛВ и ЛП (на каждый 1 мл/м2)	1,01 (0,99–1,02)	0,217		
Аномалии отхождения ЛВ по МСКТ	0,88 (0,53–1,46)	0,616		
Методика аблации (криобаллонная аблация)	0,59 (0,41–0,86)	0,006*	–	–
Использование навигационной системы	0,53 (0,22–1,29)	0,159		
ФВ ЛЖ (на каждый 1%)	1,01 (0,98–1,03)	0,579		
Рецидив ФП до 90 дней	3,74 (2,61–5,36)	<0,001*	4,43 (2,72–7,21)	<0,001*

Примечание. ОР – отношение рисков (Hazard ratio), ДИ – доверительный интервал; *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В обеих исследуемых группах (КБА и РЧА) подавляющее большинство пациентов продолжали получать ААТ в отдаленном периоде наблюдения (99,6% и 100,0% соответственно; p=0,317). При этом выявлены статистически значимые различия в структуре ААТ: в группе КБА чаще применялся соталол (46,2% против 32,5%; p=0,002), тогда как в группе РЧА – амиодарон (43,6% против 32,5%; p=0,013) и бета-адреноблокаторы (23,1% против 15,0%; p=0,025). Частота применения препаратов класса IC статистически значимо не различалась (p>0,05). Данные о приеме ААТ получены в ходе последующего наблюдения, что ограничивает возможность точной оценки терапии на момент рецидива ФП. Учитывая ретроспективный дизайн исследования, нельзя исключить, что более частое назначение амиодарона в группе РЧА было обусловлено особенностями исходного клинического статуса пациентов и тактикой выбора ААТ, а не влиянием самой методики КА.

3.2.2. Осложнения в отдаленном периоде катетерной аблации в зависимости от применяемого ПОАК

В отдаленном периоде после КА ФП отмечено два ишемических события: один случай ИИ, ассоциированный с отменой АКТ, и один случай ТИА у пациента, получавшего дабигатран в дозе 150 мг 1 раз в сутки, на фоне гематурии.

Для повышения сопоставимости исследуемых групп при анализе геморрагических событий из анализа исключены данные 21 пациентов: 6 – без АКТ, 5 – на терапии варфарином, 1 – на АСК, 9 – на комбинированной терапии ПОАК с антиагрегантами.

В отдаленном периоде КА наблюдались геморрагические осложнения различной степени выраженности. В группе дабигатрана зарегистрировано 3 случая (5,9%) кровотечений, в группе ривароксабана – 2 случая (0,7%), тогда как в группе апиксабана данные осложнения отсутствовали; различия статистически значимы (p=0,003). Малые кровотечения статистически значимо чаще наблюдались при применении дабигатрана (2 случая, 3,9%) по сравнению с ривароксабаном (2 случая, 0,7%), при их отсутствии в группе апиксабана (p=0,022). Большое кровотечение отмечено только в группе дабигатрана (1 случай, 2,0%), без достижения статистической значимости (p=0,089). Клинически значимые несерьезные кровотечения не зарегистрированы ни в одной из групп. Информация по данному анализу структурирована в таблице 31.

Таблица 31 – Анализ частоты кровотечений в отдаленный период после катетерной аблации у пациентов, принимающих различные ПОАК

Осложнения в отдаленном периоде катетерной аблации	Антикогулянт			p
	Апиксабан n=246	Ривароксабан n=279	Дабигатран n=51	
Общее число кровотечений	0 (0,0)	2 (0,7)	3 (5,9)	0,003*
Малое кровотечение	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (3,9)	0,022*
Клинически значимое несерьезное кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Большое кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0,089

Примечание. *Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В таблица 32 представлены изменения в режиме АКТ, осуществленные пациентом или врачом, в связи с появлением геморрагических осложнений в отдаленном периоде после КА.

Таблица 32 – Изменение схемы приема ПОАК вследствие геморрагических событий в отдаленном периоде после катетерной аблации ФП

Пациент №	Тип кровотечения	Предполагаемый источник	Принимаемый ПОАК и доза	Смена режима АКТ
1	Малое	Гематурия	Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	Отмена ПОАК, переход на монотерапию АСК
2	Малое	Гематурия	Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	Снижение дозы дабигатрана до 150 мг 1 раз в сутки
3	Малое	Гематурия	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки	Перевод на апиксабан 5 мг 2 раза в сутки
4	Малое	Носовое	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки	Продолжение терапии без изменения дозы
5	Большое	ЖКК	Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	Перевод на апиксабан 5 мг 2 раза в сутки

3.3. Оценка дистанционного мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

В рамках исследования проведена оценка результатов дистанционного мониторинга у 74 пациентов, получающих ПОАК после КА. Дистанционное наблюдение осуществлялось посредством регулярных телефонных контактов, в ходе которых оценивались приверженность к терапии, соблюдение режима приема ПОАК, наличие ТЭО и геморрагических осложнений, результаты лабораторных исследований, а также необходимость коррекции АКТ. За время наблюдения не было зарегистрировано развитие ТЭ и геморрагических событий.

Наиболее часто в подгруппе дистанционного наблюдения применялся апиксабан – его получали 36 пациентов (48,6%, 95% ДИ 36,9–60,6). Далее следовал ривароксабан – 31 пациент (41,9%, 95% ДИ 30,5–53,9). Дабигатран получали только 7 пациентов (9,5%, 95% ДИ 3,9–18,5) (Таблица 33).

Таблица 33 – Распределение пациентов по применяемым ПОАК в подгруппе дистанционного мониторинга

Антикоагулянт	Абс.	%	95% ДИ
Апиксабан	36	48,6	36,9 – 60,6
Ривароксабан	31	41,9	30,5 – 53,9
Дабигатран	7	9,5	3,9 – 18,5

Медиана возраста пациентов составила 67 лет. Медианное значение CHA2DS2-VASc составило 3 балла, HAS-BLED – 2 балла, что свидетельствует о преимущественном включении пациентов с высоким риском ТЭО. Средняя СКФ (CKD-EPI) составила 73,30±16,20 мл/мин/1,73 м2. У большинства пациентов функция почек была сохранена, однако у 16 (21,6%) больных СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м², что требовало регулярного контроля функции почек и своевременной оценки необходимости коррекции дозы ПОАК (Таблица 34). В таблице 35 представлено распределение пациентов по стадиям ХБП.

Таблица 34 – Клинико-демографические особенности и лабораторные показатели пациентов, находящихся под дистанционным наблюдением (n=74)

Показатели	Значение	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$	min	max
Возраст, лет, Me	67,00	60,00 – 72,75	41,00	79,00
Вес, кг, M ± SD	89,92 ± 13,54	86,78 – 93,06	61,00	120,00
CHA2DS2-VASc, баллы, Me	3,00	2,00 – 4,00	0,00	7,00
HAS-BLED, баллы, Me	2,00	1,00 – 2,00	0,00	3,00
Креатинин (мкмоль/л), Me	85,50	79,00 – 92,00	56,00	193,00
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м2, M ± SD	73,30 ± 16,20	69,54 – 77,05	29,00	110,00
Клиренс креатинина, мл/мин, Me	87,00	72,00 – 103,75	38,00	183,00
Гемоглобин г/л, M ± SD	134,78 ± 10,36	132,38 – 137,18	112,00	157,00

Таблица 35 – Распределение пациентов по стадиям ХБП

Стадии ХБП	Абс.	%	95% ДИ
3а стадия	15	20,3	11,8 – 31,2
4 стадия	1	1,4	0,0 – 7,3

Приверженность терапии оценивалась по 8-балльной шкале Мориски. Уже при первом контакте наблюдалась средняя приверженность: медиана – 7 баллов (IQR: 6–7). Через 3 месяца наблюдения приверженность к терапии ПОАК возросла – медиана составила 8 баллов, и данный уровень сохранялся и через 6 месяцев наблюдения (Таблица 36). Таким образом, внедрение дистанционного мониторинга способствовало значительному улучшению приверженности к терапии ПОАК.

Таблица 36 – Динамика приверженности терапии по шкале Мориски-8 (n=74)

Время оценки	Баллы, Me	IQR	min	max
1 контакт	7,00	6,00 – 7,00	5,00	8,00
Через 3 месяца	8,00	7,00 – 8,00	7,00	8,00
Через 6 месяцев	8,00	7,00 – 8,00	7,00	8,00

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Некоторые фрагменты данного раздела отражены также в ранее опубликованных работах по эффективности и безопасности ПОАК при ФП и отдаленным результатам КБА и РЧА [9, 10, 11].

Фибрилляция предсердий остается одной из наиболее значимых проблем современной медицины. У пациентов с высоким прогнозируемым риском инсульта применение ПОАК уверенно демонстрирует положительный эффект, снижая абсолютный риск инсульта на 1,28% в год, при этом увеличение риска крупных кровотечений составляет лишь 0,68% в год. Несмотря на достигнутые успехи в области первичной и вторичной профилактики ИИ, остается множество нерешенных вопросов, требующих дальнейших исследований и совершенствования подходов к лечению [65]. Одним из ключевых аспектов современной АКТ у больных с ФП остается выбор оптимального ПОАК.

В рамках проведенного нами исследования выполнена комплексная сравнительная оценка трех ПОАК – апиксабана, ривароксабана и дабигатрана – с позиций их клинической эффективности и профиля безопасности у пациентов с ФП в периоперационном и отдаленном периодах КА. В анализ периоперационных исходов включены 1005 пациентов, которым была выполнена КА на фоне приема одного из трех ПОАК: апиксабана (n=382), ривароксабана (n=492) или дабигатрана (n=131). Тогда как оценка эффективности и безопасности АКТ в отдаленном периоде проведена у 597 пациентов. Большинство пациентов (98,8%) в отдаленном периоде получали АКТ, преимущественно ПОАК, на долю которых приходилось 98,0% наблюдений. Среди ПОАК наиболее широко применялся ривароксабан – у 281 пациента (47,1%), несколько реже назначался апиксабан – у 253 пациентов (42,4%), дабигатран получал 51 пациент (8,5%). Варфарин на момент включения в исследование принимали 5 пациентов (0,8%). У одного пациента (0,2%) после отмены ПОАК вследствие малого кровотечения единственным

антитромботическим препаратом оставалась АСК. Еще 6 пациентов (1,0%) не получали АТТ.

В рамках настоящего исследования в группе дабигатрана отмечались более высокие значения CHA2DS2-VASc (2,7 ± 1,4) по сравнению с группой ривароксабана (2,3 ± 1,4), различия статистически значимы (p=0,028), а также по шкале HAS-BLED (1,4 ± 0,9 против 1,2 ± 0,8 соответственно, p=0,013), что свидетельствует о более высоком исходном риске ТЭО в группе дабигатрана. Кроме того, post-hoc анализ показал, что группа дабигатрана имела наибольшую долю пациентов с высоким риском кровотечения (3 балла) – 11,5%, что статистически значимо превосходило показатели групп апиксабана (4,7%) и ривароксабана (5,1%) (p_1-p_3=0,012 и p_2-p_3=0,012 соответственно).

Таким образом, пациенты, получавшие дабигатран, имели более высокий как ТЭС, так и геморрагических, что может отражать особенности исходного клинического профиля и подходов к выбору АКТ.

В периоперационном периоде случаев ИИ, геморрагического инсульта, ТИА, ТЭЛА и СЭ зарегистрировано не было. В отдаленном периоде наблюдения отмечено два ишемических события: один случай ИИ после отмены АКТ и один случай ТИА у пациента, получавшего дабигатран в дозе 150 мг один раз в сутки на фоне гематурии. Следует отметить, что оба события были ассоциированы с нарушением режима АКТ, а не с неэффективностью ПОАК. Эти результаты согласуются с данными общенационального когортного исследования Grymonprez M. и соавторов, которые продемонстрировали сопоставимую эффективность различных ПОАК [77]. Кроме того, полученные данные совпадают с выводами сетевого метаанализа Asad Z.U.A. и коллег, показавшего, что стратегия непрерывного приема ПОАК сопровождается низкой частотой ТЭС по сравнению с варфарином. При этом отсутствуют статистически значимые различия в эффективности между отдельными препаратами группы ПОАК, а также отмечена тенденция к уменьшению частоты бессимптомных церебральных ишемических очагов [38].

Интраоперационный этап характеризовался исключительно низкой частотой неблагоприятных событий. В ходе интраоперационного периода малое кровотечение было зарегистрировано лишь у одного пациента, получавшего ривароксабан (0,2%); в группах апиксабана и дабигатрана подобные осложнения отсутствовали, при этом различия не достигали статистической значимости (p=0,99). В послеоперационном периоде осложнения носили преимущественно локальный характер и отмечались редко. Совокупная частота кровотечений составила 1,0% в группе апиксабана, 1,2% – ривароксабана и 3,1% – дабигатрана; статистически значимых различий выявлено не было (p=0,093), однако прослеживалась тенденция к их более частому возникновению при применении дабигатрана. Постпункционные гематомы наблюдались исключительно в группе дабигатрана (2 случая, 1,5%), тогда как в остальных группах они не регистрировались; различия между группами были статистически значимыми (p=0,017), что может указывать на сниженный локальный гемостатический эффект этого препарата и подчеркивает важность тщательной оценки риска и усиленного мониторинга в первые 24–48 часов после КА. Результаты проведенного нами исследования сопоставимы с мировыми данными. В частности, согласно метаанализу Benali K. и соавторов, включившему 89 РКИ с участием 15701 пациентов, перенесших первую КА по поводу ФП, наиболее часто регистрируемыми неблагоприятными событиями в исследуемой когорте являлись сосудистые осложнения в области сосудистого доступа (1,3%). Менее распространенными, но клинически значимыми осложнениями были перикардиальный выпот или тампонада сердца (0,78%), а также ИИ либо (0,17%). Авторы подчеркивают потребность в дополнительных исследованиях для идентификации демографических и процедурных факторов, ассоциированных с данными осложнениями [41]. Обновленные рекомендации ECAS (2025) указывают, что частота осложнений при КА ФП колеблется от 5,1 до 7,5 %, при этом на риск влияют методика, клинические особенности и опыт центра. Также подчеркивается, что сосудистые осложнения, связанные с

доступом, остаются наиболее частыми, несмотря на внедрение новых технологий и улучшение техники [45].

В отдаленном периоде после КА ФП наблюдались геморрагические осложнения различной степени выраженности. Следует отметить, что наибольшая частота геморрагических осложнений наблюдалась в группе пациентов, получавших дабигатран: зарегистрировано 3 случая (5,9%), в группе ривароксабана отмечено 2 случая (0,7%) кровотечений, тогда как в группе апиксабана геморрагические осложнения не были зарегистрированы. Выявленные различия между группами имели статистически значимый характер (p=0,003). Малые кровотечения статистически значимо чаще регистрировались при применении дабигатрана (2 случая, 3,9%) по сравнению с ривароксабаном (2 случая, 0,7%), тогда как в группе апиксабана такие осложнения отсутствовали (p=0,022). Большое кровотечение было отмечено только в группе дабигатрана (1 случай, 2,0%), однако различия не достигали статистической значимости (p=0,089). Клинически значимые несерьезные кровотечения в исследуемых группах не зафиксированы. В крупном японском национальном когортном исследовании, опубликованном в 2024 году, показано, что риск кровотечений у пациентов, принимающих различные ПОАК, существенно варьирует в зависимости от препарата и сопутствующих факторов риска, включая возраст, сопутствующие заболевания и анамнез кровотечений [86]. Полученные нами результаты свидетельствуют о более благоприятном профиле безопасности апиксабана по сравнению с другими исследованными ПОАК в отношении всех типов геморрагических осложнений как в периоперационном, так и в отдаленном периодах наблюдения.

Систематический обзор и метаанализ, выполненный A. Silverio и соавторами (2021), включил 22 исследования и обобщил данные по 440281 пациентам с ФП, получавших различные ПОАК, особое внимание было уделено пациентам пожилого возраста (≥75 лет). При сравнении между ПОАК у пожилых пациентов апиксабан продемонстрировал наилучший баланс эффективность/безопасность**,** в то время как ривароксабан был ассоциирован с

повышенным риском ЖКК. Необходимо подчеркнуть, что данные крупного метаанализа подтверждают результаты настоящего исследования, согласно которым апиксабан обладает наиболее благоприятным профилем безопасности у пациентов с ФП, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при высоком геморрагическом риске в периоперационном и отдаленном периоде КА [129].

Таким образом, все три препарата продемонстрировали сопоставимо высокую эффективность в профилактике ТЭО. При этом безопасность применения ПОАК варьировала в зависимости от выбранного препарата. Несмотря на статистически значимые различия в частоте постпункционных гематом и геморрагических событий у пациентов, получавших дабигатран, интерпретация этих данных ограничена низкой статистической мощностью, обусловленной малым числом наблюдаемых событий. Это подчеркивает необходимость продолжения наблюдений и увеличения объема выборки для повышения надежности и обоснованности полученных результатов. Полученные данные не только подтверждают выводы мировой литературы, но и акцентируют внимание на важности индивидуального подбора ПОАК с учетом клинических особенностей каждого пациента.

В нашей работе был также проведен комплексный анализ клинико-демографических характеристик, оценочных шкал риска и функционального состояния пациентов с ФП, получавших различные ПОАК. Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал наличие ряда статистически значимых межгрупповых различий среди пациентов с ФП, получавших терапию различными ПОАК – апиксабаном, ривароксабаном и дабигатраном.

Следует подчеркнуть, что женщины были статистически значимо чаще представлены в подгруппе апиксабана: 51,3 % (196 из 382) против 39,6 % (195 из 492) в подгруппе ривароксабана. Проведенный post-hoc анализ парного сравнения апиксабана и ривароксабана подтвердил статистическую значимость различий **(**p=0,002), что может свидетельствовать о предпочтительном назначении данного препарата пациентам с повышенным риском ТЭО, включая

женскую популяцию. Так в ряде систематических обзоров показано, что пациенты женского пола старше 65 лет с сопутствующими факторами риска остаются более уязвимыми к инсульту даже при правильном проведении антикоагуляции, в то время как риск геморрагических осложнений при терапии антикоагулянтами сопоставим у мужчин и женщин. Тем не менее, женщины недостаточно представлены в крупных РКИ, а данные, учитывающие гендерные особенности, во многих исследованиях остаются ограниченными или отсутствуют [94, 107].

Необходимо отметить, что более высокая распространенность ТЭС в анамнезе среди пациентов, получавших дабигатран, могла быть связана с изменением схемы АКТ после перенесенного ТЭС. Вместе с тем отсутствие данных о ранее проводимой АКТ не позволяет оценить влияние данного фактора на полученные результаты.

Тромбоз УЛП в анамнезе статистически значимо чаще встречался у пациентов, получавших дабигатран (2,3%; 3 случая), тогда как в группе апиксабана он наблюдался в 0,8% случаев (3 пациента), а в группе ривароксабана не регистрировался (p=0,006). При этом попарные post-hoc сравнения провести не удалось. Как подчеркивают Ciba-Stemplewska и соавторы в своей статье, визуализация УЛП методом чреспищеводной эхокардиографии имеет выраженную оператор-зависимость. Поэтому по протоколу все случаи подозрения тромбоз УЛП рассматривались двумя независимыми специалистами эхокардиографии [56]. Наибольшая распространенность перенесенного ИИ выявлена в группе дабигатрана (10,7%) по сравнению с апиксабаном (5,0%) и ривароксабаном (3,7%). Post-hoc анализ подтвердил статистически значимые различия между группами апиксабана и дабигатрана (p=0,032), а также ривароксабана и дабигатрана (p=0,004). Перенесенная СЭ в анамнезе также чаще отмечалась в группе дабигатрана – 3 случая (2,3 %) по сравнению с апиксабаном 1 случай (0,3 %) и отсутствие в группе ривароксабана; статистически значимое различие при парном сравнении определено для апиксабана и дабигатрана (p=0,023). Post-hoc анализ показал, что атеросклеротическое поражение ПА чаще

встречалось у пациентов, получавших дабигатран (2,3%), чем в группах апиксабана (0,3%) и ривароксабана (0,4%); различия были статистически значимыми (p=0,048). Согласно метаанализу Zhu J. и соавторов (2021; n=39654), наличие атеросклероза ПА у пациентов с ФП повышает риск общей смертности, ССС и MACE, но не связано статистически значимо с крупным кровотечением, ИМ или инсультом [141]. Эти данные подчеркивают необходимость учета поражений ПА как самостоятельного прогностического фактора при стратификации риска у больных ФП и интерпретации наших результатов, но одновременно показывают, что наличие атеросклероза ПА не требует дополнительной коррекции АКТ с позиции геморрагических осложнений.

Комплексный анализ данных позволяет сделать вывод о том, что пациенты, получавшие дабигатран, характеризовались более выраженным сосудистым анамнезом, что отражает повышенный исходный риск ТЭО в данной когорте.

Таким образом, при интерпретации различий в клинических исходах у пациентов, получавших различные ПОАК, необходимо учитывать выраженные межгрупповые различия в сосудистом анамнезе и исходном профиле риска. Следует подчеркнуть, что сопоставимость когорт играет ключевую роль в корректной оценке эффективности и безопасности АКТ. Сходные закономерности выявлены в исследовании ROCKET AF: пациенты, получавшие ривароксабан, имели более высокий исходный риск по сравнению с когортами RE-LY и ARISTOTLE, что важно учитывать при интерпретации различий в клинических исходах [48, 72, 119]. Популяция исследования ROCKET AF характеризовалась более тяжелым сосудистым профилем: пациенты были старше, чаще страдали ХСН и ИБС и имели более высокий средний балл по шкале CHADS2 [117].

В нашей работе у пациентов, получавших дабигатран, АЧТВ был статистически значимо выше (41,4 ± 10,0 с) в сопоставлении с другими группами (p<0,001), что подтверждает влияние ингибитора тромбина на каскад свертывания [120]. В группе ривароксабана МНО было максимальным

(1,29 ± 0,28), статистически значимо отличаясь от группы дабигатрана (1,18 ± 0,12; p<0,001). В рамках многоцентрового когортного исследования, выполненного на Тайване (3192 пациента на ривароксабане и 958 – на дабигатране), проведена оценка показателей МНО и АЧТВ. У пациентов, получавших ривароксабан, повышение МНО ≥1,5 не сопровождалось ростом риска крупных кровотечений, однако было связано со снижением риска ИИ и СЭ (ОР 0,57; 95% ДИ 0,37–0,87; p=0,01). Независимыми факторами, связанными с повышением МНО, оказались корректная дозировка ривароксабана и прием дигоксина. У пациентов, принимавших дабигатран, повышение АЧТВ также не увеличивало риск кровотечений, при этом значения АЧТВ в диапазоне 1,1–1,4 были связаны с более низким риском ИС/СЭ по сравнению с АЧТВ <1,1.

Таким образом, показатели МНО и АЧТВ не связаны с риском кровотечений, но могут отражать эффективность АКТ [51].

Для повышения корректности сравнительной оценки геморрагических осложнений в отдаленном периоде наблюдения из анализа были исключены 21 пациент, режим АТТ которых отличался от исследуемых групп: 6 пациентов не получали АКТ, 5 принимали варфарин, 1 – ацетилсалициловую кислоту в режиме монотерапии, а 9 – комбинацию ПОАК с антиагрегантами.

В нашем исследовании при анализе исходно повышенный геморрагический риск наблюдался в группе пациентов, получавших дабигатран, и статистически значимо превышал аналогичные показатели в группах апиксабана и ривароксабана. Выявленный риск, отраженный в шкале HAS-BLED, требует коррекции модифицируемых факторов риска, но не является противопоказанием для продолжения антикоагулянтного лечения [79].

В анализе, выполненном нами, также установлено, что развитие ИИ и ТИА было связано с несоблюдением режима приема ПОАК (полной отменой препарата) или назначением недостаточной дозы, что также подтверждается в исследовании Bang O.Y. и соавторов [40]. В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании Iwawaki T. и соавторов, включившем 1821 пациента без рецидива ФП в течение 12 месяцев после первой КА, было показано, что

прекращение АКТ спустя год после процедуры снижает риск кровотечений, однако в несбалансированных группах это может сопровождаться повышением частоты ТЭО. Для оптимизации стратегии ведения пациентов рекомендуется учитывать эхокардиографические параметры, клиническую форму ФП и оценку по шкале HAS-BLED [85].

В крупном исследовании с участием 1300 пациентов были выделены основные предикторы неблагоприятных событий – ТЭО и геморрагических осложнений – у больных, перенесших ИИ на фоне приема ПОАК. Ключевыми факторами оказались: анамнез крупных кровотечений, являющийся самым значимым предиктором кровотечений (ОШ 6,9; 95% ДИ 3,4–14,2; p=0,0001); сопутствующая антиагрегантная терапия, связанная с повышением риска как ТЭО (ОШ 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,9; p=0,03), так и геморрагических осложнений (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,4–5,5; p=0,003); артериальная гипертензия, существенно увеличивающая риск ишемических событий (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,0–5,1; p=0,04); возраст, при котором с каждым дополнительным годом возрастает шанс кровотечений (ОШ 1,1; 95 % ДИ 1,0–1,2; p=0,002); мужской пол, ассоциированный с повышенным шансом осложнений (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,2; p=0,04); высокий балл по шкале CHA2DS2-VASc после инсульта, увеличивающий вероятность повторных ишемических событий (ОШ 1,2; 95 % ДИ 1,0–1,3 за каждый балл; p=0,05) [40]. Таким образом, одним из существенных ограничений настоящего исследования следует считать невозможность проведения статистического анализа для выявления предикторов ТЭО и геморрагических осложнений. Частота неблагоприятных событий, зафиксированных как в периоперационном, так и в отдаленном периоде после КА, оказалась крайне низкой. Это не позволило сформировать репрезентативные выборки, достаточные для выполнения однофакторного логистического и регрессионного анализа с необходимым уровнем статистической мощности для выявления достоверных предикторов этих событий. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с большим объемом данных и количеством наблюдаемых исходов. В нашем исследовании проведен анализ предикторов,

связанных с ранним и отдаленным рецидивом ФП после КА. Для выявления факторов, ассоциированных с ранним рецидивом, был выполнен однофакторный логистический анализ, который показал, что единственным статистически значимым предиктором внутригоспитального пароксизма ФП является ИОЛП, измеренный с помощью МСКТ. При увеличении ИОЛП на 1 мл/м2 вероятность возникновения пароксизма возрастала в 1,02 раза (95 % ДИ 1,001–1,040; p=0,023). Эти результаты согласуются с данными литературы, где объем ЛП, превышающий определенный порог, рассматривается как независимый фактор риска рецидива аритмии после КА и ассоциируется с более чем двукратным увеличением вероятности повторного возникновения ФП [115].

В ходе однофакторного анализа Кокса были выявлены несколько значимых предикторов позднего рецидива, включая возраст, ИМТ, персистирующую форму ФП, АГ, ранний рецидив в течение 90 дней, а также баллы по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами остаются рецидив ФП до 90 дней (ОР 4,43; 95 % ДИ 2,72–7,21; p<0,001), также повышение ИМТ на каждый 1 кг/м2(ОР 1,11; 95 % ДИ 1,05–1,18; p<0,001). Полученные данные соответствуют современным исследованиям, подтверждающим, что ранний рецидив ФП является самым сильным предиктором позднего возврата аритмии после аблации [61]. Как показывают современные исследования, повышенный ИМТ значимо коррелирует с увеличением риска рецидива ФП, что, вероятно, связано с его вкладом в процессы структурно-электрического ремоделирования предсердий [9].

В работе коллектива авторов из НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (руководитель академик РАН академик Е.З. Голухова) многофакторная регрессия Кокса также выявила ИОЛП в качестве независимого предиктора рецидива ФП (ОР 1,05; 95% ДИ 1,01–1,09; p=0,009) [1].

Результаты нашего анализа показали, что пациенты с рецидивом ФП в раннем и отдаленном периодах после РЧА значительно чаще в рамках ААТ получали амиодарон и ББ. Такая связь обусловлена тем, что назначение этих

препаратов, как правило, свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Пациенты, принимающие амиодарон и ББ, обычно имеют более частые и устойчивые эпизоды аритмии, неэффективность предыдущих ААП, длительную историю болезни и выраженные структурные изменения миокарда, включая фиброз ЛП. Современные исследования подтверждают, что частое назначение амиодарона и ББ пациентам с рецидивами ФП отражает тяжесть и устойчивость аритмического процесса [128].

Таким образом, полученные результаты характеризуют особенности выбора ААТ в клинической практике у пациентов с рецидивом ФП после КА и не позволяют сделать выводы о сравнительной антиаритмической эффективности отдельных препаратов, поскольку анализ не учитывал последовательность назначения ААП и возможную коррекцию терапии после развития аритмии. Также что эти лекарства назначаются пациентам с выраженными электрофизиологическими и морфологическими изменениями сердца, что увеличивает риск рецидива ФП после процедуры аблации.

В рамках настоящего исследования проведен анализ влияния дистанционного наблюдения за пациентами с ФП, принимающими ПОАК. В подгруппу мониторинга были включены 74 пациента, за которыми в течение 6 месяцев проводилось динамическое наблюдение, включающее регулярную оценку клинико-лабораторных показателей, функции почек, приверженности терапии и изменений в шкалах риска ТЭ и кровотечений. В течение периода наблюдения не зафиксировано ни одного эпизода ТЭ или геморрагических осложнений, что может свидетельствовать о высокой клинической эффективности модели дистанционного контроля. Распределение пациентов по применяемым антикоагулянтам показало доминирование апиксабана (48,6 %), за которым следовал ривароксабан (41,9 %); дабигатран применялся существенно реже (9,5 %). Средние значения шкал риска CHA2DS2-VASc и HAS-BLED составили 3 и 2 балла соответственно, что отражает высокий риск ТЭС и умеренный геморрагических событий.

Одним из ключевых результатов анализа стало значительное улучшение приверженности терапии на фоне дистанционного наблюдения. Согласно данным шкалы Мориски-8, уже при первом контакте медиана баллов составила 7, а спустя 3 месяца увеличилась до 8, что сохранялось и через 6 месяцев. Это подчеркивает значимый вклад дистанционных форматов взаимодействия в повышение комплаентности пациентов и, как следствие, снижение потенциальных рисков.В статье Скирденко Ю. П. и соавторов, посвященной вопросам приверженности к терапии у пациентов с ФП, акцентируется внимание на необходимости индивидуального подбора антикоагулянта с учетом клинических особенностей и факторов, ориентированных на пациента, для повышения эффективности и безопасности лечения [24].

Следует отметить, что настоящее исследование не предусматривало формирования контрольной группы пациентов, не находившихся под дистанционным наблюдением. В связи с этим полученные результаты не позволяют количественно оценить влияние дистанционного мониторинга на частоту ТЭО, геморрагических осложнений или приверженность терапии по сравнению со стандартным ведением пациентов. Вместе с тем регулярный телефонный мониторинг обеспечивал систематический контроль соблюдения режима приема ПОАК, своевременную оценку функции почек и лабораторных показателей, а также раннее выявление клинически значимых изменений, требующих коррекции терапии. Полученные результаты демонстрируют практическую осуществимость данной модели наблюдения и позволяют рассматривать дистанционный мониторинг как перспективный компонент амбулаторного ведения пациентов с ФП после КА. Для окончательной оценки его влияния на клинические исходы необходимы проспективные исследования с включением контрольной группы.

В Brigham and Women’s Hospital при Гарвардской медицинской школе создан специализированный антикоагулянтный центр, где клинические фармацевты ведут пациентов, получающих ПОАК. Такая централизованная модель обеспечивает единые стандарты терапии и строгий контроль за лечением,

что способствует одновременному повышению качества и безопасности антикоагулянтной терапии. Этот опыт демонстрирует, что интеграция структурированного антикоагулянтного центра является эффективным инструментом оптимизации ведения пациентов и минимизации рисков, связанных с лечением [132].

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что модель дистанционного мониторинга может быть эффективной альтернативой традиционным схемам ведения пациентов с ФП. Она обеспечивает не только стабильный контроль за безопасностью и эффективностью терапии антикоагулянтами, но и способствует улучшению качества жизни за счет повышения приверженности и более раннего выявления потенциальных отклонений.

Ограничения исследования

Следует отметить, что исследование имеет ряд ограничений, связанных с одноцентровым обсервационным дизайном. Кроме того, из-за ограниченного числа неблагоприятных событий не удалось выполнить статистический анализ для выявления предикторов, связанных с повышенным риском ТЭО и геморрагических осложнений. Тем не менее, применение комплексного подхода, включающего как ретроспективный, так и проспективный анализ, а также использование современных статистических методов, позволило получить надежные и клинически значимые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий остается наиболее распространенным нарушением сердечного ритма и одной из ведущих причин ТЭО, ССС и инвалидизации пациентов. Несмотря на значительные достижения современной аритмологии, широкое внедрение КА и ПОАК, вопросы выбора оптимальной стратегии АКТ, оценки факторов риска рецидива ФП и совершенствования длительного ведения пациентов после интервенционного лечения сохраняют высокую научную и практическую значимость.

Проведенное исследование было направлено на комплексную оценку эффективности и безопасности современных ПОАК у пациентов с ФП, перенесших КА, а также на выявление клинических факторов, определяющих вероятность рецидива аритмии и влияющих на долгосрочные результаты лечения. Особенностью работы является объединение анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения в рамках единой исследовательской концепции, что позволило проследить весь путь пациента – от периоперационного периода до амбулаторного наблюдения.

В исследование были включены 1005 пациентов, у которых выполнена оценка периоперационной эффективности и безопасности различных схем АКТ при проведении КА. Для анализа отдаленных результатов сформирована когорта из 597 пациентов, что позволило изучить эффективность АКТ в долгосрочном периоде, частоту рецидивов ФП, ТЭО и геморрагических осложнений, а также определить факторы, влияющие на клинические исходы после вмешательства.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности стратегии непрерывной АКТ при выполнении КА. Независимо от применяемого ПОАК частота периоперационных ТЭО оставалась крайне низкой, а статистически значимых различий между группами апиксабана, ривароксабана и дабигатрана по частоте ИИ, ТИА, СЭ и ТЭЛА не выявлено. Это подтверждает безопасность проведения КА без отмены ПОАК и соответствует современным представлениям о периоперационном ведении пациентов с ФП.

Вместе с тем исследование показало, что при сопоставимой эффективности профилактики ТЭО различные ПОАК отличаются по профилю безопасности. Наиболее благоприятные результаты получены при применении апиксабана, характеризовавшегося минимальной частотой геморрагических осложнений как в периоперационном, так и в отдаленном периоде наблюдения. Ривароксабан также продемонстрировал высокий уровень безопасности. В группе дабигатрана отмечалась более высокая частота геморрагических осложнений, обусловленная развитием постпункционных гематом в периоперационном периоде и малых кровотечений в отдаленном периоде наблюдения. При интерпретации данного результата следует учитывать, что пациенты этой группы исходно характеризовались более высоким тромбоэмболическим риском, о чем свидетельствовала большая распространенность ТЭС в анамнезе. Следовательно, выявленные различия, вероятно, отражают не только особенности АКТ, но и различия исходного клинического профиля пациентов.

Принципиально важным является то, что абсолютная частота как ТЭО, так и геморрагических осложнений во всех исследуемых группах оставалась низкой. Полученные данные подтверждают, что непрерывная терапия ПОАК обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью профилактики ТЭО и безопасностью выполнения КА, а также подтверждают возможность широкого применения данной стратегии в условиях реальной клинической практики.

Одной из ключевых задач исследования являлось определение факторов, влияющих на эффективность интервенционного лечения ФП. Анализ отдаленных результатов показал, что вероятность сохранения синусового ритма определяется не только техническим успехом вмешательства, но и индивидуальными клиническими особенностями пациента, отражающими степень структурного и электрического ремоделирования предсердий.

Установлено, что индекс ИОЛП, рассчитанный по данным МСКТ, является независимым предиктором раннего рецидива ФП. Полученный результат имеет важное практическое значение, поскольку свидетельствует о

возможности использования ИОЛП как дополнительного инструмента предоперационной стратификации риска и выбора оптимальной тактики послеоперационного наблюдения.

Дальнейший анализ был направлен на выявление факторов, определяющих вероятность развития позднего рецидива ФП после КА. Проведенный многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что независимыми предикторами позднего рецидива являются повышенный ИМТ и ранний рецидив аритмии, зарегистрированный в течение первых 90 суток после вмешательства. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вероятность повторного развития ФП определяется не только эффективностью выполненной процедуры, но и выраженностью структурного ремоделирования предсердий, а также наличием модифицируемых факторов риска.

Особое значение имеет установленная взаимосвязь между ранним и поздним рецидивами ФП. Несмотря на то, что ранние нарушения ритма традиционно рассматриваются как следствие воспалительных изменений миокарда и процессов репарации после аблации, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой прогностической значимости данного показателя. Выявленная закономерность подчеркивает необходимость более интенсивного динамического наблюдения данной категории пациентов и своевременной коррекции дальнейшей лечебной тактики.

Не менее важным результатом исследования является подтверждение роли повышенного ИМТ как независимого предиктора позднего рецидива ФП. Полученные данные согласуются с современными представлениями о влиянии ожирения на процессы структурного и электрического ремоделирования предсердий, развитие воспалительных изменений, увеличение объема эпикардиальной жировой ткани и прогрессирование фиброза миокарда. Это свидетельствует о том, что модификация факторов сердечно-сосудистого риска должна рассматриваться как неотъемлемый компонент комплексного лечения пациентов с ФП наряду с выполнением КА.

Таким образом, установленные предикторы позволяют уже на этапе послеоперационного наблюдения выделять пациентов с высокой вероятностью

повторного развития аритмии, что имеет важное значение для персонализации стратегии ведения больных, определения объема последующего обследования и своевременного принятия решения о необходимости оптимизации медикаментозной терапии или выполнения повторного вмешательства.

Следующим этапом исследования стала сравнительная оценка эффективности различных методов КА. Для минимизации влияния исходных различий между исследуемыми группами был использован метод PSM, позволивший сформировать сопоставимые когорты пациентов и повысить достоверность сравнительного анализа. Применение данного статистического подхода существенно снизило вероятность систематической ошибки, характерной для наблюдательных исследований, и позволило объективно оценить влияние метода аблации на долгосрочные результаты лечения.

Проведенный анализ показал, что после формирования сопоставимых групп поздний рецидив ФП статистически значимо реже развивался после КБА, чем после РЧА. Полученные результаты были подтверждены анализом кривых выживаемости Каплана–Мейера, продемонстрировавшим более высокую вероятность сохранения синусового ритма у пациентов после КБА на протяжении всего периода наблюдения. Вместе с тем полученные результаты не свидетельствуют о недостаточной эффективности РЧА, поскольку данный метод остается высокоэффективным способом лечения ФП и широко применяется у пациентов со сложными формами аритмии, требующими индивидуализированного подхода к выполнению аблации.

Результаты исследования подтверждают, что выбор метода КА должен основываться на индивидуальных клинических характеристиках пациента, особенностях аритмогенного субстрата и предполагаемой стратегии вмешательства.

Для дальнейшего совершенствования подходов к терапии и наблюдению за данной категорией больных целесообразно проведение многоцентровых исследований с увеличенной выборкой и более длительным периодом наблюдения, что позволит повысить статистическую значимость полученных данных и уточнить предикторы неблагоприятных исходов.

ВЫВОДЫ

1. Все три ПОАК – апиксабан, ривароксабан и дабигатран – продемонстрировали сопоставимую высокую эффективность и безопасность в периоперационном периоде катетерной аблации ФП. За период наблюдения у пациентов не зарегистрировано случаев инсульта, ТИА, ТЭЛА или СЭ при соблюдении режима терапии. Пациенты трех групп статистически значимо не различались по наступлению больших кровотечений, однако в группе дабигатрана частота постпункционных гематом была выше (p=0,017).
2. В отдаленном периоде (медианный период наблюдения 23,0 месяца [IQR: 11,0–38,0]) после катетерной аблации ФП, апиксабан, ривароксабан и дабигатран продемонстрировали сопоставимо высокую эффективность у больных приверженных к терапии. Случаи ИИ и ТИА возникали при нарушении режима приема ПОАК. При этом общая частота кровотечений различной степени тяжести была статистически значимо выше в группе дабигатрана по сравнению с группами апиксабана и ривароксабана (p=0,003), выявленное различие преимущественно было обусловлено большей частотой малых кровотечений (p=0,022).
3. Независимым предиктором раннего рецидива ФП после катетерной аблации является ИОЛП, рассчитанный по данным МСКТ (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,001–1,040; p=0,023). Независимыми предикторами позднего рецидива ФП являются ИМТ (кг/м²) (ОР 1,11; 95% ДИ 1,05–1,18; p<0,001) и ранний рецидив ФП (ОР 4,43; 95% ДИ 2,72–7,21; p<0,001). Определение независимых предикторов рецидива ФП способствуют своевременному формированию групп высокого риска рецидива, что позволяет персонализировать стратегию лечения и контроля.
4. Дистанционный мониторинг, реализуемый в рамках АКК, является эффективным инструментом для контроля над безопасностью, клинической эффективностью и приверженностью к терапии, у больных, перенесших катетерную аблацию по поводу ФП и требующих приема ПОАК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии высокого риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП после катетерной аблации предпочтительно назначение ПОАК, обладающих хорошим профилем эффективности и безопасности, в частности апиксабана или ривароксабана.
2. Пациентам с ФП, направляемым на катетерную аблацию, при подготовке к вмешательству необходимо проведение МСКТ с расчетом ИОЛП с целью определения групп высокого риска рецидива ФП в раннем послеоперационном периоде.
3. При раннем рецидиве ФП в течение первых 90 суток после катетерной аблации и повышенном ИМТ рекомендуется более интенсивное динамическое наблюдение в связи с высоким риском позднего рецидива аритмии.
4. Для повышения эффективности и безопасности АКТ после катетерной аблации рекомендуется динамическое наблюдение пациентов с ФП в рамках специализированного антикоагулянтного кабинета с использованием дистанционного мониторинга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абгарян А. А., Бердибеков Б. Ш., Александрова С. А. и др. Прогностическая роль оценки фиброза левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших катетерную изоляцию легочных вен // Креативная кардиология. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 92–103.

2. Антонов И. М., Аристов Е. Г., Сычев Д. А. и др. Антикоагулянтные клиники: зарубежный опыт и перспективы для российского здравоохранения // Креативная кардиология. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 35–42.

3. Арсланбекова С. М., Сычев Д. А., Мирзаев К. Б. и др. Активность цитохрома Р450 (CYP2C9) по лозартановому тесту как прогностический фактор подбора терапевтической дозы варфарина у пациентов в отдаленные сроки после протезирования клапанов сердца // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 0, № 10. – С. 70–74.

4. Валерьевна С. А., Алексеевна Ш. Н., Михайловна П. М. и др. Фармакокинетика и фармакогенетика эдоксабана // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 6 (126). – С. 26–35.

5. Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И. и др. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 59–65.

6. Голухова Е. З., Милиевская Е. Б., Филатов А. Г. *и др.* **Аритмология – 2024. Нарушения ритма сердца и проводимости.** – М.: НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ, 2025. – 186 с.

7. Горбатенко В. С., Герасименко А. С., Шаталова О. В. Сравнительная эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 9. – С. 102–109.

8. Гюлмамедова С. М., Бердибеков Б. Ш., Булаева Н. И. и др. Антикоагулянтные кабинеты в управлении терапии прямыми пероральными антикоагулянтами у

пациентов с фибрилляцией предсердий // Креативная кардиология. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 269–277. – URL: (дата обращения: 01.06.2025). – Текст : электронный.

9. Гюлмамедова С. М., Бердибеков Б. Ш., Булаева Н. И., Сергуладзе С. Ю., Филатов А. Г., Голухова Е. З. Отдаленные результаты эффективности криобаллонной и радиочастотной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий: анализ с использованием метода propensity score matching // Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 8. – С. 3–11.

10. Гюлмамедова С. М., Булаева Н. И., Кубова М. Ч. Роль прямых пероральных антикоагулянтов в лечении пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 350–358.

11. Гюлмамедова С.М., Бердибеков Б.Ш., Булаева Н.И., Рыжова Т.С., Кабисова А.К., Голухова Е.З. Оценка эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в периоперационном и отдаленном периодах после катетерной аблации // Креативная кардиология. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 432–444. – DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-4-432-444.

12. Дерюгин М. В., Задворьев С. Ф., Обрезан А. Г. и др. Феномен лабильного международного нормализованного отношения при приеме варфарина (клинические и генетические аспекты) // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 42–48.

13. Загидуллин Н. Ш., Давтян П. А. Особенности антикоагуляции при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S3. – С. 4676.

14. Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М. и др. Новая шкала оценки вероятности тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 35–43.

15. Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А. Практические аспекты антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 4653.

16. Кокорина А. А., Соколова М. О., Слижов П. А. Механизмы действия новых пероральных коагулянтов // Отчеты Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № 2. – С. 33–40.

17. Колбин А. С., Касимова А. Р., Гиляревский С. Р. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана для профилактики инсульта и эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Качественная клиническая практика. – 2023. – № 4. – С. 50–59.

18. Кочетков А. И., Остроумова О. Д., Ляхова Н. Л. и др. Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий? // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 40–48.

19. Левицкая Е. С., Кастанаян А. А., Леонова Г. Н. и др. Повышенная чувствительность к варфарину в практике терапевта: клинический случай // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 3392.

20. Мареев Ю. В., Поляков Д. С., Виноградова Н. Г. и др. ЭПОХА: эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 4. – С. 12–19.

21. Моисеев С. В. Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового? // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 4. – С. 5–16.

22. Остроумова О.Д., Буторов В.Н., Миронова Е.В., Долдо Н.М. 10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки // Consilium Medicum. - 2021. - Т. 23. - №6. - С. 477-484.

23. Петров В. И., Шаталова О. В., Горбатенко В. С. и др.Антидоты прямых оральных антикоагулянтов // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14, № 3 (79). – С. 23–28.

24. Петровна С. Ю., Анатольевич Н. Н., Анатольевна Л. М. и др. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий в реальной практике: проблемы и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 2. – С. 98–107. / Текст : электронный. – URL: (дата обращения: 20.06.2025).

25. Рогозина А. С., Воробьева Н. А. Первый опыт работы антикоагулянтной клиники города Архангельска // Экология человека. – 2012. – Т. 19, № 12. – С. 59–64.

26. Рубаненко А. О. Эволюция шкалы CHA_2DS_2-VASc в прогнозировании риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 197–202.

27. Серова М. В., Андреев Д. А., Чашкина М. И. и др. Антикоагулянтная терапия при катетерной аблации фибрилляции и трепетания предсердий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 2974.

28. Тарасов В. В., Чубарев В. Н., Зыкова Е. С. и др. Прямые пероральные антикоагулянты: сравнение эффективности и безопасности, ошибки их применения и использование антидотов // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 127–134.

29. Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 4–13.

30. Шапкина М. Ю., Маздорова Е. В., Авдеева Е. М. и др. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 8. – С. 3108.

31. Шахматова О. О. Роль эдоксабана в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий // Атеротромбоз. – 2020. – № 2. – С. 28–43.

32. Шляхто Е.В., Лебедев Д.С., Попов С.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество (РКО), Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). – М.: Российское кардиологическое общество, 2025. – 244 с.

33. Эшматов О. Р., Баталов Р. Е., Арчаков Е. А. и др. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после интервенционного лечения: результаты трехлетнего наблюдения // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 8. – С. 19–26.

34. Явелов И. С. Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 12 S. – С. 4–11.

35. Afzal S., Zaidi S. T. R., Merchant H. A. et al. Prescribing trends of oral anticoagulants in England over the last decade: a focus on new and old drugs and adverse events reporting // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2021. – Vol. 52, № 2. – P. 646–653.

36. Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and Validation of the DOAC Score: A Novel Bleeding Risk Prediction Tool for Patients With Atrial Fibrillation on Direct-Acting Oral Anticoagulants. Circulation. 2023;148(12):936-946. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064556.

37. Alonso A., Almuwaqqat Z., Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation: is it changing? // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2020. – Vol. 31, № 8. – P. 469.

38. Asad Z. U. A., Akhtar K. H., Jafry A. H. et al. Uninterrupted versus interrupted direct oral anticoagulation for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2021. – Vol. 32, № 7. – P. 1995–2004.

39. Ballestri S., Romagnoli E., Arioli D. et al. Risk and management of bleeding complications with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a narrative review // Advances in Therapy. – 2023. – Vol. 40, № 1. – P. 41–66.

40. Bang O. Y., Park K.-M., Jeong D. S. Occurrence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation receiving non-vitamin K oral anticoagulants: causes and prevention strategies // Journal of Stroke. – 2023. – Vol. 25, № 2. – P. 199–213.

41. Benali K., Khairy P., Hammache N. et al. Procedure-related complications of catheter ablation for atrial fibrillation // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 81, № 21. – P. 2089–2099.

42. Blum S., Meyre P., Aeschbacher S. et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: a systematic review and meta-analysis // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. 502–510.

43. Brown L. A. E., Boos C. J. Atrial fibrillation and heart failure: factors influencing the choice of oral anticoagulant // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 227. – P. 863–868.

44. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation (ESC 2010) // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2369–2429.

45. Cappato R., Levy S., Providencia R. et al. Concise guidelines of the European Cardiac Arrhythmias Society on catheter ablation of atrial fibrillation // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2025. – Vol. 36, № 5. – P. 1076–1099.

46. Cappato R., Marchlinski F. E., Hohnloser S. H. et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36, № 28. – P. 1805–1811.

47. Carlisle M. A., Fudim M., DeVore A. D., Piccini J. P. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury // JACC: Heart Failure. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 447–456.

48. Carnicelli A. P., Hong H., Connolly S. J. et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of

randomized clinical trials with interaction testing by age and sex // Circulation. – 2022. – Vol. 145, № 4. – P. 242–255.

49. Ceresetto J. M., Duboscq C., Korin J. et al. Argentine consensus in effective management of anticoagulation clinics for the use of vitamin K antagonists // Medicina. – 2020. – Vol. 80 (Suppl 4). – P. 1–26.

50. Champsi A., Mobley A. R., Subramanian A. et al. Gender and contemporary risk of adverse events in atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 36. – P. 3707–3717.

51. Chao T.-F., Chan Y.-H., Tsai P.-C. et al. Prothrombin time-international normalized ratio predicts the outcome of atrial fibrillation patients taking rivaroxaban // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 3210.

52. Chichareon P., Winijkul A., Lip G.Y.H. et al. Comparative validation of HAS-BLED, GARFIELD-AF and ORBIT bleeding risk scores in Asian people with atrial fibrillation treated with oral anticoagulant: A report from the COOL-AF registry // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2023. – Vol. 89, № 8. – P. 2472–2482.

53. Choi S. E., Sagris D., Hill A. et al. Atrial fibrillation and stroke // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 35–56.

54. Chu G., Versteeg H. H., Verschoor A. J. et al. Atrial fibrillation and cancer: an unexplored field in cardiovascular oncology // Blood Reviews. – 2019. – Vol. 35. – P. 59–67.

55. Chung M. K., Eckhardt L. L., Chen L. Y. et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 16. – P. e750–e772.

56. Ciba-Stemplewska A., Gorczyca-Głowacka I., Kapłon-Cieślicka A., et al. Differences in the predictors of left atrial appendage thrombus between men and women treated with dabigatran or rivaroxaban // Polish Archives of Internal Medicine. – 2022. – Vol. 132.

57. Cohen A. T., Hill N. R., Luo X. et al. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: comparison of efficacy

and safety following treatment with direct oral anticoagulants // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 269. – P. 174–181.

58. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361, № 12. – P. 1139–1151. – doi: 10.1056/NEJMoa0905561.

59. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Newly identified events in the RE-LY trial // New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363, № 19. – P. 1875–1876.

60. Connolly S. J., Wallentin L., Ezekowitz M. D. et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) // Circulation. – 2013. – Vol. 128, № 3. – P. 237–243.

61. De Becker B., El Haddad M., De Smet M. et al. Early atrial fibrillation recurrence post catheter ablation: analysis from insertable cardiac monitor in the era of optimized radiofrequency ablation // Heart Rhythm. – 2024. – Vol. 21, № 5. – P. 521–529.

62. Deitelzweig S., Bergrath E., di Fusco M. et al. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis // Future Cardiology. – 2022. – Vol. 18, № 5. – P. 393–405.

63. Deitelzweig S., Keshishian A., Kang A. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among NVAF patients with obesity: insights from the ARISTOPHANES study // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1633.

64. Ding W.-Y., Harrison S., Gupta D., Lip G. Y. H., Lane D. A. Stroke and bleeding risk assessments in patients with atrial fibrillation: concepts and controversies // Frontiers in Medicine. – 2020. – Vol. 7. – Art. 54.

65. Doehner W., Boriani G., Potpara T. et al. Atrial fibrillation burden in clinical practice, research, and technology development: a clinical consensus statement of the ESC Council on Stroke and EHRA // Europace. – 2025. – Vol. 27, № 3. – euaf019.

66. Durand M., Schnitzer M. E., Pang M. et al. Effectiveness and safety among direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a multi-database cohort

study with meta-analysis // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Vol. 87, № 6. – P. 2589–2601.

67. Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M.C. et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial // The Lancet Neurology. – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 503–511.

68. Elliott A. D., Middeldorp M. E., Van Gelder I. C. et al. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation // Nature Reviews Cardiology. – 2023. – Vol. 20, № 6. – P. 404–417.

69. Escudero-Martínez I., Morales-Caba L., Segura T. Atrial fibrillation and stroke: a review and new insights // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 23–29.

70. Essa H., Hill A. M., Lip G. Y. H. Atrial fibrillation and stroke // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 243–255.

71. Ezekowitz M. D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran // American Heart Journal. – 2009. – Vol. 157, № 5. – P. 805–810, 810.e1–2.

72. Font J., Milliez P., Ouazar A.-B. et al. Atrial fibrillation, cancer and anticancer drugs // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2023. – Vol. 116, № 4. – P. 219–226.

73. Frederiksen T. C., Dahm C. C., Preis S. R. et al. The bidirectional association between atrial fibrillation and myocardial infarction // Nature Reviews Cardiology. – 2023. – Vol. 20, № 9. – P. 631–644.

74. Gawalko M., Linz D. Atrial fibrillation detection and management in hypertension // Hypertension. – 2023. – Vol. 80, № 3. – P. 523–533.

75. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. Hypertension and atrial fibrillation: any change with the new anticoagulants // Current Pharmaceutical Design. – 2014. – Vol. 20, № 39. – P. 6096–6105.

76. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, № 11. – P. 981–992.

77. Grymonprez M., De Backer T. L., Bertels X. et al. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1125576.

78. Gumprecht J., Domek M., Lip G. Y. H., Shantsila A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management // Journal of Human Hypertension. – 2019. – Vol. 33, № 12. – P. 824–836.

79. Guo Y., Lane D. A., Chen Y. et al. Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: the mAFA-II randomized trial // American Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 133, № 10. – P. 1195–1202.e2.

80. Heijman J., Linz D., Schotten U. Dynamics of atrial fibrillation mechanisms and comorbidities // Annual Review of Physiology. – 2021. – Vol. 83. – P. 83–106.

81. Hohnloser S. H., Calkins H., Willems S. et al. Regional differences in patient characteristics and outcomes during uninterrupted anticoagulation with dabigatran versus warfarin in catheter ablation of atrial fibrillation: the RE-CIRCUIT study // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2019. – Vol. 55, № 2. – P. 145–152.

82. Hohnloser S. H., Camm J., Cappato R. et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, № 36. – P. 3013–3021.

83. Hornestam B., Adiels M., Wai Giang K. et al. Atrial fibrillation and risk of venous thromboembolism: a Swedish nationwide registry study // Europace. – 2021. – Vol. 23, № 12. – P. 1913–1921.

84. Huynh K. Milestone 6: birth of the INR // Nature Reviews Cardiology. – 2017 (14 Dec.).

85. Iwawaki T., Yanagisawa S., Inden Y. et al. Discontinuation of oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation // JAMA Network Open. – 2025. – Vol. 8, № 3. – P. e251320.

86. Jeong J., Heo K.-N., Lee S. et al. Exploring bleeding in oral anticoagulant users: assessing incidence by indications and risk factors in the entire nationwide cohort // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1399955.

87. Joglar J. A., Chung M. K., Armbruster A. L. et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation // Circulation. – 2024. – Vol. 149. – P. e1–e156.

88. Joppa S. A., Salciccioli J., Adamski J. et al. A practical review of the emerging direct anticoagulants, laboratory monitoring, and reversal agents // Journal of Clinical Medicine. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 29.

89. Kimura T., Kashimura S., Nishiyama T. et al. Asymptomatic cerebral infarction during catheter ablation for atrial fibrillation: comparing uninterrupted rivaroxaban and warfarin (ASCERTAIN) // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2018. – Vol. 4, № 12. – P. 1598–1609.

90. Kirchhof P., Haeusler K. G., Blank B. et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 32. – P. 2942–2955.

91. Kornej J., Börschel C., Benjamin E. J., Schnabel R. B. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights // Circulation Research. – 2020. – Vol. 127, № 1. – P. 4.

92. Kostopoulou A., Zeljko H. M., Bogossian H. Atrial fibrillation-related stroke in women: evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management // Clinical Cardiology. – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 14–23.

93. Kumar S., Lim E., Covic A. et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 17. – P. 2204–2215.

94. Larsen T. B., Rasmussen L. H., Skjoth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective

nationwide cohort study // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 22. – P. 2264–2273.

95. Lau U. C., Torre K. O., Man K. K. C. et al. Comparative effectiveness and safety between apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation // Annals of Internal Medicine. – 2022. – Vol. 175, № 11. – P. 1515–1524.

96. Lim G. B. Warfarin: from rat poison to clinical use // Nature Reviews Cardiology. – 2017.

97. Lip G. Y. H., Frison L., Halperin J. L., Lane D. A. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort // Stroke. – 2010. – Vol. 41, № 12. – P. 2731–2738.

98. Lip G. Y. H., Keshishian A., Li X. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients // Stroke. – 2018. – Vol. 49, № 12. – P. 2933–2944.

99. Lip G. Y. H., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // Chest. – 2010. – Vol. 137, № 2. – P. 263–272.

100. Lip G. Y. H., Teppo K., Nielsen P. B. CHA2DS2-VASc or a non-sex score (CHA2DS2-VA) for stroke risk prediction in atrial fibrillation: contemporary insights and clinical implications // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 36. – P. 3718–3720.

101. Liu H., Lin M., Han W. et al. The risk factors of thrombus formation and the effect of catheter ablation on repetitive thrombus formation in patients with atrial fibrillation: a single center retrospective study in China // BMC Cardiovascular Disorders. – 2023. – Vol. 23. – Art. 28.

102. Lopes R. D., Alexander J. H., Al-Khatib S. M. et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale // American Heart Journal. – 2010. – Vol. 159, № 3. – P. 331–339.

103. Magnocavallo M., Bellasi A., Mariani M. V. et al. Thromboembolic and bleeding risk in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: role of anticoagulation therapy // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 83.

104. Mantha S., Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation // Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – Vol. 108. – P. 476–484.

105. Marzona I., Proietti M., Farcomeni A. et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993 600 patients // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 269. – P. 182–191.

106. Miao L., Shi J., Yu H. et al. Studies on atrial fibrillation and venous thromboembolism in the past 20 years: a bibliometric analysis via CiteSpace and VOSviewer // Journal of the American Heart Association. – 2023. – Vol. 12, № 17. – P. e029810.

107. Migdady I., Russman A., Buletko A. B. Atrial fibrillation and ischemic stroke: a clinical review // Seminars in Neurology. – 2021. – Vol. 41, № 4. – P. 348–364.

108. Morisky D. E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H. J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting // Journal of Clinical Hypertension. – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 348.

109. Nielsen P. B., Brondum R. F., Nohr A. K. et al. Risk of stroke in male and female patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15. – Art. 6728.

110. Obeidat M., Burgess M., Lip G. Y. H. Atrial fibrillation in heart failure: focus on antithrombotic management // Heart Failure Clinics. – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 107–120.

111. Olesen J. B., Lip G. Y. H., Hansen M. L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. d124.

112. Overvad T. F., Skjøth F., Albertsen I. E. et al. Should we reintroduce previous venous thromboembolism into decision-making for anticoagulation in atrial fibrillation? // American Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 134, № 1. – P. 67–75.e5.

113. Ozdemir H., Sagris D., Lip G. Y. H., Abdul-Rahim A. H. Stroke in atrial fibrillation and other atrial dysrhythmias // Current Cardiology Reports. – 2023. – Vol. 25, № 5. – P. 357–369.

114. Park H., Yu H. T., Kim T.-H. et al. Oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation patients with advanced chronic kidney disease: CODE-AF registry // Yonsei Medical Journal. – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 18–24.

115. Park J.-H., Yang D.-H., Kim J.-H., Kim Y.-R. Left atrium volume measured with multislice computed tomography as a prognostic predictor for atrial fibrillation catheter ablation outcomes // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, № 7. – P. 1859.

116. Pastori D., Gazzaniga G., Farcomeni A. et al. Venous thromboembolism in patients with atrial fibrillation // JACC: Advances. – 2023. – Vol. 2, № 7. – P. 100555.

117. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 883–891.

118. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation // Chest. – 2010. – Vol. 138, № 5. – P. 1093–1100.

119. Proietti M., Romiti G. F., Vitolo M. et al. Comparison of HAS-BLED and ORBIT bleeding risk scores in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a report from the ESC-EHRA EORP-AF General Long-Term Registry // European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes. – 2022. – Vol. 8, № 7. – P. 778–786.

120. Reilly P. A., Lehr T., Haertter S. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, № 4. – P. 321–328.

121. Roberti R., Iannone L. F., Palleria C. et al. Direct oral anticoagulants: from randomized clinical trials to real-world clinical practice // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 684638.

122. Rosman L., Lampert R., Ramsey C. M. et al. Post-traumatic stress disorder and risk for early incident atrial fibrillation: a prospective cohort study of 1.1 million young adults // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, № 19. – P. e013741.

123. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). – 2014.

124. Sadat B., Al Taii H., Sabayon M., Narayanan C. A. Atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: prevalence, impact, and management considerations // Current Cardiology Reports. – 2024. – Vol. 26, № 5. – P. 313–323.

125. Sagris M., Vardas E. P., Theofilis P. et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 6.

126. Schäfer A., Flierl U., Bauersachs J. Anticoagulants for stroke prevention in heart failure with reduced ejection fraction // Clinical Research in Cardiology. – 2022. – Vol. 111, № 1. – P. 1–13.

127. Seiffge D. J., Cancelloni V., Räber L. et al. Secondary stroke prevention in people with atrial fibrillation: treatments and trials // The Lancet Neurology. – 2024. – Vol. 23, № 4. – P. 404–417.

128. Shi S., Jia Q., Shi J. et al. The efficacy and safety of amiodarone combined with beta-blockers in the maintenance of sinus rhythm for atrial fibrillation: protocol for systematic review and network meta-analysis // Medicine. – 2020. – Vol. 99, № 38. – P. e22368.

129. Silverio A., Di Maio M., Prota C. et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic

review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients // European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 7, № FI1. – P. f20–f29.

130. Southworth M. R., Reichman M. E., Unger E. F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368, № 14. – P. 1272–1274.

131. Staerk L., Sherer J. A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes // Circulation Research. – 2017. – Vol. 120, № 9. – P. 1501.

132. Sylvester K. W., Chen A., Lewin A. et al. Optimization of DOAC management services in a centralized anticoagulation clinic // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2022. – Vol. 6, № 3. – P. e12696.

133. Teppo K., Airaksinen K. E. J., Jaakkola J. et al. Ischaemic stroke in women with atrial fibrillation: temporal trends and clinical implications // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 20. – P. 1819–1827.

134. Trujillo T. C., Dobesh P. P., Crossley G. H., Finks S. W. Contemporary management of direct oral anticoagulants during cardioversion and ablation for nonvalvular atrial fibrillation // Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 94–108.

135. Valencia D., Spoutz P., Stoppi J. et al. Impact of a direct oral anticoagulant population management tool on anticoagulation therapy monitoring in clinical practice // Annals of Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 53, № 8. – P. 806–811.

136. Van Gelder I. C., Rienstra M., Bunting K. V. et al. 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 36. – P. 3314–3414.

137. Wiggins B. S., Cibotti M.-S., Moore M. M. et al. 2023 atrial fibrillation guideline-at-a-glance // Journal of the American College of Cardiology. – 2024. – Vol. 83, № 1. – P. 280–284.

138. Wong C. X., Sullivan T., Sun M. T. et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626 603 individuals in 51 studies // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2015. – Vol. 1, № 3. – P. 139–152.

139. Yasui T., Fujita M. Anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cancer // Circulation Journal. – 2022. – Vol. 86, № 2. – P. 211–212.

140. Zhang C., Pan M.-M., Wang N. et al. Feasibility and usability of a mobile health tool on anticoagulation management for patients with atrial fibrillation: a pilot study // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2022. – Vol. 78, № 2. – P. 293–304.

141. Zhu J., Tan X., Zhou J. Z. Peripheral artery disease and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Clinical Cardiology. – 2021. – Vol. 44, № 8. – P. 1050–1057.

142. Zimerman A., Braunwald E., Steffel J. et al. Dose reduction of edoxaban in patients 80 years and older with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 randomized clinical trial // JAMA Cardiology. – 2024. – Vol. 9, № 9. – P. 817–825.