

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ КАТЕТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.А. Беликов*, К.В. Давтян, О.Н. Ткачева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Обсуждается проблема профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергшихся катетерной изоляции устьев легочных вен. Представлен обзор данных литературы по этой проблеме, освещен взгляд на данную проблему с учетом появления «новых» антикоагулянтных лекарственных средств.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения.
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):432-437

Modern approaches to anticoagulant therapy during catheter ablation treatment of non-valvular atrial fibrillation

E.A. Belikov*, K.V. Davtyan, O.N. Tkacheva

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation during catheter pulmonary veins isolation is discussed. This subject review is presented with special consideration to new anticoagulants.

Key words: anticoagulants, atrial fibrillation, thromboembolic complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):432-437

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): belikovcardio@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца, в популяции ее частота достигает 1-2%. Несмотря на отсутствие данных о положительном влиянии синусового ритма на прогноз и продолжительность жизни в сравнении с контролем частоты сердечных сокращений, ряд пациентов, страдающих мерцательной аритмией, испытывают тягостные симптомы, ухудшающие качество жизни. Это требует от современной медицины разработки и совершенствования антиаритмической стратегии ведения таких больных [1]. Одним из наиболее прогрессивных и все более распространяющимся методом воздействия на ФП является катетерное лечение. В основе последнего лежит устранение потенциально аритмогенных очагов левого предсердия (в большинстве случаев изоляция мышечных муфт легочных вен от миокарда левого предсердия) при помощи воздействия физической энергии (радиочастотная энергия или холод). Неоспоримыми преимуществами данного метода лечения является малая инвазивность, и, соответственно, хорошая переносимость больными, непродолжительное пребывание в ста-

ционаре, отсутствие необходимости в реабилитационных мероприятиях. Вместе с тем существует аспект катетерного лечения, который необходимо учитывать как при отборе больных для данного вмешательства, так и во время интра- и постоперационного ведения – это тромбоэмболические (ТЭ) осложнения.

В настоящий момент не существует единого проспективного рандомизированного исследования, мощность которого позволила бы оценить частоту ТЭ осложнений катетерного лечения ФП. Однако по данным различных центров и ретроспективных многоцентровых исследований частота ТЭ катетерного лечения ФП может варьироваться в пределах 0-7% [2]. Так Carrato R. с соавт. проанализировали частоту ТЭ осложнений при почти 21 тысяче процедур радиочастотной аблации (РЧА) ФП, выполненных в 521 центре в период с 2003 по 2006 гг. Частота симптомных тромбоэмболических событий по результатам данного анализа составила 0,94% [3].

Тромбогенный риск катетерного вмешательства может быть объяснен рядом причин: повреждением эндотелия левого предсердия и высвобождением тканевых факторов свертывания крови, транссептальным расположением электродов, эффектом оглушения левого предсердия с отсутствием его механической систолы [2].

Совершенствование техники катетерного вмешательства позволяет снизить риск ТЭ осложнений, однако не позволяет свести его к нулю.

В качестве примера можно привести исследование Herrera С. и др. [4]. В данной работе сравнивалась частота ТЭ осложнений, в том числе бессимптомные це-

Сведения об авторах:

Беликов Евгений Александрович – врач кардиолог, аспирант лаборатории рентгенохирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца ГНИЦ ПМ

Давтян Карпет Владимирович – д.м.н., руководитель той же лаборатории

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

ребральные эмболии, у 74 пациентов, подвергшихся катетерному лечению: РЧА, РЧА с использованием циркулярного катетера PVAC, криоабляция.

Протокол антикоагулянтного сопровождения был одинаков для всех пациентов: все пациенты находились на терапии варфарином в течение 4 нед до процедуры, переходная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) за 2-3 дня до процедуры и до достижения целевых значений МНО после вмешательства. Всем пациентам выполнялась чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХО КГ) за 24 час до вмешательства, применение гепарина во время процедуры с достижением активированного времени свертывания более 300 сек. Результаты данной работы показали, что при столь тщательной и активной антикоагулянтной терапии, клинически проявившиеся ТЭ осложнений не были зарегистрированы, в тоже время частота «немых» инсультов достигла 4,3% при криоабляции, 7,4% – при РЧА и 37% – при РЧА с использованием циркулярного катетера PVAC ($p=0,003$) [4].

Риск ТЭ осложнений катетерного лечения ФП определил ключевой принцип проведения таких процедур: все пациенты подвергающиеся катетерному лечению ФП, независимо от риска ТЭ событий должны получать антикоагулянтную терапию как во время процедуры, так и в дальнейшем неограниченно долго, за исключением больных, имеющих 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Необходимость антикоагулянтной терапии у больных с ФП в отсутствие клапанного поражения сердца определена рекомендациями по ведению пациентов с ФП [5, 6]. Для пациентов, имеющих 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, антикоагулянтная терапия предпочтительней, чем антиагрегантная (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [5, 6].

Антикоагулянтная терапия до проведения катетерного лечения

Необходимость в приеме антикоагулянтной терапии до проведения абляции определяется риском ТЭ событий, оцененного по шкале CHA₂DS₂-VASc, и выбор конкретного препарата и дозы осуществляется на основании имеющихся рекомендаций по лечению пациентов с ФП [2,4,5, 6].

На основании результатов исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE с целью профилактики ТЭ событий у пациентов с ФП, помимо антагонистов витамина К (варфарин), могут быть использованы «новые» антикоагулянтные препараты (АК): ингибитор тромбина (дабигатран) и блокаторы фактора Ха (ривароксабан и апиксабан).

В случае низкого риска ТЭ осложнений (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), необходимости в обязательной антикоагулянтной терапии до проведения катетерного лечения нет. Для исключения тромбоза полости левого

предсердия рекомендовано проведение ЧП ЭХО КГ накануне процедуры [2].

Однако не стоит исключать, что ряд пациентов имеет непереносимость тех или иных лекарственных средств, некоторые пациенты имеют лабильные значения МНО на фоне приема варфарина или резистентность к нему [7]. В связи с этим может быть целесообразно тестирование антикоагулянтного препарата до проведения процедуры.

Антикоагулянтная терапия во время проведения катетерного лечения

Вопрос о необходимости и сроках отмены пероральных антикоагулянтов и использования т.н. «bridge» терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином до проведения абляции длительное время подвергался изучению.

По данным 9 исследований, анализирующих более 27 тыс. процедур радиочастотной абляции, проведение РЧА на фоне приема варфарина и целевых значений МНО способствует снижению риска ТЭ осложнений [относительный риск (ОР) 0,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,23; $p < 0,001$] [8].

Вместе с тем данные об увеличении частоты «больших» геморрагических осложнений получены не были. Более того, частота «малых» геморрагических осложнений так же была меньше при проведении абляции на фоне МНО 2-3 без «bridge» терапии гепарином (ОР 0,38; 95%, ДИ 0,21-0,71; $p=0,002$) [8].

В апреле 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования COMPARE. В данном исследовании сравнивалась частота развития ТЭ осложнений в течение 48 час после РЧА при непрерывной терапии варфарином и при использовании «bridge» терапии. Всего было включено 1584 пациента, рандомизированных в две сопоставимые группы: непрерывная терапия варфарином ($n=794$) или «bridge» терапия ($n=790$). По результатам данной работы было показано, что «bridge» терапия является независимым предиктором развития ТЭ осложнений в ранние сроки после РЧА (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1-1,55,6; $p < 0,001$).

В группе «bridge» терапии отмечено 4,9% острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторных ишемических атак (ТИА) против 0,25% в группе непрерывной терапии варфарином ($p < 0,001$) [9].

Тем не менее, согласно имеющимся рекомендациям допустимо проведение абляции как на непрерывной терапии антагонистами витамина К на фоне целевых значений МНО, так и на терапии НМГ при МНО < 1,8 [2]. Отсутствие жестких рекомендаций может быть объяснено невозможностью некоторых центров проводить лечебные мероприятия в случае развития больших геморрагических осложнений: гемотрансфузии, перикардиоцентез, операции на «открытом» сердце.

Что касается «новых» антикоагулянтных препаратов, то в настоящий момент отсутствуют результаты рандомизированных исследований об их применении во время катетерного лечения ФП, и их включение в Рекомендации основано на согласованном мнении экспертов (уровень доказательности С) и единичных небольших исследованиях [6, 10].

Схемы и протоколы проведения катетерного лечения на фоне «новых» антикоагулянтов в настоящий момент активно изучаются.

В ряде работ было показано, что частота геморрагических осложнений во время абляции ФП жестко коррелирует со временем отмены «нового» антикоагулянтного препарата и начала терапии НМГ.

Так Lakkireddy D. и соавт. было проведено ретроспективное исследование на основании данных регистра РЧА в 8 крупных медицинских центрах США [11]. Всего были проанализированы результаты РЧА у 290 пациентов, 145 из которых принимали дабигатран в периоперационном периоде, остальные – варфарин. РЧА выполнялась на фоне отмены дабигатрана утром в день операции, в группе варфарина РЧА выполнялась на фоне МНО 2,0-3,0. В группе дабигатрана отмечено 6% больших кровотечений и 14% всех геморрагических осложнений против, соответственно 1% ($p=0,019$) и 6% ($p=0,031$) в группе варфарина. Различия по частоте ТЭ осложнений были незначимы: 2,1% в группе дабигатрана против 0% в группе варфарина ($p=0,31$). Суммарная частота геморрагических и ТЭ осложнений составила 16% в группе дабигатрана против 6% в группе варфарина ($p=0,009$) (табл. 1) [11].

В подобной же работе Winkle R.A. и др. в 2011 г. не получили значимых различий в частоте геморрагических и ТЭ осложнений в сравнении с непрерывной терапией варфарином при отмене дабигатрана за 36 час и возобновлении через 22 час после РЧА: ни одного случая ОНМК, ТИА или системной эмболии, геморрагического осложнений во время РЧА и в течение 30 дней после РЧА. Анализ проводился у 123 больных, принимающих дабигатран в постоперационном периоде,

56 из которых принимали варфарин и до РЧА, 34 – дабигатран, 26 – аспирин, 7 – не получали антикоагулянтной/антиагрегантной терапии до РЧА [12].

Существенным недостатком данных работ является их ретроспективный анализ, исключительно клиническая оценка конечных точек без использования результатов инструментального обследования (к примеру, МРТ головного мозга).

В работе Lakkireddy D. и соавт. [13], несмотря на сопоставимость групп по возрасту, полу, риску ТЭ событий по шкале CHADS₂, размеру левого предсердия и фракции выброса левого желудочка, только 57% пациентов имели пароксизмальную форму ФП, остальные – персистирующую. В реальной же клинической практике персистирующая форма ФП сопряжена с большим объемом ЛП, часто – с необходимостью нанесения дополнительных линейных воздействий и, соответственно, с большей площадью повреждения эндотелия ЛП, что приводит к большей частоте развития ТЭ осложнений. Это так же было показано в исследовании COMPARE: 0,87% ТЭ осложнений при РЧА пароксизмальной формы ФП, 2,3% – при персистирующей форме и 8,75% – при длительно персистирующей форме ФП [9]. Таким образом, изучение эффективности и безопасности АК препарата одновременно при нескольких типах ФП требует включения большего количества пациентов и оценку дополнительных конечных точек.

В настоящий момент активно осуществляется изучение возможности проведения катетерного лечения на фоне терапии блокаторами Ха фактора.

На сегодняшний день можно привести результаты работы Lakkireddy и соавт., в которой проспективно оценивались данные регистра 8 центров Северной Америки. Всего проанализировано 642 пациента, у 50% из которых была выполнена РЧА на фоне непрерывной терапии ривароксабаном, и у 50% – на фоне терапии варфарином и целевых значений МНО. Так же как и в исследовании дабигатрана группы были сопоставимы по полу, возрасту, типу ФП (51% – пароксизмальная форма).

Таблица 1. Сравнение безопасности и эффективности дабигатрана и варфарина во время РЧА ФП [11]

Конечная точка	Дабигатран (n=145)	Варфарин (n=145)	Всего (n=290)	p
«Большие» геморрагические осложнения, n (%)	9 (6)	1 (1)	10 (3)	0,019
Тампонада сердца во время РЧА, n (%)	6 (4)	1 (1)	7 (2)	0,12
Тампонада сердца после РЧА, n (%)	3 (2)	0 (0)	3 (1)	0,25
«Малые» геморрагические осложнения, n (%)	12 (8)	8 (6)	20 (7)	0,35
Гематома, n (%)	6 (4)	5 (3)	11 (4)	0,76
Выпот в полость перикарда, n (%)	6 (4)	4 (3)	10 (3)	0,75
Всего геморрагических осложнений, n (%)	20 (14)	9 (6)	29 (10)	0,031
ТЭ осложнения (ОНМК/ТИА), n (%)	3 (2)	0 (0)	3 (1)	0,25
Суммарная частота осложнений, n (%)	23 (16)	9 (6)	32 (11)	0,009

РЧА – радиочастотная абляция; ТЭ – тромбэмболический; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака

При этом не было получено различий между ривароксабаном и варфарином по частоте больших кровотечений (1,6% и 1,9%, соответственно; $p=0,772$), малых кровотечения (5% и 5,9%, соответственно; $p=0,602$), ТЭ осложнений (по 0,3% в каждой группе; $p=1,0$) в течение первых 30 дней после аблации [13].

К недостаткам данной работы так же можно отнести исключительно клиническую оценку конечных точек, объединение в одну группу как пациентов с пароксизмальной, так и с персистирующей формой ФП, а также наблюдение пациентов в течение 30 дней, несмотря на необходимость приема АК не менее 2 мес после катетерного лечения ФП.

Результаты изучения использования апиксабана в подобной ситуации в настоящий момент отсутствуют.

Независимо от выбранной антикоагулянтной стратегии согласно имеющимся рекомендациям катетерное лечение ФП на фоне «bridge» терапии должно сопровождаться внутривенным введением гепарина с достижением и поддержанием активированного времени свертывания (АВС) на уровне 300-350 сек [2, 6].

Данные показатели могут быть объяснены результатами ряда исследовательских работ, в которых было показано, что частота тромбобразования на электродах выявленного при помощи внутрисердечного УЗИ значительно уменьшается при $ABC \geq 300$ секунд [14].

Антикоагулянтная терапия после катетерного лечения ФП

Как было уже сказано, все пациенты, подвергшиеся катетерному лечению ФП, нуждаются в антикоагулянтной терапии: больные, имеющие 0 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc – в течение не менее 2 мес после вмешательства, а больные, имеющие ≥ 1 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc , несмотря на проведенное вмешательство, нуждаются в неограниченно долгой терапии пероральными антикоагулянтами. Для пациентов, имеющих 1 балл, возможна антиагрегантная терапия при условии высокого риска геморрагических осложнений и/или предпочтениях пациента. Возможно, эта рекомендация может быть изменена после окончания исследования CABANA.

Результаты многих работ показали, что возобновление терапии антикоагулянтными препаратами эффективно и безопасно через 4 час после достижения гемостаза из мест пункций и при отсутствии данных о развитии геморрагических осложнений.

Согласно существующим Рекомендациям в качестве лекарственного препарата может быть использован любой из имеющихся пероральных антикоагулянтов [2, 6]. Вместе с тем, отсутствие в данный период достаточной доказательной базы об использовании «новых» антикоагулянтных препаратов заставляет сомневаться в безопасности и эффективности их применения.

В определенной степени недостаток информации об использовании «новых» АК обусловлен отсутствием единой схемы по антикоагулянтному сопровождению катетерного лечения ФП, отсутствием рандомизированных исследований, относительно низкой частотой клинически проявившихся ТЭ осложнений.

Однако, изучение «немых» церебральных эмболий дает противоречивые результаты.

По данным мета-анализа Shurrab M. при суммарной оценке 11 исследований, включающих 3841 пациента (1463 пациента, принимающих дабигатран, 223 из которых – по непрерывной схеме, остальные – принимающие варфарин), не было получено значимых различий в частоте развития ТЭ осложнений после РЧА (0,6% против 0,1%; ОР 2,51; 95% ДИ 0,78-8,11; $p=0,12$) [15]. Но это – данные лишь мета-анализа суммарных результатов исследований с различными протоколами.

Eitel C. и соавт. провели проспективное, наблюдательное исследование, включившее 259 пациентов, подвергшихся катетерному лечению ФП, 94% из которых принимали дабигатран в постоперационном периоде, остальные находились на терапии ривароксабаном. Результаты 3-х мес наблюдения показали отсутствие ТЭ и геморрагических событий в 3-х мес периоде наблюдения в обеих группах [16].

Вместе с тем, в работе Ichiki H. исследовалась частота «немых» инсультов через сут после РЧА у 210 пациентов, опять же – как с пароксизмальной формой ($n=111$), так и персистирующей ($n=99$). У 110 пациентов была выполнена РЧА изоляция устьев легочных вен с комбинацией с РЧА фракционированных предсердных потенциалов, остальным – только РЧА фракционированных предсердных потенциалов. Уже данный факт не позволяет экстраполировать полученные результаты в целом на последствия катетерного лечения. Частота бессимптомных церебральных эмболий составила 2,5% в группе дабигатрана против 11,1% в группе варфарина ($p<0,05$) [17]. Следует отметить, что выявление «немых» эмболий при помощи МРТ выполнялось не позднее 10 сут после РЧА, частота же их развития через 2 мес не оценивалась. Наиболее строгими предикторами развития бессимптомных церебральных эмболий были проведение электрической кардиоверсии во время РЧА, риск ТЭ событий по шкале $CHADS_2$, терапия дабигатраном, фракция выброса левого желудочка, концентрация NT-рго BNP (Табл. 2).

Существует ряд не крупных исследований, оценивающих частоту «немых» инсультов через 30 дней после РЧА, однако, данные работы являются пилотными исследованиями с малой мощностью, и их результаты не являются достоверными.

Мы не нашли результатов исследований частоты бессимптомных церебральных эмболий в постопера-

Таблица 2. Влияние различных факторов на частоту развития бессимптомных церебральных эмболий во время РЧА ФП [16]

Фактор	Не выявлены немые ТЭ	Выявлены немые ТЭ	p
Возраст, лет	60 ± 10	62 ± 11	0,35
Пол (муж), n (%)	143 (78%)	23 (88%)	0,30
CHA2DS2, баллы	1,0 ± 1,0	1,4 ± 1,1	< 0,05
НЕ пароксизмальная форма ФП, n (%)	83(45%)	16(62%)	0,14
Сахарный диабет, n (%)	25(14%)	6(23%)	0,23
Артериальная гипертония, n (%)	91 (49%)	17(65%)	0,15
ИБС, n (%)	11 (6%)	3 (12%)	0,39
КШ, n (%)	10 (5%)	5 (19%)	< 0,05
Варфарин/Дабигатран, n	162/22	18/8	< 0,05
NT-проВНР до РЧА, пг/мл	360,5 ± 459,8	559,8 ± 540,0	< 0,05
СРБ до РЧА, мг/дл	0,12 ± 0,23	0,09 ± 0,07	0,10
Объем ЛП, мл	68,3 ± 23,3	76,0 ± 25,4	0,13
ФВ ЛЖ, %	65,0 ± 10,0	58,9 ± 11,1	< 0,01
Длительность процедуры, мин	222 ± 51	243 ± 43	< 0,05
Время воздействия, мин	88,9 ± 24,8	91,8 ± 23,6	0,29
ЭИТ во время РЧА, n (%)	18(10%)	9(35%)	< 0,01
Использование циркулярного катетера, n (%)	93 (51%)	14 (54%)	0,21
Время нахождения циркулярного катетера в ЛП, мин	28 ± 41	26 ± 39	0,98

ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; РЧА – радиочастотная абляция; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭИТ – электроимпульсная терапия; ТЭ – тромбоэмболии

ционном периоде катетерного лечения ФП на фоне терапии ривароксабаном и апиксабаном.

В настоящий момент проводится рандомизированное исследование, посвященное эффективности и безопасности терапии ривароксабаном в постоперационном периоде РЧА ФП (VENTUR AF), ожидаемая дата его окончания – сентябрь 2014 г [18]. В исследование планируется включить 250 пациентов, рандомизированных в группу непрерывной терапии ривароксабаном 20 мг/сут и в группу непрерывной терапии варфарином. Одним из критериев включения в данное исследование является наличие любой формы ФП, кроме постоянной, что ставит под сомнение возможность получения достоверных результатов, учитывая данные исследования COMPARE, упомянутого выше.

Одним из критериев исключения является «большое» геморрагическое событие или ТЭ событие в 12-ти мес периоде до РЧА, что исключает из участия в исследовании пациентов с крайне высоким риском ТЭ событий, которые не являются редкостью в клинической практике. Период наблюдения в данном исследовании составляет 30 ± 5 дней после РЧА, что опять же с учетом имеющихся рекомендаций, не позволяет оценить частоту ТЭ ослож-

нений на протяжении всего периода высокого ТЭ риска. В данной работе отсутствуют суррогатные конечные точки (динамика уровня D-димера, показатель глобальных коагулологических тестов), отсутствует МРТ контроль бессимптомных церебральных эмболий [18].

Заключение

Катетерное лечение, являясь наиболее современным и перспективным методом лечения неклапанной ФП, все больше внедряется в клиническую практику. Потенциальные риски развития осложнений, в первую очередь тромбоэмболических и геморрагических, требуют изучения и совершенствования схемы антикоагулянтного сопровождения процедуры. Появление и распространение «новых» антикоагулянтных средств дает надежду на снижение частоты осложнений катетерного вмешательства, но требует проведения масштабных, рандомизированных исследований по их использованию в подобных случаях.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. RSSA guidelines for the VNOA electrophysiological studies, catheter ablation and implantable use of antiarrhythmic devices. Available at: <http://www.vnoa.ru/literature/Recomend2013.pdf>. Accessed by 20.08.2014. Russian (Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Доступно на: <http://www.vnoa.ru/literature/Recomend2013.pdf>. Проверено 20.08.2014).
2. Calkins H, Brugada J, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;33(2):171-257
3. Cappato R, Calkins H, Chen S et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ arrhythm electrophysiol* 2010;3:32-8.
4. Siklody CH, Deneke T, Hocini M et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):681-8.
5. Camm AJ, Lip G, De Caterina R et al. Atrial fibrillation (management of) 2010 and focused update (2012), ESC clinical practice guidelines. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
6. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guideline. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 06.08.2014. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 06.08.2014).
7. Pisters RI, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
8. Tapanainen JM, Braunschweig F, Schwieler J et al. Continuous warfarin therapy is safe and feasible in catheter ablation of atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J* 2013;47(2):109-13.
9. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129(25):2638-44.
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094-106.
11. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13):1168-74.
12. Winkle RA, Mead H, Engel G, et al. Safety of Dabigatran Versus Warfarin for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(12):1118-19.
13. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and Safety of Uninterrupted Rivaroxaban for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial fibrillation results From a Multicenter Prospective Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(10):982-8.
14. Ren JF, Marchlinski F, Callans D, et al. Left atrial thrombus associated With ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1861-7.
15. Shurrab M, Morillo C.A.Schulman S, et al. Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Canadian Journal Of Cardiology* 2013;29(10):1203-10.
16. Eitel C, Koch J, Sommer P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *EP Europace* 2013;15(11):1587-93.
17. Ichiki H, Oketani N, Ishida S, et al. The incidence of asymptomatic cerebral microthromboembolism after atrial fibrillation ablation: comparison of warfarin and dabigatran. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2013;36(11):1328-35.
18. Registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729871?term=venture&rank=2>. Accessed by 20.08.2014.

Поступила: 25.05.2014

Принята в печать: 24.07.2014