

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АБЛАЦИИ ПО ПОВОДУ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Татарский Б. А.¹, Баталов Р. Е.², Попов С. В.²

В обзоре представлены современные подходы к антикоагулянтной терапии при проведении катетерной радиочастотной абляции фибрилляции предсердий. Обсуждаются возможности различных вариантов перипроцедурального использования варфарина, показаны некоторые результаты исследований, эффективность и безопасность ряда новых пероральных антикоагулянтов при катетерной абляции.

Российский кардиологический журнал 2014, 12 (116): 85–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-85-95>

Ключевые слова: катетерная абляция, фибрилляция предсердий, варфарин, новые пероральные антикоагулянты.

¹ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Татарский Б. А. — д.м.н., профессор, руководитель НИЛ нарушений ритма сердца, Баталов Р. Е.* — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Попов С. В. —

д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заместитель директора по научной и лечебной работе.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 romancer@cardio.tsu.ru

АВК — антагонисты витамина К, АВС — активированное время свертывания, АКТ — антикоагулянтная терапия, КА — катетерная абляция, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализационное отношение, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОР — относительный риск, РЧА — радиочастотная абляция, СР — синусовый ритм, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТФ — тканевой фактор, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Рукопись получена 24.11.2014

Рецензия получена 26.11.2014

Принята к публикации 03.12.2014

POSSIBILITY OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS USAGE DURING ABLATION IN ATRIAL FIBRILLATION

Tatarsky B. A.¹, Batalov R. E.², Popov S. V.²

The review provides the data on contemporary approaches to anticoagulant therapy during catheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation. The opportunities are discussed for various types of periprocedural use of warfarin, and the results mentioned for the efficacy and safety of novel oral anticoagulants in catheter ablation.

Russ J Cardiol 2014, 12 (116): 85–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-85-95>

Key words: catheter ablation, atrial fibrillation, warfarin, novel oral anticoagulants.

¹FSBI Federal Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint-Petersburg, ²FSBSI Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia.

В настоящее время не вызывает сомнения, что фибрилляция предсердий (ФП) является основной причиной заболеваемости и смертности [1]. При наличии ФП, как правило, возрастает риск формирования тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) и обусловленных этим эмболий, что может вызывать окклюзию церебральных сосудов. При ФП повышается риск инсульта в 5 раз, а 15–20% всех инсультов ассоциируется с ФП [1, 2]. Инсульты у пациентов с ФП протекают более тяжело, чем у пациентов без ФП: регистрируются более высокие показатели смертности и более выраженные функциональные и неврологические расстройства [3].

В настоящее время выбор стратегии лечения ФП склоняется в сторону контроля ритма, поэтому, учитывая умеренную эффективность антиаритмической терапии, в клиническую практику достаточно широко вошел метод катетерной абляции (КА) ФП. Он представляет собой устоявшийся способ лечения симптоматических больных, невосприимчивых к антиарит-

мическим препаратам, с целью восстановления синусового ритма (СР), уменьшения симптомов, связанных с ФП, и предотвращения осложнений ФП. Так, в США более 150 000 пациентов с ФП подвергаются КА каждый год в попытке достигнуть контроля ритма [4]. Вместе с тем данная операция сопряжена с существенным риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) во время и непосредственно после процедуры, что требует эффективной антикоагулянтной терапии (АКТ). К сожалению, до настоящего времени не проведено единого проспективного рандомизированного исследования, на основании которого можно было бы оценить частоту ТЭО после катетерного лечения ФП. Вместе с тем, по данным разных ретроспективных многоцентровых исследований, частота ТЭО колеблется в пределах 0–7 % [3]. Не следует также забывать о возможности наличия бессимптомного течения ФП после проведенной КА, при этом также возрастает риск развития ТЭО. Учитывая, что стимулы для тромбоэмболии, основной

причины большинства инсультов у пациентов с ФП, переносящих КА ФП, различаются в разные фазы вмешательства, возможно выделение следующих периодов ТЭО:

I. Дооперационный

а) формирование тромбов в левом предсердии (ЛП) может происходить даже у пациентов с низким риском инсульта и короткими, но частыми пароксизмами ФП, несмотря на проводимую адекватную антикоагулянтную терапию;

б) тромбы в УЛП могут быть обнаружены при чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), несмотря на целевые уровни МНО в течение 4 недель до исследования).

II. Послеоперационный

а) ранние ТЭО (2 недели после КА, основными причинами которых являются: 1. эмболизация ранее существовавшим тромбом или образование новых внутрисердечных тромбов как следствие самой процедуры; 2. атероземболы, воздух, попадающий в интродьюсер во время извлечения катетера, кальцинаты, редко — фрагменты катетера.

б) поздние ТЭО, основными причинами которых являются: 1. рецидивы ФП; 2. бессимптомные пароксизмы ФП.

Антикоагуляция до абляции ФП

Поскольку манипуляции катетером во время абляции могут сместить уже существующие тромбы, важно минимизировать риск формирования тромбов в ЛП перед процедурой. Принятые в настоящее время методические руководства рекомендуют как минимум 4 недели терапевтической антикоагуляции перед абляцией у всех пациентов, кроме таковых с минимальным риском [3]. До недавнего времени антагонисты витамина К (АВК) являлись единственным средством для профилактики инсульта у таких пациентов. Варфарин — наиболее известный антикоагулянт, показавший высокую эффективность в профилактике ТЭО у пациентов с ФП, в том числе, возникающих после проведения радиочастотной абляции (РЧА) ФП. За долгие годы его применения препарат доказал свою эффективность. Это было подтверждено в целом ряде исследований: варфарин снижал относительный риск (ОР) развития всех инсультов на 62%; абсолютное ежегодное снижение риска составляло 2,7%; снижение ОР развития ишемического инсульта — 67% [5].

Однако хорошо известны [6] ограничения и сложности использования АВК, обусловленные как фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями, так и клиническими характеристиками пациентов (возраст, генетические особенности, почечная и печеночная недостаточность и др.). В последнее время растет применение новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые имеют целый

ряд преимуществ по сравнению с АВК, включающих в себя удобство дозирования, отсутствие необходимости лабораторного контроля международного нормализационного отношения (МНО) и меньшее число лекарственных взаимодействий. НОАК воздействуют на тромбин или фактор Ха, что проявляется более быстрым и предсказуемым эффектом, легко достигается терапевтическая антикоагуляция. Кроме того, быстрое окончания действия НОАК исключает необходимость применения “bridge” терапии (перекрытия) у большинства пациентов. Однако на данный момент применение НОАК с целью предотвращения тромбоэмболий при КА ФП является значительно менее изученным, чем их применение для профилактики у пациентов с ФП.

Существуют определенные различия, характеризующие НОАК (табл. 1). Используемые в практике в настоящее время дабигатран, ривароксабан и апиксабан различаются по: а) механизму действия (ингибирование факторов IIa и Ха); б) фармакологическим особенностям (неактивная форма лекарства, константы ассоциации и диссоциации); в) фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам (периоды полувыведения, период полувыведения, метаболизм); г) межлекарственным взаимодействиям; д) побочным эффектам [8].

Антикоагуляция во время процедуры абляции ФП

Риск инсульта возрастает во время абляции ФП в результате механизмов, которые активизируют все компоненты триады Вирхова (рис. 1). Они включают в себя: а) эндотелиальное повреждение, вызванное прохождением проводников (интродьюсеров) и катетеров в ЛП и нанесением энергии абляции; б) гиперкоагуляцию, вызванную контактом крови с инородной поверхностью аппаратуры для абляции и с тромбогенными некротическими тканями, образованными на поверхности места абляции; в) измененный ток крови, который возникает после перехода ФП на синусовый ритм.

Проводники и катетеры активируют фактор XII, инициируя тем самым внутренний путь коагуляции. Кроме того, ДНК и РНК высвобождаются из клеток, поврежденных в результате радиочастотной энергии, а также неорганические полифосфаты, высвобожденные из активированных тромбоцитов, также активируют фактор XII. Тканевой фактор (ТФ), выработанный в местах эндотелиального повреждения или доставленный моноцитами в ответ на воспалительные цитокины, активирует внешний путь коагуляции. Внутренний и внешний пути сходятся к активации фактора X, а последний вместе с фактором Va активируют переход протромбина в тромбин, который затем переводит фибриноген в фибрин (рис. 2).

Следовательно, антикоагуляция, используемая во время процедуры РЧА, должна быть не только спо-

Таблица 1

Характеристика новых оральных антикоагулянтов [8]

Характеристики	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эндоксабан
Мишень	Синтез II, VII, IX, X	IIa (тромбин)	Xa	Xa	Xa
Доза	вариабельная	110, 150 мг	20 (15) мг	5 (2,5) мг	30, 60 мг
Кратность	1	2	1	2	1
Пик концентрации	72-96	2	2-4,5	1-3	1-2
Период полувыведения	40	12-14	9-13	8-15	8-10
Взаимодействие	CYP2C9, 3A4, 1A2	P-gp	CYP3A4, P-gp	CYP3A4, P-gp	P-gp
Ренальная элиминация	-	80%	33%	25%	35%

собна подавить тромбообразование, которое возникает через внешний, инициированный тканевыми факторами путь, но также и вызванное по внутреннему пути. Однако даже самая лучшая антикоагулянтная тактика не может устранить инсульт, вызванный эмболией некротических тканей, образованных в месте аблации. К счастью, ирригационные катетеры для аблации снижают риск этого осложнения. В современных обзорных исследованиях докладывается о тромбоэмболических эпизодах, главным образом, представленных транзиторными ишемическими атаками (ТИА), примерно у 1% пациентов, которым была проведена аблация [3].

Антикоагуляция после аблации ФП

Также имеется риск инсульта после аблации даже у пациентов без предшествующих факторов риска. Это происходит потому, что при КА ФП создается большая поверхность повреждения в ЛП, что само по себе увеличивает риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Важным фактором риска ТЭО является “stunning” миокарда — транзиторная механическая дисфункция предсердий, развивающаяся после КА. Станнирование миокарда приводит к парадоксальному снижению скорости кровотока в ЛП и УЛП, что существенно повышает риск ТЭО в течение нескольких недель после вмешательства. Кроме того, эндотелий, поврежденный энергией аблации, требует времени для заживления, чтобы восстановились его природные антитромбические свойства. Определяется выраженная зависимость времени восстановления функции предсердия от длительности аритмии, размера предсердия, подлежащих заболеваний сердца. По этим причинам методические руководства рекомендуют продолжать антикоагуляцию в течение как минимум 2-3 месяцев после процедуры [3].

Не вызывает сомнения, что риск инсульта во время КА должен быть сбалансирован с риском кровотечения во время и после процедуры. Необходимость достигнуть этого равновесия привела к ряду антикоагулянтных тактик при проведении аблации, которые охватывают диапазон от прерывистой тера-

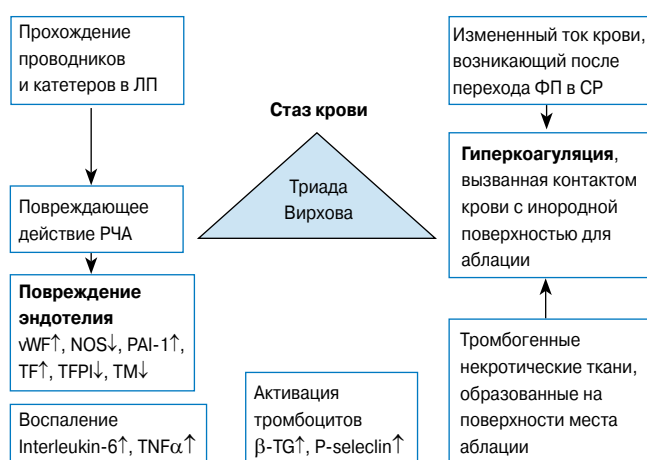


Рис. 1. Механизмы тромбоэмболии, связанные с РЧА.

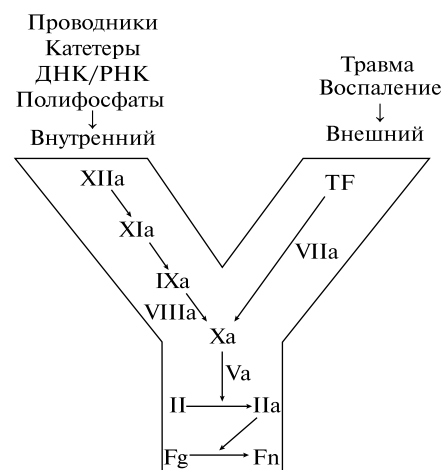


Рис. 2. Стимулы, направленные на активацию коагуляции во время ФП.

пии с “перекрытием” или без него, до непрерывной терапии.

Варфарин

Имеется определенный опыт применения варфарина в случае аблации ФП. Методика его ведения разрабатывалась во многих центрах от прерывистого до непрерывного подхода. При прерывистой стратегии, как правило, варфарин отменяется за 5 дней

до аблации, за 3 дня до процедуры начинают использовать “bridge” терапию с помощью внутривенного гепарина или подкожного низкомолекулярного гепарина (НМГ), поскольку как минимум 2 дня уходит на снижение до терапевтического уровня значений МНО при отмене варфарина [9]. Для минимизирования риска кровотечения во время процедуры внутривенный гепарин отменяется за 4–6 часов до аблации, в то время как последняя доза подкожного НМГ обычно назначается за 12 часов до аблации.

Для уменьшения тромбоэмболического риска во время аблации вводится внутривенно гепарин немедленно до или после трансseptальной пункции в болюсной дозировке, достаточной для достижения активированного времени свертывания (АВС) от 300 до 400 с. Это целевое значение АВС выбрано потому, что оно ассоциируется с более низким риском тромбоэмболических эпизодов, чем при значениях АВС ниже этих значений. После завершения процедуры интродьюсеры удаляются, когда значение АВС снизится до 200–250 с [3]. Для ускорения времени удаления интродьюсеров в некоторых центрах вводят протамин сульфат для быстрой реверсии антикоагулянтного эффекта гепарина.

Прием варфарина возобновляется после аблации. В большинстве случаев через несколько часов после удаления интродьюсеров возобновляется “перекрытие” НМГ и продолжается до значений МНО ≥ 2 , свидетельствующем о терапевтическом уровне для варфарина. Доза НМГ варьирует; некоторые центры используют режим полной дозы, в то время как другие используют половину дозы для снижения риска кровотечения.

В последнее время чаще используется методика непрерывного приема варфарина [10], которая основывается на данных, свидетельствующих о повышении риска кровотечения при использовании “bridge” терапии гепарином при проведении процедуры. В одном из рандомизированных исследований, в котором проводится сравнение прерывистого приема варфарина с “перекрытием” гепарином и непрерывного приема варфарина у пациентов, подвергающихся имплантации стимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, частота формирования гематомы в области кармана устройства составила 16% и 3,5% при прерывистой терапии и непрерывном приеме варфарина соответственно [11]. Даже при непрерывном приеме варфарина во время процедуры КА вводится внутривенно гепарин в дозе, достаточной для достижения целевого АВС, указанного выше, а интродьюсеры удаляются, когда АВС почти нормальное.

Частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений при непрерывном приеме варфарина сравнивалась с таковой, наблюдаемой при прерывистой терапии и “перекрытии” НМГ. В ретроспектив-

ных когортных исследованиях крупных центров, включивших данные более 6000 пациентов, инсульт или ТИА возникали у 0,9% из 1348 пациентов в группе прерывистой терапии и ни у кого из 2618 пациентов, получавших варфарин непрерывно. При этом отмечено, что в последней группе имелся более высокий показатель по шкале CHADS₂ и более устойчивый характер ФП. Частота больших кровотечений у тех, кто получал прерывистую и непрерывную терапию, составила 0,8% и 0,4%, соответственно, а частота перикардального выпота — 0,8% и 0,5%, соответственно [12]. Еще в одном мета-анализе обсервационных исследований было показано, что применение стратегии непрерывного приема варфарина по сравнению с прерывистой терапией снижало риск ТЭО, не увеличивая риск кровотечений [13].

В недавнем рандомизированном исследовании COMPARE сравнивалась частота развития ТЭО в течение 48 часов у 1584 пациентов, подвергавшихся аблации ФП [14]. Пациенты были рандомизированы в две сопоставимые группы: группа непрерывной терапии варфарином (n=794) и группа прерывистого приема варфарина с “перекрытием” НМГ (n=790). Частота больших кровотечений была низкой и не различалась значимо в 2 группах (0,76 и 0,38%, соответственно), но частота малых кровотечений была выше при прерывистой терапии, чем при непрерывном приеме варфарина (22% и 4,1%, соответственно; $p<0,001$), как и частота инсульта (3,7% и 0,25%, соответственно; $p<0,001$).

По результатам данной работы было показано, что “bridge” терапия является независимым предиктором развития ТЭО в ранние сроки после КА (ОР 13;95% ДИ 3,1–55,6; $p<0,001$). Несмотря на небольшое число эпизодов и ограничения этих исследований, в большинстве случаев выбирается стратегия непрерывного приема варфарина, поскольку это оптимизирует ведение пациента. Вместе с тем, согласно современным рекомендациям, допустимо проведение процедуры как на непрерывной терапии АВК при МНО 2,0–3,0, так и на фоне “bridge” терапии при МНО $<1,8$ [3]. Вероятно, это обусловлено особенностями и возможностями разных центров.

Если стратегии, используемые для варфарина, экстраполировать на НОАК, то эти тактики будут включать прерывистый, минимально прерывистый и непрерывный подходы. При прерывистой стратегии, например, часто прекращают прием дабигатрана на продолжительные периоды времени перед аблацией. При выборе тактики непрерывного приема варфарина пациентов иногда переводят с дабигатрана на варфарин как минимум за месяц до процедуры. Проведение процедуры происходит на фоне непрерывного приема варфарина. После окончания вмешательства пациенты вновь переводятся на дабигатран. Чтобы избежать перевода с короткодействующ-

щих НОАК на длительно действующий варфарин и обратно, в ряде центров приостанавливают дабигатран за 5 дней или более до процедуры. Пациенты не принимают препарат указанный период для уверенности в полном выведении к моменту вмешательства. В некоторых случаях осуществляется “перекрытие” НМГ, как описывалось выше. Подобный подход используется и с другими НОАК, хотя здесь имеется меньше опасений по поводу продолжительного полураспада у пациентов с нарушением функции почек, поскольку, в противоположность дабигатрану, ривароксабан и апиксабан только частично выводятся через почки.

Тактика минимально прерывистой или непрерывной терапии основывается на данных исследования RE-LY [15]. Так, во время среднего периода наблюдения 2 года, >4500 пациентов, включенных в исследование, подверглись >7500 процедурам. Частота больших кровотечений у пациентов, подвергнувшихся процедуре в течение 24 часов после прекращения приема дабигатрана, была значительно ниже, чем у тех, кто принимал варфарин. Более того, большое число пациентов, принимавших дабигатран, были способны подвергнуться хирургическому вмешательству или процедуре менее 48 часов после прекращения приема исследуемого препарата. Это, вероятно, отражает более короткий период полувыведения дабигатрана по сравнению с варфарином. За последнее время отмечается растущее число доказательств, что минимально прерывистая стратегия эффективна и безопасна.

Опыт с дабигатраном у пациентов, подвергающихся абляции ФП, до последнего времени был ограничен, и консенсус по оптимальному перипроцедуральному ведению до сих пор не достигнут. Следует также учитывать, что в проведенных исследованиях RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE-AF дизайн исследования исключал пациентов с планируемой абляцией, и лишь в ROCKET AF всего 88 пациентов перенесли абляцию в течение исследования (инцидентность смерти и инсультов были сходны между приемом ривароксабана и варфарина).

До настоящего времени отсутствуют результаты рандомизированных исследований по применению НОАК во время КА ФП. Однако в российских рекомендациях [16] отмечено, что при невозможности приема варфарина возможна его замена на НОАК, но данные о пользе такой замены пока противоречивы. В европейских рекомендациях 2012г по катетерной и хирургической абляции ФП [17] НОАК уже рекомендованы в качестве альтернативы варфарину как при дооперационной подготовке, так и в послеоперационной профилактике. Их включение основано лишь на согласованном мнении экспертов (уровень доказательности C) и единичных небольших исследованиях. Большинство результатов примене-

ния дабигатрана получено от наблюдательных когортных исследований, которые использовали перипроцедуральную антикоагуляцию дабигатрана и препарат сравнения — варфарин (либо с прерыванием приема, либо без прерывания).

Представляется целесообразным обсудить данные наиболее крупных исследований, в которых применялся дабигатран при КА ФП. Так, в раннем наблюдательном исследовании, которое включало 290 пациентов, подвергшихся абляции ФП в 8 крупных центрах США, 145 пациентов принимали дабигатран, остальные непрерывно принимали варфарин. Абляция выполнялась на фоне отмены дабигатрана утром в день операции, а в группе варфарина вмешательство проводилось при целевых значениях МНО 2,0–3,0. Проведенный анализ показал, что у пациентов, принимающих дабигатран, отмечалась высокая частота кровотечений (6% больших кровотечений и 14% всех геморрагических осложнений) по сравнению с больными, непрерывно принимающими варфарин, — 1% ($p=0,019$) и 6% ($p=0,031$). Незначимы были различия по частоте ТЭО: в группе дабигатрана — 2,1% и 0% — в группе варфарина ($p=0,31$). Суммарная частота геморрагических и ТЭО составила 16% в группе дабигатрана против 6 в группе варфарина ($p=0,009$) [18]. Эксперты отметили, что это было относительно маленькое наблюдательное исследование с присущей ему предвзятостью. Более того, прием дабигатрана возобновлялся через 3 часа после удаления интродьюсеров, что могло вносить вклад в более высокую частоту кровотечений.

В другой работе авторы не получили значимых различий в частоте геморрагических и ТЭО в сравнении с непрерывной терапией варфарином. Дабигатран отменялся за 36 часов, а возобновление осуществлялось через 22 часа после КА. При таком подходе не было зарегистрировано ни одного случая ОНМК, ТИА, СЭ или геморрагических осложнений вовремя вмешательства и в течение 30 дней после процедуры. Анализ проводился у 123 больных, принимающих дабигатран в послеоперационном периоде, 56 из которых принимали варфарин и до КА, 34 — дабигатран, 26 — аспирин, 7 — не получали антикоагулянтной/антиагрегантной терапии до вмешательства [19].

В одноцентровое когортное исследование было включено 763 пациента, принимавших варфарин по непрерывной схеме 4 недели до достижения МНО 2,0–3,0 ($n=572$) до абляции либо дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки ($n=191$). Прием препарата прекращался за 24 часа до процедуры и возобновлялся через 4 часа после удаления интродьюсеров. Такая терапия продолжалась не менее трех месяцев после вмешательства. По сравнению с непрерывным приемом варфарина не отмечалось возрастания геморрагических или сосудистых осложнений при примене-

Таблица 2

Ряд исследований, сравнивающих дабигатран с варфарином у пациентов, перенесших КА ФП

Тип исследования	n	Дабигатран режим	Варфарин режим	Частота кровотечений	Частота тромбозов
L. Di Baise et al. 2011	290	Отмена дозы утром; рестарт 4 ч после РЧА	Непрерывно	6% и 1% с дабигатран и варфарин, соответственно (p=0,019)	2,1% и 0% — дабигатран и варфарин, соответственно (p=0,25)
M. Bassiouny et al. 2011	90	Отмена за 24 часа до РЧА; рестарт после полного гемостаза	Непрерывно	20% и 44% с дабигатран и варфарин, соответственно (p=0,013)	0% и 2,2% — дабигатран и варфарин, соответственно (p=NS)
J.-S. Kim et al. 2013	763	Отмена за 24 часа до процедуры; рестарт 4 ч после удаления интродьюсеров	Непрерывно	4,7% и 4,3% — дабигатран и варфарин, соответственно (p=0,8)	0% с дабигатраном и варфарином (p=NS)
M. Bassiouny et al. 2013	999	Отмена 1 или 2 доз до процедуры; возобновились в конце РЧА	Непрерывно	1,2% и 1,5% — дабигатран и варфарин, соответственно (p=0,74)	0,3% — дабигатран и варфарин (p=NS)
A. Arshad et al. 2013	720	Отмена 1 дозы до процедуры; рестарт вечером после РЧА	Непрерывно или с перерывами	0%, 0,6% и 5,6% дабигатран, непрерывный варфарин и бриджинг, соответственно (p=0,0001)	0,6%, 1,3%, 0,7% дабигатран, непрерывный варфарин и бриджинг, соответственно (p=0,76)

нии дабигатрана. Из интрапроцедуральных особенностей авторы отметили в группе дабигатрана необходимость введения более высоких доз гепарина. В дальнейшем 2% пациентов из группы дабигатрана и 1,6% пациентов из группы варфарина перешли на другие препараты. Авторы пришли к выводу, что дабигатран может быть эффективной и безопасной альтернативой варфарину в данной клинической ситуации [20].

На необходимость использования повышенных доз гепарина во время процедуры аблации при использовании дабигатрана было обращено внимание еще в одном исследовании. Был проведен ретроспективный анализ 96 историй болезни пациентов, подвергшихся КА при ФП. Непрерывный прием варфарина осуществлялся у 27 пациентов, а дабигатран получали 69 больных. Отмена дабигатрана была проведена за 2 дня до процедуры. В обеих группах внутривенное введение гепарина использовалось во время аблации для достижения АВС>300 с. Анализ показал, что группы были сопоставимы между собой по основным параметрам. Пациенты на дабигатране нуждались в 16050 ± 6520 ед. гепарина в/в по сравнению с 9705 ± 3520 ед. гепарина при использовании варфарина ($p < 0.001$). Авторы делают вывод, что, возможно, использование дабигатрана требует повышенных доз гепарина для достижения целевого АВС в течение КА. Следовательно, необходима осторожность при дозировании гепарина во время процедуры в случае недавнего использования дабигатрана [21].

Еще в одном исследовании, в котором было рандомизировано 90 пациентов, подвергшихся аблации ФП, либо на фоне приема дабигатрана (прекращение приема за 24 часа до процедуры), либо варфарина, частота кровотечения из места доступа была снижена

на >50 % в группе дабигатрана [22]. В другое одноцентровое исследование было включено 999 пациентов, подвергшихся аблации ФП. Из них 376 больных получали дабигатран (150 мг 2 раза в день), а остальные принимали варфарин с целевыми значениями МНО. Только 1 или 2 дозы дабигатрана отменялись перед аблацией, прием препарата возобновлялся к концу процедуры. Эта стратегия сравнивалась с непрерывным приемом варфарина. Используя метод отбора подобного по коэффициенту склонности для генерирования когорты из 344 пациентов в каждой группе со сбалансированными исходными данными, показано, что большие кровотечения до процедуры возникали у 1,1% и 1,6% пациентов в группах дабигатрана и варфарина, соответственно, и у 1,2% и 1,5% пациентов после процедуры. В каждой группе было по одному тромбоэмболическому эпизоду [23].

В проведенном исследовании из 720 включенных пациентов, перенесших аблацию ФП в 3 крупных центрах, 298 получали перипроцедурально дабигатран, у 153 осуществлялся непрерывный прием варфарина, а у 269 — прерывистая терапия варфарином с “перекрытием” НМГ. Дабигатран отменялся за 12 часов до аблации и возобновлялся вечером после процедуры. Частота инсульта и ТИА в 3 группах составила 0,6, 1,3 и 1,7%, соответственно. Только в группе прерывистого приема варфарина проводилась трансфузия эритроцитарной массы, или требовалось вмешательство для терапии кровотечения у 1,1% и 1,5% пациентов, соответственно [24].

Основываясь на результатах ряда исследований, суммированных в таблице 2, можно предположить, что риски тромбоэмболических и геморрагических осложнений с минимально прерываемым дабигатра-

ном представляются подобными таковым при использовании стратегии непрерывного приема варфарина.

Недавно это заключение было подтверждено результатами проведенного мета-анализа [25]. Другой наиболее крупный мета-анализ 10 исследований, которые были представлены за последние три года, опубликован в журнале *Europace* в 2013 г [26]. Авторы отметили, что лишь 6 из всех этих исследований были проспективными, но в них вошло достаточно большое количество наблюдений — 3648 больных (варфарин получали 2241 и 1407 — дабигатран). Это является основанием для достоверных выводов. По результатам анализа было зарегистрировано двенадцать ТЭО, несколько больше при терапии дабигатраном (ОШ — 2,38; 95% ДИ — 0,82-6,85; p -н/д). Общее количество больших и малых кровотечений на фоне терапии варфарином и дабигатраном оказалось одинаковым (ОШ-1,05; 95% ДИ-0,62-1,80; p -н/д). Авторы делают вывод, что эффективность и безопасность дабигатрана в качестве антикоагулянта при РЧА ФП сходна с варфарином.

Вместе с тем, наряду с этими исследованиями, предполагающими определенный оптимизм применения дабигатрана у больных, подвергнутых КА по поводу ФП, в литературе появился ряд работ о негативном действии препарата у этой категории пациентов. Так, в одной из работ [27] авторы показали, что использование дабигатрана несет более высокий риск формирования тромба УЛП в сравнении с варфарином и ривароксабаном перед ЭКВ или РЧА ФП. В исследование было включено 487 пациентов с ФП, которым проводилась ЧП ЭхоКГ перед ЭКВ/РЧА. Все пациенты были разделены на 3 группы по препарату, который они принимали перед ЧП ЭхоКГ: группа I ($n=209$), принимавшие варфарин; группа II ($n=149$) — дабигатран 150 мг 2 раза в день; группа III ($n=129$) — ривароксабан 20 мг однократно. Все пациенты принимали ОАК как минимум 30 дней перед исследованием, различий в демографических характеристиках не было. Анализ показал, что тромб УЛП был выявлен: в группе I (варфарин) — 0,96% (2/209); в группе II (дабигатран) — 6,7% (10/149); в группе III (ривароксабан) — 0,78% (1/129); $p=0,002$. Персистирующая ФП была предиктором наличия тромба в УЛП ОР 3,01, (95% ДИ 1,4-6,5; $p=0,005$). Вероятность наличия тромба УЛП составила: дабигатран vs.варфарина ОР 4,6 (95% ДИ 1,6-21, $p=0,003$); дабигатран vs.ривароксабан ОР 6,2 (95% ДИ 1,9-31, $p=0,002$).

В один из мета-анализов, целью которого являлось сравнение дабигатрана с варфарином при абляции ФП, было включено 6 обсервационных исследований (571 человек получали дабигатран, 661 — варфарин). Средний возраст составил 59-64 лет. Во время процедуры рутинно использовался гепарин и иррига-

ция катетеров. Установлено, что частота осложнений была низкой, но в группе дабигатрана было больше неврологических событий (0,9% vs 0,2%) и больших кровотечений (2,5% vs 1,1%), чем в группе варфарина. Авторы делают вывод о наличии статистически незначимого тренда более высокой частоты осложнений в группе дабигатрана [28].

В настоящее время заканчивается исследование DAPPARAF (Dabigatran for periprocedural anticoagulation during radiofrequency ablation of atrial fibrillation). Пациенты принимали фиксированную дозу дабигатрана 300 мг/сут., по крайней мере, месяц до КА ФП. Если пациенты находились на терапии варфарином, препарат отменялся при МНО $<2,0$. Дабигатран отменялся за сутки до проведения абляции ФП. При высоком риске кровотечения доза снижалась до 220 мг/сут., возобновление терапии дабигатраном осуществлялось через 8 часов после полного гемостаза и продолжалось 3 месяца. В качестве компаратора использовался непрерывный прием варфарина. Окончание исследования — 2014 год.

Данные о безопасности процедур КА ФП при непрерывном приеме апиксабана почти отсутствуют. К настоящему времени проведено лишь одно когортное исследование, включившее больных, перенесших КА по поводу ФП либо левостороннего трепетания предсердий [29]. В пропорции 1:2 в исследование были включены 105 пациентов (35 женщин, средний возраст — 63 года), принимавших апиксабан и 210 — фенпрокумон (70 женщин, средний возраст — 64 года). Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и типу аритмии. Первичной конечной точкой безопасности была комбинация кровотечения, ТЭО и смерти, которая регистрировалась у 11 больных в группе апиксабана и у 26 — в группе фенпрокумона (10,5 % против 12,3%, соответственно, $p=0,71$). Большие кровотечения произошли у одного пациента в группе апиксабана и у одного — в группе фенпрокумона (1% против 0,5%, соответственно, $p>0,99$). Малые кровотечения наблюдались у 10 больных в группе апиксабана и у 25 — в группе фенпрокумона (9,5% по сравнению с 11,9%, соответственно, $p=0,61$). Смертей и тромбоэмболий не отмечено ни в одной из групп. Сделан вывод о безопасности и эффективности непрерывного приема апиксабана, как и при непрерывном применении фенпрокумона при КА.

Данных об эффективности и безопасности ривароксабана у больных, подвергающихся КА ФП, значительно меньше, чем при использовании дабигатрана. Так, проведено многоцентровое проспективное исследование безопасности и эффективности непрерывного приема ривароксабана по сравнению с непрерывным приемом варфарина у пациентов, подвергающихся абляции [30]. Был проведен сбор и сравнительный анализ демографических данных,

различий в методике аблации и осложнений, произошедших в течение первых 30 дней после процедуры. В исследование включено 314 пациентов, подвергшихся аблации (по 157 пациентов в каждой группе); группы не отличались между собой по возрасту, полу и типу ФП. Медиана возраста в популяции была 62 ± 9 лет, из них 38 % составляли мужчины; у 62% пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП. Ривароксабан принимался в день перед процедурой и возобновлялся через 6 часов после достижения гемостаза. В группе ривароксабана среднее значение ФВ ЛЖ составило 58 ± 9 %, а средний размер ЛП — $4,4 \pm 0,7$ см. Все, кроме 2 пациентов, принимали ривароксабан в дозе 20 мг однократно. Средняя длительность с момента приема последней дозы ривароксабана была 16 часов. Все, кроме одного пациента, возобновили прием ривароксабана в среднем через $6,2 \pm 2$ часов после процедуры. Среднее значение МНО у пациентов на варфарине было $2,6 \pm 0,4$. В данном исследовании “bridge” терапия не использовалась.

Проведенный анализ показал, что значимых различий между группами пациентов по исходным характеристикам и особенностям проведения процедуры аблации не было. Осложнения в виде больших кровотечений отмечались у 3/157 (1,9 %) и 4/157 (2,5%) пациентов в группах ривароксабана и варфарина соответственно ($p=1,0$). Малые кровотечения были у 12/157 (7,6%) и 14/157 (8,9%) пациентов в группах ривароксабана и варфарина, соответственно, ($p=0,682$). У одного пациента из каждой группы произошла периоперационная ТИА ($p=1,0$). В общей популяции инсультов и летальных исходов не было. Авторы резюмируют, что ривароксабан показал сопоставимую безопасность и эффективность в сравнении с непрерывной терапией варфарином у пациентов с ФП, перенесших процедуру КА и принимавших ривароксабан перед процедурой и в день процедуры.

В другом исследовании [31] проведен ретроспективный анализ базы данных, включавшей всех пациентов, которым выполнена КА в период с февраля по ноябрь 2012 года. В исследование было включено 170 пациентов (средний возраст — 62 года, 71% мужчин), получавших ривароксабан. Из них 149 (88%) перенесли аблацию ЛП, 21 (12%) —ПП. Пароксизмальная форма ФП составила 76,45%, персистирующая — 40,23%, предсердная тахикардия — 33,19% и трепетания предсердий — 21,12%. Среднее время проведения процедуры — 147 ± 64 мин, средняя доза гепарина была 116 ± 48 МЕ/кг. Ривароксабан в дозе 20 мг в день принимался за 2-12 часов до процедуры. В процессе выполнения аблаций слева вводился гепарин для поддержания АВС в диапазоне 270-300 с. В качестве большого кровотечения учитывались: все кровотечения, потребовавшие переливания крови;

гематомы, потребовавшие хирургического вмешательства; перикардальные тампонады, потребовавшие дренирования. К малым кровотечениям относились гематомы и перикардальные выпоты, не требовавшие инвазивного вмешательства. Первичная конечная точка включала большие кровотечения и эмболические события, в то время как вторичная конечная точка включала малые кровотечения. В проведенном исследовании не было выявлено случаев больших кровотечений или тромбозов, а малые кровотечения были выявлены у 12 (7%) пациентов. По мнению авторов, катетерная аблация в условиях непрерывного приема ривароксабана (20 мг в день) является безопасной и эффективной.

Недавно были опубликованы результаты многоцентрового, observationalного исследования по оценке безопасности проведения КА по поводу ФП без прерывания приема ривароксабана в сравнении с непрерывной терапией варфарином [32]. В исследование было включено 642 пациента из 8 американских клиник (321 в каждой группе, средний возраст — 63 ± 10 лет, 69% — мужчины; 51% имели пароксизмальную ФП). В группе варфарина оценка по шкале HAS-BLED была незначительно больше, чем в группе ривароксабана (среднее $1,70 \pm 1,0$ vs. $1,47 \pm 0,9$; $p=0,032$). Все пациенты принимали ривароксабан однократно либо подобранную дозу варфарина, по крайней мере, 30 дней до процедуры и наблюдались 30 дней после КА. Последняя доза ривароксабана принималась вечером перед процедурой (среднее время до аблации — 16 ± 5 часов), и прием возобновлялся вечером после полного гемостаза (среднее время — $5,6 \pm 2$ ч). Анализ показал, что не отмечалось разницы между группами ривароксабана и варфарина в течение первых 30 дней после аблации в отношении больших и небольших кровотечений. ТИА регистрировались у 1 пациента в каждой группе. Инсультов и смертельных осложнений не было; композитная точка (кровотечения+ТЭО) также не различалась ($6,8\%$ vs $8,4\%$, $p=0,457$). Таким образом, по данным исследования, ривароксабан показал сопоставимую безопасность и эффективность в сравнении с непрерывной терапией варфарином у пациентов с ФП, перенесших процедуру КА.

Еще в одном проспективном, нерандомизированном, одноцентровом, observationalном исследовании изучались эффективность и безопасность различных схем антикоагулянтной терапии в условиях КА ФП [33]. В исследование были включены пациенты, которым в период с октября 2012 г. по сентябрь 2013 г. выполнялась КА ФП в одном из французских аритмологических центров. В исследовании могли участвовать как лица, которым выполнялась первая в их жизни процедура аблации, так и пациенты при повторных вмешательствах. Кроме того, не делалось различий между планируемыми операциями радио-

частотной аблации или криоаблации. В общей сложности было включено 556 пациентов в возрасте $61,0 \pm 9,6$ лет, 74,6 % из них составляли мужчины; у 61,2 % была пароксизмальная форма ФП. Пациенты были разделены на три группы: варфарин принимали 192 больных, ривароксабан - 188 и дабигатран - 176. Конечными точками были смертность, СТЭ/ТЭЛА (эффективность результатов), а также кровотечения (конечная точка безопасности), которые анализировались в течение 30 дней после процедуры. Результаты показали, что за 12-месячный период, в течение которого проходило включение в исследование, частота применения НОАК у данной популяции возросла от <10 до 70%. В целом, частота осложнений была низкой, а между группами не отмечалось достоверных различий: тромбоэмболии имели место у 1,3% пациентов (2,1% — в группе варфарина; 1,1% — в группе ривароксабана; 0,6% — в группе дабигатрана; $p=0,410$). Большие кровотечения произошли у 2,3% больных (в 4,2 % случаев на фоне варфарина; в 1,6 % случаев — в группе ривароксабана; у 1,1% пациентов, получавших дабигатран; $p=0,112$). Также не было достоверных различий в отношении частоты малых кровотечений: 1,4% в общей когорте (2,1% на фоне варфарина; 1,6% — в группе ривароксабана и 0,6% — на фоне дабигатрана; $p=0,464$). В данном исследовании не отмечено смертельных случаев. Авторы делают вывод, что получающая все большую распространенность практика направления на КА пациентов на фоне НОАК, ассоциирована с обнадеживающими предварительными результатами, которые в целом оказались сравнимыми с традиционным лечением АВК. Тем не менее, окончательные выводы о безопасности и эффективности НОАК в данной клинической ситуации можно будет сделать только в том случае, если эти предварительные данные подтвердятся в рандомизированных контролируемых исследованиях.

В настоящее время проводится рандомизированное, открытое, активно-контролируемое многоцентровое исследование по оценке безопасности ривароксабана и АВК у пациентов, перенесших КА ФП (Randomized, open-label, active-controlled multicenter study to evaluate the safety of rivaroxaban and vitamin K antagonists in subjects undergoing catheter ablation for atrial fibrillation — VENTURE-AF). Будут включены примерно 250 пациентов с пароксизмальной или персистирующей неклапанной ФП, ФВ ЛЖ >40% и $\text{CLCr} > 50$ мл/мин. Пациенты будут рандомизированы в пропорции 1:1. Доза ривароксабана составит 20 мг один раз в день (15 мг при CLCr 49–39 мл/мин), доза варфарина — для достижения целевых значений МНО. Рестарт терапии ривароксабаном будет предусмотрен не менее 6 часов после полного гемостаза. Первичная конечная точка — крупные кровотечения в течение первых 30 ± 5 дней после аблации. Вторич-

ные конечные точки включают ТЭО, инфаркт миокарда, системную эмболию и сосудистую смерть после процедуры.

Как уже отмечалось, радиочастотная аблация ФП как инвазивная процедура несет в себе риск местных и системных осложнений, наиболее тяжелыми из которых являются тампонада сердца и ОНМК. Несмотря на использование новых катетеров, источников энергии, новых навигационных инструментов, риски, ассоциированные с процедурой, не устранены, и ОНМК остается одним из самых тяжелых и частых осложнений. Помимо симптоматических церебральных событий, КА также несет в себе риск бессимптомной церебральной эмболии. С учетом результатов выполненной церебральной магнитно-резонансной томографии, частота “немых” ишемических инсультов, по данным ряда исследований, варьирует от 4% до 35% [34, 35]. При развитии таких осложнений возможна связь с нейрокогнитивными нарушениями. Кроме того, развитие “немых” ишемических инсультов может ассоциироваться с риском тромбоэмболии, связанным с реверсией ритма, не обязательно предсказанной интрапроцедуральной ЧП ЭхоКГ [34]. Причины такого “разброса” инцидентности не совсем понятны, но, по мнению экспертов, они зависят от некоторых специфических аблационных технологий. Клиническое значение “немых” ишемических инсультов остается неясным, хотя, как уже отмечалось, возможно развитие нейрокогнитивных нарушений, в первую очередь, — вербальных. Правда, следует признать, что эти изменения, как правило, проходящие в течение 2–3 месяцев.

Происхождение “немых” ишемических инсультов при КА ФП основано на следующих трех механизмах: формирование сгустка, обугливание и воздушная эмболия. Известно, что любое инородное тело, введенное в кровеносное русло, является потенциально тромбогенным. Следовательно, сгустки можно ожидать при аблации и картировании. Обугливание индуцировано воздействием источника энергии на ткани и связано с тепловой денатурализацией белков крови. С одной стороны, радиочастотное воздействие производит термическое повреждение ткани предсердий и обеспечивает блок электрической проводимости, изолирует триггеры и прерывает цепи, которые лежат в основе инициирования и поддержания ФП. С другой стороны, оно может вызывать повреждение эндотелия и, активируя коагуляционный каскад, приводить к образованию тромба. В литературе обсуждаются разные варианты изменения технологических подходов к проведению КА ФП для уменьшения риска возникновения церебральных микроэмболизий [36, 37], но все сходятся во мнении о необходимости проведения больших кооперативных исследований с выверенным дизайном и точным определением конечных точек.

Было проведено проспективное нерандомизированное обсервационное исследование 210 пациентов (111 с пароксизмальной, 99 — с персистирующей формой ФП) [38]. Пациенты подвергались радиочастотной КА исключительно зон пролонгированных фракционированных электрограмм ЛП либо радиочастотной КА, комбинированной с изоляцией легочных вен ($n=110$). Вероятно, такой подход может ограничить экстраполяцию полученных результатов на всех пациентов, перенесших КА. Варфарин использовался для периперационной антикоагуляции у 180 пациентов, дабигатран — у 30 пациентов. Прием варфарина не прекращался во время процедуры, а дабигатран не принимался утром в день процедуры. Орошаемые катетеры с максимальной мощностью 40 ватт были использованы во всех случаях. Все пациенты подверглись МРТ-сканированию головного мозга (DW/T2) на следующий день после абляции. К сожалению, частота “немых” микроэмболий через 2 месяца не оценивалась; впрочем, это отмечают и сами авторы, обсуждая ограниченность исследования.

Наиболее строгими предикторами развития бессимптомных церебральных эмболий были: проведение электрической кардиоверсии во время абляции, риск ТЭО по шкале CHADS₂, терапия дабигатраном, ФВ ЛЖ, концентрация NT-pro BNP. Проведенный анализ показал, что количество бессимптомных тромбоэмболий мозга и гемоперикарда, потребовавшего перикардиоцентеза, было выше в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина [20,0 % vs 7,8 % ($p<0,05$), и 13,3 % vs 2,2 % ($p<0,05$), соответственно]. Хотя диаметр ЛП и масса миокарда ЛЖ были меньше в группе дабигатрана [40 ± 9 мм vs 43 ± 7 мм ($p<0,05$), $189,6\pm 53,0$ гр. vs $161,9\pm 34,8$ гр. ($p<0,05$), соответственно], не было достоверной разницы в возрасте, показателях CHADS₂, соотношению пароксизмальной/персистирующей ФП, скоро-

сти потока в УЛП, ФВ ЛЖ, среднего АЧТВ в течение процедуры и времени радиочастотного воздействия в течение процедуры между двумя группами. Исследователи резюмируют, что периперационная непрерывающаяся АКТ варфарином была безопасней и более эффективной, чем дабигатран при КА ФП; возможно, дабигатран не является эффективной альтернативой непрерывной антикоагуляции варфарином при абляции ФП, особенно у пациентов, подвергающихся КВ в процессе процедуры.

Результатов исследований частоты бессимптомных церебральных эмболий в постоперационном периоде катетерного лечения ФП на фоне терапии ривароксабаном и апиксабаном в доступной литературе не найдено.

Таким образом, выбор оптимального баланса между рисками инсульта и кровотечения по-прежнему остается важной задачей у пациентов при КА ФП. В течение многих лет прерывистая стратегия приема варфарина с “bridge” терапией НМГ являлась методом выбора антикоагулянтной терапии. Она основывалась на предположениях, что выполнение процедуры на варфарине увеличит риск кровотечения, и “bridge” терапия до и после процедуры уменьшит риск перипроцедурного инсульта без увеличения риска кровотечения. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований показали ошибочность этих предположений, а непрерывная терапия варфарином представляется более эффективной и безопасной. Использование НОАК у этой категории больных, несмотря на обнадеживающие результаты, оставляет нерешенными слишком много вопросов.

Представляется, что назрела острая необходимость создания регистров и проведение рандомизированных исследований для определения оптимального перипроцедурального применения НОАК у пациентов, подвергающихся абляции ФП.

Литература

1. Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–88.
2. Camm J, Up 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.
3. Calkins H, Kuck K, 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. *Europace* 2012;14:528–606.
4. Kneeland P, Fang M. Trends in catheter ablation for atrial fibrillation in the United States. *J Hosp Med*. 2009;4:E1–E5.
5. Hart R, Benavente O, McBride R. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492.
6. Smerli G, Lynch S, Fertel S, et al. The difficulties in anticoagulation therapy with warfarin. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27(3):293–9.
7. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, et al. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. *International journal of Cardiology* 2012;34(5):176–185.
8. Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381–91.
9. Mardigyan V, Verma A, Birnie D, et al. Anticoagulation Management Pre- and Post-AF ablation: A survey of Canadian centers. *Can J Cardiol*. 2012;29:219–23.
10. Tapanainen J, Braunschweig R, 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.
11. Birnie D, Healey J, Wells G, et al. BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368:2084–93.
12. Di Biase L, Bunkhardt J, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121:2550–56.
13. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: Evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:302–11.
14. Periprocedural stroke and bleeding complications in patents 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.
15. Healey J, Eikelboom J, Douketis J. Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the

- Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343-348.
16. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. In: The Recommendations of the Russian Society of Cardiology, Pan-Russian Scientific Society of Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Pacing, and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Moscow. 2012. 100 pp. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012. 100 с.)
 17. Heidbuchel H, Verhamme R, 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.
 18. Lakkireddy D, Reddy Y, 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.
 19. Winkle R, 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.
 20. Kim J, She F, Jongnarangsri K, et al. Dabigatran vs. warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;10:483-9.
 21. Pandya B, Schwartz L, Shah N, et al. Does Pre-procedural Dabigatran The Need Of Higher Heparin Dosage During Atrial Fibrillation Ablation Procedure? Poster Session VI, *Heart Rhythm*, 2013.
 22. Nin T, Sairaku A, Yoshida Y et al. A randomized controlled trial of dabigatran versus warfarin for periblation anticoagulation in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:172-9.
 23. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:460-6.
 24. Arshad A, Buch E, Hamam I, et al. Comparative safety of anticoagulation strategies periblation for atrial fibrillation: Data from a large multicenter study. *Heart Rhythm* 2013, Abstract #AB33-02.
 25. Providencia R, Albenque J, Combes S, et al. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:324-35.
 26. Hohnloser S, Camm J. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013;15(10):1407-11.
 27. Di Biase L, Burkhardt D, Gilbert G, et al. Dabigatran Has a Higher Risk of Left Atrial Appendage Thrombus Formation in Patients With Af When Compared to Warfarin and Rivaroxaban. <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract>. Dallas, 2013.
 28. Steinberg B, Hasselblad V, Atwater B, et al. Dabigatran for periprocedural anticoagulation following radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. *J Interv Card. Electrophysiol*. 2013; 37:213-21.
 29. Kaess B, Ammar S, Reents T, et al. Comparison of Safety of Left Atrial Catheter Ablation Procedures for Atrial Arrhythmias under Continuous Anticoagulation with Apixaban versus Phenprocoumon. Published Online: October 11, 2014.
 30. Lakkireddy D, Reddy M, Swarup V, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. warfarin for periprocedural anticoagulation during atrial fibrillation ablation: A multicenter experience. *Heart Rhythm* 2013, Abstract #AB33-01.
 31. Dillier R, Ammar S, Reents T et al. Safety and Efficacy of Continuous Periprocedural Rivaroxaban for Patients Undergoing Catheter Ablation Procedures: A Retrospective Registry Analysis. *Heart Rhythm*, 2013, Abstract #PO03-127.
 32. Lakkireddy D, Reddy Y, 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 study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:982-8.
 33. Providencia R, Marjon E, Albenque J-P, et al. Rivaroxaban and Dabigatran in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace*. 2014;16(8):1137-44.
 34. Siklody C, 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.
 35. Haines D, Stewart M, Dahlberg S, et al. Microembolism and catheter ablation I: A comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:16-22.
 36. Bohnen M, Stevenson W, Tedrow U, et al. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2011;8:1661-66.
 37. Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M, et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during pulmonary vein isolation: a comparison of two ablation techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:473-80.
 38. 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(111):1328-35.

Уважаемые коллеги,
открыта подписка на журналы “Российский кардиологический журнал”
и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” на 2015 год

Вы можете оформить подписку на сайте издательства журналов:

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Стоимость годовой подписки на РКЖ (12 номеров) — 2160-00 руб.

Стоимость годовой подписки на КВТиП (6 номеров) — 1080-00 руб.

Подписные каталоги

Пресса России (в почтовом отделении или on-line)	ПКЖ — http://www.ppressa-rf.ru/cat/1/publ/2033/	КВТиП — http://www.ppressa-rf.ru/cat/1/publ/2034/
МК-ПЕРИОДИКА (on-line)	ПКЖ — http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&theme=-1&words=%F0%E8%F1%F1%E8%E9%F1%EA%E8%E9+%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%E%E3%E8%F7%E5%F1%EA%E8%E9	КВТиП — http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&theme=-1&words=%EA%E0%F0%E4%E8%EE%E2%E0%F1%EA%F3%EB%FF%F0%E%E0%FF

Руспресса: <http://www.abcpres.ru/default/Подписка.html>

Доступ к электронной версии, отдельным статьям и архивам осуществляется:

Научная электронная библиотека [www. http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp](http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp)

Книга-Сервис (РУКОНТ) ПКЖ — <http://rucont.ru/efd/242772?year=2014> КВТиП — <http://rucont.ru/efd/242762?year=2014>

С 2015 года вводятся изменения в условия публикации статей в журналах. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо предоставить электронную копию квитанции о подписке одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подтверждение подписки на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы.