

Антикоагулянтная терапия при катетерной абляции фибрилляции и трепетания предсердий

Серова М.В.^{1,2}, Андреев Д.А.¹, Чашкина М.И.¹, Салпагарова З.К.¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва;

²ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Катетерная абляция (КА) фибрилляции и трепетания предсердий сопряжена с высоким риском как перипроцедуральных тромбоэмболических событий, так и кровотечений. Достаточная антикоагуляция является обязательной для снижения риска развития осложнений. Цель обзора — анализ современных подходов к антикоагулянтной терапии при КА фибрилляции и трепетания предсердий, а также предоставление практической информации на основании сравнения действующих рекомендаций и существующей доказательной базы. Проведен поиск литературных источников, посвященных антикоагулянтной терапии при КА, в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science. Представлены результаты ключевых рандомизированных исследований и метаанализов, приведено сравнение текущих российских и международных рекомендаций. Обсуждены нерешенные вопросы, требующие проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, трепетание предсердий, антикоагулянтная терапия, периоперационное ведение.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Поступила 01/07-2021

Рецензия получена 05/07-2021

Принята к публикации 16/07-2021



Для цитирования: Серова М.В., Андреев Д.А., Чашкина М.И., Салпагарова З.К. Антикоагулянтная терапия при катетерной абляции фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2974. doi:10.15829/1728-8800-2021-2974

Anticoagulant therapy in catheter ablation of atrial fibrillation and flutter

Serova M.V.^{1,2}, Andreev D.A.¹, Chashkina M.I.¹, Salpagarova Z.K.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²City Clinical Hospital № 1. Moscow, Russia

Catheter ablation (CA) of atrial fibrillation and flutter is associated with a high risk of both perioperative thromboembolic events and bleeding. Adequate anticoagulation is imperative to reduce the risk of complications. The aim of this review was to analyze modern approaches to anticoagulant therapy for CA of atrial fibrillation and flutter, as well as provide practical information based on a comparison of current guidelines and evidence base. The search for literature sources on anticoagulant therapy in CA was carried out in the PubMed, Scopus, Web of Science databases. The results of key randomized trials and meta-analyses are presented, and a comparison of current Russian and international guidelines is given. Unresolved issues requiring further research are discussed.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, atrial flutter, anticoagulant therapy, perioperative management.

Relationships and Activities. This article was financially supported by Pfizer. The article expresses the authors' position, which may differ from Pfizer.

Serova M.V.* ORCID: 0000-0003-0608-9205, Andreev D.A. ORCID: 0000-0002-0276-7374, Chashkina M.I. ORCID: 0000-0002-9593-6148, Salpagarova Z.K. ORCID: 0000-0002-3279-7566.

*Corresponding author:
yamafa@yandex.ru

Received: 01/07-2021

Revision Received: 05/07-2021

Accepted: 16/07-2021

For citation: Serova M.V., Andreev D.A., Chashkina M.I., Salpagarova Z.K. Anticoagulant therapy in catheter ablation of atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2974. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2974

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yamafa@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 043-46-06

[Серова М.В.* — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, врач кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-0608-9205, Андреев Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор клиники кардиологии УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-0276-7374, Чашкина М.И. — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-9593-6148, Салпагарова З.К. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3279-7566].

ABC — активированное время свертывания, ABK — антагонисты витамина K, ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, МНО — международное нормализованное отношение, МПП — межпредсердная перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, RR — относительный риск, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбозмимические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, AXAFA-AFNET 5 — Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to VKA therapy, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, EACTS — European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC — European Society of Cardiology, RE-CIRCUI — Randomized Evaluation of Dabigatran Eteixilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted Periprocedural Anticoagulation Strategy, VENTURE-AF — Active-controlled multi-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted Rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects under-going catheter ablation for non-valvular Atrial Fibrillation.

Введение

Катетерная абляция (КА) является изученным и эффективным методом лечения фибрилляции предсердий (ФП). В настоящее время накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о преимуществах этого метода лечения перед медикаментозной антиаритмической терапией в удержании синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [1, 2]. КА позволяет снизить частоту эпизодов аритмии, улучшить качество жизни пациентов за счет избавления от симптомов, вызванных ФП [3, 4]. Согласно результатам последних исследований, проведение КА на ранних сроках после выявления аритмии увеличивает эффективность тактики контроля ритма, замедляет прогрессирование заболевания и может рассматриваться как терапия первой линии у больных с пароксизмальной формой или персистирующей формой ФП без факторов риска рецидивирования аритмии [5-7]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка, наряду с положительным влиянием на частоту ФП и качество жизни, КА улучшает систолическую функцию левого желудочка, снижает частоту госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а у ряда больных может снижать общую смертность [8-10]. Кроме того, существует тенденция к расширению группы пациентов, у которых может быть применена КА. Речь идет о больных, которые в незначительном количестве представлены в исследованиях. Согласно экспертному Согласительному документу по проведению катетерной и хирургической абляции ФП, КА ФП возможно рассматривать в качестве метода лечения ФП у больных более старшей (>75 лет) и более молодой возрастной группы (<45 лет), с гипертрофической кардиомиопатией, у атлетов и даже у ряда пациентов с бессимптомной ФП [11]. Ранее такие группы пациентов для проведения КА ФП не обсуждались.

КА относится к вмешательствам с высоким риском перипроцедуральных тромбозмимических событий. Это связано с активацией как внутреннего, так и внешнего путей коагуляции во время операции, что обусловлено рядом факторов: контактом электродов с кровью и тканями, повреждением эндотелия и активацией воспаления при радиочастотных воздействиях и при транссептальной

пункции, выбросом протромбогенных субстанций из поврежденных клеток и провоспалительных цитокинов, активирующих свертывание крови, а также изменением внутрисердечной гемодинамики при восстановлении синусового ритма, которое зачастую достигается во время вмешательства [12]. Достаточная перипроцедуральная антикоагуляция является обязательной для снижения риска тромбозмимических осложнений (ТЭО). В то же время КА сопряжена с риском кровотечений во время и после вмешательства, в т.ч. жизнеугрожающих, к которым, прежде всего, относится тампонада сердца. По результатам исследований суммарная частота любых осложнений от КА ФП, включая осложнения неясной значимости, такие как бессимптомные церебральные эмболии, может достигать 5-27%. Среди них — распространенность потенциально жизнеугрожающих ТЭО, непосредственно связанных с вмешательством (<1%), тампонады сердца (~1%), осложнения в области сосудистого доступа (2-4%) [2]. Это свидетельствует о том, что с развитием и совершенствованием данного метода лечения ФП, количество осложнений снижается, однако частота их развития сильно варьируется от учреждения к учреждению (от Центра к Центру) и зависит от множества факторов, связанных как с пациентом, так и с опытом оперирующего врача.

Материал и методы

Для составления обзора проведен поиск статей по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science с ключевыми словами “фибрилляция предсердий”, “катетерная абляция”, “трепетание предсердий”, “антикоагулянтная терапия”, “периперационное ведение”. Выбраны и проанализированы метаанализы, обзоры, рандомизированные исследования, действующие рекомендации, содержащие эти слова за 2010-2021 гг.

Результаты и обсуждение

Антикоагулянтная терапия до КА. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов (EACTS — European Association for Cardio-Thoracic Surgery) указано, что пациенты с факторами риска инсульта и ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), которым планируется проведение КА

ФП, должны принимать антикоагулянтную терапию в терапевтических дозах в течение минимум 3 нед. до вмешательства (I C). Альтернативой данной тактике является проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) до процедуры (IIa C) [2].

Наиболее неопределенным вопросом с точки зрения наличия четких указаний в рекомендациях и согласительных документах является необходимость проведения ЧП-ЭхоКГ непосредственно перед КА больным, которые находились на постоянной антикоагулянтной терапии (>3 нед.). Большинство специалистов, проводящих процедуру, предпочитают рутинно исключать внутрисердечный тромбоз посредством ЧП-ЭхоКГ или внутрисердечной эхокардиографии всем пациентам, которым планируется КА [11]. В то же время, целесообразность такого подхода в рандомизированных исследованиях не исследовалась.

Согласно экспертному Согласительному документу HRS/EHRA/ECAS 2017г (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), обоснованным, прежде всего, считается исключение внутрисердечного тромбоза с помощью ЧП-ЭхоКГ или внутрисердечной эхокардиографии больным с продолжающейся ФП на момент госпитализации для проведения КА (C-EO), а также пациентам с синусовым ритмом, которые не принимали антикоагулянтную терапию до вмешательства (IIa C-EO) [11]. Распространенность внутрисердечного тромбоза у пациентов, направленных на КА ФП, исследовалась Göldi T, et al. При проведении ЧП-ЭхоКГ 1358 пациентам тромбоз ушка левого предсердия выявлен в $<1\%$ случаев. В то же время у 46% пациентов из них на момент проведения исследования сохранялся синусовый ритм, 72% принимали антикоагулянты, у 18% был низкий риск ТЭО (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc) и у 46% регистрировалась пароксизмальная ФП [13]. Это свидетельствует о том, что регулярная антикоагулянтная терапия снижает до минимума риск внутрисердечного тромбоза. Однако среди больных, у которых выявлено данное осложнение, были те, у которых на момент проведения ЧП-ЭхоКГ регистрировался синусовый ритм, а также пациенты низкого риска развития инсульта, в т.ч. регулярно принимающие антикоагулянты.

Согласно российским клиническим рекомендациям “Фибрилляция и трепетание предсердий” (2020), больным, поступающим на процедуру КА с продолжающейся ФП, независимо от сроков приема антикоагулянтов рекомендовано исключение внутрисердечного тромбоза с помощью ЧП-ЭхоКГ. В то же время указано, что обоснованной тактикой является проведение этого исследования всем пациентам, которым планируется КА [1].

В соответствии с новым Согласительным документом Европейской ассоциации сердечного ритма

по практическому применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП от 2021г, также рекомендовано рутинное исключение внутрисердечного тромбоза перед КА, особенно пациентам, не принимающим антикоагулянты перед планируемым вмешательством [14].

Антикоагулянтная терапия во время КА. Общепринятым подходом в настоящее время является проведение КА “без отмены” пероральных антикоагулянтов или с “минимальной отменой”. Тактика выполнения вмешательства “без отмены” для препаратов с однократным суточным приемом означает, что пациент принял антикоагулянт за сутки до или спустя сутки после КА согласно расписанию, для антикоагулянтов с двухкратным приемом — до (утренняя доза) и после (вечерняя доза) процедуры, для антагонистов витамина К (ABK) — регулярный прием препаратов с поддержанием целевого значения международного нормализованного отношения (МНО). “Минимальная отмена” означает пропуск утренней дозы препарата перед процедурой для апиксабана и дабигатрана этексилата [14]. В российских рекомендациях используется термин “временный пропуск”, что означает отмену 1 дозы апиксабана и ривароксабана перед КА, в случае дабигатрана этексилата — последнего приема препарата за 12-30 ч до процедуры (в зависимости от функции почек). Следует отметить, что в разных исследованиях определение “минимальной отмены” варьируется, зачастую пропускается не одна, а две дозы антикоагулянта, изменяется время последнего приема ривароксабана и эдоксабана (Эдоксабан не зарегистрирован для применения на территории РФ), на что необходимо обращать внимание при трактовке результатов.

Дополнительно перед или сразу после пункции межпредсердной перегородки (МПП) внутривенно вводится гепарин 80-120 ЕД/кг с дальнейшей инфузией гепарина для поддержания уровня активированного времени свертывания крови (ABС) в течение операции $>300-350$ сек. Терапия “моста” (отмена перорального антикоагулянта с переходом на низкомолекулярные гепарины) не рекомендована, т.к. приводит к повышению риска периоперационных тромбозмболических событий и кровотечений.

В 2014г были опубликованы результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования COMPARE (The Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Catheter Ablation), в котором сравнивалась безопасность проведения КА без отмены ABK по сравнению с терапией “моста” [15]. Отмена варфарина являлась независимым предиктором повышения риска ТЭО и малых кровотечений. Частота инсульта в группе пациентов с терапией “моста” составила 4,9% по сравнению с 0,25% в группе больных, которым КА проводилась без

отмены АВК ($p < 0,001$), малых кровотечений 22 и 4,1%, соответственно ($p < 0,001$). Достоверной разницы в развитии больших кровотечений не выявлено.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) по сравнению с варфарином обладают более предсказуемым антикоагулянтным действием, в связи с чем получили широкое распространение среди пациентов с ФП. Однако различия фармакодинамики ПОАК и АВК не позволяют напрямую экстраполировать данные, полученные при применении варфарина при КА ФП на другие препараты.

Особенностью АВК является стабильное предсказуемое во время процедуры антикоагулянтное действие, напрямую зависящее от уровня АВС до операции, которое коррелирует с уровнем МНО, а также аддитивный синергизм варфарина и гепарина.

ПОАК характеризуются вариабельностью терапевтического действия у различных пациентов, зависимостью антикоагулянтного эффекта от уровня концентрации препарата в крови, отсутствием суммирующего воздействия с гепарином, а также применяемых в настоящее время в клинической практике общедоступных лабораторных критериев антикоагулянтного действия. Отмечено, что при проведении КА у пациентов, принимающих ПОАК, требуются большие дозы гепарина для поддержания целевого уровня АВС, период до достижения целевого АВС также дольше по сравнению с варфарином [16–20]. Кроме того, очевидно, что АВС не отражает общий уровень антикоагуляции во время операции.

Обзор ключевых исследований. По данным метаанализа Zhao Yu, et al. [21], в который включены 7996 пациентов из 19 исследований (18 обсервационных с контрольной группой и 1 рандомизированное), ПОАК не повышали риск ТЭО во время КА и ассоциировались с меньшим риском кровотечений по сравнению с тактикой проведения процедуры на фоне продолжения приема варфарина — относительный риск (RR)=0,78, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,64–0,95 ($p=0,001$). Однако в метаанализ вошли исследования с применением двух разных тактик антикоагуляции ПОАК: без отмены (последний прием препарата в течение периода <24 ч перед КА) и с отменой (последний прием препарата в период >24 ч до КА). В подгрупповом анализе продемонстрировано, что достоверное снижение количества кровотечений регистрировалось только у больных, которым КА проводилась с отменой ПОАК.

Позднее в метаанализе Mao Y-J, et al. [22] (9 исследований, 2578 больных) было показано, что проведение КА даже с “минимальной отменой” приводит к увеличению случаев бессимптомного инсульта. Напротив, КА без отмены ПОАК в пери-

операционном периоде сопровождалась значимым снижением риска бессимптомных церебральных повреждений (RR 0,44, 95% ДИ: 0,23–0,83, $p=0,01$) при одинаковом риске больших кровотечений (RR 0,92, 95% ДИ: 0,43–2,00, $p=0,84$) и симптомных инсультов/транзиторных ишемических атак (RR 0,77, 95% ДИ: 0,22–2,72, $p=0,69$).

Результаты последнего метаанализа свидетельствуют о безопасности проведения КА без отмены ПОАК [23]. В метаанализ были включены 3 рандомизированных и 9 когортных исследований, сравнивающих две антикоагулянтные стратегии: на фоне продолжения терапии АВК и ПОАК. Пропуск или уменьшение дозы ПОАК в день или накануне процедуры являлись критерием исключения. Суммарно в метаанализ включено 4962 больных, из них у 2504 (почти 50%) пациентов КА проведена без отмены ПОАК, у остальных — на фоне терапии АВК. Частота ишемических церебральных событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака) была низкой при применении обеих тактик антикоагуляции: 0,08% в группе ПОАК и 0,16% в группе АВК ($p=0,51$). Проведение КА без отмены ПОАК сопровождалось снижением риска больших кровотечений вдвое: 0,9% среди пациентов, принимающих ПОАК, по сравнению с 2% у больных на терапии АВК. Частота гемотампонады была сопоставимой в обеих группах. Подгрупповой анализ, в который были включены только те исследования, в которых проводилось сравнение с аналогичной контрольной выборкой, подтвердил данные результаты.

Рандомизированные исследования, посвященные изучению безопасности проведения КА без отмены ПОАК, представлены в небольшом количестве и являются, в основном, пилотными из-за малой выборки включенных больных. Исключение составляет исследование AXAFA-AFNET 5 (Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to VKA therapy), которое спланировано по статистическому принципу доказательства не меньшей эффективности данной тактики с использованием апиксабана по сравнению с КА без отмены АВК. Результаты основных рандомизированных исследований представлены в таблице 1.

VENTURE-AF (Active-controlled multi-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted Rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects under-going catheter ablation for non-valvular Atrial Fibrillation) — первое проспективное рандомизированное исследование, оценивающее безопасность ривароксабана в дозе 20 мг/сут. при КА (с предпочтительным приемом препарата вечером накануне процедуры) по сравнению с варфарином [17]. Всего включено 248 больных (124 пациента в каждой группе). Первичная конечная точка безопасности (большие кро-

Таблица 1

Результаты ключевых РКИ

Исследование	Дизайн	Количество больных, ПОАК/АВК	Препарат, дозировка	Период наблюдения	Конечные точки	Исход: ПОАК/АВК	p
VENTURE-AF	РКИ, 1:1	124/124	Ривароксабан, 20 мг 1 раз/сут.	30±5 дней	первичная конечная точка: большое кровотечение (ISTH, GUSTO или TIMI) после КА вторичная конечная точка: тромбоэмболические события любые кровотечения	0/1 (0,4%) 0/2 (0,8%) 21/18	нд
RE-CIRCUIT	РКИ, 1:1	317/318	Дабигатран этексилат, 150 мг 2 раза/сут.	8 нед.	первичная конечная точка: большое кровотечение (ISTH) после КА вторичная конечная точка: тромбоэмболические события малые кровотечения	5 (1,6%)/22(6,9%) 0/1 59 (18,6%)/54 (17,0%)	<0,001 нд
AXAFA-AFNET 5*	РКИ, 1:1	318/315	Апиксабан, 5 мг 2 раза/сут. (либо 2,5 мг 2 раза/сут.) [†]	3 мес.	первичная конечная точка: смерть, инсульт, большое кровотечение (BARC, TIMI, ISTH) бессимптомные церебральные эмболии	22 (6,9%)/23 (7,3%) 44 из 162 (27,2%)/40 из 161 (24,8%)	0,0002 для гипотезы “не хуже” [#] p=0,64
ELIMINATE-AF	РКИ, 2:1 [†]	375/178 [§]	Эдоксабан, 60 мг 1 раз/сут. [‡]	90 дней	первичная конечная точка: смерть, инсульт, большое кровотечение (ISTCH) бессимптомные церебральные эмболии	10 (2,7%)/3 (1,7%)** 16 (13,8%)/5 (9,6%)	ОР (95% ДИ) 1,6 (0,44-5,78) p=0,62

Примечание: АВК — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, нд — недостоверно, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ELIMINATE-AF (Evaluation of Edoxaban Compared With VKA in Subjects Undergoing Catheter Ablation of Non-valvular Atrial Fibrillation (ELIMINATE-AF)). * — AXAFA-AFNET 5 — единственное исследование к настоящему времени, построенное по принципу доказательства “не меньшей эффективности” одной тактики антикоагуляции по отношению к другой. Остальные исследования являются экспериментальными; [†] — рандомизация 2:1 (группа эдоксабана: группа АВК); [§] — группа больных, которые получили исследуемый препарат и КА; [‡] — редуцированная доза апиксабана применялась в случае наличия у пациента двух из следующих трех характеристик: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, уровень креатинина ≥1,5 мг/дл; [†] — редуцированная доза эдоксабана применялась при наличии критериев снижения дозы: скорость клубочковой фильтрации 15-50 мл/мин, вес ≤60 кг или прием селективных ингибиторов Р-гликопротеина; [#] — статистическая достоверность исследуемой гипотезы “апиксабан не хуже АВК в отношении развития первичной конечной точки”; ** — частота первичной конечной точки в группе больных, которые получили исследуемый препарат и которым проведена КА, за период от начала КА до окончания исследуемого периода.

вотечения), а также вторичная конечная точка (тромбоэмболические события: инсульт, системные тромбоэмболии, инфаркт, сердечно-сосудистая смерть) зарегистрированы в незначительном количестве: в 1-м (0,4%) и в 2-м (0,8%) случаях, соответственно. Все события выявлены в группе пациентов, которым КА проводилась на фоне терапии варфарином, однако их малое количество не позволило говорить о статистической значимости данных различий. Следует отметить преимущественно пароксизмальный характер ФП (73% пациентов) и низкий средний балл по шкале CHA₂DS₂-

VASc (1,6) у включенных больных. В исследовании VENTURE-AF продемонстрирована возможность проведения КА без отмены ривароксабана в дозе 20 мг/сут. Однако следует обратить внимание на то, что исследуемую группу составили больные невысокого риска ТЭО. Кроме того, малая выборка не позволяет делать выводы о преимуществах одной тактики перед другой.

Безопасность КА без отмены дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут. оценивалась в многоцентровом рандомизированном экспериментальном исследовании RE-CIRCUIT (Randomized

Evaluation of Dabigatran Etecsilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted Periprocedural Anticoagulation Strategy) [18]. В исследование включено 704 больных, из них 635 проведена процедура КА: 317 на фоне приема дабигатрана этексилата и 318 — варфарина. Период наблюдения составил 8 нед. У 2/3 пациентов была диагностирована пароксизмальная ФП, у 1/3 больных — персистирующая и длительно персистирующая ФП. ХСН встречалась в 10% случаев, хроническая болезнь почек (ХБП) у 2-4% больных. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 2-2,2. Объем процедуры определялся локально на основании опыта и решения конкретного Центра. В группе дабигатрана этексилата зарегистрировано статистически значимо меньше больших кровотечений, в т.ч. гемотампонад и гематом в области сосудистого доступа, по сравнению с группой варфарина: 5 (1,6%) и 22 (6,9%) события, соответственно. Большинство случаев расценены как связанные с процедурой КА. Только 5 кровотечений возникли в отдаленные сроки после КА в группе варфарина и не рассматривались как связанные с операцией, однако даже при их исключении из анализа различия достигают статистической значимости. Следует отметить, что время нахождения МНО в целевом диапазоне в исследуемый период составляло 66%, что ниже рекомендованного значения. При этом возникновение кровотечения четко не коррелировало с высокими значениями МНО или АВС. Важным наблюдением являлось то, что кровотечения на фоне терапии дабигатраном этексилатом возникли у больных, которые приняли препарат в течение 4 ч до операции (3 пациента) или в период с 4 до 8 ч до КА (2 пациента), т.е. на пике концентрации препарата. Частота ТЭО была очень низкой и сопоставимой при обеих тактиках антикоагуляции (1 транзиторная ишемическая атака в группе варфарина). Частота малых кровотечений значимо не различалась.

Эффективность и безопасность КА ФП без отмены апиксабана по сравнению с аналогичной тактикой применения АВК изучалась в проспективном открытом рандомизированном исследовании AXAFA-AFNET 5 [19].

Это единственное к настоящему времени исследование, построенное по принципу доказательства “не меньшей эффективности” одной тактики антикоагуляции по отношению к другой. Были рандомизированы 674 больных: 338 пациентам проведена КА ФП на фоне непрерывной терапии апиксабаном (в дозе 5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.) с последним приемом препарата утром в день процедуры, 336 пациентам — на фоне АВК (с поддержанием целевого МНО 2,0-3,0). В исследование включались только больные с факторами риска ТЭО ФП — наличием ≥1 балла по шкале CHADS₂ — Congestive

Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 балл), (возраст ≥75 лет, ХСН, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт в анамнезе) со средним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc — 2,4. Следует отметить, что больные исследуемой выборки были старше (в среднем, на 4-5 лет), чем в предыдущих исследованиях, с большей распространенностью персистирующей и длительно персистирующей ФП (42%) и ХСН (23,7%). При этом при рандомизации учитывалась форма ФП, что важно, т.к. известно, что у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП риск периоперационных осложнений выше. В 2/3 случаев проведена радиочастотная абляция и в 1/3 случаев — криоабляция ФП, 90% больным изолированы устья легочных вен, 9,3% — операция дополнена другими воздействиями на усмотрение Центра. Исследуемые группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и особенностям процедуры. Кроме того, следует отметить высокое значение времени нахождения МНО в целевом диапазоне (84%) у больных, принимающих АВК. Период наблюдения составил 3 мес.

Первичная конечная точка (смерть, инсульт или большое кровотечение), которая оценивалась только у больных, которые получили исследуемые препараты и КА, зарегистрирована у 22 (7,1%) из 318 пациентов в группе апиксабана и у 23 (6,9%) из 315 больных в группе АВК (“не хуже контроля” $p=0,0002$). Статистически достоверных различий не получено при анализе отдельных составляющих первичной конечной точки “частота развития инсульта или транзиторной ишемической атаки, смерти, тампонады, кровотечений по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) и кровотечений из сосудистого доступа”. Несмотря на то, что в исследование включены пациенты с высоким риском ТЭО, по сравнению с предыдущими исследованиями, зарегистрировано только 2 инсульта, что по частоте сопоставимо с результатами VENTURE-AF и RE-CIRCUIT.

Одной из вторичных конечных точек в исследовании AXAFA-AFNET 5 являлась частота бессимптомных церебральных эмболий при обеих тактиках антикоагуляции, кроме того у больных в динамике оценивалась когнитивная функция. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме диффузионно-взвешенных изображений в течение 48 ч после КА (323 больных) частота выявления небольших повреждений головного мозга была сопоставима и составила 27,2% в группе апиксабана и 24,8% в группе АВК ($p=0,635$). Интересно, что развитие данных церебральных изменений на когнитивную функцию у исследуемых больных не влияло. Исходно когнитивные нарушения, определяемые по Монре-

альской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), выявлялись у 188 (30%) из 619 больных.

По окончании исследования зарегистрировано увеличение баллов по шкале MoCA без статистически значимых различий между исследуемыми группами, а также между больными с наличием или отсутствием изменений при МРТ головного мозга. В конце периода наблюдения только у 141 (7,2%) из 607 пациентов регистрировались легкие когнитивные нарушения. Кроме того, отмечено улучшение качества жизни при оценке по шкале SF-12 (Short Form Health Survey) и шкале Карновского, сопоставимое в обеих группах.

Ранее в многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании “случай-контроль”, в которое включены 400 пациентов (200 больных в группу КА без отмены апиксабана и 200 в контрольную группу на фоне терапии АВК, аналогичную по основным клиническим характеристикам), также была продемонстрирована сопоставимая с АВК безопасность апиксабана в отношении развития больших и малых кровотечений (суммарно 4,5% по сравнению с 3%, соответственно, $p=0,43$ [24]. Симптомных ТЭО не зарегистрировано, несмотря на то, что исследуемую группу составили больные с преимущественно персистирующей (58,5%) и длительно персистирующей (25%) формой ФП, со средним возрастом $65,9 \pm 9,9$ лет и средним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc — $2,3 \pm 1,4$. При проведении МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений у 29 больных, принимающих апиксабан, признаков повреждения головного мозга не выявлено. Следует отметить высокое среднее значение ABC в группе апиксабана ($342 \pm 23,1$) и большее количество дополнительных болюсных введений гепарина во время операции — в среднем $3,6 \pm 1,4$ инъекций за процедуру по сравнению с $1,6 \pm 0,7$ в группе АВК.

Таким образом, по данным имеющихся исследований препаратов, зарегистрированных в РФ, тактика проведения КА без отмены ПОАК обладает сопоставимой безопасностью с процедурой на фоне АВК. Риск ТЭО низкий и в проведенных исследованиях существенно не различался между разными ПОАК и между ПОАК и АВК. КА на фоне дабигатрана этексилата ассоциировалась с меньшим количеством больших кровотечений по сравнению с АВК. Разницу в частоте больших кровотечений по шкале ISTH, полученную в исследованиях RE-CIRCUIT и AXAFA-AFNET 5, исследователи связывают с возможными различиями в факторах риска кровотечений в исследуемых выборках (в AXAFA-AFNET 5 включались больные более старшей возрастной группы и с более высоким риском ТЭО), а также с более высоким временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов,

принимающих АВК в AXAFA-AFNET 5 (84%), по сравнению с больными в RE-CIRCUIT (66%).

Крупных рандомизированных исследований, сравнивающих безопасность и эффективность КА без отмены ПОАК с тактикой “минимальной отмены” (пропуск утренней дозы ПОАК, которые необходимо принимать 2 раза/сут.), не проводилось. Метаанализы с использованием доступных данных свидетельствуют в пользу преимущества первой тактики вследствие повышения риска бессимптомных церебральных эмболий даже при “минимальной отмене” ПОАК [21-23].

По данным опроса, проведенного в 35 Центрах Германии в 2018-2019гг, большинство (54%) специалистов используют подход “минимальной отмены” ПОАК, 37% оперируют с отменой ПОАК и только 9% — на фоне продолжения терапии ПОАК.

В то же время, отмечена тенденция к увеличению Центров, оперирующих без отмены ПОАК, в течение 12 мес. на 9% [25].

В рандомизированном исследовании AEIOU (Apixaban Evaluation of Interrupted Or Uninterrupted Anticoagulation for Ablation of Atrial Fibrillation) применение апиксабана с “минимальной отменой” (145 больных) при КА или без отмены препарата (150 больных) не сопровождалось увеличением риска ТЭО (инсульт, транзиторная ишемическая атака не зарегистрированы) при сопоставимом количестве кровотечений при сравнении обеих тактик друг с другом и с АВК [26].

Обзор действующих рекомендаций и официальных инструкций по применению препаратов. В соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями по лечению пациентов с ФП и трепетанием предсердий 2020г проведение КА возможно как без отмены, так и с временным пропуском ПОАК (пропуск одной дозы ривароксабана или апиксабана или последнего приема дабигатрана этексилата за 12-30 ч до операции). Выбор оставлен на усмотрение Центра, проводящего процедуру. В случае отмены ПОАК, рекомендован пропуск 1 дозы апиксабана или ривароксабана, в случае приема дабигатрана этексилата — отмена препарата за 12-30 ч до вмешательств, в зависимости от функции почек. Пациентам, принимающим АВК, рекомендовано проводить КА без отмены антикоагулянта [1].

ESC совместно с EACTS рекомендуют проводить КА ФП без отмены АВК и ПОАК (I A) [2].

Согласно новому Согласительному документу Европейской ассоциации сердечного ритма по практическому применению ПОАК у пациентов с ФП от 2021г [14], из препаратов, зарегистрированных в РФ, ривароксабан рекомендовано принимать вечером накануне КА, тогда как прием апиксабана или дабигатрана этексилата в день процедуры может быть продолжен или пропущена только

1 утренней дозы. Выбор тактики периоперационной антикоагуляции в последнем случае может зависеть от множества факторов, включая индивидуальный риск кровотечений и ТЭО, функцию почек, рутинное введение гепарина до пункции МПП и применение протамина сульфата перед удалением катетеров, доступность дополнительных визуализирующих методик при проведении пункции МПП. Обе тактики на сегодняшний день являются допустимыми. В случае пропуска утренней дозы первый прием ПОАК рекомендован через 3–5 ч после КА. При переходе на тактику проведения КА на фоне продолжения терапии ПОАК крайне важно учитывать опыт оперирующего специалиста, объем проведенных процедур в данном Центре, доступность кардиохирургической поддержки.

В официальной инструкции по применению дабигатрана этексилата указано, что у пациентов, принимающих препарат в дозе 150 мг 2 раза/сут., КА ФП может быть проведена без перерыва в приеме препарата. Следует отметить, что относительно редуцированной дозы рекомендаций нет.

В инструкции по применению ривароксабана отсутствуют разделы, посвященные отдельно КА. Даны рекомендации по ведению пациентов при необходимости хирургического вмешательства или инвазивной процедуры. Согласно инструкции, прием ривароксабана следует прекратить как минимум за 24 ч до операции.

Согласно инструкции по медицинскому применению апиксабана, у пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом перед катетерной аблацией.

Любых перерывов в применении апиксабана, включая временные, следует избегать.

Антикоагулянтная терапия после КА. При проведении КА без отмены антикоагулянтов следующий прием препарата осуществляется в соответствующее время. При выборе тактики минимальной или временной отмены антикоагулянтов — первый прием ПОАК осуществляется через 3–5 ч после процедуры при условии адекватного гемостаза в области сосудистого доступа. Перед возобновлением терапии желательным является исключение перикардального выпота [1, 2, 11, 14].

После КА решение о продолжении антикоагулянтной терапии должно основываться на анализе факторов риска ТЭО ФП согласно действующим рекомендациям, а не на эффективности самой процедуры. Больным с низким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (0–1 балл) рекомендован прием ПОАК, как минимум, в течение 2 мес. после КА [1, 2, 11, 14].

Нерешенные проблемы. Несмотря на сопоставимый профиль безопасности двух тактик антикоагуляции: без отмены ПОАК или АВК, ряд вопросов остается нерешенным. Необходимо проведе-

ние рандомизированных исследований с большим количеством включенных больных для получения статистически достоверной разницы. Неясно, можно ли экстраполировать результаты проведенных исследований на более тяжелых пациентов: более старшей возрастной группы, с ХСН, ХБП, высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Остается неопределенной клиническая значимость бессимптомных церебральных эмболий, которые обнаруживаются в короткие сроки после КА.

В исследованиях Medi C, et al. [27] и Schwarz N, et al. [28] продемонстрировано ухудшение когнитивной функции у больных через 3 мес. после КА, однако процедура проводилась с применением “терапии моста”. Напротив, в исследовании AXAFA-AFNET 5 обнаружение церебральных повреждений не ассоциировалось с ухудшением когнитивной функции. Кроме того, одним из факторов возникновения данного осложнения может быть недостижение целевого ABC или более длительный период до достижения целевого ABC в ряде исследований. Di Biase L, et al. [29] продемонстрировали, что только строгое следование протоколу антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде позволяет избежать бессимптомных повреждений головного мозга. Нецелевое МНО в день операции, отсутствие введения гепарина до транссептальной пункции и уровень ABC <300 сек в ≥2 последовательных измерениях являлись факторами риска развития бессимптомных инсультов у больных, подвергшихся КА. Также частично церебральные повреждения могли быть обусловлены воздушными эмболиями или эмболией тканевого детрита.

Отсутствуют достаточные данные о безопасности КА на фоне приема редуцированной дозы ПОАК. Только в AXAFA-AFNET 5 изучались обе дозы апиксабана (5 мг 2 раза/сут. и 2,5 мг 2 раза/сут.), однако количество включенных больных с уменьшенной дозой препарата не указано. В исследованиях RE-CIRCUIT и VENTURE-AF сниженные дозировки не изучались.

Необходим поиск иных, кроме ABC, лабораторных критериев, отражающих общий уровень антикоагуляции, у больных на фоне терапии ПОАК.

Неясным остается и вопрос, насколько безопасно проведение КА без отмены ПОАК у больных с ХБП. В российских клинических рекомендациях (2020) указано, что отменять дабигатран этексилат следует за 12–30 ч до КА, ориентируясь на функцию почек [1]. Однако данная рекомендация основана на мнении экспертов, а более детальные инструкции отсутствуют. Эти вопросы должны стать предметом изучения в планируемых исследованиях.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу того, что КА на фоне терапии ПОАК об-

ладает сопоставимой безопасностью и эффективностью по сравнению с КА у больных, принимающих АВК. Допустимым является проведение процедуры как без отмены, так и с минимальной отменой ПОАК. Накопленные данные свидетельствуют в пользу первой тактики вследствие меньшего риска развития бессимптомных церебральных эмболий. Выбор протокола приема антикоагулянта в периоперационный период должен зависеть как от индивидуальных факторов риска кровотечений и ТЭО пациента, так и от опыта оперирующего специалиста, наличия кар-

диохирургической поддержки, возможности проведения внутрисердечной эхокардиографии при пункции МПП и других факторов. Необходимо проведение исследований и регистров с большим количеством больных для возможности экстраполировать существующие данные на все группы пациентов.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Литература/References

1. Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilyeva EYu, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:1059-68. doi:10.1001/jama.2019.0335.
4. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA. 2019; 321:1275-85. doi:10.1001/jama.2019.0692.
5. Kuck KH, Lebedev D, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). Europace. 2021;23:362-9. doi:10.1093/europace/ euaa298.
6. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial of atrial fibrillation. N Engl J Med. 2021;384:305-15. doi:10.1056/NEJMoa2029980.
7. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. N Engl J Med. 2021;384:316-24. doi:10.1056/NEJMoa2029554.
8. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
9. Packer DL, Monahan KH, Al-Khalidi HR, et al. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: Additional outcomes of the CABANA Trial. Heart Rhythm. 2019;16(Suppl):S35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991.
10. Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, et al. Generalizability of the CASTLE-AF trial: catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. Heart Rhythm. 2020;17:1057-65. doi:10.1016/j.hrthm.2020.02.030.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2018;20(1):e1-160. doi:10.1093/europace/eux274.
12. Martin A-C, Godier A, Narayanan K, et al. Management of Intraprocedural Anticoagulation in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. Understanding the Gaps in Evidence. Circulation. 2018;138:627-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033326.
13. Göldi T, Krisai P, Knecht S, et al. Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5:1406-14. doi:10.1016/j.jacep.2019.09.003.
14. Steffell J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. EP Europace. 2021:euab065. doi:10.1093/europace/euab065.
15. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. 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;129:2638-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426.
16. Konduru SV, Cheema AA, Jones Ph, et al. Differences in intraprocedural ACTs with standardized heparin dosing during catheter ablation for atrial fibrillation in patients treated with dabigatran vs. patients on uninterrupted warfarin. J Interv Card Electrophysiol. 2012;35:277-84. doi:10.1007/s10840-012-9719-9.
17. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J. 2015;36:1805-11. doi:10.1093/eurheartj/ehv177.
18. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017;376:1627-36. doi:10.1056/NEJMoa1701005.
19. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. Eur Heart J. 2018;39:2942-55. doi:10.1093/eurheartj/ehy176.
20. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. Eur Heart J. 2019;40:3013-21. doi:10.1093/eurheartj/ehz190.
21. Zhao Yu, Yang Yu, Tang X, et al. New oral anticoagulants compared to warfarin for perioperative anticoagulation in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: a meta-analysis of

- continuous or interrupted new oral anticoagulants during ablation compared to interrupted or continuous warfarin. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;267-82. doi:10.1007/s10840-016-0221-7.
22. Mao Y-J, Wang H, Huang P-F. Peri-procedural novel oral anticoagulants dosing strategy during atrial fibrillation ablation: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(10):1104-14. doi:10.1111/pace.14040.
23. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, et al. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2018;15:107-15. doi:10.1016/j.hrthm.2017.09.011.
24. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility And Safety of uninterrupted peri-procedural Apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results From a Multicenter Study. *Heart Rhythm.* 2015;12(6):1162-8. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.028.
25. Bejinariu AG, Makimoto S, Wakili R, et al. One-year course of periprocedural anticoagulation in atrial fibrillation ablation: results of a German nationwide survey. *Cardiology.* 2020;145(10):676-81. doi:10.1159/000509399.
26. Reynolds MR, Allison JS, Natale A, et al. A Prospective Randomized Trial of Apixaban Dosing During Atrial Fibrillation Ablation. The AEIOU Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(5):580-8. doi:10.1016/j.jacep.2017.11.005.
27. Medi C, Evered L, Silbert B, et al. Subtle Post-Procedural Cognitive Dysfunction After Atrial Fibrillation Ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:531-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.073.
28. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, et al. Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7:1761-7. doi:10.1016/j.hrthm.2010.07.035.
29. Di Biase L, Gaita F, Toso E, et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):791-8. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.003.