

**Выездная сессия Общества интервенционных кардиологов и
эндоваскулярных хирургов, посвященная 30-летию организации
Мангистауской областной больницы
Актау, 23-24 августа 2019**

Результаты исследования RE-CIRCUIT. Катетерная абляция для лечения фибрилляции предсердий на фоне постоянного приема дабигатрана

Тундыбаева Мира Капсиметова

д.м.н, проф., кафедра кардиологии с курсом ревматологии АО «Казахский
медицинский университет непрерывного образования», вице-президент
ОО «Общества специалистов по артериальной гипертонии и
кардиоваскулярной профилактике»,



2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC

Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)

Authors/Task Force Members: Paulus Kirchhof* (Chairperson) (UK/Germany), Stefano Benussi*¹ (Co-Chairperson) (Switzerland), Dipak Kotecha (UK), Anders Ahlsson¹ (Sweden), Dan Atar (Norway), Barbara Casadei (UK), Manuel Castella¹ (Spain), Hans-Christoph Diener² (Germany), Hein Heidbuchel (Belgium), Jeroen Hendriks (The Netherlands), Gerhard Hindricks (Germany), Antonis S. Manolis (Greece), Jonas Oldgren (Sweden), Bogdan Alexandru Popescu (Romania), Ulrich Schotten (The Netherlands), Bart Van Putte¹ (The Netherlands), and Panagiotis Vardas (Greece)

Document Reviewers: Stefan Agewall (CPG Review Co-ordinator) (Norway), John Camm (CPG Review Co-ordinator) (UK), Gonzalo Baron Esquivias (Spain), Werner Budts (Belgium), Scipione Carerj (Italy), Filip Casselman (Belgium), Antonio Coca (Spain), Raffaele De Caterina (Italy), Spiridon Deftereos (Greece), Dobromir Dobrev (Germany), José M. Ferro (Portugal), Gerasimos Filippatos (Greece), Donna Fitzsimons (UK),

* Corresponding authors: Paulus Kirchhof, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, SWB6 and UHB NHS trusts, ICR, Room 134, Welford Drive, Birmingham B15 2TT, United Kingdom, Tel: +44 121 4147042, E-mail p.kirchhof@bham.ac.uk; Stefano Benussi, Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland, Tel: +41 (0)788933835, E-mail stefano.benussi@usz.ch

¹ Representing the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

² Representing the European Stroke Association (ESO)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Societies Reviewers can be found in the Appendix.

ESC entities having participated in the development of this document:

Associations: European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Councils: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Working Groups: Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Grown-up Congenital Heart Disease, Thrombosis, Valvular Heart Disease.

The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the *European Heart Journal* and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC (journals.permissions@oup.com).

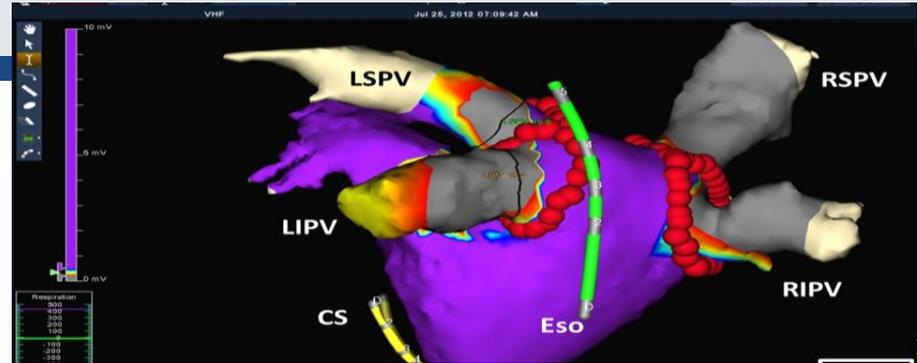
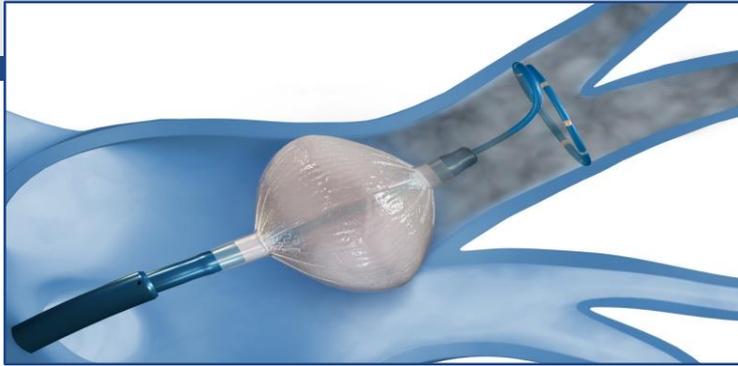
Disclaimer. The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge and the evidence available at the time of their publication. The ESC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy and/or ambiguity between the ESC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the ESC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies; however, the ESC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the ESC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

© The European Society of Cardiology 2016. All rights reserved. For permissions please email journals.permissions@oup.com.

Неотложная терапия и долгосрочное лечение пациентов с ФП, желаемые сердечно-сосудистые результаты, ожидаемые положительные эффекты



Катетерная абляция фибрилляции предсердий



- КА достигается путем полной изоляции легочных вен, с возможными дополнительными воздействиями по задней стенке ЛП для достижения полноценного эффекта с использованием РЧА или криобаллонного катетера;
- Катетерная абляция при ФП является эффективным методом лечения в стратегии контроля ритма и занимает все больший сегмент в интервенционном лечении пациентов с симптомной фибрилляцией предсердий;
- Выполняется в опытных центрах высококвалифицированными операторами абляции ФП является более эффективным в плане поддержания СР, нежели антиаритмическая терапия, а вероятность осложнений в периоперационном периоде не превышает уровень потенциальных осложнений от лечения антиаритмиками;

Руководства и консенсус по лечению ФП рекомендуют катетерную абляцию в качестве терапии первой линии у отдельных пациентов с ФП



Катетерная абляция является эффективным методом лечения у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и возможно длительно персистирующей ФП, применяемым в качестве терапии второй линии после неуспешной или субъективно плохо переносимой терапии антиаритмиками.



«Пароксизмальная ФП : рекомендуется проведение катетерной абляции. Стойкая постоянная ФП: проведение катетерной абляции обоснованно. При длительной, постоянной стойкой ФП: катетерную абляцию можно рассматривать как вариант лечения”

*рекомендации

Kirchhof et al. Europace 2016; Calkins et al. Europace 2012

Показания для длительной терапии по контролю синусового ритма для уменьшения симптомов ФП



Актуальность: высокая частота бессимптомных инсультов

Тяжесть осложнений	Тип осложнения	Частота
Угрожающие жизни осложнения	Смерть в период вмешательства	<0.2%
	Повреждение пищевода перфорация/фистула	<0.5%
	Инсульт в период вмешательства (включая ПНМК/воздушную эмболию)	<1%
	Тампонада сердца	1–2%
Тяжелые осложнения	Стеноз легочных вен	<1%
	Стойкий паралич диафрагмального нерва	1–2%
	Сосудистые осложнения	2–4%
	Другие тяжелые осложнения	≈1%
Другие умеренно или слабо выраженные осложнения		1–2%
Клиническая значимость не установлена	Бессимптомная эмболия в сосуды головного мозга (бессимптомный инсульт)	5–20%
	Воздействие радиации	

Рекомендации: антикоагулянты в период выполнения КА

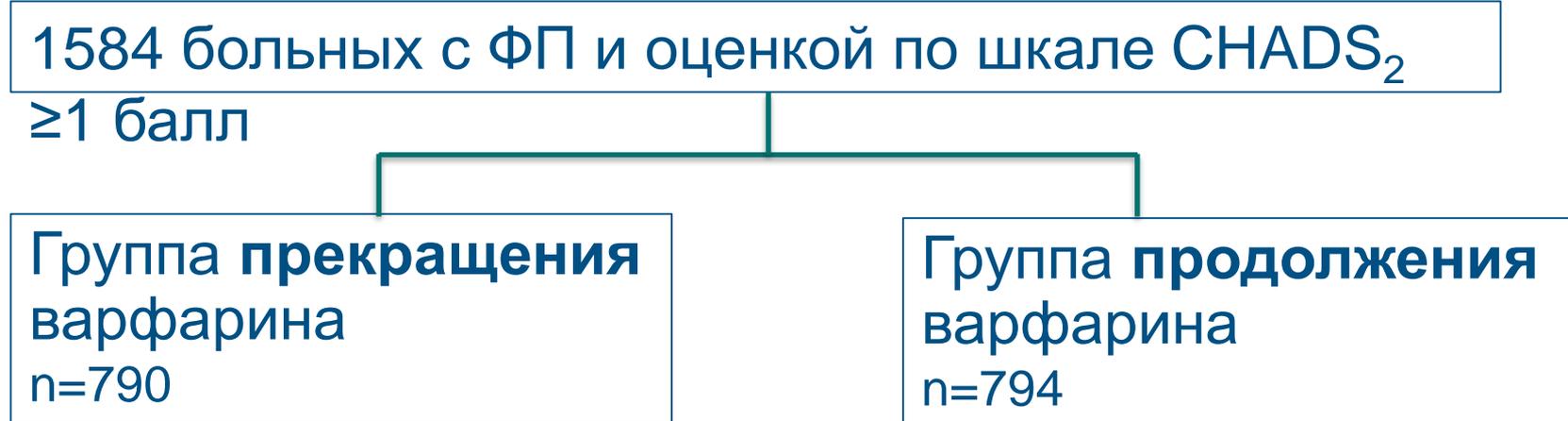
- ✘ Больные, принимающие АВК, в период выполнения вмешательства должны продолжать прием АВК (с поддержанием МНО 2–3)
- ✘ Прием НОАК может быть альтернативой приема АВК
- ✘ В период выполнения аблации гепарин назначают с целью поддержания активированного времени свертывания >300 с
- ✘ У всех больных прием антикоагулянтов должен продолжаться в течение не менее 8 нед после аблации

Рекомендации: антикоагулянты после выполнения КА

- ✘ Несмотря на то, что результаты обсервационных исследований свидетельствуют об относительно низкой частоте развития инсульта в течение первых лет после катетерной аблации по поводу ФП, следует учитывать частоту развития рецидива ФП и безопасность применения антикоагулянтов
- ✘ В отсутствие результатов контролируемых исследований, после выполнения катетерной аблации следует соблюдать общие рекомендации по применению антикоагулянтов не зависимо от предполагаемого влияния вмешательства на ритм сердца

COMPARE: продолжение или прекращение АВК

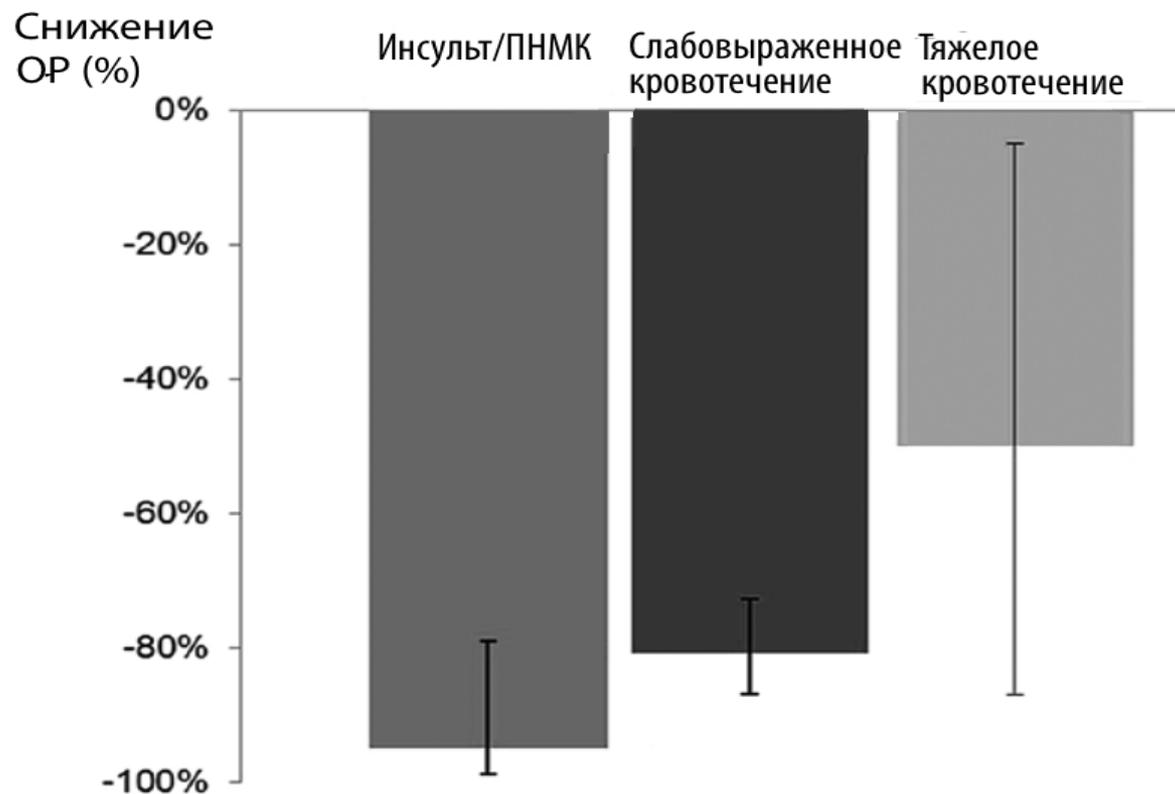
Проспективное открытое многоцентровое РКИ



Основной показатель: частота развития неблагоприятных исходов в течение 48 часов после выполнения аблации

COMPARE: результаты

Снижение относительного риска развития неблагоприятных исходов в группе продолжения приема варфарина по сравнению с группой прекращения его приема



COMPARE: вывод

Первое РКИ, результаты которого свидетельствуют, что выполнение катетерной аблации без прекращения приема варфарина приводит к снижению частоты развития инсульта и слабовыраженных кровотечений в период выполнения вмешательства по сравнению с временным переводом больных на применение низкомолекулярного гепарина

Мета-анализ показывает, что непрерывный прием варфарина связан со значительным сокращением риска инсульта и значительным риском кровотечения



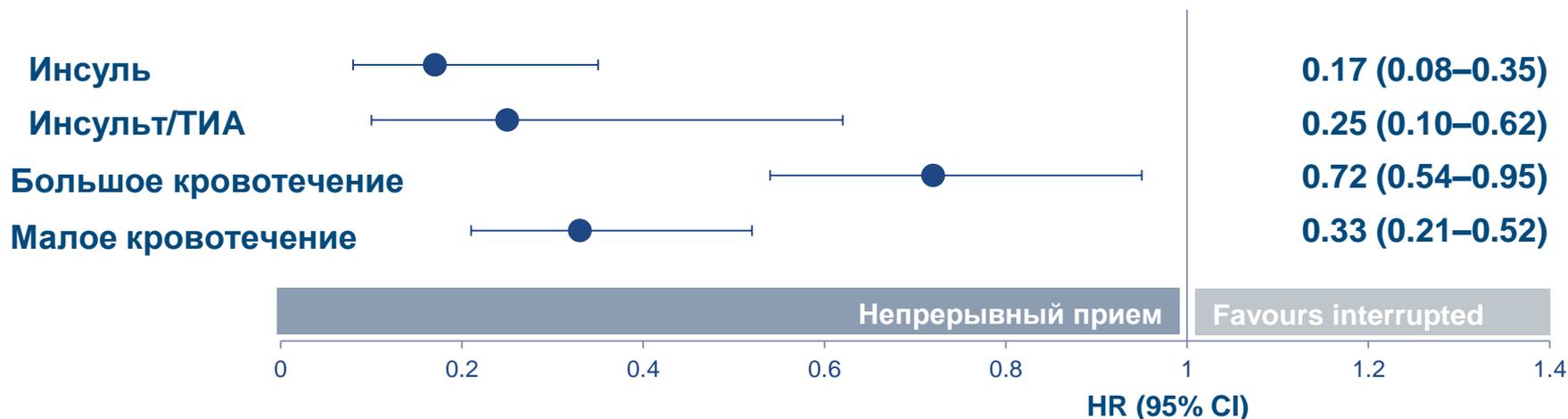
7877 пациентов на непрерывном режиме варфарина

VS



9557 непрерывный прием варфарина с переходом гепарина / эноксапарина

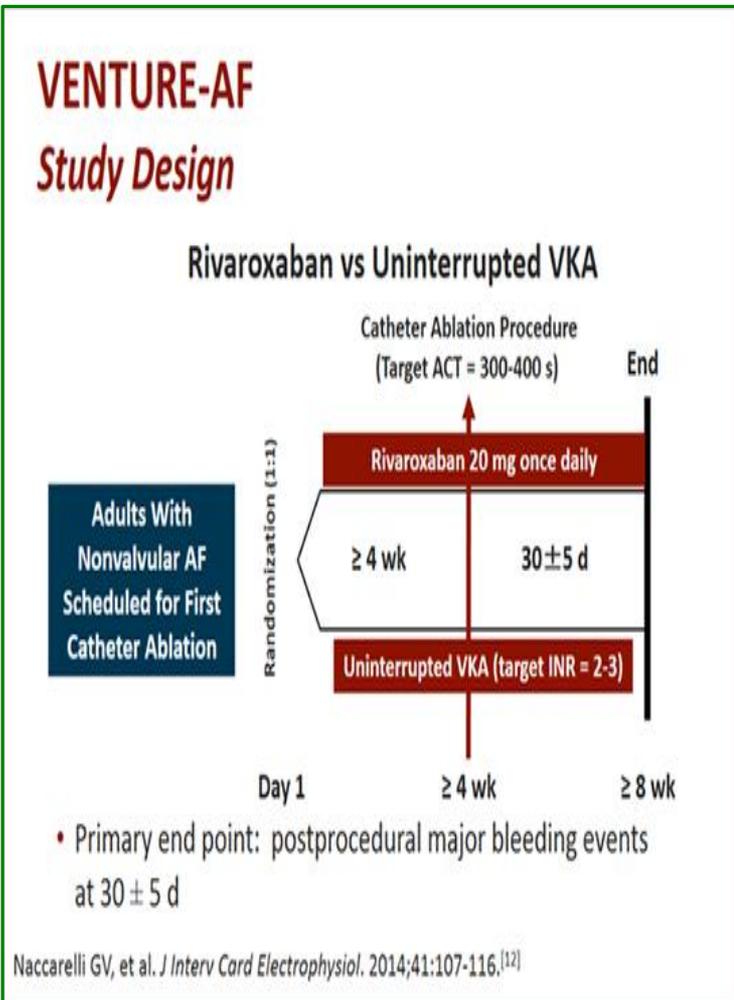
Непрерывный прием варфарина



Непрерывный прием варфарина был связан со значительным сокращением инсульта и значительным кровотечением против прерванного приема варфарина

VENTURE –AF: Проспективное рандомизированное исследование непрерывной терапии **ривароксабаном и АВК** у пациентов с ФП, которым выполнена радиочастотная катетерная абляция

Дизайн исследования



Результаты

KEY RESULTS FROM THE VENTURE-AF TRIAL ⁸⁴			
	XARELTO®	VKA	Total
Any adjudicated event	26 n=123	25 n=121	51 N=244
Any bleeding event**	21	18	39
Major bleeding event	0	1	1
Vascular pseudoaneurysm	0	1	1
Non-major bleeding event	21	17	38
Most relevant:			
Arteriovenous fistula	0	1	1
Catheter/puncture site haemorrhage	1	1	2
Haematoma/vessel puncture site haematoma	8	10	18
Vascular pseudoaneurysm	3 n=124	1 n=124	4 N=248
Any thromboembolic events (composite) [†]	0	2	2
Ischaemic stroke	0	1	1
Vascular death	0 n=114	1 n=107	1 N=221
Any other procedure-attributable event [‡]	5	5	10
Pericardial effusion without tamponade	0	1	1

**Safety population; [†]ITT population; [‡]per-protocol population.

VENTURE –AF: Проспективное рандомизированное исследование непрерывной терапии **ривароксабаном** и **АВК** у пациентов с ФП, которым выполнена радиочастотная катетерная абляция

Конечные точки	Ривароксабан (n=114)	АВК (n=107)
Ишемический инсульт	0	1
«Большие» кровотечения	0	1
Смерть от сосудистой патологии	0	1

Выводы:

Применение непрерывной пероральной терапии ривароксабаном является целесообразным у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым выполняется катетерная радиочастотная абляция

AEIOU:

Открытое исследование двух стратегий дозирования **апиксабана** при перипроцедурной антикоагуляции во время катетерной аблации при ФП с включением ретроспективной когорты непрерывной терапии **варфарином**

Цели:

- Сравнить частоту кровотечений и ТЭ у пациентов с непрерывным назначением апиксабана с минимальным перерывом в назначении при аблации при фибрилляции предсердий.
- Сравнить результаты с исторической частотой у пациентов при непрерывной терапии варфарином в тех же центрах.

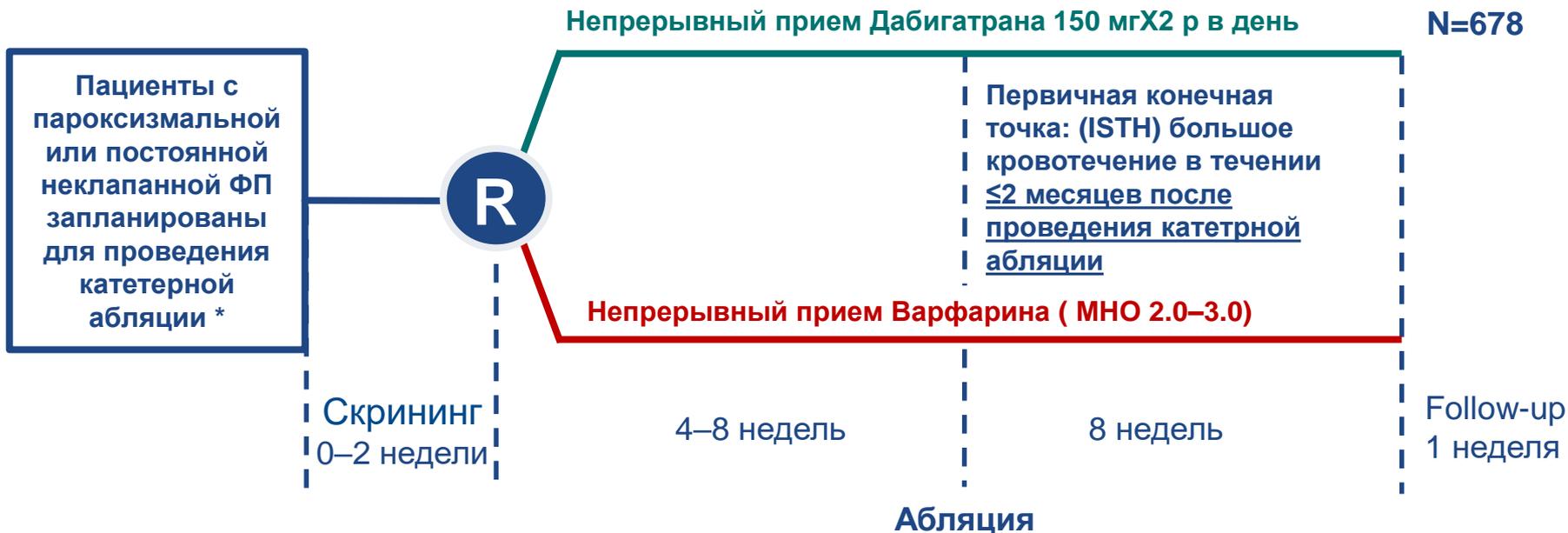


AEIOU:

Открытое исследование двух стратегий дозирования апиксабана при перипроцедурной антикоагуляции во время катетерной аблации при ФП с включением ретроспективной когорты непрерывной терапии варфарином.

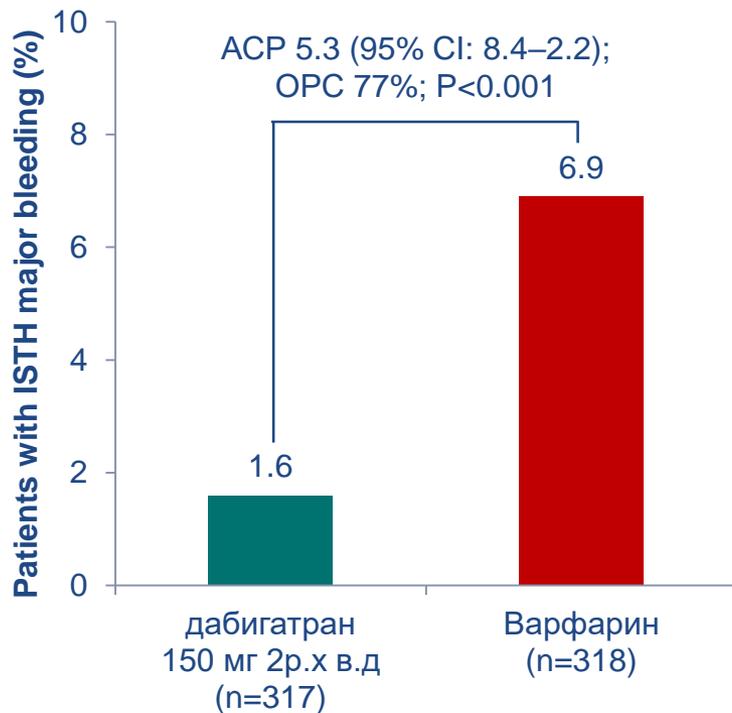


RE-CIRCUIT™ - оценка безопасности непрерывного лечения дабигатраном в сравнении с варфарином у пациентов, подвергшихся катетерной абляции при ФП^{1,2}



В соответствии с действующими рекомендациями: Непрерывная антикоагулянтная терапия проводится в обеих группах лечения; Трансторакальная эзофагоскопия выполняется для всех пациентов ≤ 48 часов до абляции; нефракционный гепарин, вводимый до или сразу после трансseptальной пункции (с поправкой на поддержание времени активного свертывания **ACT** > 300

RE-CIRCUIT™ продемонстрировал низкий риск большого кровотечения в течении и после проведения катетерной абляции на фоне приема дабигатрана и варфарина

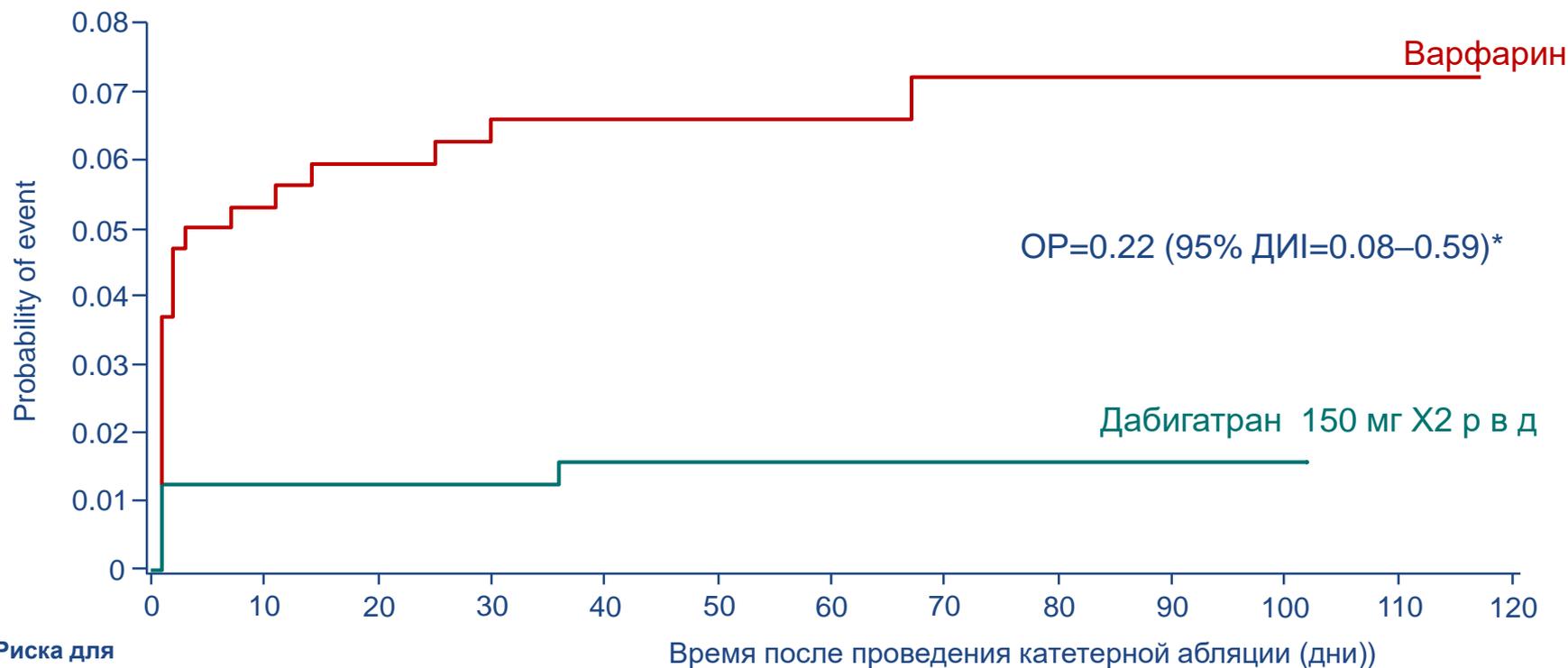


	Dabigatran	Warfarin
Пациенты с большим кровотечением, n	5	22
случаи Большого кровотечения, n*	5	23†
Тампонада перикарда	1	6
Перикардальный выпот	1	0
Кровотечение	2	2
Гематома в паховой области	0	8
Сильное кровотечение	1	2
Внутричерепное кровотечение	0	2
псевдоаневризма	0	1
гематома	0	2
Необходимые медицинские вмешательства	4	21
вмешательства/процедуры	1	11

*абсолютное снижение риска АСР; относительное снижение риска ОСР;

RE-CIRCUIT™ продемонстрировал значительное снижение риска большого кровотечения на фоне применения дабигатрана по сравнению с варфарином, в особенности в течении первых 7 дней после проведения катетерной абляции

Случаи большого кровотечения



Риска для пациентов	Д150	317	313	311	311	306	305	297	83	4	2	1	0	0
Варфарин	318	301	297	296	295	295	278	85	13	5	3	1	0	0

- Модель пропорциональности Кокса и доверительные пределы Уолда;

- Calkins et al. N Engl J Med 2017

RE-CIRCUIT™: показатели большого кровотечения и случаев тромбоземболии на фоне непрерывного применения дабигатрана возникали меньше по сравнению с непрерывным приемом варфарина

Нежелательное явление n (%)	Дабигатран 150 мг x 2 р в день (n=317)	Варфарин (n=318)
Случаи малого кровотечения, n (%)	59 (18.6)	54 (17)
Случаи тромбоземболии, n (%)		
Инсульт/Системная эмболия	0 (0)	0 (0)
ТИА	0 (0)	1 (0.3)
Комбинированные данные по большим кровотечениям и случаям тромбоземболии (%)	5 (1.6)	23 (7.2)

ТИА – транзиторные ишемические атаки;

Calkins et al. N Engl J Med 2017

RE-CIRCUIT™: нежелательные явления на фоне непрерывного применения дабигатрана по сравнению с непрерывным приемом варфарина

Нежелательное явление , n (%)	Дабигатран 150 мг x2 р в день (n=338*)	Варфарин (n=338*)
любые	225 (66.6)	242 (71.6)
Тяжелые	11 (3.3)	21 (6.2)
Серьезные	63 (18.6)	75 (22.2)
Фатальные	0 (0)	0 (0)
Угрожающие жизни	1 (0.3)	2 (0.6)
нетрудоспособные	0 (0)	1 (0.3)
Руководство к прекращению	19 (5.6)	8 (2.4)
Требуется госпитализация	26 (7.7)	34 (10.1)
Продолжительная госпитализация	13 (3.8)	22 (6.5)

*ТИА транзиторная ишемическая атака

Calkins et al. N Engl J Med 2017

Данные, подтверждающие стратегию непрерывного приема дабигатрана во время проведения катетерной абляции при ФП

Ретроспективный анализ пациентов, подвергшихся катетерной абляции при ФП

	Dabigatran 150 mg BID (n=212)	Warfarin (n=251)	P value
Всего событий, % (n)	1.4 (3)	2.3 (6)	0.45
Общее количество кровотечений, % (n)	0.9 (2)	2.3 (6)	0.23
Тромбоэмболические события, % (n)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.28

* Все пациенты, подвергшиеся абляции при ФП в Университете штата Алабама (1 ноября 2010 года по 31 января 2012 года) Все пациенты получали терапию ОАК ≥4 недели до абляции; трансэзофагеальная эхокардиография выполняется для всех пациентов до абляции; гепарин, вводимый для достижения целевого АСТ> 350 с АСТ, время активации свертывания

1

По сравнению с приемом варфарина, прием Дабигатрана 150 мг 2 раза в день был связан с низкой частотой крупных кровотечений во время и до 2 месяцев после проведения катетерной абляции

2

Тромбоэмболических событий у пациентов получавших дабигатран не наблюдалось

3

Другим потенциальным преимуществом использования дабигатрана во время проведения катетерной абляции является доступность идаруцизумаба, специфического препарата обратного действия для дабигатрана

Применяются различные стратегии для проведения антикоагулянтной терапии НОАК во время проведения катетерной абляции, подчеркивая необходимость оптимизации стратегий

В обзоре клинической практики, включая 455 пациентов, которым была проведена катетерная абляция в 13 странах:



Europace (2015) 17, 986–993
doi:10.1093/europace/euv132

EHRA SURVEY

Oral anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation undergoing ablation: results from the First European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA)

Перед абляцией		В течении проведения катетерной абляции	
АВК	(58.0%)	АВК непрерывный режим	(54.7%)
НОАК	(31.4%)	АВК Прерванный	(13.6%)
Низкомолекулярные гепарины (НМГ)	(1.7%)	НОАК Непрерывный	(3.9%)
Другие	(4.0%)	НОАК Прерванный вечерний перед	(7.3%)
Нет	(2.6%)	НОАК Прерванный утренний прием до	(7.7%)
		НОАК Прерывание за ≥ 2 дня до процедуры +НМГ	(0.7%)
		НОАК Прерванный за ≥ 2 дня до процедуры без НМГ	(8.9%)
		НМГ непрерывно	(1.4%)

Первичная конечная точка мета-анализа:

частота инсульта/системных эмболий в течение 30 дней после катетерной абляции (эффективность), частота «больших» кровотечений и смертности (безопасность) среди пациентов, получавших непрерывную или прерывистую терапию НОАК vs варфарин

Стратегия непрерывной антикоагуляции

Стратегия прерывистой антикоагуляции

	Интегрированный риск (95% ДИ)		
	НОАК	АВК	ОР
Инсульт/Системная эмболия	0,6% 29/4519	1.1% 31/2971	0.7 (0.41-1.18)
«Большие» кровотечения	2.0% 97/4540	3.3% 98/2985	0.62 (0.47-0.82)
Смерть	1.4% 62/4457	1.8% 54/2971	0.77 (0.53-1.12)

	Интегрированный риск (95% ДИ)		
	НОАК	АВК	ОР
Инсульт/Системная эмболия	0,4% 41/9260	1.1% 31/7168	0.95 (0,59-1.55)
«Большие» кровотечения	2.1% 218/9175	2.0% 136/7078	1.05 (0.85-1.03)
Смерть	1.4% 69/9260	0.6% 38/7168	1,24 (0.76-2.04)

Выводы мета-анализа

Варфарин и НОАК показали высокую эффективность (в профилактике инсультов) и безопасность у пациентов с ФП до и после катетерной аблации

Применение НОАК, по сравнению с использованием варфарина, ассоциировано с более низкой частотой возникновения (на 34%) «больших» кровотечений

Непродолжительный период полувыведения и предсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика НОАК упрощают проведение перипроцедурной антикоагуляции и укорачивают время отмены антикоагулянта

Стратегия антикоагулянтной терапии ППАК до и после катетерной аблации



Рекомендации по анитикоагулянтной терапии при проведении катетерной абляции у пациентов с ФП

В недавнем прошлом руководства и консенсусы рекомендовали использовать в качестве стартовой терапии,,,

HRS/EHRA/ECAS

Утвержденный консенсус экспертов

‘В качестве стартовой антикоагулянтной терапии использовать низкомолекулярный гепарин при проведении катетерной абляции’ при ФП

2007

2012

HRS/EHRA/ECAS

Утвержденный консенсус экспертов

‘У пациентов, которым не проводилась антикоагулянтная терапия при проведении катетерной абляции рекомендуется в качестве стартовой терапии использовать низкомолекулярный гепарин внутривенно с последующим переводом на АВК варфарин

НМГ - низкомолекулярный гепарин;

Рекомендации Европейской ассоциации сердечного ритма при Европейском обществе кардиологов (EHRA при ESC)

EHRA

‘У пациентов, получающих АВК, катетерная абляция должна выполняться на фоне приема АВК без прерывания терапии АВК ’

2015

2016

ESC руководства

«Пероральная антикоагулянтная терапия с помощью АВК или НОАК должна быть продолжена во время проведения процедуры, катетерной абляции при ФП поддерживая эффективную антикоагуляцию»’