

Применение ривароксабана в периоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Е.А. БЕЛИКОВ, К.В. ДАВТЯН, О.Н. ТКАЧЕВА, С.А. БОЙЦОВ, Е.П. МАЗЫГУЛА, Т.Н. ШАБАНОВА, М.С. МОЛОДЦОВ, М.С. ХАРЛАП, С.Е. СЕРДЮК

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Контактная информация: Беликов Е.А. E-mail: belikovcardio@gmail.com

Обсуждаются результаты наблюдательного исследования, посвященного профилактике тромбоземболических осложнений у подвергшихся катетерной изоляции устьев легочных вен пациентов с фибрилляцией предсердий. (ФП). Представлены результаты 3-месячного наблюдения 199 пациентов, разделенных на две сопоставимые группы в зависимости от используемого антикоагулянтного препарата: ривароксабан или варфарин. В работе оценивались клинические тромбоземболические и/или геморрагические осложнения после катетерной изоляции устьев легочных вен, а также частота развития бессимптомных церебральных тромбоземболий в различные послеоперационные сроки. **Основной вывод:** ривароксабан показал сопоставимые с варфарином эффективность и безопасность для тромбопрофилактики у пациентов с ФП, подвергшихся катетерной изоляции устьев легочных вен, выполненной с использованием «переходной» терапии низкомолекулярным гепарином.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоземболические осложнения, ривароксабан, абляция.

The Use of Rivaroxaban in Perioperative Period of Pulmonary Vein Antrum Isolation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation

E.A. BELIKOV, K.V. DAVTYAN, O.N. TKACHEVA, S.A. BOYTSOV, E.P. MAZYGULA, T.N. SHABANOVA, M.S. MOLODTSOV, M.S. KHARLAP, S.E. SERDYUK

Research Center for Preventive Medicine, 10, Petroverigsky lane, 101990 Moscow, Russia

Contact information: E.A. Belikov. E-mail: belikovcardio@gmail.com

Results of an observational study devoted to prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation undergoing catheter pulmonary vein antrum isolation are discussed. Patients ($n=199$) were divided into two comparable groups depending on the anticoagulant (rivaroxaban or warfarin) used. Clinical thromboembolic and/or hemorrhagic complications as well as rate of development of asymptomatic cerebral thromboembolisms in various periods after procedure were assessed. **Main conclusion:** rivaroxaban was not inferior to warfarin for thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation undergoing catheter pulmonary vein antrum isolation.

Key words: anticoagulants; atrial fibrillation; thromboembolic complications; rivaroxaban; ablation.

Радиочастотная абляция (РЧА) при неклапанной фибрилляции предсердий является одним из перспективных методов лечения данного нарушения ритма сердца [1]. Вместе с тем инвазивность процедуры РЧА обуславливает необходимость соблюдения определенных технических принципов, направленных на достижение безопасности процедуры. Одним из принципиальных моментов катетерной изоляции устьев легочных вен (УЛВ) является профилактика тромбоземболических осложнений (ТЭО).

По данным различных центров, ретроспективных многоцентровых исследований, частота развития ТЭО при катетерном вмешательстве при ФП может варьировать от 0 до 7% [2].

Согласно имеющимся рекомендациям при проведении РЧА требуется антикоагулянтная терапия (АКТ) после катетерного вмешательства, решение о продолжении системной антикоагулянтной терапии через два месяца после абляции должно быть принято с учетом факторов риска инсульта. Согласно тем же рекомендациям допустимо использование в качестве АКТ так называемых новых антикоагулянтов: блокаторов Ха фактора и блокаторов тромбина [1, 3].

Однако достаточная доказательная база об использовании «новых» антикоагулянтных препаратов в качестве тром-

бопрофилактики во время РЧА очага фибрилляции предсердий (ФП) по-прежнему отсутствует.

Нами проведено наблюдение за 199 пациентами с неклапанной ФП, которым была выполнена радиочастотная изоляция УЛВ в период с января 2013 г. до декабря 2014 г.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения блокатора Ха фактора ривароксабана в сравнении с антагонистом витамина К варфарином в периоперационном периоде РЧА при неклапанной ФП, выполненной на фоне «переходной» терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ).

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование были включены 199 пациентов с пароксизмальной формой неклапанной ФП, которым была выполнена антральная, циркулярная РЧА-изоляция УЛВ. Пациенты в каждой группе были сопоставимы по возрасту, полу, риску развития осложнений и сопутствующей патологии. Длительность наблюдения за пациентами после РЧА составила 90 дней.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 70 лет; наличие неклапанной ФП при стабильной гемодинамике; показания к проведению катетерной РЧА; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: клинически значимая ишемическая болезнь сердца; гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца; хроническая сердечная недостаточность (II–IV функционального класса по классификации NYHA); фракция выброса левого желудочка менее 40% по Симпсону; ишемический инсульт в течение 3 мес до включения; геморрагический инсульт в анамнезе; транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение 3 дней до включения в исследование; стенозирующий атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, обуславливающий необходимость хирургического вмешательства; неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление более 160/100 мм рт.ст.); острое ТЭО или тромбоз (венозный/артериальный) в течение 3 мес до включения в исследование; тромбоз камер сердца до включения в исследование; высокий риск развития кровотечения на фоне АКТ (суммарная оценка по шкале HAS-BLED более 3 баллов), а также наличие гематурии, метроррагии, геморрагического диатеза; эрозивно-язвенное повреждение слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, наличие варикозно-расширенных вен пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии (давность результатов не более 30 дней); клиренс креатинина менее 50 мл/мин; увеличение активности печеночных трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы; необходимость в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств, в том числе ацетилсалициловой кислоты в дозе более 100 мг/сут; наличие каких-либо других противопоказаний к катетерной изоляции легочных вен; наличие каких-либо других противопоказаний к терапии ривароксабаном в дозе 20 мг/сут; наличие каких-либо других противопоказаний к терапии варфарином, в том числе лабильные значения международного нормализованного отношения (МНО).

Выбор антикоагулянтного препарата в качестве тромبوпротекции в постоперационном периоде осуществляли исходя из желания пациента, опыта АКТ в анамнезе.

Было сформировано 2 группы пациентов: 1-я — группа ривароксабана 20 мг/сут ($n=103$) и 2-я — группа варфари-

на в индивидуальной дозе, подобранной под контролем МНО ($n=96$).

Пациенты в каждой группе были сопоставимы по возрасту, полу, размеру левого предсердия, риску развития ТЭО, оцененному по шкале CHA₂DS₂-VASc, по риску геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED, фракции выброса левого желудочка, клиренсу креатинина, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета (табл. 1).

РЧА УЛВ. Всем пациентам за 24–48 ч до РЧА выполняли чреспищеводную эхокардиографию для исключения тромбоза полости левого предсердия.

В качестве хирургического доступа использовали пункции бедренных вен: дважды пункция правой общей бедренной вены, однократно левой общей бедренной вены, применяли интродьюсеры 7 и 8 Fr, в случае использования внутрисердечного ультразвука дополнительно пунктировали левую общую бедренную вену с применением интродьюсера 10 Fr.

Трансептальную пункцию выполняли под флюороскопическим контролем и в ряде случаев внутрисердечным ультразвуковым контролем.

Для трансептальной пункции использовали пункционную иглу BRK-1, трансептальный интродьюсер Swartz Braided Transseptal Guiding Introducers, или Preface Braided Guiding Sheaths. В качестве картирующего электрода применяли диагностический катетер Lasso Catheter.

В качестве абляционного электрода использовали ThermoCool Catheter, или Blazer open-irrigated catheter.

РЧА-воздействия выполняли согласно стандартным протоколам: циркулярная, антральная изоляция УЛВ с достижением критериев блокады выхода из легочных вен. Мощность воздействия составила 33–35 Вт. Время и мощность РЧА-воздействия, флюороскопии, общая продолжительность процедуры, показатели активированного времени свертывания на момент окончания процедуры были сопоставимы в обеих группах.

После окончания процедуры гемостаз достигался путем мануальной компрессии места воздействия (табл.2).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, наблюдавшихся в исследовании

Параметр	1-я группа (ривароксабан; $n=103$)	2-я группа (варфарин; $n=96$)	<i>p</i>
Пол	М:57; Ж:46	М:50; Ж:46	0,64522
Возраст, годы	59,18±5,25	58,82±6,21	0,659750
Риск CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	1,33±0,89	1,48±1,05	0,276590
Артериальная гипертензия, %	84,47	82,29	0,68027
Сахарный диабет, %	20,39	25	0,43711
Сосудистые осложнения, %	9,71	11,46	0,68811
Клиренс креатинина, мл/мин	72,72±6,37	69,54±6,55	0,25456
ФВ ЛЖ, Симпсон, %	61	62	0,98756
Риск Has-Bled, баллы	1,27±0,75	1,31±0,83	0,31247
Размер ЛП парастернально, см	4,43±0,41	4,51±0,35	0,42751

Примечание. ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие.

Таблица 2. Характеристика РЧА в обеих группах

Параметр	1-я группа (ривароксабан; $n=103$)	2-я группа (варфарин; $n=96$)	<i>p</i>
Средняя длительность РЧА воздействия, мин	26,49±4,05	27,09±3,45	0,67145
Средняя длительность флюороскопии, мин	25,74±4,95	26,23±4,52	0,63457
Средняя длительность процедуры, мин	99,43±17,66	101,23±17,28	0,59431
Значение АСТ на момент гемостаза, с	232,75±19,14	241,15±18,23	0,35482

Примечание. Здесь и в табл. 3 РЧА — радиочастотная абляция; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

АКТ на дооперационном периоде. *Группа варфарина.* В случае выбора пациентом терапии варфарином оценивали не менее 2 последовательных исследований МНО для подтверждения стабильности его значений. При лабильных значениях МНО больного исключали из исследования.

За 3–4 дня до проведения РЧА варфарин отменяли. При МНО менее 1,8 начинали терапию НМГ. В день процедуры все антикоагулянтные препараты отменяли. РЧА выполняли при подтвержденном МНО менее 1,8.

Группа ривароксабана. В случае выбора пациентом терапии ривароксабаном ее начинали на срок не менее 3 сут для оценки переносимости данного препарата. За 36 ч до проведения РЧА данную терапию отменяли и начинали терапию НМГ (однократное введение). В день процедуры все антикоагулянтные препараты отменяли.

АКТ во время РЧА. Интраоперационно непосредственно после пункции межпредсердной перегородки и получения рентгенологических и/или ультразвуковых критериев отсутствия осложнений пункции всем пациентам вводили нефракционированный гепарин (НФГ) в дозе, рассчитанной исходя из массы тела с достижением АСТ 250–350 с. Контроль АСТ осуществляли с интервалом 30 мин, при необходимости с дополнительным болюсным введением НФГ.

РЧА выполняли ирригационным абляционным катетером ThermoCool Catheter, Biosense Webster, Inc. или Blazer open-irrigated catheter Boston Scientific Corporation; в качестве ирригационного использовали гепаринизированный изотонический раствор натрия хлорида. Концентрация НФГ составляла 1000 ед/1000 мл, скорость введения вне абляции — 2 мл/мин, в ходе абляции — 18–20 мл/мин.

АКТ в послеоперационном периоде. *Группа варфарина.* Терапию варфарином возобновляли через 4 ч после достижения гемостаза в местах пункций и в отсутствие перикардальных осложнений. Также через 4 ч возобновляли терапию НМГ и продолжали до достижения МНО более 1,8.

Группа ривароксабана. Терапию ривароксабаном возобновляли через 4 ч после достижения гемостаза и в отсутствие перикардальных осложнений.

Критерии оценки эффективности тромбопрофилактики в послеоперационном периоде: любое клинически проявившееся ТЭО, а также бессимптомные церебральные тромбоэмболии (7-е и 90-е сутки после РЧА).

Конечные точки безопасности тромбопрофилактики в послеоперационном периоде: любое геморрагическое осложнение, связанное как с хирургическим доступом, так и других локализаций.

Результаты

Ни в одной из групп не было зарегистрировано интраоперационных ТЭО и/или геморрагических осложнений.

В послеоперационном периоде были зарегистрированы следующие ТЭО.

Группа варфарина: 3 случая ТИА, 5 случаев новых бессимптомных церебральных эмболий, выявленных при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Два случая ТИА отмечались в первые 30 сут после РЧА, один случай в конце 2-го месяца после РЧА. Риск развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3, 3 и 5 баллов

соответственно. В каждом случае ТЭО ассоциировалось с нецелевыми значениями МНО (менее 2,0): в одном случае варфарин был отменен в связи с обострением геморроидального кровотечения, в 2 остальных случаях МНО не было проконтролировано в рекомендованные сроки.

Субанализ частоты развития бессимптомных церебральных тромбоэмболий не выявил явных предикторов их развития: риск по CHA₂DS₂-VASc у данных пациентов варьировал от 0 до 3 баллов, явных указаний на бесконтрольный прием антикоагулянтных препаратов не выявлено, хотя нельзя исключить, что эпизоды колебания значений МНО не были верифицированы из-за невозможности определить точный срок развития бессимптомного события.

Группа ривароксабана: 2 случая ТИА, 3 случая новых бессимптомных церебральных эмболий, выявленных при МРТ.

Один случай ТИА развился на 3-и сутки после РЧА у пациента с риском развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc 0 баллов, при этом РЧА не сопровождалась техническими особенностями или трудностями.

Другой случай развился у пациента в середине 3-го месяца после РЧА, риск развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 2 балла.

В группе бессимптомных церебральных тромбоэмболий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc варьировал от 1 до 4 баллов, клинические предикторы, в том числе отсутствие приверженности к терапии, выявлены не были.

Статистический анализ не показал достоверных различий между группами по частоте развития ТЭО (табл.3).

Таблица 3. Частота выявления критериев оценки эффективности

Параметр	В группе варфарина	В группе ривароксабана	<i>p</i>
ТИА в течение 3 мес после РЧА	3 (3,13%) из 96	2 (1,94%) из 103	0,59408
Инсульт в течение 3 мес после РЧА	0	0	—
Бессимптомные эмболии, выявленные при МРТ	5 (17,86%) из 28	2 (5,56%) из 36	0,13521

Примечание. ТИА — транзиторные ишемические атаки; МРТ — магнитно-резонансная томография.

В послеоперационном периоде зарегистрированы следующие геморрагические осложнения:

— обширная гематома в месте хирургического доступа в группе варфарина в 19 (19,79%) случаях, в группе ривароксабана — в 21 (20,39%);

— кровотечения других локализаций в отдаленном периоде наблюдения в группе варфарина в 7 (7,29%) случаях, в группе ривароксабана — в 2 (1,94%).

Статистическую значимую разницу, близкую к достоверной, имели различия между группами по частоте развития кровотечений в отдаленном периоде после РЧА, не связанные с хирургическим доступом.

Все случаи кровотечений в обеих группах следует отнести к «малым» кровотечениям, не повлекшим за собой летальный исход, не потребовавшим проведения гемотрансфузии или замены препарата (табл. 4).

Таблица 4. Частота выявления конечных точек безопасности

Параметр	В группе варфарина	В группе ривароксабана	<i>p</i>
Кровотечения из мест хирургического доступа	19 (19,79%) из 96	21 (20,39%) из 103	0,91640
Кровотечения других локализаций	7 (7,29%) из 96	2 (1,94%) из 36	0,06310
Гемоперикард	0	0	—

Обсуждение

В настоящее время существует единственный официальный документ, регламентирующий возможность применения «новых» антикоагулянтных средств, в том числе блокаторов Ха фактора для тромбопрофилактики в послеоперационном периоде РЧА неклапанной ФП: Экспертный согласительный документ HRS/EHRA/ECAS по проведению абляции при фибрилляции предсердий 2012 г. Вместе с тем в данном документе указывается на возможность применения «новых» антикоагулянтов после РЧА, но не регламентируются схемы АКТ. Одной из основных причин отсутствия жестких рекомендаций является недостаточная научная база по применению «новых» антикоагулянтов после РЧА [2].

Данные различных центров свидетельствуют о безопасном и эффективном применении различных режимов приема ривароксабана после радиочастотной изоляции УЛВ.

Так, D. Lakkireddy и соавт. [4] опубликовали данные многоцентрового наблюдательного исследования, в основу которого легли регистры 8 центров Северной Америки. В данную работу были включены 642 пациента, поровну распределенных в 2 группы: группу непрерывной терапии варфарином и группу непрерывной терапии ривароксабаном во время РЧА при неклапанной ФП, срок наблюдения за пациентами составил 30 дней. Авторы показали, что выполнение РЧА на фоне непрерывной терапии ривароксабаном не менее эффективно и безопасно, чем на фоне непрерывной терапии варфарином: по 0,3% всех ТЭО в каждой группе и 6,5% всех геморрагических осложнений в группе ривароксабана против 8,1% в группе варфарина ($p=0,449$) [4].

Авторы не отрицают, что данное исследование ограничено сроками наблюдения (30 дней), хотя, согласно рекомендациям, после РЧА необходимо назначать антикоагулянтные препараты всем больным на срок не менее 2 мес.

В нашей работе мы наблюдали пациентов в течение 3 мес и также не получили достоверных различий между группами по частоте ТЭО.

Более близкие к нашим результатам продемонстрировали R. Providencia с соавт. Как и в нашей работе авторы применяли тактику «переходной» терапии НМГ перед процедурой. Частота ТЭ осложнений в группе АВК (антагонист витамина К) составила 2,1% против 0,8% в группе НОАК ($p=0,205$), частота массивных геморрагических осложнений в группе АВК составила 4,2% против 1,4% в группе НОАК ($p=0,038$) [5].

Сведения об авторах:

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

Лаборатория рентгенхирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца

Беликов Е.А. – врач-кардиолог, аспирант лаборатории.

Мы не нашли опубликованных данных о частоте развития бессимптомных церебральных тромбозов после радиочастотной изоляции УЛВ на фоне терапии ривароксабаном. Однако опубликованные данные о подобных наблюдениях на фоне терапии другими антикоагулянтами свидетельствуют о том, что частота развития бессимптомных ТЭО гораздо выше, чем клинически проявившихся. Так Н. Ichiki и соавт. [6] показали, что частота развития бессимптомных ТЭО после РЧА может достигать 11% в случае применения дабигатрана в периоперационном периоде против 2,5% в случае использования варфарина ($p<0,05$).

F. Gaita и соавт. [7] опубликовали данные о 14% бессимптомных церебральных эмболиях на фоне терапии антагонистами витамина К.

Частота бессимптомных церебральных эмболий в нашей работе составила 17,86% в группе варфарина против 5,56% в группе ривароксабана, но различия не достигли статистической значимости ($p=0,13521$).

Тем не менее высокая частота развития бессимптомных ТЭО свидетельствует о необходимости продолжения совершенствования тактики АКТ в случае проведения РЧА при неклапанной ФП.

В настоящий момент ожидаются результаты первого и единственного рандомизированного исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности терапии ривароксабаном в периоперационном периоде РЧА при ФП (VENTUR AF) [8]. Возможно, результаты данной работы внесут значительный вклад в увеличение эффективности и безопасности тромбопрофилактики в периоперационном периоде неклапанной ФП (рисунок, см. цветную вклейку).

Выводы

Блокатор Ха фактора ривароксабан в дозе 20 мг/сут показал сопоставимые с варфарином эффективность и безопасность при тромбопрофилактике в послеоперационном периоде после выполненной на фоне «переходной» терапии низкомолекулярными гепаринами радиочастотной абляции при неклапанной фибрилляции предсердий.

Нахождение значений МНО (менее 2 или более 3) вне терапевтического диапазона во время терапии варфарином является неблагоприятным фактором для развития тромбозов и геморрагических осложнений после радиочастотной абляции при неклапанной фибрилляции предсердий. Накопленные факты свидетельствуют, что профилактика инсульта с помощью антагонистов витамина К эффективна только при достаточном времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне, >70% времени [1]. Другими словами из 10 последних анализов в 7 последовательных анализах значение МНО должно быть в диапазоне от 2 до 3. В случае невозможности адекватного контроля международного нормализованного отношения после радиочастотной абляции при неклапанной фибрилляции предсердий предпочтительно применение «новых» антикоагулянтных средств, в том числе ривароксабана.

Давтян К.В. - д.м.н., руков. лаборатории.

Ткачева О.Н. - д.м.н., проф., первый зам. директора Центра по научной и лечебной работе.

Бойцов С.А. - д.м.н., проф., директор Центра.

Мазыгула Е.П. - к.м.н., гл. врач.

Отделение рентгенологии и МРТ

Шабанова Т.Н. - руков. отделения.

Молодцов М.С. - врач-рентгенолог отделения.

Харлап М.С. - к.м.н., врач кардиолог-аритмолог.

Сердюк С.Е. - к.м.н., врач кардиолог-аритмолог.

E-mail: belikovcardio@gmail.com

Information about the authors:

Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Laboratory of roentgen-surgical treatment of cardiac arrhythmias

Belikov E.A. - cardiologist.

Davtyan K.V. - MD.

Tkacheva O.N. - MD, professor.

Boytsov S.A. - MD, professor.

Mazygula E.P. - PhD.

Department of radiology and MRI

Shabanova T.N. - MD.

Molodtsov M.S. - radiologist.

Kharlap M.S. - PhD, cardiologist.

Serdyuk S.E. - PhD, cardiologist.

E-mail: belikovcardio@gmail.com

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>. Russian (Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Доступно на: <http://www.vnoa.ru/literature/Recomend2013.pdf>).
2. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., Brugada J., Camm A.J., Chen S.A., Crijns H.J., Damiano R.J. Jr, Davies D.W., DiMarco J., Edgerton J., Ellenbogen K., Ezekowitz M.D., Haines D.E., Haissaguerre M., Hindricks G., Iesaka Y., Jackman W., Jalife J., Jais P., Kalman J., Keane D., Kim Y.H., Kirchhof P., Klein G., Kottkamp H., Kumagai K., Lindsay B.D., Mansour M., Marchlinski F.E., McCarthy P.M., Mont J.L., Morady F., Nademanee K., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Packer D.L., Pappone C., Prystowsky E., Raviele A., Reddy V., Ruskin J.N., Shemin R.J., Tsao H.M., Wilber D. 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.A., Davies W., Iesaka Y., Kalman J., Kim Y.H., Klein G., Natale A., Packer D., Skanes A., Ambrogi F., Biganzoli E. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ arrhythm electrophysiol* 2010;3:32–8.
4. Dhanunjaya Lakkireddy, Yeruva Madhu Reddy, Luigi Di Biase; Ajay Vallakati, Moussa C. Mansour, Pasquale Santangeli, Sandeep Gangireddy, Vijay Swarup, Fadi Chalhoub, Donita Atkins, Sudharani Bommana, Atul Verma, Javier E. Sanchez, J. David Burkhardt, Conor D. Barrett, Salwa Baheiry, Jeremy Ruskin, Vivek Reddy, Andrea Natale. 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.
5. Rui Providência, Eloi Marijon, Jean-Paul Albenque, Stéphane Combes, Nicolas Combes, François Jourda, Hassiba Hireche, João Morais, Serge Boveda. Rivaroxaban and Dabigatran in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace* 2014;16(8):1137–1144.
6. Hitoshi Ichiki, Naoya Oketani, Sanemasa Ishida, Yasuhisa Iriki, Hideki Okui, Ryuichi Maenosono, Fuminori Namino, Yuichi Ninomiya, Masaaki Miyata, Shuichi Hamasaki, Chuwa Tei. The incidence of asymptomatic cerebral microthromboembolism after atrial fibrillation ablation: comparison of warfarin and dabigatran. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2013;36(11):1328–35.
7. Gaita F., Caponi D., Pianelli M., Scaglione M., Toso E., Cesarani F., Boffano C., Gandini G., Valentini M.C., De Ponti R., Halimi F., Leclercq J.F. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:1667–1673.
8. Registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729871?term=venture&rank=2>.

Поступила 02.02.15 (Received 02.02.15)