

**ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии  
кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России**

*На правах рукописи*

Лосик Денис Владимирович

**Прогрессирование фибрилляции предсердий после  
неэффективной первичной процедуры радиочастотной  
изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение  
повторной катетерной аблации и медикаментозного метода  
лечения.**

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Покушалов Е.А.

Новосибирск – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Современные методы лечения пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (обзор литературы).....	16
1.1. История развития методов лечения фибрилляции предсердий.....	16
1.2. Современное состояние проблемы лечения пациентов после неэффективной радиочастотной изоляции легочных вен.....	25
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Общая характеристика клинического материала.....	35
2.3. Интервенционный и медикаментозный методы лечения.....	38
2.4. Методика имплантации и программирования устройства непрерывного подкожного мониторинга электрокардиограммы «Reveal XT».....	43
2.5. Первичное обследование и визиты пациентов.....	47
2.6. Методики статистического анализа.....	48
Глава 3. Сравнительная оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после повторной радиочастотной изоляции легочных вен и антиаритмической терапии (первичная конечная точка).....	50
3.1. Промежуточные результаты наблюдения 12 месяцев после повторной процедуры.....	50
3.2. Отдаленные результаты прогрессирования фибрилляции предсердий.....	55
Глава 4. Сравнительная оценка эффективности и безопасности интервенционного и медикаментозного подхода. Анализ вторичных конечных точек.....	64

4.1. Эффективность повторной процедуры в сравнении с медикаментозной терапией.....	64
4.2. Осложнения.....	66
4.3 Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий.....	69
Обсуждение.....	76
Выводы.....	87
Практические рекомендации.....	88
Список литературы.....	89

## Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
ААТ	– антиаритмическая терапия
ААП	– антиаритмические препараты
ВСЭФИ	– внутрисердечное электрофизиологическое исследование
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ЛВ	– легочные вены
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МПП	– межпредсердная перегородка
НПВ	– нижняя полая вена
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПП	– правое предсердие
РЧИ	– радиочастотная изоляция
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТК	– трикуспидальный клапан
ТП	– трепетание предсердий
УЛВ	– устья легочных вен
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХМ	– холтеровское мониторирование
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
ЭХОКГ	– эхокардиография

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся нарушений сердечного ритма в общей популяции. При длительном анамнезе данная аритмия приводит к ухудшению гемодинамики, снижению толерантности к физической нагрузке и ухудшению качества жизни пациентов. По данным Фрамингемского исследования распространенность ФП достигает 0,5% у пациентов в возрасте 50-59 лет, 4% у пациентов старше 60 лет и до 15% – у пациентов старше 70 лет [16].

Наиболее частыми неблагоприятными последствиями ФП являются инсульты в результате тромбоэмболии с типичной локализацией источника тромбоза в ушке левого предсердия. Частота развития инсульта достигает 5-9,6% в год среди пациентов группы риска, принимающих аспирин [40]. Помимо инсультов ФП влияет на прогрессирование симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) и приводит к увеличению летальности у данной категории больных. Наличие ФП ассоциируется с высоким риском развития ХСН. Так, при отсутствии ФП ХСН развивается в 3,2% и 2,9% случаев у мужчин и женщин соответственно, а при наличии ФП – до 20,6% у мужчин и до 26,0% у женщин.

В настоящее время для лечения фибрилляции предсердий используются следующие основные методы лечения: назначение антиаритмических препаратов в качестве «первой линии» терапии, радиочастотная катетерная изоляция ЛВ, хирургический метод «Лабиринта» с его модификациями, криоизоляция ЛВ, малоинвазивный торакоскопический метод изоляции ЛВ в случае неэффективности медикаментозной терапии [4, 5, 8, 39].

Основным методом лечения пациентов с фибрилляцией предсердий на сегодняшний день является медикаментозная терапия. Однако все антиаритмические препараты обладают побочными действиями, которые

могут быть небезопасными для пациента. Так, проаритмогенной активностью даже в средних терапевтических дозах обладают примерно 10% каждого антиаритмического препарата, из которых 2% составляют тахиаритмии типа *torsades de pointes*, и могут привести к жизнеугрожающему состоянию пациента.

С целью профилактики риска тромбоэмболических осложнений всем пациентам необходим прием антикоагулянтной терапии, которая снижает его в среднем на 68%, но связана с риском развития жизнеугрожающих кровотечений (примерно 1-2% в год).

В настоящее время разработаны методики интервенционного лечения ФП с использованием радиочастотной катетерной аблации [1, 2]. Тем не менее, средняя эффективность операции по данным ряда авторов составляет от 45% до 75% [6], а с учетом количества повторных процедур – от 60% до 80%. Однако в 20-40% случаев процедура остается неэффективной. В подобных ситуациях нет четких рекомендаций, как нужно вести пациентов с рецидивами ФП. В ряде случаев выполняется повторная процедура, особенно при ятрогенном левопредсердном трепетании, которое составляет по данным разных авторов от 2% до 31% [43, 70]. Электрическая реконнекция одной или более легочных вен (ЛВ) является частой находкой среди пациентов, которые возвращаются на повторную процедуру аблации после неэффективной первичной аблации ФП [22]. Однако вопрос о повторном назначении антиаритмической терапии либо о выполнении повторной процедуры радиочастотной аблации остается открытым. На сегодняшний день отсутствуют клинические маркеры и предикторы, которые могут указывать на наиболее целесообразный подход для пациентов с рецидивом ФП.

В большинстве исследований, где сравнивалась эффективность антиаритмической терапии и радиочастотной аблации, в качестве конечной точки использовалось только наличие рецидивов ФП. В ряде исследований оценивались предикторы неэффективности процедуры радиочастотной

аблации. Однако ни в одном исследовании не оценивалось прогрессирование ФП и предикторы прогрессирования ФП после повторной процедуры.

После процедуры радиочастотной изоляции ЛВ отмечается большой процент пациентов с асимптомными пароксизмами, и по данным ЭКГ сложно выявить процент пациентов, у которых ФП продолжает прогрессировать. Последнее время в центре нарушений ритма сердца ННИИПК, а также в ряде ведущих центрах Европы и США для оценки эффективности процедуры радиочастотной аблации ЛВ используется устройство непрерывного мониторинга ЭКГ. Данное устройство имеет высокую эффективность в детекции ФП и специфичность, доказанную в ряде исследований, и позволяет объективно оценить время ФП у конкретного пациента за исследуемый период.

Остается открытым вопрос, что является результатом эффективности лечения пациента с ФП? Если после процедуры радиочастотной аблации левого предсердия мы встречаемся с рецидивами ФП, то на какое время мы способны остановить прогрессирование аритмии до персистирующей формы при помощи медикаментозной терапии и интервенционного метода лечения?

Таким образом, нет данных об оценке влияния различных методов на прогрессирование ФП после первой неэффективной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ. В последнее время для объективной оценки эффективности активно используется устройство непрерывного мониторинга ЭКГ, которое позволяет оценить процент возникновения фибрилляции предсердий и продолжительность приступов [48, 76].

### ***Цель исследования***

Оценить эффективность повторной катетерной аблации и медикаментозного методов лечения в предотвращении прогрессирования ФП после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

### ***Задачи:***

1. Дать сравнительную оценку безопасности повторной катетерной абляции (периоперационные осложнения, ятрогенные нарушения ритма) и медикаментозной терапии у пациентов с пароксизмальной ФП после неэффективной первичной изоляции ЛВ (вторичная конечная точка).
2. Оценить свободу от ФП в изучаемых группах к концу трёхлетнего периода наблюдения (вторичная конечная точка).
3. Оценить предотвращение прогрессирования ФП в изучаемых группах (первичная конечная точка).
4. Выявить предикторы прогрессирования ФП (вторичная конечная точка).

### ***Научная новизна***

В ходе исследования впервые:

- **будет оценена роль повторной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ по сравнению с антиаритмической медикаментозной терапией в профилактике прогрессирования ФП;**
- **будет дана сравнительная оценка повторных процедур радиочастотной изоляции ЛВ и антиаритмической терапии после неэффективной первичной процедуры в сохранении синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения;**
- **будет дана сравнительная оценка нежелательных явлений после повторной радиочастотной изоляции ЛВ или медикаментозной терапии;**
- **будут выявлены предикторы прогрессирования ФП на основе объективных данных устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ.**



***Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами.***

О роли радиочастотной изоляции ЛВ в предотвращении прогрессирования ФП сообщалось и ранее. Однако данные исследования носили ретроспективный и нерандомизированный характер и включали в себя небольшое количество пациентов [17, 23, 29, 32, 51, 53, 71].

Данная работа является первым проспективным рандомизированным исследованием, направленным на выявление оптимальной тактики ведения пациентов с пароксизмальной ФП после неэффективной первичной изоляции ЛВ. В результате настоящего исследования установлено, что повторная радиочастотная изоляция ЛВ значительно уменьшает прогрессирование ФП по сравнению с антиаритмической терапией, основываясь на данных непрерывного мониторинга сердечного ритма.

Впервые продемонстрировано в проспективном аспекте, что повторная процедура радиочастотной аблации является более эффективным методом предотвращения рецидивов предсердных тахиаритмий по сравнению с антиаритмической терапией и связана с меньшим количеством осложнений.

Впервые при помощи устройства непрерывного мониторирования ЭКГ выявлены предикторы прогрессирования ФП после неэффективной первичной процедуры изоляции ЛВ.

***Практическая значимость полученных новых научных знаний.***

В результате проведенного исследования обоснована значимость повторной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ после неэффективной первичной процедуры в снижении прогрессирования ФП. Анализ полученных данных может помочь практикующим врачам в принятии решения о выборе метода лечения ФП при неэффективной процедуре

радиочастотной аблации, а также на основе предикторов прогрессирования ФП может помочь в отборе пациентов на повторную процедуру. Полученные данные внедрены в клиническую практику кардиохирургического отделения нарушений ритма сердца ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России.

### ***Достоверность выводов и рекомендаций***

Достаточное число клинических наблюдений (154), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

### ***Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования.***

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 154 пациентов с рецидивами ФП, которым за период с 2009 по 2011 годы была выполнена первая процедура радиочастотной изоляции ЛВ и имплантация устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ.

После включения в данное исследования пациенты были случайным образом разделены на две равные группы:

1.Контрольная группа, в которой продолжалась антиаритмическая терапия препаратами I-III классов согласно классификации Vaughan-Williams.

2.Тестируемая группа, в которой выполнялась повторная радиочастотная изоляция ЛВ.

После включения в исследование пациенты наблюдались в течение 3 лет с помощью устройства непрерывного мониторинга ЭКГ.

Статистическая обработка проводилась современными статистическими методами. Большинство результатов было представлено средними значениями, абсолютными числами и процентными отношениями. Сравнение количественных характеристик оценивалось с помощью t-критерия Стьюдента или ANOVA. Для сравнения качественных характеристик пациентов использовался метод  $\chi^2$ . Метод Каплан-Майера использовался для оценки эффективности, где критерием выпадения пациента было достижение персистирующей формы ФП в обеих группах. Достоверность различий между обеими группами оценивалась при помощи log-rank test. Методом логистической регрессии оценивались значимость предикторов прогрессирования ФП. Все различия считались достоверными при  $p < 0.05$ . Все статистические расчеты производились с помощью программы SPSS, версия 13.0.

### ***Использованное оснащение, оборудование и аппаратура.***

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: Электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, № Государственной регистрации 96/924), ангиограф Toshiba Infinix (Япония, № Государственной регистрации 1824), ангиограф GE Medical Systems S.A. Innova 2000 (Франция, № Государственной регистрации 48861). Навигационная система Carto 3 (Biosense-Webster, Израиль, № Государственной регистрации 540400). Навигационная система Carto XP (Biosense-Webster, Израиль, № Государственной регистрации 406600). Радиочастотные генераторы Stockert (Германия, № Государственной регистрации 2458 и 1272). Электрофизиологический комплекс CardioLab Version 6.0 Pruka Engineering, Inc. (США, № Государственной регистрации 1005). Стимулятор MicroPace (США, № Государственной регистрации 2959 и

0713). Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, № Государственной регистрации 00001469).

***Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования.***

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя анализ источников литературы, отбор, обследование и включение пациентов с фибрилляцией предсердий после неэффективной первой процедуры радиочастотной изоляции ЛВ, пред- и послеоперационное ведение больных, амбулаторное наблюдение и назначение пациентам антиаритмических препаратов, а также наблюдение за пациентами в отдаленном послеоперационном периоде. Автором был проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных обследования, а также данных устройств непрерывного мониторингирования ЭКГ пациентов, был проведен также статистический анализ и интерпретированы полученные данные. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

***Апробация работы и публикации по теме диссертации***

По теме диссертации опубликовано 6 работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России, а также зарубежных журналах, входящих в систему цитирования Web of Science: Science Citation Index Expanded:

1) Первый опыт применения имплантируемого аппарата длительного мониторингирования ЭКГ для контроля эффективности процедуры радиочастотной абляции ганглионарных сплетений при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Лосик, Д. В., Романов, А. Б., Туров, А. Н.,

Широкова, Н. В., Шабанов, В. В., Елесин, Д. А., Якубов, А. А., Стенин, И. Г., Покушалов, Е. А. // Вестник аритмологии, 2010 №61, стр. 52-56

2) Определение оптимального подхода в лечении пациентов с ранними рецидивами фибрилляции предсердий после первой процедуры аблации. Шабанов В.В., Романов А.Б., Артёменко С.Н., Елесин Д.А., Стрельников А.Г., Лосик Д.В., Байрамова С.А., Покушалов Е.А. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. № 1. С. 39-43.

3) Прогрессирование фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение повторной катетерной аблации и медикаментозного метода лечения. Лосик Д.В., Романов А.Б., Шабанов В.В., Байрамова С.А., Якубов А.А., Стенин И.Г., Покушалов Е.А. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т19 №2. С. 84-92.

4) Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of drug therapy versus reablation. Pokushalov E, Romanov A, De Melis M, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 Aug;6(4):754-60. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000495.

5) Cryoballoon Versus Radiofrequency for Pulmonary Vein Re-Isolation After a Failed Initial Ablation Procedure in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. // J Cardiovasc Electrophysiol. 2012 Oct 18.

6) Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Bairamova S, Losik D, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. // Heart Rhythm. 2012 Sep;9(9):1375-9.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях:

- X Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», г. Санкт-Петербург, 2012
- Окружная научно-практическая конференция «Избранные вопросы лечения сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная году С.П.Боткина, г. Сургут, 2012
- Международный конгресс «Heart Failure», г. Белград, Сербия, 2012
- XV Международный конгресс по электрокардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2012
- Российский национальный конгресс кардиологов, г. Санкт-Петербург, 2013
- Международный конгресс «Venice Arrhythmias», г. Венеция, Италия, 2013
- Всероссийский конгресс с международным участием «Кардиостим», г. Санкт-Петербург, 2014
- XVI Международный конгресс по электрокардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2014
- Шестой всероссийский съезд аритмологов, г. Новосибирск, 2015
- Ученый совет ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России

### ***Объем и структура диссертации***

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 4 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и

практических рекомендаций. Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 14 отечественных и 75 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 8 таблицами и 15 рисунками.

***Основные положения, выносимые на защиту:***

1.Повторная катетерная абляция предотвращает прогрессирование ФП после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ.

2.Медикаментозная терапия не предотвращает прогрессирование ФП после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ.

3.Повторная катетерная абляция является более эффективной процедурой в сравнении с медикаментозной терапией с целью сохранения синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения (3 года).

4.Повторная радиочастотная изоляция ЛВ является безопасной у пациентов с пароксизмальной формой ФП после неэффективной первичной процедуры.

5.Независимыми предикторами прогрессирования ФП являются: старший возраст пациентов, длительный анамнез ФП, сопутствующие заболевания.

## **Глава 1**

### **Современные методы лечения пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (обзор литературы)**

#### **1.1. История развития методов лечения ФП**

В настоящее время ФП считается самым распространенным нарушением ритма сердца. Частота встречаемости данной аритмии в общей популяции составляет 1-2%, и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [7, 59]. ФП часто носит асимптомный характер и может долгое время оставаться недиагностированной, а многие больные с ФП никогда не госпитализируются в стационар. Поэтому истинная распространенность ФП в общей популяции, возможно, более 2%. Во многих исследованиях также отмечается увеличение распространенности ФП с возрастом – от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [81]. Отмечено, что у мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни в популяции составляет около 25% человек в возрасте старше 40 лет. Существует закономерность, что чем старше возраст пациентов, тем чаще встречается данный вид нарушений ритма (рис 1) [37].

ФП может носить асимптомный характер, с этим связаны проблемы диагностики аритмии, при этом очень часто ФП впервые выявляется уже в персистирующей форме. Основным осложнением данного вида нарушения ритма является тромбообразование за счет застоя крови в левом предсердии, что приводит к развитию ОНМК, ТИА и артериальным эмболиям других локализаций, которые могут закончиться смертью или выраженной инвалидизацией пациентов. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, чем у пациентов без нарушений ритма [45]. Вопросам профилактики инсульта при ФП было посвящено большое количество клинических исследований, однако пока нет четкой



стратегии в ведении пациентов с данным заболеванием. У большинства пациентов часто встречается прогрессирование ФП в персистирующую или постоянную формы. Зачастую ФП сопряжена с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), которые приводят к расширению левого предсердия и его дистрофическим изменениям.

Рисунок 1 Эпидемиология фибрилляции предсердий



Выделяют 5 основных целей в лечении больных с ФП:

1. Профилактика тромбоэмболических осложнений с помощью назначения антикоагулянтов. В настоящее время существует большое количество препаратов. Ряд крупных многоцентровых исследований показал эффективность антикоагулянтов в профилактике ОНМК. Основным препаратом для профилактики инсультов считается антагонист витамина К –варфарин.
2. Облегчение симптомов, которые возникают во время пароксизмов ФП. Для этой цели используются препараты, урежающие ритм сердца.

3. Оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых патологий (АГ, сахарный диабет, ХСН, ИБС и другие заболевания).
4. Контроль частоты сердечных сокращений во время пароксизмов ФП или при длительно персистирующей и постоянной ФП.
5. Контроль синусового ритма [13].

Контроль ритма в лечении ФП заключается в восстановлении синусового ритма при пароксизме и попытке удержать его, используя антиаритмическую терапию (ААТ), электрическую кардиоверсию или радиочастотную абляцию ЛВ. Сохранение синусового ритма улучшает функциональные способности сердца, предотвращает развитие инсультов и сохраняет хорошее качество жизни пациента, поэтому всем симптомным пациентам пытаются сохранить синусовый ритм, и стратегия контроля ритма является в данном случае основной. В дальнейшем при прогрессировании аритмии на второе место выходит контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) желудочков. В крупном рандомизированном клиническом исследовании AFFIRM [89], в которое было включено 4000 пациентов с высоким риском инсульта, было выявлено, что нет никаких различий в выживаемости между пациентами с сохраненным синусовым ритмом и пациентами, которым была выбрана стратегия контроля ЧСС. В этом исследовании была также доказана роль антикоагулятов в предотвращении инсульта. Однако, если посмотреть внимательнее на данное исследование, то можно обнаружить, что в нем участвовали пациенты старшей возрастной группы и данные этого исследования применять на всех пациентов с ФП не представляется возможным.

Ранний выбор стратегии контроля ритма позволяет задержать прогрессирование ФП, так как при естественном течении рано или поздно пароксизмальная ФП прогрессирует в персистирующую [53]. В когортном исследовании RECORD AF de Vos и соавторы проанализировали 2137 пациентов с пароксизмальной формой ФП и обнаружили, что I с класс антиаритмических препаратов предотвращает прогрессирование ФП. С

другой стороны, препараты дигиталиса, напротив, усугубляют течение ФП. Лимитом данного исследования была неоднородность групп: пациенты, которым назначались препараты Ic класса, имели заведомо легкий преморбидный статус [33].

В настоящий момент существует две стратегии контроля синусового ритма: прием антиаритмических препаратов (ААП) и радиочастотная изоляция ЛВ.

Эффективность ААП в профилактике рецидивов ФП оценивалась в ряде клинических исследований. Так, в одном исследовании, где оценивалась эффективность бета-адреноблокаторов в профилактике рецидивов ФП, у 394 больных частота рецидивов аритмии при лечении метопрололом составила 47,7%, а в контрольной группе – 59,9% ( $p=0,005$ ). “Антиаритмический эффект бета-блокаторов” можно объяснить хорошим контролем ЧСС. По данным мета-анализа 44 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности ААП быстрые и медленные блокаторы натриевых каналов, блокаторы калиевых каналов, препараты, блокирующие калиевые каналы, и бета-адренорецепторы (соталол), а также блокаторы различных ионных каналов, обладающие антиадренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП [57]. При приеме ААП вероятность удержания синусового ритма улучшается в 2 раза в сравнении с плацебо [59]. Амиодарон по эффективности превосходил препараты I класса и соталол. Однако достаточно большое количество пациентов отказывается от приема ААП в связи с наличием побочных эффектов (1 из 9-27 пациентов). В большинство исследований были включены пациенты без тяжелой структурной патологии сердца. Летальность в большинстве исследований была низкой (0–4,4%), что говорило о безопасности данного метода лечения. Таким образом, применение ААП в лечении ФП занимает важное место и является методом первой линии терапии.

Сох и его коллеги в начале 90-х годов предположили, что при создании рубцов в левом предсердии во время операции на открытом сердце можно уменьшить количество кругов реентри, которые вызывают ФП, и таким образом лечить данную аритмию [30]. Данная процедура стала именоваться Maze III-лабиринт. Исследование Ревишвили А.Ш. с соавторами показало, что использование модифицированной процедуры “Лабиринт” с изоляцией устьев ЛВ позволяет получить положительные результаты у 82% больных с различными формами ФП на фоне приема ААТ [10]. Эффективность данных методик у пациентов с ФП заставила задуматься интервенционных хирургов и электрофизиологов о создании данных линий с помощью радиочастотной энергии в левом предсердии, используя трансвенозный доступ. Однако первые попытки оказались unsuccessful и имели много осложнений.

В 2000 году в журнале *Circulation* вышла статья, в которой Haissaguerre и его коллеги выявили, что часто причиной ФП является триггерная активность устьев ЛВ [46]. Они выполняли остиальную изоляцию ЛВ и добились хороших результатов в лечении ФП. Однако эффективность не носила 100% результат, так как изолировались только те вены, в которых отмечалась триггерная активность. В этом же году Rappone и коллеги стали использовать 3D-электроанатомическое картирование левого предсердия и предложили анатомический подход с изоляцией всех ЛВ [66, 68]. Данная методика увеличила эффективность, однако у ряда пациентов пароксизмы сохранялись. На протяжении последнего десятилетия методика радиочастотной изоляции ЛВ претерпела множество изменений. Появились дополнительные методики лечения ФП с помощью аблации ганглионарных нервных сплетений, что практически не уступает другим методикам в эффективности [8]. В некоторых случаях рекомендуется сочетание нескольких методик для улучшения результатов лечения ФП. Доказано, что радиочастотная изоляция ЛВ эффективна при лечении ФП, в особенности в отношении снижения симптомных аритмий, а в некоторых случаях приводит

к излечению пациентов. Применение различных методик для лечения ФП прописано в современных рекомендациях [3, 4, 5, 12, 22]. По данным различных авторов эффективность процедуры радиочастотной изоляции ЛВ составляет от 60 до 80 % [63, 70, 87].

Результаты исследований, в которых напрямую сопоставляли ААП или катетерную радиочастотную изоляцию ЛВ в качестве методов первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП [85], ограничены, однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность аблации [23]. Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной аблации у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется опытным специалистом), аблация может рассматриваться как основной метод лечения (без первичного назначения ААП) у некоторых категорий больных.

Проблема раннего распознавания рецидивов ФП значительно усложняет асимптомное течение аритмии, которое встречается примерно у трети пациентов. Так, Falker и соавторы оценили результаты исследования AFFIRM, в котором был выявлен 481 (12%) пациент с асимптомным течением ФП. В основном это были мужчины, у которых было больше эпизодов цереброваскулярных событий. Эти пациенты имели более продолжительную историю ФП и низкую ЧСС. К пятилетнему периоду наблюдения в данной группе пациентов отмечалось меньшее число серьезных, приведших к инвалидизации, инсультов и лучше была выживаемость в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой [38].

В настоящее время общепринятая оценка эффективности лечения ФП после катетерной аблации включает в себя запись ЭКГ и 24-часовой Холтеровский мониторинг. Однако согласно данным Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation 2012 эти методы далеко не всегда позволяют точно оценить наличие эпизодов ФП в послеоперационном периоде, и около 30-40% рецидивов ФП остается

недиагностированным [50]. Ряд исследований с использованием имплантируемых кардиомониторов показал, что после радиочастотной абляции регистрируется большое количество асимптомных эпизодов. Так, Покушалов и соавторы использовали устройство непрерывного мониторирования ЭКГ для оценки рецидивов ФП после радиочастотной абляции и показали, что только в 32% симптомы пациентов были связаны с ФП, а в остальных случаях регистрировался синусовый ритм или предсердная экстрасистолия, и у 13% пациентов ФП носила полностью асимптомный характер [75]. В другом исследовании DISCERN AF, где использовалось устройство непрерывного мониторирования ЭКГ до и после радиочастотной изоляции, было выявлено до 12% пациентов только с асимптомными пароксизмами ФП, а отношение асимптомных к симптомным пароксизмам увеличилось с 1.1 до 3.7 после операции [15]. Выявление эпизодов нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде также играет важную роль в стратегии ведения пациентов [28, 41, 83]. Так, в одном пилотном исследовании было показано, что более предпочтительна ранняя повторная абляция при наличии ФП, запускаемой предсердными тахикардиями (трепетанием предсердий) или предсердной экстрасистолией, которые регистрировались по данным устройства непрерывного мониторирования ЭКГ [75]. Таким образом, в последние годы все большее место в диагностике ФП и, в частности, повторных эпизодов ФП после радиочастотной абляции занимает использование устройства непрерывного мониторирования ЭКГ, что позволяет объективно оценить эффективность катетерной абляции ФП [60]. Недавнее исследование ХРЕСТ показало, что непрерывное мониторирование сердечного ритма с помощью имплантируемого монитора с алгоритмом распознавания ФП имеет 98,5% специфичности и 96,4% чувствительности и является точным методом для выявления пациентов с ФП независимо от наличия симптомов [48].

Существует определенная критика по отношению к работе автоматического алгоритма детекции ФП, связанная с регистрацией

ложноположительных эпизодов. Однако в целом данный тип мониторов позволяет достаточно точно регистрировать эпизоды ФП в автоматическом режиме, а при необходимости также уточнять данные в ручном режиме просмотра эпизодов.

В настоящее время естественное течение ФП протекает по определенному сценарию. В начале заболевания данная аритмия, как правило, носит пароксизмальный характер и зачастую асимптомна. В дальнейшем количество и продолжительность пароксизмов ФП увеличивается. В исследовании TREND было показано, что продолжительность пароксизмов ФП более 5,5 часов ассоциировалось с увеличением риска тромбообразования и тромбоэмболических осложнений[35]. Далее, аритмия прогрессирует и начинает носить персистирующий и длительно-персистирующий характер, когда пароксизм ФП не восстанавливается более 7 суток. В более поздние сроки ФП носит постоянный характер, и в этих ситуациях восстановление синусового ритма теряет смысл, так как ФП поддерживает ФП.

В исследовании CARAF (канадский регистр пациентов с ФП) было продемонстрировано, что у пациентов с диагностированной пароксизмальной формой ФП уже в первый год наблюдения отмечалось прогрессирование аритмии до персистирующей формы у 8,6%, а к пятилетнему периоду наблюдения увеличивалось до 25,7%. В этом же исследовании было отмечено, что основными предикторами прогрессирования ФП были увеличение размеров левого предсердия, возраст и сопутствующая сердечная патология [54].

В другом исследовании на 1219 пациентах с пароксизмальной ФП Cees B. de Vos. и коллеги выявили, что, несмотря на антиаритмическую терапию у 15% пациентов, ФП прогрессировала до персистирующей формы [32]. В данном исследовании было выявлено, что независимыми предикторами прогрессирования ФП являются АГ, возраст пациентов старше 75 лет, ОНМК или ТИА и наличие признаков застойной ХСН. Основываясь

на выше изложенных предикторах прогрессирования ФП, данные авторы предложили шкалу для оценки риска прогрессирования ФП – HATCH score. В данной шкале используется балльная система, где наличие АГ, возраста старше 75 лет и ХОБЛ у пациента оценивается в один балл, а наличие перенесенного ОНМК или ТИА и застойной сердечной недостаточности оценивается в два балла. Сумма баллов дает представление о том, насколько высокий риск прогрессирования ФП до персистирующей у пациентов с пароксизмальной ФП. Данная шкала активно используется в клинической практике. Пациенты, у которых ФП прогрессировала до персистирующей, чаще госпитализировались в стационар и имели больше нежелательных событий. Все вышеперечисленные сопутствующие заболевания могут приводить к расширению левого предсердия и поддержанию аритмии с образованием фиброза, который, в свою очередь, способствует поддержанию ФП [35]. В других исследованиях было показано, что у пациентов с прогрессированием ФП отмечается больше таких осложнений, как ОНМК и ТИА[18]. Также из этого исследования можно сделать вывод, что при наличии сопутствующей патологии независимо от антиаритмической терапии ФП может прогрессировать до персистирующей формы. Таким образом, при отборе пациентов с фибрилляцией предсердий для стратегии контроля ритма нужно обращать внимание на сопутствующую патологию и возраст пациента. При наличии высокого риска прогрессирования ФП нужно отдавать предпочтение контролю ЧСС, а не контролю ритма и больше уделять внимание активному лечению сопутствующей патологии.

В ряде других исследований по прогрессированию ФП было отмечено, что в первый год наблюдения персистирующая ФП регистрируется в 8-22% случаев в зависимости от способа мониторинга ЭКГ [53, 61, 80]. Различные факторы были связаны с прогрессированием ФП: клапанная патология сердца, влияние алкоголя, большие размеры левого предсердия. Однако не на все эти факторы можно повлиять медикаментозно, и данные параметры не имеют клинического значения.



В нашем исследовании мы попытаемся оценить предикторы прогрессирования ФП, включая оценку шкалы NATCH score.

## **1.2. Современное состояние проблемы лечения пациентов после неэффективной радиочастотной абляции**

В последнее время появляется все больше данных о том, что радиочастотная абляция при ФП становится более эффективным методом, чем антиаритмическая лекарственная терапия, при этом количество рецидивов ФП после операции в раннем и долгосрочном периоде остается значительным [86]. Имплантируемые кардиомониторы существенно повышают точность регистрации эпизодов ФП, особенно когда они являются асимптомными. Это позволяет очень точно определить процент ФП (AF burden) за весь период наблюдения пациента и влияние на долгосрочный результат, что было продемонстрировано в исследовании, где при анализе данных 613 пациентов после радиочастотной катетерной абляции было выявлено, что AF burden более 4,5% в период 3 месяцев после процедуры радиочастотной изоляции ЛВ является значимым предиктором неэффективности [76]. Таким образом, использование устройств непрерывного мониторинга ЭКГ в диагностике рецидивов ФП после радиочастотной изоляции ЛВ позволяет выбрать правильную стратегию и тактику ведения пациента в послеоперационном периоде и, прежде всего, решить вопрос о необходимости назначения антикоагулянтной терапии и выполнении повторной процедуры. До сих пор остается неясным, что делать с 20-40% пациентов, у которых процедура радиочастотной изоляции ЛВ оказалась неэффективной.

Повторная абляция в связи с рецидивами ФП (или предсердной тахикардией) проводится у 20-40% пациентов [56]. Согласно консенсусу по радиочастотной абляции период в течение трех месяцев после абляции не учитывается при анализе эффективности процедуры. Ранние рецидивы ФП/трепетания предсердий/предсердных тахикардий в течение трех месяцев

после аблации ФП не классифицируются как «неэффективность процедуры», и данный период расценивается как «слепой период». Рецидивы ФП и предсердные тахикардии часто регистрируются в течение 2-3 месяцев после аблации и могут спонтанно регрессировать в соответствии с консенсусом выполнение повторных процедур рекомендуется не ранее чем через три месяца с момента первой аблации. Повторная процедура в течение трех месяцев с момента первого вмешательства допустима у пациентов с предсердными нарушениями ритма, которые сопровождаются выраженными симптомами при неэффективности антиаритмических и контролирующих ЧСС препаратов.

В большинстве исследований во время повторных процедур у многих пациентов рецидивы были связаны с возобновлением проведения в зоне изоляции ЛВ при отсутствии новых аритмогенных очагов, возникающих в необработанных венах или вне ЛВ [22, 43, 84]. С учетом вышесказанного ревизия ЛВ на предмет возобновления проведения должна являться первым этапом во время повторной аблации ФП.

Согласно ряду исследований, где оценивались отдаленные результаты эффективности радиочастотной изоляции ЛВ, количество рецидивов ФП с каждым годом увеличивается [40, 77, 86]. Такая тенденция сохраняется как после первичной процедуры изоляции ЛВ, так и при выполнении повторных процедур аблации. Однако при оценке эффективности повторных процедур радиочастотной изоляции ЛВ отмечается улучшение результатов. По данным различных авторов и метаанализов отдаленные результаты эффективности радиочастотной аблации составляют около 54,1% (ДИ95%, 44,4%-63,4%) после первой процедуры и увеличиваются до 79%(ДИ95%, 67,6-87.1%) после повторных процедур аблации (в среднем 1,45) [79]. Однако в целом рецидивы после повторных радиочастотных аблаций сохраняются. Основными причинами рецидива ФП на сегодняшний день считается наличие неполной изоляции ЛВ, однако нельзя забывать о предикторах, которые независимо влияют на рецидив ФП после первой процедуры. Так

Masateru Takigawa и его коллеги проанализировали 1220 пациентов в среднем возрасте 61 год, которым была выполнена радиочастотная изоляция ЛВ. Период наблюдения больных составил 5 лет, и эффективность после 1.3 на пациента составила 81%. При детальном анализе исследователи показали, что продолжительность анамнеза ФП, количество неэффективных ААП до первичной процедуры и диаметр левого предсердия являлись независимыми предикторами рецидива ФП после одной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ. Влияние продолжительности анамнеза ФП на рецидив является спорным, так как не у всех пациентов анамнез ФП коррелирует с длительностью приступов аритмии [82]. Так, если пациент страдает ФП в течение пяти лет, но продолжительность приступов составляет всего несколько минут, сложно представить развитие ремоделирования предсердий и влияние данных приступов на рецидивы в дальнейшем. В среднем 2 (от 1 до 4) антиаритмических препаратов, которые оказались неэффективны перед процедурой радиочастотной абляции, оказали независимое влияние на рецидив ФП после изоляции ЛВ. Таким образом, можно предположить, что количество применяемых препаратов является индикатором прогрессирования болезни ФП. Влияние размера левого предсердия на эффективность процедуры радиочастотной абляции неоднократно описано в различных исследованиях [17].

Менее часто механизмом рецидива ФП является фокусный триггер или предсердная тахикардия вне ЛВ. Фокусные аритмии не из ЛВ обычно могут быть обнаружены при проведении электрофизиологического исследования с введением препаратов, которые провоцируют электрическую активность аритмогенных зон, например, изопротеренола [22]. В таких ситуациях при повторной процедуре выполняется радиочастотная абляция найденной аритмогенной зоны, что приводит к предотвращению рецидивов аритмии.

Еще одной немаловажной причиной рецидива ФП после первичной радиочастотной абляции является наличие атипичных левопредсердных

трепетаний. В большинстве случаев данные нарушения возникают при замедлении проведения в области крыши левого предсердия или митрального перешейка. Так, в наблюдательном обсервационном исследовании Carrato и соавторов, куда было включено 16 309 пациентов из 24 стран с 2003 по 2006 год, были оценены возможности радиочастотной абляции и осложнения, связанные с процедурой. В данном исследовании приняли участие 521 центр, где выполнялась радиочастотная абляция. В данном исследовании у 8,6 % пациентов регистрировались атипичные левопредсердные трепетания, которые потребовали повторных воздействий с созданием радиочастотных линий по крыше левого предсердия, по задней его стенке и в области митрального перешейка. В большинстве из этих случаев повторная процедура была эффективной. Также в данном обсервационном исследовании была оценена эффективность радиочастотной изоляции ЛВ с использованием ААП после процедуры и без использования. Эффективность без антиаритмической терапии составила 70%, а с использованием антиаритмической терапии после первой процедуры – 80%, что говорит о доказанной эффективности антиаритмических препаратов после радиочастотной изоляции ЛВ [26].

Что касается осложнений при использовании радиочастотной изоляции ЛВ, то основной их риск составляет приблизительно 6%. Структурно осложнения можно разделить на тромбоэмболические, сосудистые, тампонада сердца и повреждения органов, окружающих сердце (предсердно-пищеводный свищ). Тромбоэмболические осложнения развиваются в результате формирования тромботических изменений вследствие прямого и термического повреждения структур сердца [63]. Риск развития тромбоэмболий при катетерной абляции ФП составляет 0-7% [26]. Как правило, данное осложнение в большинстве случаев развивается в первые 24 часа и в меньшей степени в последующие 2 недели после абляции [64]. Причиной образования тромбов при данной процедуре возможно является трансмуральное повреждение стенки миокарда и активация внешнего каскада

реакций свертывающей системы крови, что в последующем и приводит к системной тромбоэмболии [63]. Тромбы также могут развиваться на проводниках или катетерах, расположенных в ЛП и приводить к эмболии при манипуляциях. Так, в исследовании Rew и соавторов методом внутрисердечного ЭХО было выявлено, что тромбы ЛП встречаются в 10% случаев во время выполнения катетерной аблации ФП [78]. Эти данные привели к более агрессивному протоколу антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и активированным временем свертывания до 350-400 секунд.

Сосудистые осложнения, которые, как правило, связаны с операционным доступом и приводят к развитию бедренных пульсирующих гематом, к забрюшинным кровотечениям и бедренным псевдоаневризмом и являются наиболее частыми побочными эффектами радиочастотной изоляции при ФП [20]. Данное осложнение встречается в 0,54-0,93% случаев и, как правило, не приводит к значимым функциональным изменениям больного.

Наиболее грозным осложнением при радиочастотной изоляции ЛВ является развитие предсердно-пищеводного свища. Летальность при данном осложнении достигает практически 100% случаев. Точная частота данного осложнения неизвестна, но риск его возникновения примерно 0,04% [27]. Связано это с расположением пищевода очень близко к задней стенке левого предсердия. Данное осложнение обычно проявляется в период от 2 до 4 недель после процедуры лихорадкой, ознобом и неврологической симптоматикой. Эффективным методом диагностики является МРТ или КТ. Эндоскопии следует избегать, так как вдувание воздуха в пищевод приводит к вторичному попаданию воздушных эмболов.

Тампонада сердца или гемоперикард составляет 2-6% случаев. Риск тампонады сердца значительно выше при аблации ФП, чем при других электрофизиологических процедурах в связи с необходимостью непрерывного введения прямых антикоагулянтов во время процедуры, двойной транссептальной пункции и обширной аблации и манипуляции в ЛП

[19]. Другие факторы риска включают линейные абляции и высокую мощность абляции [49]. Прямое артериальное давление, наличие эхокардиографии и внутрисердечного ЭХО являются важными инструментами для быстрого выявления тампонады сердца. Тампонада обычно легко устраняется пункцией перикарда и введением протамина. Тем не менее в редких случаях требуется хирургическое ушивание места перфорации.

### Резюме.

Таким образом, в настоящее время существует целый ряд различных подходов в лечении ФП, но до сих пор нет единого мнения относительно того, какие подходы позволяют обеспечить оптимальный баланс безопасности и эффективности. Например, ААП доказали свою эффективность при лечении ФП в ряде исследований, но наличие побочных действий в ряде случаев ограничивает использование этих препаратов. С другой стороны, несмотря на неоднородность пациентов в популяции, различные методы абляции и определения конечной точки, имеет место растущее мнение, что абляция ФП более эффективна, чем прием антиаритмических препаратов для лечения ФП, с относительно небольшим риском серьезных осложнений. Однако в 20-40% случаев процедура остается неэффективной. В ситуации, когда процедура радиочастотной изоляции ЛВ выполнена, и у пациентов вновь возникают пароксизмы ФП, врач должен принять решение, как остановить прогрессирование ФП. В настоящее время до конца не определены клинические маркеры прогрессирования ФП, которые помогут в выборе того или иного метода лечения. В большинстве исследований затрагивается вопрос эффективности антиаритмической терапии и радиочастотной изоляции ЛВ, однако никто не оценивал частоту прогрессирования ФП.

Внедрение устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ в клиническую практику дает возможность объективно оценить процент

возникновения ФП и прогрессирование ФП до персистирующей формы независимо от наличия или отсутствия симптомов.

В данном исследовании предпринята попытка доказать при помощи устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, что повторная радиочастотная абляция не только снижает риск возникновения ФП, но и предотвращает прогрессирование данной аритмии по сравнению с антиаритмической терапией.

## **ГЛАВА 2**

### **Материал и методы исследования**

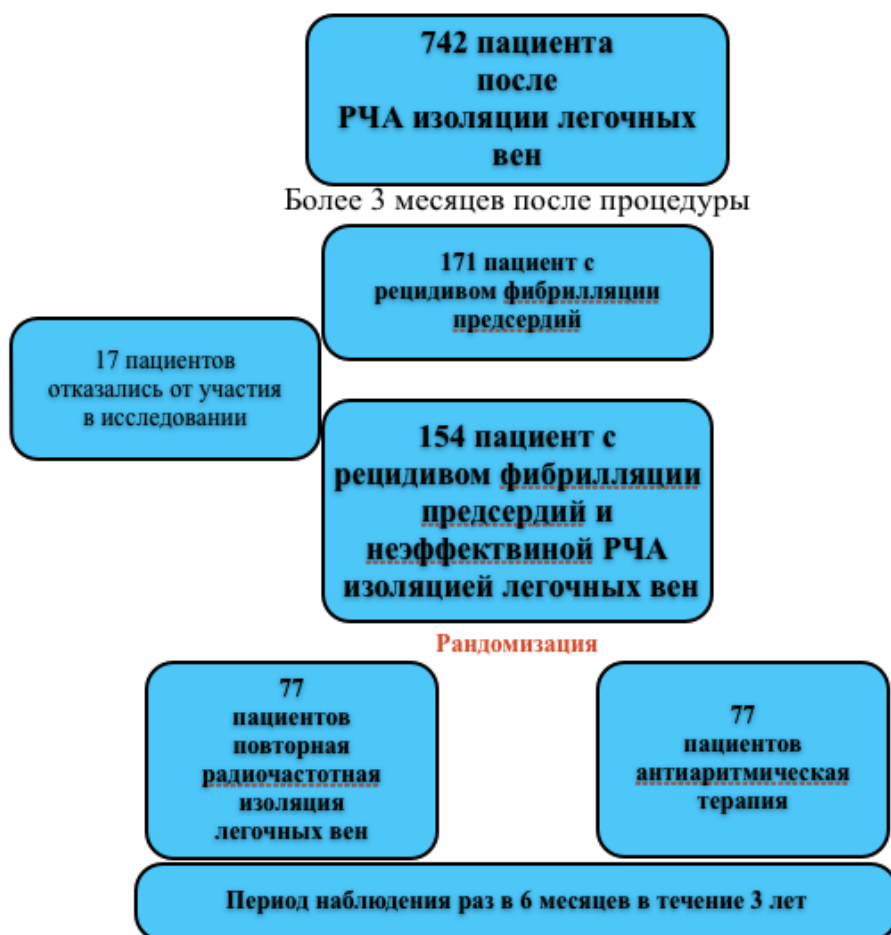
#### **2.1. Дизайн исследования**

В период с 2009 по 2011 год в центре хирургической аритмологии было выполнено 742 процедуры радиочастотной изоляции ЛВ у пациентов с симптомной пароксизмальной формой ФП. Всем пациентам во время оперативного лечения ФП было имплантировано устройство непрерывного мониторингирования ЭКГ для оценки эффективности процедуры в раннем и отдаленном периоде после процедуры. В последующем, при оценке результатов эффективности процедуры изоляции ЛВ у 171 пациента сохранялись симптомные пароксизмы ФП, что было подтверждено данными устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ. Из 171 пациента 7 человек отказались от участия в исследовании и предпочли повторную процедуру. Остальные 154 пациента были включены в данное одноцентровое проспективное рандомизированное исследование и случайным образом, путем конвертов, разделены на 2 группы. Неэффективность первой процедуры оценивалась по истечению трёхмесячного «слепого» периода, когда пароксизмы ФП сохранялись и были подтверждены данными устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ. В I группе (контрольная) продолжалась ААТ препаратами I-III классов согласно классификации Vaughan-Williams, во II группе (тестируемая) выполнялась повторная радиочастотная изоляция ЛВ. После включения в исследование пациенты наблюдались в течение 3 лет с помощью устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ (см. схему исследования, рис. 2).



*Гипотеза исследования:* Повторная процедура радиочастотной изоляции ЛВ эффективней предотвращает прогрессирование ФП по сравнению с ААТ после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

**Рисунок 2. Схема исследования**



*Цель исследования:* Оценить эффективность повторной катетерной аблации и медикаментозного методов лечения в предотвращении прогрессирования ФП после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

*Первичная конечная точка:* Прогрессирование ФП по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ. Критерием достижения конечной точки являлось развитие персистирующей формы ФП у пациентов в обеих группах (продолжительность ФП  $\geq 7$  суток или наличие процента

ФП более 30 по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, которое расценивались как прогрессирование ФП).

*Вторичные конечные точки:* свобода от ФП после повторной радиочастотной изоляции ЛВ (время до возникновения первого пароксизма), безопасность обоих методов (побочные действия препаратов и осложнения, связанные с процедурой в том числе и ятрогенные аритмии), выявление предикторов прогрессирования ФП.

Критерии включения пациентов:

- 1.Наличие выполненной радиочастотной изоляции ЛВ
- 2.Наличие пароксизмов ФП по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ спустя 3 месяца после процедуры.
- 3.Возможность назначения антиаритмических препаратов.

Критерии исключения:

- 1.Наличие тромбоза ушка левого предсердия
- 2.Наличие структурной патологии сердца (клапанное поражение, низкая ФВЛЖ менее 50%)
- 3.Размер ЛП более 6 см.
- 4.Противопоказания к приему антикоагулянтов и антиаритмических препаратов

В процессе работы использовалась классификация ФП АСС/АНА/ESC, 2010 года [38]:

Пароксизмальная – длительность менее 7 дней, спонтанное восстановление.

Персистирующая – длительность более 7 дней, эффективная медикаментозная или электрическая кардиоверсия.

Длительно-персистирующая – длительность более года, отсутствие попыток восстановления синусового ритма (возможность принятия решения о восстановлении ритма или переводе пациента на постоянную форму с контролем ЧСС).

Хроническая (постоянная) – неэффективность кардиоверсии, радиочастотной изоляции ЛВ и принятие решения о контроле частоты сердечных сокращений.

Для определения первичной конечной точки мы пользовались данной классификацией для выявления пациентов с персистирующей формой. Большое количество пациентов может иметь частые пароксизмы ФП продолжительностью менее 7 дней, но при этом данная ситуация тоже может расцениваться как прогрессирование. Поэтому другим критерием прогрессирования мы взяли процент ФП более 30%, определяемый устройством непрерывного мониторинга ЭКГ. Данная цифра выбрана в связи с тем, что при наличии у пациента 30% ФП за период наблюдения 6 месяцев, то это в сумме составляет около 1 месяца ФП, что в разы больше 7 дней.

## **2.2 Общая характеристика пациентов**

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $56 \pm 7$  лет, в том числе 115 человек (74%) мужчин и 39 (26%) женщины. Наличие артериальной гипертензии было выявлено у 53 (34%) человек, сахарный диабет встречался у 16 (10%) пациентов, перенесенный ОНМК в анамнезе встречался у 11 (7%) пациентов, ХОБЛ у 2 пациентов (1%), гиперлипидемия была обнаружена у 31 пациента (20%), 18 (11%) пациентов

имели признаки гемодинамически незначимого поражения коронарного русла, когда стеноз коронарных артерий составлял менее 50%.

Всем пациентам с помощью ЭХО КГ была оценена сократительная способность миокарда ЛЖ (ФВЛЖ в среднем составила  $57\pm 6\%$ ), размеры ЛП (средний его размер составил  $5,2\pm 0,6$  см.). Продолжительность ФП на момент включения пациентов в исследование в среднем составляла  $3,4\pm 1,1$  года. Из общего числа включенных пациентов 80 (52%) человек имели вредную привычку – курение – что рассматривалось как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Средний индекс массы тела пациентов составил  $28\pm 6$  кг/м<sup>2</sup>. Для оценки риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий использовалась шкала CHADS2 score. Данная шкала оценивает риск возникновения инсульта у пациентов с ФП на основе наличия определенных признаков. В шкале используются следующие признаки: ХСН-1 балл, АГ-1 балл, возраст старше 75 лет 1 балл, СД-1 балл и ОНМК или ТИА в анамнезе-2 балла. Риск возникновения инсульта считается высоким при наличии 2 и более баллов у пациента. В данном исследовании в среднем риск возникновения инсульта был невысок и составил  $0,6\pm 0,9$  баллов, что соответствует менее 1% инсульта в год по данным литературы.

По данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ оценивался параметр времени ФП в процентном отношении к нормальному синусовому ритму (так называемая «нагрузка» ФП у пациента). Данный параметр оценивается прибором автоматически при каждом визите пациента. Среднее время нахождения пациентов в состоянии ФП перед включением в данное исследование составило  $14,9\pm 5,2\%$ . У большинства пациентов перед включением в данное исследование уже применялись ААП (Ia, II и III классов), и в среднем количество использованных препаратов составило  $1,5\pm 0,9$ . Для структуризации ААП применялась классификация Vaughan-Williams, которая группирует препараты по их основному механизму действия. К I классу относятся блокаторы Na каналов, ко II классу относятся

В-блокаторы, к III классу блокаторы калиевых каналов и к IV классу - антагонисты Са дилтиазевого ряда.

Также в данном исследовании мы оценивали пациентов по шкале прогрессирования ФП HATCH score. Данная шкала оценивает риск возникновения прогрессирования ФП до персистирующей или постоянной формы на основе наличия у пациентов следующих признаков: АГ 1 балл, возраст старше 75 лет-1 балл, Инсульт или ТИА-2 балла, ХОБЛ-1 балл и ХСН-2 балла. При наличии у пациента более 3 баллов риск прогрессирования ФП считается высоким. В среднем в обеих группах этот показатель составил  $0,5 \pm 0,7$  баллов. Общая характеристика пациентов представлена в таб 1.

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов.**

<b>Признаки</b>	<b>Значения</b>
Возраст, лет	$56 \pm 7$
Пол (М/Ж), n	115/39
АГ, n (%)	53(34%)
СД, n (%)	16(10%)
Перенесенный ОНМК, n (%)	11(7%)
ФВЛЖ, %	$57 \pm 6$
Продолжительность ФП, в годах, среднее	$4,4 \pm 2,1$
Количество ААП до включения, n	$1,5 \pm 0,9$
ХОБЛ, n (%)	2(1%)
Поражение коронарного русла, n (%)	18(11%)
Гиперлипидемия, n (%)	31(20%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , среднее	$28 \pm 6$

Признаки	Значения
Курильщики, n (%)	80(52%)
CHADS2 score, n	0,6±0,9
Процент ФП по данным Reveal, среднее(%)	14,9±5,2
HATCH score, n	0,5±0,7

## 2.3 Интервенционный и медикаментозный методы лечения

### *Интервенционное лечение ФП*

Всем пациентам, рандомизированным в группу повторной радиочастотной абляции перед процедурой выполнялась черезпищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) для исключения предсердного тромбоза и трансторакальная ЭхоКГ для исключения структурной патологии сердца. Всем пациентам выполнялась селективная коронарография для исключения гемодинамически значимых поражений коронарного русла при наличии факторов риска развития атеросклероза

Пациентам выполнялась транссептальная пункция после чего в левое предсердие помещался диагностический катетер Lasso (Biosense Webster ) для оценки сохранности изоляции ЛВ после первой процедуры. Затем под контролем диагностического катетера Lasso, с помощью абляционного катетера NaviStar ThermoCool, Biosense-Webster Inc, Diamond Bar, CA производилась реабляция в местах неполной изоляции (прорывов). Практически во всех случаях отмечалась неполная изоляция левых или правых ЛВ различной локализации. Однако оценка наличия и количества прорывов не входила в задачи исследования, поэтому данный параметр не рассматривался. Радиочастотная энергия имела следующие характеристики: температура 43С\*, мощность 35 W и на задней стенке левого предсердия

мощность уменьшалась до 30 W, скорость орошения во всех случаях составляла 17 мл/мин. Каждое радиочастотное воздействие выполнялось до тех пор, пока амплитуда на аблационном катетере не уменьшалась до 80% от исходного значения, но по продолжительности не дольше 40 сек. После чего при помощи стимуляции с катетера Lasso и с диагностического катетера в коронарном синусе подтверждалась изоляция всех ЛВ.

После процедуры все пациенты в течение 6 недель получали ААТ препаратами I и III классов. Через три месяца ААП отменялись, чтобы предотвратить влияние медикаментозного лечения при сравнении обеих групп.

#### *Медикаментозное лечение ФП.*

Для структуризации ААТ использовалась классификация Vaughan-Williams по принципу механизма действия препаратов:

Класс I – Препараты, блокирующие натриевые каналы.

Класс II – Препараты обладающие бета-адреноблокирующим действием.

Класс III – Препараты, блокирующие калиевые каналы и удлиняющие потенциал действия.

Класс IV – Препараты, блокирующие кальциевые каналы

Данная классификация существует уже около 50 лет и является основной в определении вида ААП. Ряд ученых критикуют данную классификацию за то, что многие препараты имеют смешанное действие, однако попыток создать новую классификацию не предпринималось.

В контрольной группе ААТ проводилась согласно современным рекомендациям по лечению ФП. В большинстве случаев к моменту включения в исследование пациенты уже принимали ААТ, которая была неэффективной. Таким образом, с учетом эффективности предыдущей

терапии в 68% случаев были назначены ААП I класса согласно классификации Vaughan-Williams (пропанорм,  $579 \pm 205$  мг/сут). Данные препараты являются блокаторами натриевых каналов и активно используются для купирования и профилактики ФП в современной практике. В 11% случаев пациенты принимали ААП II класса согласно упомянутой выше классификации (бета-блокаторы в дозе  $68 \pm 42$  мг/сут). Данные препараты оказывают влияние на симпатическую нервную систему путем блокады в-адренорецепторов, вызывая замедление сердечной деятельности. В 21% случаев пациенты принимали ААП III класса с бета-блокирующим эффектом, а именно соталол в средней дозе  $210 \pm 76$  мг/сут. Данный препарат помимо влияния на симпатическую нервную систему вызывает блокаду калиевых каналов, тем самым увеличивая фазу реполяризации кардиомиоцитов. После неэффективности данных препаратов у 68 пациентов (88%) был назначен кордарон препарат III класса в средней дозе  $287 \pm 112$  мг/сутки. Данный препарат является универсальным антиаритмиком и считается наиболее эффективным для лечения ФП, однако имеет большое количество побочных нежелательных явлений, в связи с чем назначается только при неэффективности других ААП. Подробное описание приема ААП представлено в таблице 2.

В целом, дозы ААП не превышали среднетерапевтических. При каждом визите помимо эффективности препаратов оценивалось наличие побочных действий, которые расценивались как осложнения приема медикаментозного лечения.



**Таблица 2. Клиническая характеристика антиаритмической терапии.**

<b>антиаритмический препарат</b>	<b>количество пациентов, n(%)</b>	<b>средние дозы препаратов, (мг/сут)</b>
Пропанорм	52(68%)	579±205
Бета-блокаторы	8(11%)	68±42
Соталол	17(21%)	210±76
Кордарон	68(88%)	287±112

В ряде случаев пропанорм использовался как «таблетки в кармане» только для купирования приступов ФП в дозе 300-450 мг одномоментно. У 6 пациентов пропанорм применялся в комбинации с бета-блокаторами для усиления антиаритмического эффекта.

*Терапия сопутствующих заболеваний.*

В обеих группах находились пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, о чем было сказано в разделе «характеристика пациентов». Для улучшения лечения ФП немаловажную роль играет правильное и своевременное лечение сопутствующей патологии. Поэтому в данном разделе выполнена детальная оценка препаратов для лечения данных заболеваний. Всем пациентам применялись различные препараты для лечения таких заболеваний, как АГ, ХОБЛ, СД, ИБС и дислипидемия. Для лечения АГ пациенты принимали следующие препараты: Ингибиторы АПФ 19% (10 пациентов), антагонисты рецепторов ангиотензин II 6% (3), антагонисты кальция недегидроперединового ряда 5% (3), гипотиазид 4% (2). Побочных действий и взаимодействий данных препаратов на антиаритмическую терапию не отмечалось. Для лечения дислипидемии 18% (29) пациентов принимали статины. Для лечения ХОБЛ 1% (2 пациента) принимали бета-миметики и гормональные препараты. Для лечения сахарного диабета 10% (16 пациентов) принимали гипогликемическую

терапию, из них 2 пациента получали инсулинотерапию. В ряде случаев встречалась комбинация этих препаратов. Учитывая отсутствие достоверных различий в сопутствующих заболеваниях, при сопоставлении двух групп, оценка достоверности различий в терапии сопутствующих заболеваний не проводилась. Данные о лечении сопутствующей патологии представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Клиническая характеристика препаратов для лечения сопутствующей патологии.**

<b>Препарат</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Процент пациентов</b>
иАПФ	10	19 %
антагонисты рецепторов ангиотензин II	3	6 %
бета-миметики	2	1 %
гипотиазид	2	4 %
антагонисты кальция недигидроперидинового ряда	3	5 %
статины	28	18 %
гипогликемические препараты	16	10 %

#### *Профилактика тромбоэмболических осложнений (прием антикоагулянтов)*

Для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП всем пациентам согласно современным рекомендациям назначалась антикоагулянтная терапия. При наличии у пациента высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (CHADS2 $\geq$ 2баллам) назначался варфарин

с достижением целевых значений МНО от 2-3. Всем пациентам, которым выполнялась процедура повторной катетерной аблации, варфарин назначался на 3 месяца после операции. У пациентов со средним риском тромбоэмболических осложнений ( $CHADS_2 \leq 1$ ) применялся аспирин в дозе 75 мг. В нашем исследовании за период наблюдения в течение 3 лет тромбоэмболических осложнений обнаружено не было.

## **2.4 Методика имплантации аппарата непрерывного подкожного мониторингирования электрокардиограммы «Reveal XT» и интерпретация данных**

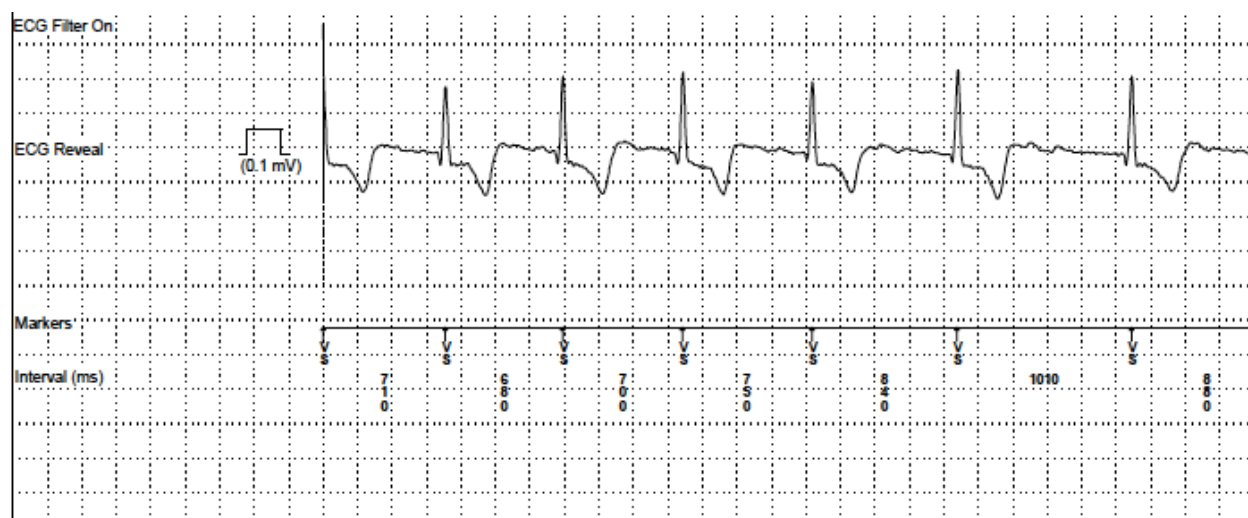
Для оценки эффективности процедуры в исследовании использовалось имплантируемое устройство непрерывного мониторингирования ЭКГ Reveal XT (Medtronic, Inc). Всем пациентам до включения в исследование во время первой процедуры радиочастотной изоляции ЛВ выполнялась имплантация Reveal XT по стандартной методике под кожу грудной клетки между 1 и 4 ребром в левой парастеральной области. Окончательная позиция имплантируемого устройства оценивалась с помощью вектор чека при наличии амплитуды R волны  $\geq 0,4\text{mV}$ . Осложнений не наблюдалось.

На корпусе устройства имеются два контакта, которые производят непрерывный мониторинг подкожной ЭКГ (рисунки 3 и 4). Данное устройство выполняет непрерывную регистрацию подкожной ЭКГ на протяжении 3 лет, автоматически детектирует, анализирует и сохраняет в «памяти» аритмические события. Устройство способно детектировать предсердные тахикардии, в том числе и фибрилляцию и трепетание предсердий (ПТ/ФП), брадикардии, асистолию, желудочковую тахикардию и быструю желудочковую тахикардию.

**Рисунок 3.** Пример записи электрокардиограммы с устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ с синусовым ритмом.



**Рисунок 4.** Пример записи электрокардиограммы с устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ с фибрилляцией предсердий.



В настоящем исследовании оценивались только эпизоды трепетания и ФП. Устройство Reveal XT регистрирует нарушения ритма автоматически по заданным алгоритмам, но также может быть активировано пациентом для записи сердечного ритма во время симптомного приступа. Алгоритм детекции ФП основан на возникновении нерегулярности RR-интервалов подкожной ЭКГ. При возникновении ФП устройство детектирует

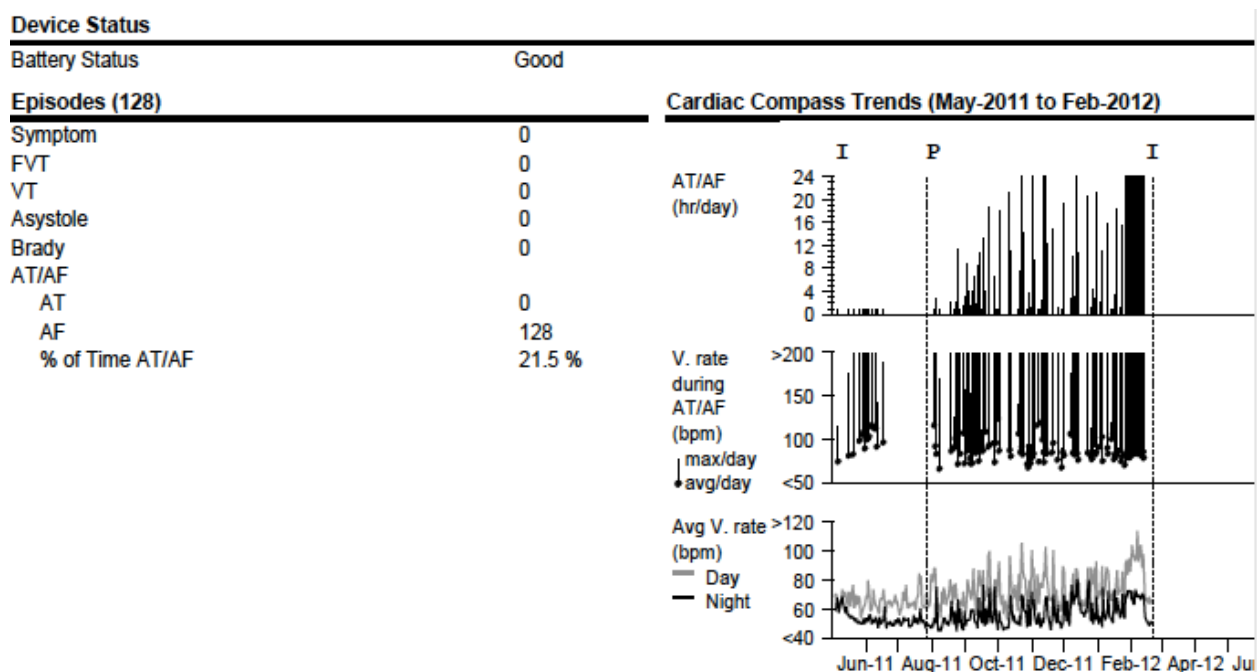
нерегулярные, хаотичные интервалы RR и классифицирует их как ФП, после чего происходит запись ЭКГ в течение 2 мин от начала детекции. В памяти устройства может быть сохранено до 22,5 мин записей эпизодов, активированных пациентом, и до 27 мин записей автоматически детектированных аритмий.

Устройство непрерывного мониторинга ЭКГ производит автоматические расчеты процента ФП относительно нормального синусового ритма, так называемой «нагрузки» ФП за исследуемый период, и во время визита можно оценить процент ФП за исследуемый период (рис 5). Чем больше данный параметр, тем более вероятно, что пациент имеет продолжительные, частые пароксизмы ФП и склонность к прогрессированию нарушения ритма.

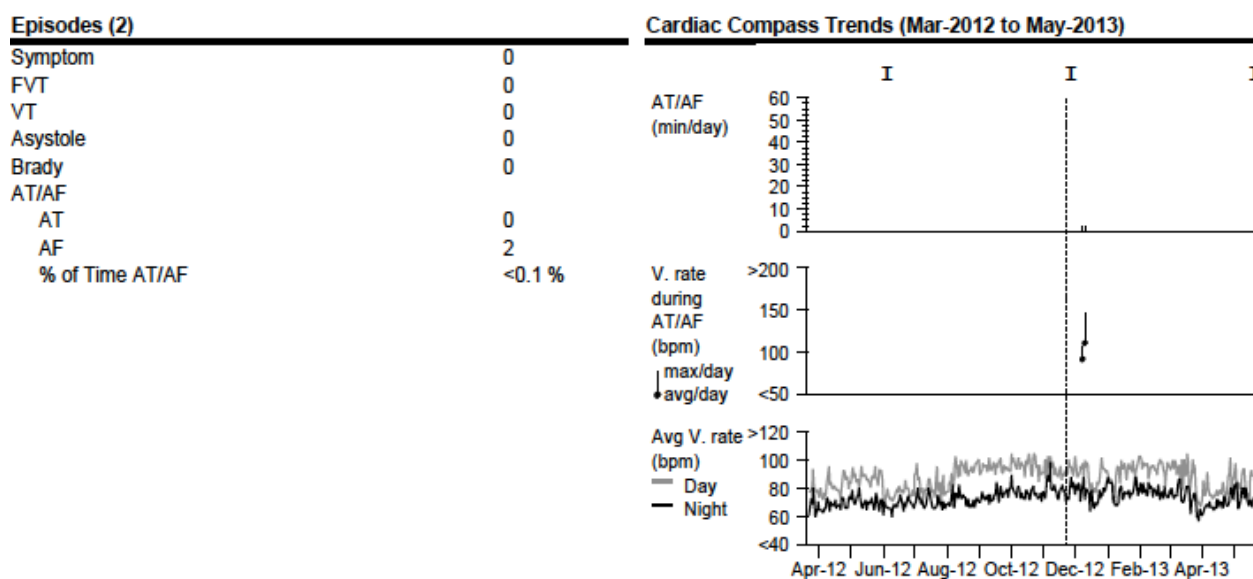
В нашем исследовании для оценки прогрессирования ФП и влияния предикторов на увеличение процента ФП мы использовали именно этот параметр. Наличие ФП более 30% при опросе являлось конечной точкой исследования.

Для оценки эффективности методов лечения, а именно свободы от ФП мы использовали процент ФП по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, не превышающий 0,5% (рис 6). Данный выбор связан с тем, что этот процент ФП составляет 3,6 часа в месяц. Таким образом, 99,5% времени пациент находится с синусовым ритмом. Так, в исследовании TRENDS Study Taya и соавторы показали, что при наличии ФП более 5,5 часов в течение 30 дней риск возникновения ОНМК увеличивается в 2 раза. В нашем случае мы допускали наличие ФП до 3,6 часа в месяц.

**Рисунок 5.** Пример оценки процента ФП по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ. В левой части красной линией подчеркнуто количество эпизодов ФП за период наблюдения и процент ФП за исследуемый период. В правой части график пароксизмов ФП за исследуемый период, где непрерывной черной вертикальной линией показана продолжительность ФП более 7 суток (персистирующая форма).



**Рисунок 6.** Пример данных устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ у пациента с эффективной повторной процедурой изоляции ЛВ. Процент ФП менее 0,5%.



До включения пациентов в исследование была проведена оптимизация программы детекции нарушений ритма аппаратом. В случаях обнаружения эпизодов гиподетекции уменьшалась амплитуда R волны, и регулировался слепой период детекции. У всех пациентов для исключения ложной детекции желудочковых нарушений ритма включался алгоритм внезапности «onset». У пациентов с детекцией шумов увеличивалась амплитуда R волны. Для уменьшения ложной детекции экстрасистолии включался параметр большей чувствительности ФП.

## **2.5 Первичное обследование и визиты пациентов**

Во время исследования в качестве первичной документации использовались данные истории болезни пациентов, которые велись при поступлении в отделение для повторной РЧА изоляции ЛВ.

При обследовании перед включением в исследование всем пациентам выполнялись ЭКГ, ЭХО КГ. Если пациенту планировалась повторная РЧА изоляция ЛВ, выполнялось ЧП ЭХО КГ. Для выявления и регистрации первичных и вторичных точек осуществлялось наблюдение пациентов амбулаторно раз в 6 месяцев в течение 3 лет. Во время каждого визита оценивались данные устройства непрерывного мониторирования ЭКГ Reveal. Подробный план обследований указан в таблице 4

**Таблица 4. План обследований и периоды наблюдений пациентов.**

<b>Вид обследования</b>	<b>до рандо-мизации</b>	<b>6 мес</b>	<b>12 мес</b>	<b>18 мес</b>	<b>24 мес</b>	<b>30 мес</b>	<b>36 мес</b>
История болезни	+						
Осмотр пациентов	+	+	+	+	+	+	+
Опрос Reveal	+	+	+	+	+	+	+
ЭХО КГ	+						
ЧП ЭХО КГ	+						
ЭКГ	+		+		+		+
Оценка осложнений	+	+	+	+	+	+	+

## **2.6 Статистический анализ**

Объем выборки не оценивался в связи с отсутствием подобных исследований. Большинство результатов было представлено средними значениями, абсолютными числами и процентными отношениями. Сравнение количественных характеристик оценивалось с помощью t-критерия Стьюдента или ANOVA. Для сравнения качественных характеристик пациентов использовался метод  $\chi^2$ . Метод Каплан-Майера использовался для оценки эффективности, где критерием выпадения пациента было достижение персистирующей формы ФП в обеих группах. Достоверность различий между обеими группами оценивалась при помощи log-rank test. Методом логистической регрессии оценивались значимость предикторов прогрессирования ФП. Все различия считались достоверными при  $P < 0.05$ . Все статистические расчеты производились с помощью программы SPSS, версия 13.0



## Резюме

В данном одноцентровом рандомизированном исследовании сравниваются два метода лечения ФП, и оцениваются их возможности в предотвращении прогрессирования данного нарушения ритма до персистирующей формы. Конечные точки оцениваются с помощью современного имплантируемого устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ, что дает возможность объективно сравнить два метода лечения. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 3 лет. Полученные данные были обработаны современными статистическими методами.

## **ГЛАВА 3**

### **Сравнительная оценка прогрессирования ФП после повторной радиочастотной изоляции ЛВ и антиаритмической терапии**

#### **3.1. Промежуточные результаты наблюдения в течение 12 месяцев после повторной процедуры**

В период с 2009 по 2011 год в центре хирургической аритмологии ННИИПК было выполнено около 800 процедур РЧИ ЛВ у пациентов с симптоматической пароксизмальной формой ФП. Из этого количества пациентов у 171 человека сохранялись пароксизмы ФП спустя 3 месяца после первичной процедуры РЧИ ЛВ. Рецидивы ФП были подтверждены данными аппарата непрерывного мониторингирования ЭКГ. Всем пациентам было предложено участие в исследовании, предполагающем сравнение медикаментозной терапии и повторной РЧИ ЛВ. После прочтения согласительной формы 17 пациентов отказались от участия. В итоге, к середине 2011 года в данное исследование было включено 154 пациента, которые случайным образом были распределены на 2 группы.

I группа — 77 пациентов, которым была продолжена медикаментозная терапия антиаритмическими препаратами I-III классов.

II группа — 77 пациентов, которым была выполнена повторная процедура РЧИ ЛВ.

Критерии включения и исключения пациентов, а также конечные точки исследования подробно описаны в главе 2.

### Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

Группы оказались достаточно однородны и практически не различались по основным характеристикам (таб 5). В группе медикаментозной терапии средний возраст пациентов составил  $56 \pm 7$  лет и не отличался от группы повторного воздействия  $57 \pm 7$  ( $p=0.60$ ). В группе контроля основную массу пациентов составляли мужчины 59/18, что также отмечалось и в тестируемой группе 56/21 ( $p=0.58$ ). У 29 (38%) пациентов из группы медикаментозной терапии встречалась АГ, и данный признак не имел достоверного различия в группе повторной процедуры и составил 24 (31%) пациента ( $p=0.39$ ). СД встречался у 7 (9%) пациентов в группе медикаментозной терапии и у 9 (12%) пациентов в группе повторной процедуры ( $p=0.59$ ). 6 (8%) пациентов из группы медикаментозной терапии имели перенесенный ОНМК в анамнезе, в группе повторной процедуры у 5 (6%) пациентов имела данная патология ( $p=0.75$ ). По данным ЭХО КГ средняя ФВ достоверно не отличалась в обеих группах и составила  $58 \pm 5\%$  и  $57 \pm 6\%$  в группе медикаментозной терапии и повторной процедуры соответственно. История ФП также не отличалась в обеих группах и в среднем составила  $4,2 \pm 2,1$  года в группе медикаментозной терапии и  $4,7 \pm 1,9$  года в группе с повторной процедурой ( $p=0,09$ ). Количество принимаемых антиаритмических препаратов до включения в исследование достоверно не отличалось в обеих группах. В среднем в группе медикаментозного лечения у пациентов применялось  $1,6 \pm 0,9$  и  $1,4 \pm 0,8$  препаратов соответственно ( $p=0,42$ ). ХОБЛ встречался у 2 пациентов в группе медикаментозной терапии и не встречался в группе повторной процедуры, однако достоверной разницы в целом на популяцию обнаружено не было ( $p=0,32$ ). Пациентов с поражением коронарного русла было чуть больше в группе медикаментозной терапии 10 (13%) пациентов в сравнении с 8 (10%) в группе повторной процедуры, разница оказалась не достоверной ( $p=0,46$ ). При сравнении риска развития ОНМК по данным шкалы CHADS2

достоверных различий в обеих группах обнаружено не было. Так, в среднем риск ОНМК составил  $0,6 \pm 0,9$  в обеих группах ( $p=0,65$ ). При оценке риска прогрессирования ФП с помощью шкалы НАТСН, о которой подробно было написано в предыдущей главе, достоверных различий в обеих группах также обнаружено не было, и в группе медикаментозной терапии НАТСН score составила  $0,5 \pm 0,8$  баллов, а в группе повторной процедуры —  $0,4 \pm 0,8$  баллов соответственно ( $p=0,42$ ). У каждого пациента перед включением в исследование был оценен процент ФП по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ. В группе медикаментозной терапии процент ФП составил  $15,6 \pm 5,2\%$ , а в группе повторной процедуры немного меньше  $14,2 \pm 4,9\%$ , что не имело достоверных различий ( $p=0,11$ ).

Период до включения пациентов в исследование после первой процедуры РЧИ ЛВ составил в среднем  $6,8 \pm 2,2$  месяца в группе I и  $7,4 \pm 2,1$  месяца во II группе соответственно ( $P=0,12$ ).

Таким образом, достоверных различий по большинству признаков в обеих группах не было выявлено. В группе медикаментозной терапии имелись 2 пациента с ХОБЛ. Однако мы считаем, что это не повлияло на результаты исследования.

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика пациентов обеих групп.

	<b>Медикаментозная терапия</b>	<b>Повторная процедура</b>	<b>P</b>
Возраст, лет	$56 \pm 7$	$57 \pm 7$	0.60
Пол (М/Ж), n	59/18	56/21	0.58
АГ, n (%)	29(38%)	24(31%)	0.39
СД, n (%)	7(9%)	9(12%)	0.59

	Медикаментозная терапия	Повторная процедура	P
Перенесенный ОНМК, n (%)	6(8%)	5(6%)	0.75
ФВЛЖ, %, среднее	58±5	57±6	0.38
Продолжительность ФП, в годах, среднее	4,2±2,1	4.7±1.9	0.09
Количество антиаритмиков до включения, n	1,6±0,9	1.4±0.8	0.42
ХОБЛ, n (%)	2(1%)	0	0.32
Поражение коронарного русла, n (%)	10(13%)	8(10%)	0.46
Гиперлипидемия, n (%)	14(18%)	17(22%)	0.55
Индекс массы тела, кг/м*2, среднее	28±6	28±5	0.83
Курильщики, n (%)	42(55%)	38(49%)	0.52
CHADS2 score, баллы, среднее	0,6±0,9	0.6±0.9	0.65
HATCH score, баллы	0,5±0,8	0,4±0,8	0,42
Процент ФП по данным Reveal, среднее (%)	15,6±5,2	14.2±4.9	0.11
Время до включения в исследование, месяцы, среднее	6,8±2,2	7,4±2,1	0,12

### Промежуточные результаты

К периоду наблюдения 12 месяцев в группе медикаментозной терапии по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ у 5 (6%)

пациентов наблюдалось прогрессирование ФП до персистирующей формы, что являлось конечной точкой исследования. В тестируемой группе, где была выполнена повторная РЧИ ЛВ прогрессирование ФП до персистирующей формы произошло лишь у 1 (1%) пациента. Несмотря на меньшее количество пациентов с персистирующей ФП, в группе повторной процедуры по сравнению с медикаментозным лечением, разница между обеими группами оказалась статистически недостоверной ( $p=0,06$ ). Поэтому это не позволило сделать основные выводы, однако была обнаружена тенденция к уменьшению прогрессирования ФП в группе повторной РЧИ ЛВ.

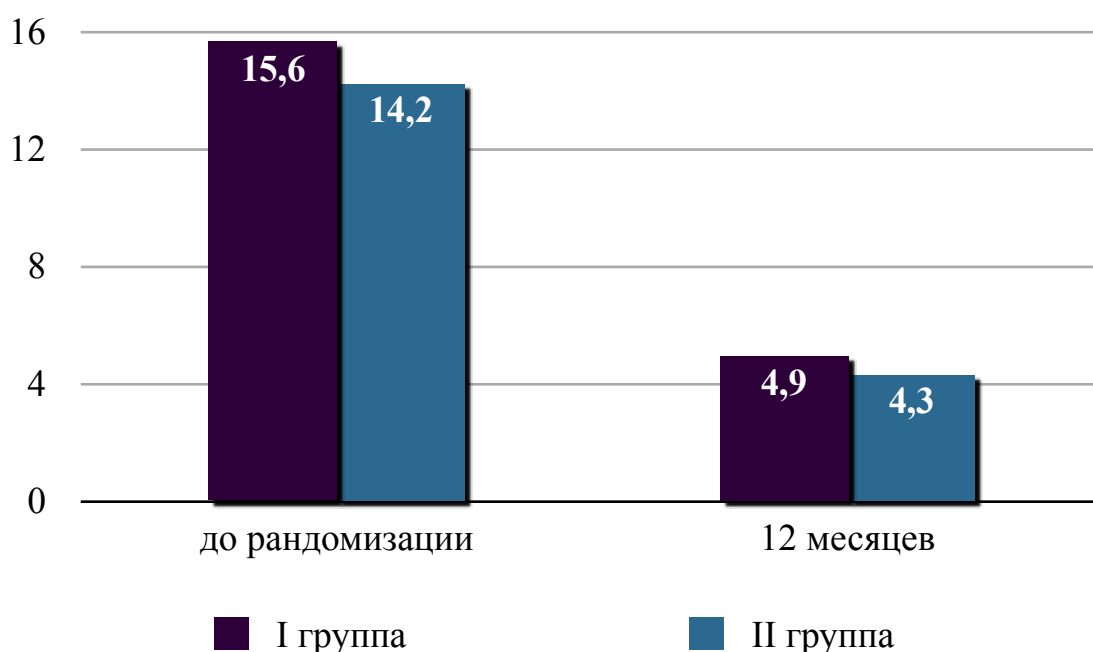
#### Данные устройства непрерывного мониторинга ЭКГ

По данным непрерывного мониторинга ЭКГ пациентов с ФП более 30% за исследуемый период зарегистрировано не было. Средний процент времени ФП у пациентов обеих групп к 12-месячному периоду наблюдения составил  $4,9 \pm 0,8\%$  и  $4,3 \pm 0,6\%$  по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ без статистически достоверной разницы ( $p=0.10$ ). При сравнении с первоначальными данными в обеих группах было отмечено значительное снижение процента ФП. Полученные данные подтверждали эффективность обоих методов, однако определить, какой из методов лучше, объективно не представлялось возможности. Сравнение первоначальных данных с результатами 12-месячного наблюдения представлены диаграммой на рисунке 7.

Таким образом, по результатам полученных промежуточных данных можно предположить, что в группе медикаментозной терапии отмечался больший процент пациентов с персистирующей формой ФП в отличие от группы повторной радиочастотной абляции. Однако по объективным данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ достоверной разницы в проценте времени нахождения пациентов с фибрилляцией предсердий мы не получили, что возможно связано с 3-месячным периодом после

радиочастотной абляции, так называемым «слепым периодом», когда отмечаются пароксизмы ФП в связи с воспалительной реакцией в предсердии, и конечной точки по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ зафиксировано не было.

**Рисунок 7.** Сравнительная диаграмма процента ФП до рандомизации и на период наблюдения 12 месяцев.



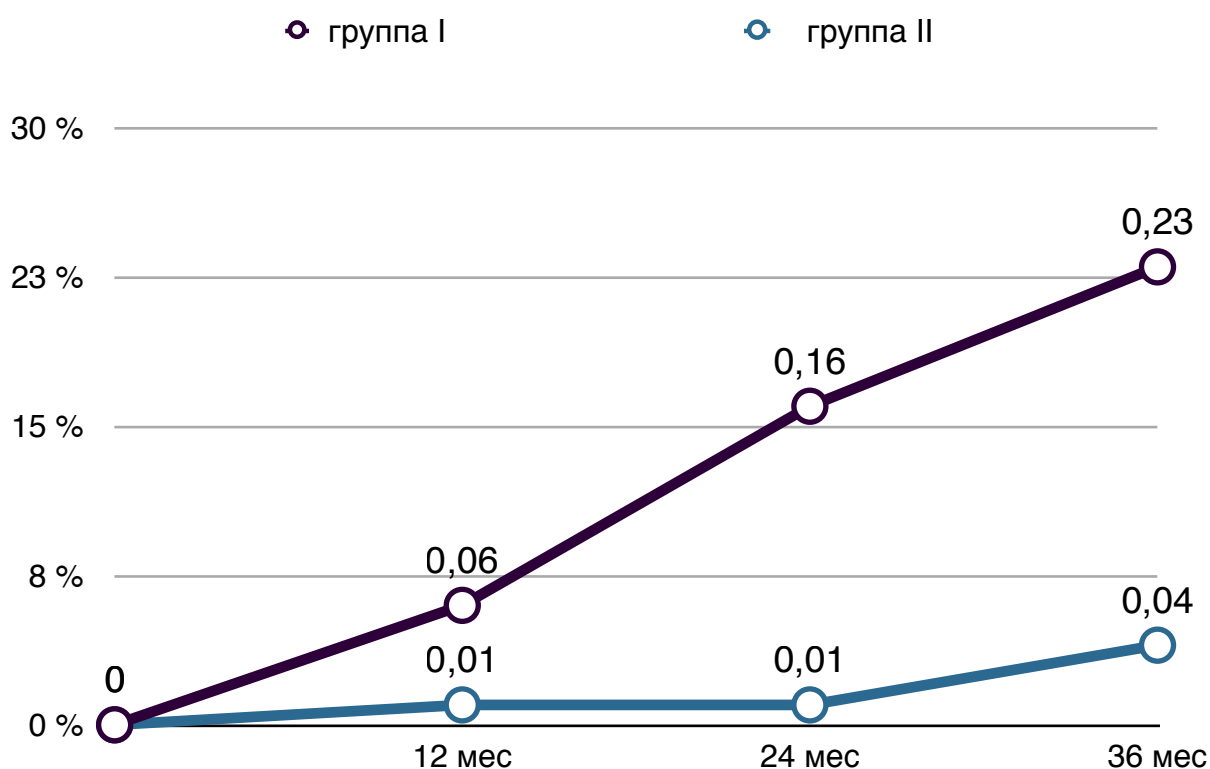
### 3.2. Отдаленные результаты прогрессирования ФП

К периоду наблюдения 36 месяцев в I группе (медикаментозного лечения) по данным непрерывного мониторингирования ЭКГ у 18 (23%) пациентов наблюдалось прогрессирование ФП до персистирующей формы или был достигнут порог ФП-30%. Таким образом, в 23% случаев в I группе была достигнута первичная конечная точка исследования. Во II группе (повторной РЧИ ЛВ) прогрессирование ФП до персистирующей формы или достижение порога выше 30% произошло всего у 3 (4%) пациентов, что было значительно меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Данные результаты показали, что применение повторной изоляции ЛВ эффективнее, чем

продолжение антиаритмической терапии. На рис 8 показаны сравнительные результаты достижения конечной точки в обеих группах

Из 18 пациентов группы медикаментозного лечения, у которых была достигнута конечная точка, у 7 пациентов попыток восстановления синусового ритма не предпринималось в связи с отсутствием симптомов аритмии, и продолжалась терапия, направленная на контроль частоты сердечных сокращений. У 5 пациентов ритм был восстановлен медикаментозно путем введения в/в инфузии кордарона в условиях стационара в средней дозе  $450 \pm 150$  мг в сутки. В 6 случаях для восстановления синусового ритма потребовалась электрическая кардиоверсия.

**Рисунок 8.** Процент пациентов, достигших первичной конечной точки в обеих группах.



Таким образом, объективно было доказано, что повторная РЧИ ЛВ значительно уменьшает прогрессирование ФП в сравнении с медикаментозной терапией.



### **Прогрессирование ФП по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ**

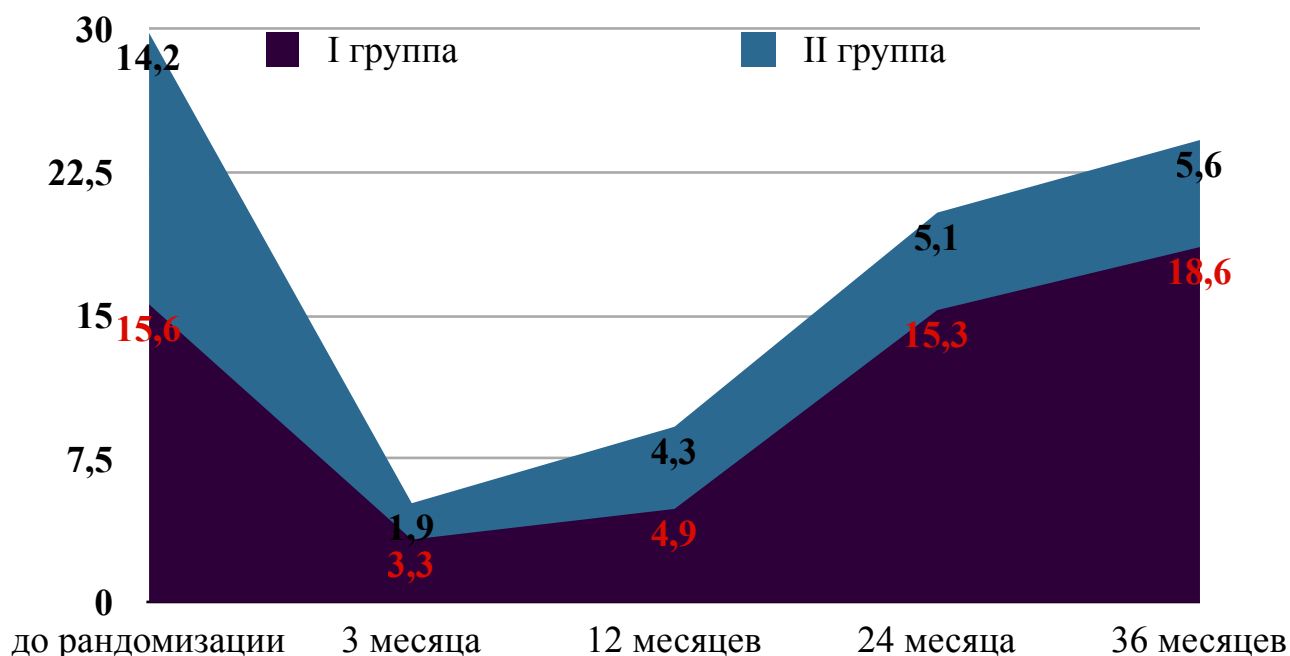
Средний период наблюдения до прогрессирования ФП составил  $18.1 \pm 5,8$  месяцев (от 10 до 35 месяцев) в группе медикаментозной терапии и  $16.1 \pm 9,1$  месяцев (от 4 до 33 месяцев) в группе повторной РЧИ ЛВ. Время до прогрессирования значимо не различалось в обеих группах ( $p=0,24$ ).

Средний процент ФП на момент включения не имел значимого различия в обеих группах (I группа- $15,6 \pm 5,2\%$  и II группа- $14,2 \pm 4,9\%$   $p=0,11$ ). При промежуточном анализе мы также не нашли значимых различий, о чем было сказано выше.

К концу периода наблюдения (36 месяцев) по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ в I группе средний процент ФП составил  $18,8 \pm 11,4\%$ , что было значимо больше, чем в группе повторной процедуры  $5,6 \pm 5,1\%$  ( $p < 0,01$ ). На основании полученных данных был сделан вывод, что повторная РЧИ ЛВ объективно эффективней уменьшает прогрессирование ФП. Сравнительные данные за весь период наблюдения представлены диаграммой на рисунке 9.

В группе медикаментозной терапии у 43 пациентов (56%) пароксизмы ФП носили не только продолжительный, но и выраженный симптомный характер, 2 и более антиаритмических препарата были неэффективны. В связи с достижением конечной клинической точки по этическим принципам больные были переведены в группу повторной процедуры РЧИ ЛВ. Данные непрерывного мониторингирования ЭКГ, которые фиксировались на момент перевода, оценивались как конечный результат и представлены на графике в 36 месячный период наблюдения.

**Рисунок 9.** Сравнительная оценка процента ФП за весь период наблюдения



*Клинический пример:* Пациент П. 57 лет, Клинический диагноз: Идиопатическая ФП тахисистолический вариант. РЧИ ЛВ в 2011 году. Рецидив аритмии. ХСН 1.

Анамнез заболевания: Считает себя больным 2,5 года, когда впервые была зарегистрирована ФП при медицинском обследовании. В дальнейшем стал отмечать приступы сердцебиения 1 раз в 3 месяца, по поводу чего вызывал скорую помощь. Приступы купировали кордароном. В мае 2011 года консультирован аритмологом ННИИПК, и после дообследования была выполнена процедура РЧИ ЛВ.

После операции чувствовал себя удовлетворительно, антиаритмической терапии не получал. Через 2,5 месяца стал отмечать

пароксизмы ФП 1-2 раза в месяц, продолжительностью до 8 часов, что подтверждалось и опросом устройства непрерывного мониторинга ЭКГ.

По поводу частых пароксизмов ФП в декабре 2011 года больной обратился в нашу клинику и был госпитализирован для решения вопроса о повторной процедуре.

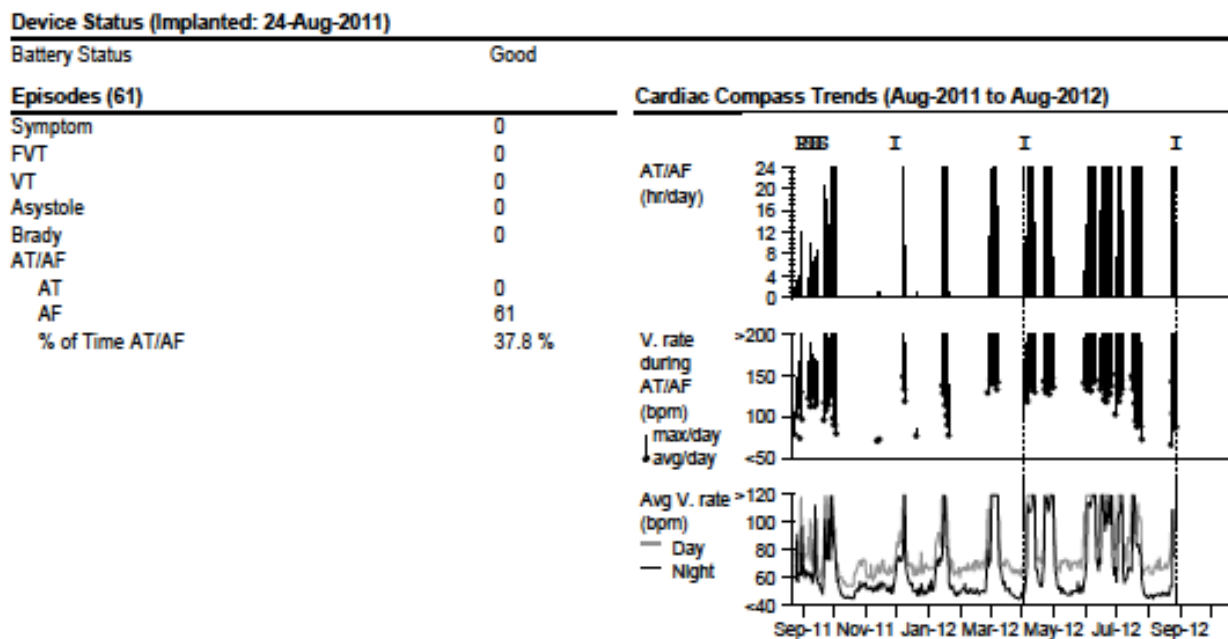
При поступлении по ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 66 в мин. По ЭХО КГ структурной патологии не было выявлено, фракция выброса левого желудочка составила 58%, размеры левого предсердия 5,2 на 5,4 см. По данным ЧП ЭХО КГ признаков тромбоза обнаружено не было.

Пациент соответствовал критериям включения и исключения, и после подписания информированного согласия был рандомизирован в группу медикаментозного лечения. Больному был назначен кордарон в начале в насыщающей дозе 600 мг в сутки в течение 2 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 200 мг в сутки.

На годовом визите после включения в исследование пациент предъявлял жалобы на частые симптомные пароксизмы ФП продолжительностью до 12 часов в сутки. По месту жительства дополнительно к кордарону больному был назначен эгилок в дозе 50 мг в сутки, однако эффекта от проводимого лечения не наблюдалось.

По данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ были зарегистрированы частые симптомные пароксизмы с высокой ЧСС, что продемонстрировано на рисунке 10.

**Рисунок 10.** Данные 12-месячного наблюдения пациента.



**Описание рисунка.** На данном рисунке указан процент ФП к моменту наблюдения. В правой части черными вертикальными линиями представлены пароксизмы ФП относительно месяцев по оси X и по оси Y представлены продолжительность данных пароксизмов, также в среднем графике представлена средняя ЧСС каждого пароксизма.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой медикаментозной терапии и наличие частых симптомных пароксизмов ФП, было принято решение перевести больного в группу повторной радиочастотной абляции.

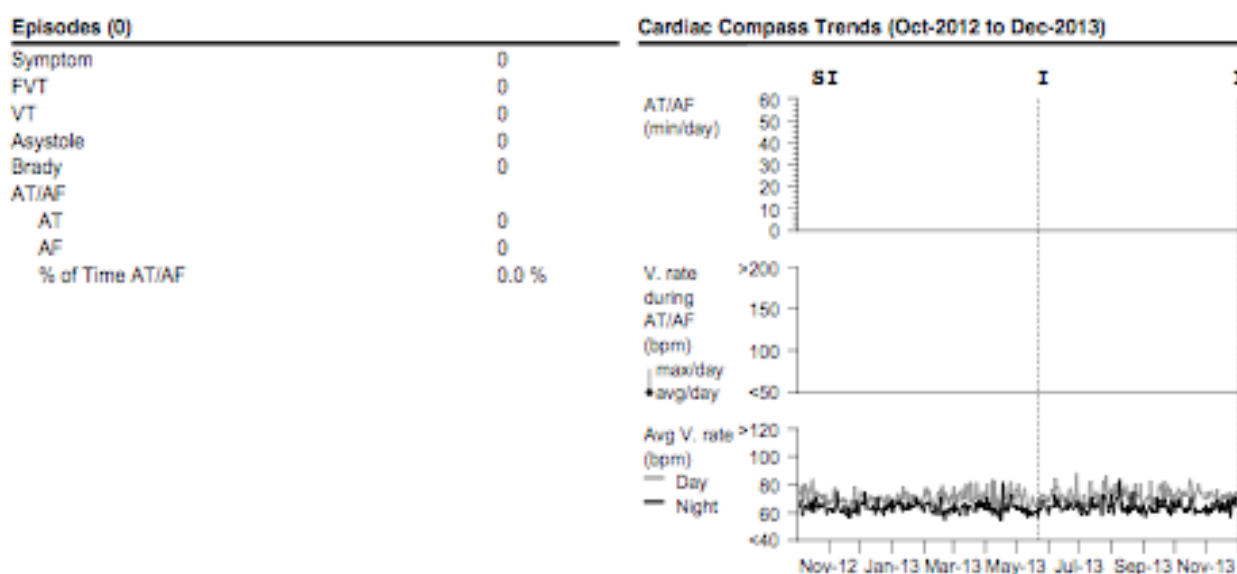
В сентябре 2012 года больному была выполнена повторная РЧИ ЛВ. После операции состояние улучшилось.

На визите 18 и 24 месяца пациент не предъявлял жалоб. По данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ и самим больным нарушений ритма не отмечалось. Данные устройства непрерывного

мониторирования ЭКГ представлены на рисунке 11, где в течение года не

**Рисунок 11.** Данные устройства непрерывного мониторинга ЭКГ через год после повторной процедуры. Описание рисунка: В левой части рисунка данные о количестве приступов ФП. В правой части на графиках отсутствуют признаки нарушений ритма. На нижнем графике представлена средняя дневная и ночная ЧСС за наблюдаемый период.

зафиксировано ни одного пароксизма ФП.



*Клинический пример:* Пациентка В. Клинический диагноз: АГ 2 степени риск 3. Пароксизмальная форма ФП тахисистолический вариант ХСН 1 NYHA II.

Анаменез заболевания: Считает себя больной с июля 2007 года, когда впервые почувствовала приступы аритмичного сердцебиения. По ЭКГ во время приступа зарегистрирована ФП. В дальнейшем приступы аритмии беспокоили редко, раз в полгода, и купировались пропанормом. С 2010 года стала отмечать учащение пароксизмов ФП и увеличение их продолжительности до нескольких часов в день, неоднократно вызывала скорую помощь для купирования приступов. В июне 2011 года пациентке была выполнена РЧИ ЛВ с имплантацией устройства непрерывного мониторинга ЭКГ в ННИИПК.

Первые 3 месяца после операции пациентка принимала метапролол в дозе 100 мг в сутки для профилактики пароксизмов ФП. На фоне данной терапии, по истечению 3-месячного «слепого периода наблюдения» пароксизмы ФП сохранялись продолжительностью до 4 часов, до 3-4 раз в месяц в течение 4 месяцев, в связи с чем в январе 2012 года пациентка обратилась повторно в нашу клинику .

При обследовании по ЭХО КГ сократительная способность миокарда составила 56%, структурной и клапанной патологии обнаружено не было. По ЧП ЭХО КГ полости предсердий свободны от дополнительных образований. По ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 68 в мин. Пациентка принимала варфарин в дозе 2,5 т и при поступлении имела целевые значения МНО 2,4.

Пациентка соответствовала критериям включения и исключения была включена в данное исследование. Методом рандомизации была определена группа медикаментозного лечения. Для профилактики пароксизмов ФП был назначен пропанорм в терапевтической дозе 450 мг в сутки ( 150 мг 3 раза в день) дополнительно к метапрололу 100 мг в сутки. Пациентка была выписана.

На визите 6 месяцев у пациентки по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ зарегистрированы частые пароксизмы ФП с высокой ЧСС, которые купировались дополнительным приемом пропанорма в дозе 300 мг. Пример ЭКГ представлен на рисунке 12.

В связи с частыми пароксизмами ФП с высокой ЧСС пропанорм был заменен на кордарон в насыщающей дозе 600 мг в сутки в течение недели с последующим снижением дозы через 2 недели до поддерживающей- 200 мг в сутки.

Данный пример показывает эффективность антиаритмических препаратов III класса при неэффективности других медикаментов.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что повторная РЧИ ЛВ эффективно снижает прогрессирование ФП, что объективно было доказано данными непрерывного мониторингирования ЭКГ. Было выявлено, что в группе медикаментозной терапии больше чем у половины пациентов фиксировались симптомные пароксизмы ФП, что потребовало перевода пациентов в группу повторной РЧИ ЛВ.

## **ГЛАВА 4**

### **Сравнительная характеристика вторичных конечных точек**

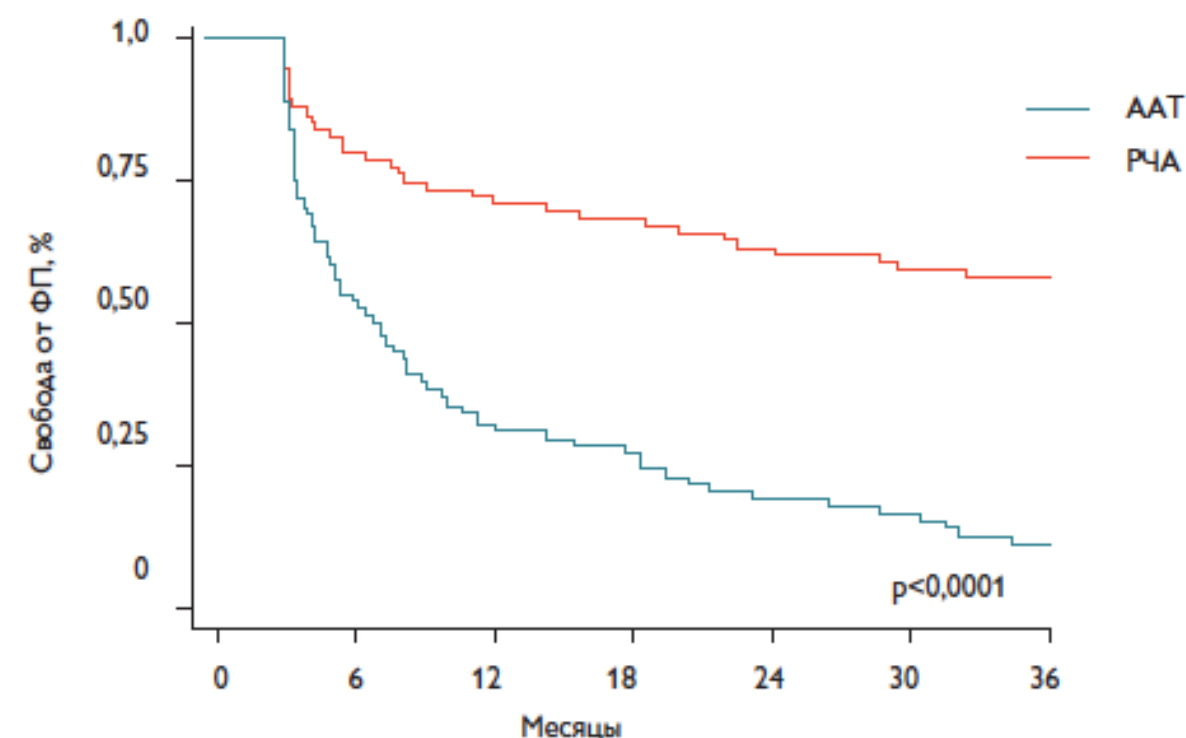
#### **4.1. Эффективность повторной процедуры в сравнении с медикаментозной терапией.**

К концу периода наблюдения у 45 (58%) из 77 пациентов из II группы по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ не было зарегистрировано пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий без приема антиаритмических препаратов. В I группе только у 9 (12%) из 77 пациентов не было зарегистрировано пароксизмов ФП ( $p < 0,01$ ). Полученные данные представлены в виде графика Каплан Майера на рисунке 13.

Полученные результаты оценивались без учета пациентов, которые были переведены в группу повторной процедуры из группы медикаментозной терапии в связи с неэффективностью двух и более антиаритмических препаратов.



**Рисунок 13.** Отдаленные результаты эффективности радиочастотной абляции (график Каплан-Майера за 36 месяцев наблюдения). Группа 1 (красная кривая)- пациенты после повторной процедуры группа 2(синяя кривая)- пациенты на медикаментозной терапии



Пациенты с риском

ААТ	77	43	25	21	15	13	9
РЧА	77	62	58	53	49	46	45

При анализе рецидивов ФП с учетом всех выполненных в ходе наблюдения повторных процедур радиочастотной изоляции ЛВ в обеих группах были получены следующие данные. В группе контроля 43 (56%) пациентам была выполнена повторная процедура изоляции ЛВ в связи с неэффективностью или побочными действиями медикаментозной терапии. В связи с чем количество больных, свободных от ФП в I группе составило 35 (45%) из 77, а во II группе 50 (65%) из 77 пациентов, что было значимо выше ( $P=0,02$ , log-rank test). Время до повторной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ в группе медикаментозной лечения в среднем составило  $15.8 \pm 10.1$  месяцев (в пределах от 6 до 28 месяцев).

В группе повторной процедуры 21 пациенту с рецидивами ФП для контроля синусового ритма потребовалось назначение антиаритмических препаратов: кордарона 16 пациентам в средней дозе  $244 \pm 134$  мг и соталола 5 пациентам в средней дозе  $176 \pm 78$  мг в сутки. Побочных действий на прием препаратов не отмечалось.

#### **4.2. Осложнения**

За весь период наблюдения серьезных осложнений в обеих группах зафиксировано не было. Во II группе при выполнении повторной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ отмечался гемоперикард в 2 случаях сразу после операции. В обоих случаях была выполнена пункция перикарда по Марфану и после удаления геморрагического содержимого гемодинамика пациентов стабилизировалась. В первом случае катетер в полости перикарда был оставлен на 2 суток и после контрольных обследований при отсутствии отделяемого был успешно удален. Во втором случае катетер в полости перикарда был оставлен на 1 сутки и в связи с отсутствием продолжающегося кровотечения был успешно удален. В обоих случаях пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. В отдаленном послеоперационном периоде серьезных осложнений связанных с процедурой не наблюдалось.

В группе медикаментозной терапии у 1 пациента после выполнения повторной процедуры радиочастотной аблации были обнаружены признаки гемоперикарда, в связи с чем была выполнена пункция перикарда по Марфану. На 1 сутки после операции катетер был успешно удален из полости перикарда в связи с отсутствием признаков продолжающегося кровотечения.

У 4 (5%) пациентов после процедуры радиочастотной изоляции ЛВ были зафиксированы пароксизмы иницизионного трепетания предсердий, которые были подтверждены инвазивным электрофизиологическим исследованием и

потребовали дополнительной процедуры радиочастотной абляции. У 3 пациентов после создания межколлекторной линии по крыше левого предсердий был получен эффект операции - восстановление синусового ритма. У одного пациента синусовый ритм был восстановлен путем радиочастотной абляции митрального перешейка.

В группе медикаментозной терапии были зарегистрированы побочные действия антиаритмических препаратов, что рассценивалось как осложнение медикаментозной терапии. Так, у 7 (9%) пациентов пришлось прекратить прием кордарона в связи с развитием кордарониндуцированного гипотиреоза, в 2 (2%) случаях прием кордарона был остановлен в связи с развитием тиреотоксикоза, а у 3 (3%) пациентов развилась выраженная брадикардия. У 5 (6%) пациентов на прием соталола регистрировалась выраженная брадикардия менее 40 в мин, что потребовало прекращения приема препарата, у 1 (1%) пациента препарат был отменен в связи с выраженным головокружением, которое было связано с гипотонией. При приеме пропанорма 3 (3%) пациентов отмечали головокружение и слабость, у 2 (2%) пациентов зарегистрированы эпизоды гемодинамически значимые эпизоды брадикардии, в связи с чем препарат был отменен. В целом, у 23 пациентов из группы медикаментозной терапии отмечались побочные действия препарата, что составило 29% от всех пациентов. В связи с побочными действиями антиаритмических препаратов данные пациенты были переведены в группу повторной изоляции ЛВ. Структура побочных действий представлена в таблице 6.

**Таблица 6. Побочные действия препаратов.**

<b>Побочное действие</b>	<b>кордарон</b>	<b>соталол</b>	<b>пропанорм</b>
Головокружение и слабость	0	1(1%)	3(3%)
Брадикардия	3(3%)	5(6%)	2(2%)
Нарушение функции щитовидной железы	9(11%)	0	0

Таким образом, в обеих группах серьезных осложнений, которые могли бы привести к гибели пациента или его инвалидизации не зарегистрировано. В группе медикаментозной терапии в основном осложнения были связаны с побочными действиями препаратов (23 эпизода), и был зафиксирован один эпизод гемоперикарда после перевода пациента в группу повторных вмешательств. В общей сложности количество пациентов с осложнениями составило 31% от общего числа пациентов, включенных в эту группу. В группе повторной радиочастотной изоляции общее количество осложнений составило 7% (6 человек), что было достоверно меньше  $p=0,03$ . Структура всех осложнений с учетом перевода пациентов в другую группу представлена в таблице 7

**Таблица 7.** Структура осложнений в обеих группах.

<b>Осложнение</b>	<b>I группа (количество пациентов), %</b>	<b>II группа (количество пациентов), %</b>	<b>P</b>
Гемоперикард	1	2	P=0,72
Иницизионное трепетание предсердий	0	4	--
Побочные действия антиаритмических препаратов	23	0	--
Общее количество осложнений	24(31%)	6(7%)	P<0,001

### **4.3. Предикторы прогрессирования ФП**

Учитывая данные литературы [21,32,33,54] мы не стали анализировать влияние всех факторов, а решили оценить признаки, которые так или иначе влияют на риски сердечно-сосудистых осложнений. Так же не были оценены показатели ЭХО КГ в связи с тем, что критерием включения было отсутствие структурной патологии сердца и диаметр предсердий менее 6 см. Для оценки предикторов прогрессирования ФП были взяты следующие признаки: продолжительность ФП в годах, возраст пациентов, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемия, поражение коронарного русла и курения в анамнезе. Возраст пациентов был разбит на три категории: младше 55 лет, от 55 до 60 лет и старше 60 лет. Продолжительность ФП была разбита на категории: менее года, от года до 2,5 лет, от 2,5 до 5 лет и более 5

лет. Все остальные предикторы расценивались как наличие или отсутствие данного признака у пациента.

При помощи мультивариабельного регрессионного логистического анализа было выявлено, что возраст старше 60 лет (отношение шансов [ОШ] =2,1); 95% доверительный интервал [ДИ]; 1,1-4,1; P=0,04), анамнез ФП более 5 лет (ОШ=3,3; ДИ 95%, 1,7-6,3; P<0,01), наличие артериальной гипертензии (ОШ=3,1; ДИ 95%, 1,5-6,3; P<0,01) и наличие сахарного диабета (ОШ=4,6; ДИ 95%, 1,3-16,9; P=0,02) явились независимыми предикторами прогрессирования ФП. Данные представлены в таблице 8.

**Таблица 8.** Независимые предикторы прогрессирования ФП.

Признак	ОШ	ДИ 95%	p
Анамнез ФП более 5 лет	3,3	1,7-6,3	p<0,01
Возраст старше 60 лет	2,1	1,1-4,1	p=0,04
Артериальная гипертензия	3,1	1,5-6,3	p<0,01
СД	4,6	1,3-16,9	p=0,02
гиперлипидемия	5	4.5-5,5	P=0,12
Наличие коронарной патологии	1.2	1.1-1,4	P=0,18
Курение	10.8	9.2-12.4	P=0,65

Гиперлипидемия, наличие коронарной патологии и курение не оказали независимого влияния на прогрессирование ФП в данной выборке так как отношение шансов и доверительные интервалы не показали своей

достоверности при статистическом анализе. Возможно это связано с малой выборкой пациентов с данным признаком.

Отдельно было оценено влияние шкалы HATCH score на прогрессирование ФП. HATCH score среди всех пациентов, включенных в исследование, в среднем составил  $0,5 \pm 0,8$  баллов. Среди пациентов с прогрессированием ФП до персистирующей формы средний HATCH score был выше и составил  $1,3 \pm 0,7$  баллов в сравнении с пациентами без прогрессирования ФП, где средний HATCH score был  $0,3 \pm 0,7$  баллов ( $p < 0,01$ ). Данный показатель был больше или равен 2 баллам у 9 из 133 пациентов (7%) без прогрессирования ФП до персистирующей и у 3 из 21 пациента (14%) с прогрессированием ФП. Однако данное отличие было не достоверным ( $p = 0,23$ ). При мультивариабельном анализе было выявлено, что показатель HATCH score в нашем исследовании не является независимым предиктором прогрессирования ФП (ОШ=2,3; ДИ 95%-0.7-9,3;  $p = 0,24$ ).

Таким образом, можно подвести итог, что показатель HATCH score не является независимым предиктором прогрессирования ФП в нашем исследовании, однако у пациентов с персистирующей ФП данный показатель в среднем был достоверно выше.

Клинический пример: Пациентка М. 62 лет.

Клинический диагноз: Артериальная гипертензия 3 ст Риск 4. Пароксизмальная форма ФП тахисистолический вариант. Радиочастотная изоляция ЛВ 2010 год. ХСН I NYHA III.

Сопутствующий диагноз: СД 2 типа средней степени тяжести.

Считает себя больной с 2005 года, когда стала отмечать приступы ФП. По этому поводу наблюдалась у кардиолога по месту жительства, принимала соталекс 160 мг в сутки. С 2009 года отмечает ухудшение в виде учащения приступов аритмии и увеличения их продолжительности. Неоднократно

госпитализировалась по этому поводу в стационар, где приступы купировались кордароном.

В июне 2010 года в ННИИПК по поводу пароксизмальной формы ФП была выполнена радиочастотная абляция ЛВ. После операции у пациентки сохранялись приступы аритмии до нескольких раз в неделю, по продолжительности до 8 часов в сутки. Приступы плохо купировались пропанормом, который был назначен на три месяца после операции.

В феврале 2011 года больная обратилась повторно в клинику ННИИПК, где по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ были подтверждены частые пароксизмы ФП. Данные устройства представлены на рисунке 14. Больная была госпитализирована для дообследования и решения вопроса о выполнении повторной процедуры.

В ходе обследования по ЭКГ регистрировался синусовый ритм. По ЭХО КГ структурной патологии не было выявлено: ФВ-52 %, размеры левого предсердий 5,1-5,3 см., МЖП 1,3 см, что было связано с гипертрофией левого желудочка. По данным ЧП ЭХО КГ полость левого и правого предсердия была без дополнительных образований.

Больной было предложено участие в исследовании. После подписания согласительной формы пациентка была включена в группу хирургического лечения.

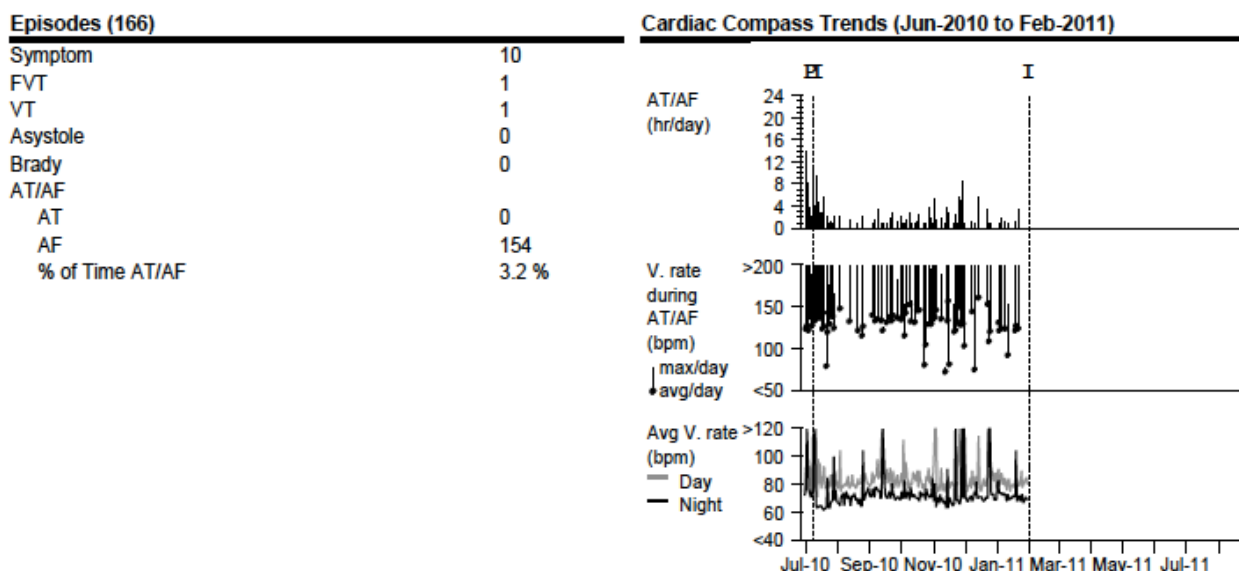
В ННИИПК больной была выполнена повторная радиочастотная абляция ЛВ по стандартной методике.

При последующих наблюдениях чувствовала себя удовлетворительно, приступов аритмии не отмечала.

Через полгода после процедуры в октябре 2011 года появились малосимптомные продолжительные пароксизмы ФП. Больной был назначен беталок ЗОК для контроля синусового ритма.



**Рисунок 14.** Данные устройства непрерывного мониторинга ЭКГ до рандомизации. В левой части рисунка видно, что процент фибрилляции составлял 3,2 от нормального ритма. Всего зарегистрировано 154 эпизода ФП. В правой части рисунка информация представлена в виде графиков за исследуемый период. На верхнем графике представлено количество приступов ФП с июня 2010 по февраль 2011 года с продолжительностью каждого приступа, где максимальный приступ длился около 8-9 часов. На среднем графике представлена средняя ЧСС во время каждого приступа ФП, где в среднем ЧСС во время приступов была более 100 ударов в мин. На нижнем графике вариабельность ритма в дневное-серая кривая и в ночное-черная кривая- время суток. Во время приступов вариабельность нарушалась.



Через 18 месяцев после включения в исследование в июне 2012 года ФП стала носить персистирующий характер и больная достигла конечной точки прогрессирования ФП. Аритмия была малосимптомной, в связи с чем была предпринята стратегия лечения - контроль частоты сердечных сокращений с помощью увеличения дозы беталока ЗОК до 100 мг в сутки. Данные устройства непрерывного мониторинга ЭКГ представлены на рисунке 15

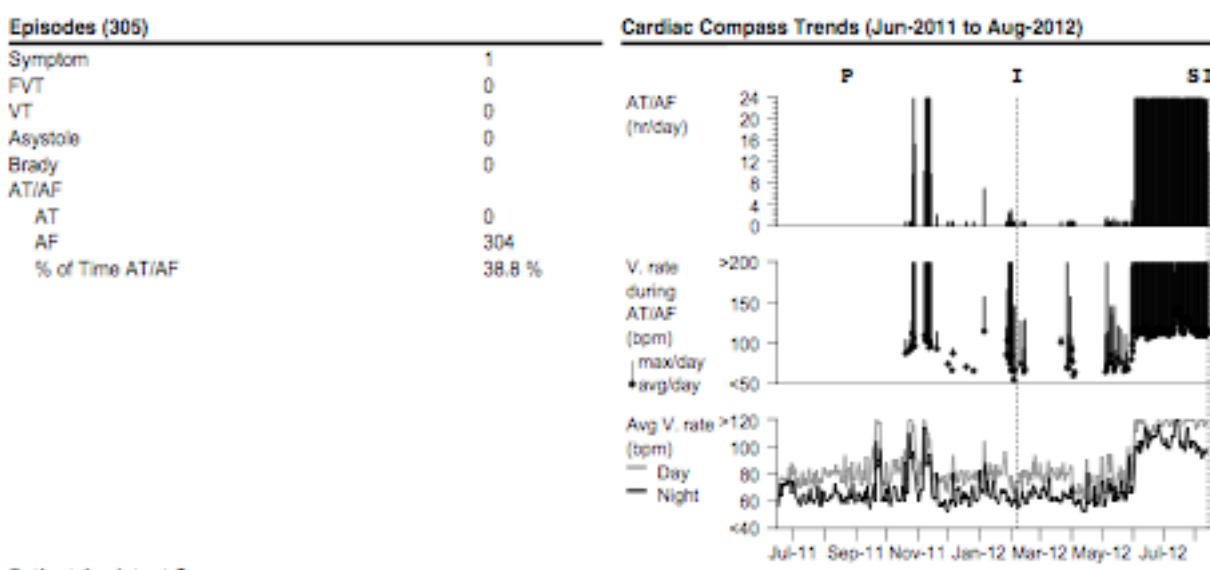
На данном клиническом примере хорошо показано влияние вышеописанных независимых предикторов на прогрессирование ФП,

несмотря на то, что больной была выполнена повторная процедура радиочастотной аблации.

**Рисунок 15.** Данные устройства непрерывного мониторинрования ЭКГ на момент 18 месяцев.

В левой части рисунка отображены процент ФП относительно синусовго ритма за исследуемый период (38,8%) и количество пароксизмов ФП (304).

В правой части рисунка информация представлена в виде графического изображения. На верхнем графике представлены пароксизмы ФП, наличие черной сплошной линии говорит о персистирующей форме ФП с июня 2012 года. На среднем графике представлены данные о средней ЧСС во время ФП, где персистирующая ФП с ЧСС более 100 в мин. На нижнем графике представлена информация о вариабельности ритма в дневное и ночное время суток, где отмечается изменение вариабельности во время приступов ФП.



## Резюме

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что возраст пациентов старше 60 лет, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии, а так же длительный анамнез ФП более 5 лет являются независимыми предикторами прогрессирования ФП до персистирующей формы.

Метод повторной радиочастотной изоляции ЛВ является эффективным в предотвращении рецидивов ФП в сравнении с антиаритмической терапией. При неэффективности медикаментозной терапии для профилактики прогрессирования аритмии возможно применение метода изоляции ЛВ повторно.

Метод радиочастотной изоляции ЛВ является безопасным в связи с небольшим количеством осложнений и отсутствием серьезных осложнений, которые могли бы привести к гибели пациента.

## Обсуждение полученных результатов

В настоящем исследовании была проведена сравнительная оценка антиаритмической терапии и повторной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ в профилактике прогрессирования ФП, и по результатам было выявлено, что повторная процедура оказалась более эффективна, чем антиаритмическая терапия. В данном рандомизированном исследовании было выявлено, что процент ФП к концу периода наблюдения по данным длительного мониторингирования ЭКГ значительно увеличился у пациентов, рандомизированных в группу антиаритмической терапии (79% пациентов) в сравнении с пациентами, которым была выполнена повторная процедура радиочастотной изоляции легочных вен (25% пациентов). При этом, процент ФП значительно увеличивался к концу периода наблюдения в группе медикаментозной терапии в сравнении с группой пациентов, которым выполнялась повторная процедура ( $18,8 \pm 11,4\%$  против  $5,6 \pm 9,5\%$ , соответственно). В группе медикаментозной терапии также было больше пациентов, у которых развилась персистирующая ФП в сравнении с группой повторной процедуры (23% против 4% соответственно).

Современная классификация ФП основана на продолжительности пароксизма аритмии. Выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно-персистирующая и постоянная. Как правило, при естественном течении болезни рано или поздно пароксизмальная форма может перейти в персистирующую, а персистирующая в длительно-персистирующую и постоянную формы. По данным различных авторов прогрессирование ФП от впервые зафиксированного пароксизма до персистирующей или постоянной формы составляет более чем 15% в первый год наблюдения [33]. Меньший процент прогрессирования встречается у пациентов без сопутствующих заболеваний, когда фибрилляция предсердий носит идиопатический характер, примерно 1-2% в год [51]. Наличие артериальной гипертензии, застойной сердечной

недостаточности, аортального стеноза или митральной регургитации, более старший возраст пациентов, а также хроническая обструктивная болезнь легких являются независимыми факторами, которые влияют на прогрессирование ФП до персистирующей и постоянной формы. Применение антиаритмической терапии и терапии сопутствующих заболеваний, а также влияние радиочастотной абляции адекватно не оценивались в влиянии на прогрессирование ФП. Однако есть предположения, что данные методы в какой-то степени предотвращают прогрессирование ФП.

В консенсусе по применению радиочастотной абляции под эгидой HRS/EHRA/ECA Hugh Calkins и другие эксперты в области лечения ФП попытались разобраться, что же является основным признаком эффективности процедуры радиочастотной изоляции легочных вен. В основном, оценка эффективности зависит от таких факторов, как длительность и частота мониторирования ЭКГ, симптомности приступов аритмии, применения антиаритмической терапии. При оценке тех или иных исследований мы сталкиваемся с разными процентами эффективности процедуры радиочастотной абляции. В данном документе авторы попытались стандартизировать подход к определению эффективности процедуры радиочастотной абляции, и определение эффективности процедуры звучит таким образом: «Процедура радиочастотной абляции может считаться эффективной при снижении числа эпизодов более чем на 70%, основываясь на данные устройств детекции нарушений ритма сердца» [50].

В нашем исследовании мы попытались разделить прием антиаритмической терапии и выполнение процедуры абляции, а также взглянули на эффективность процедуры в аспекте предотвращения прогрессирования ФП, что является тоже немаловажной конечной точкой при лечении данного вида нарушения ритма. В качестве конечной точки мы использовали процент ФП по данным устройства длительного мониторирования ЭКГ. В аспекте вышеуказанного определения

эффективности мы расценили процент ФП 30% и более как прогрессирование аритмии.

Leong-Sit и коллеги в исследовании 5A STUDY показали, что назначение антиаритмических препаратов в раннем периоде после радиочастотной изоляции легочных вен на период 6 недель не влияет на отдаленные рецидивы ФП спустя 6 месяцев после процедуры [50]. Однако назначение антиаритмических препаратов у симптомных пациентов снижало количество госпитализации и необходимость кардиоверсий.

Канадские ученые в когортном обсервационном исследовании, где было включено 169 пациентов, показали, что в 1 год после диагностики пароксизмальной ФП в 8,6% случаев аритмия трансформировалась в постоянную форму, а к 8 году наблюдения уже 24,7% пациентов имели постоянную форму ФП [54]. В данном когортном исследовании, где для лечения ФП использовались только антиаритмические препараты, было обнаружено, что большие размеры левого предсердия, старший возраст пациентов и клапанные проблемы (аортальный стеноз и митральная регургитация) являлись независимыми предикторами прогрессирования ФП до постоянной формы.

В другом когортном многоцентровом регистре RECORD AF, в который было включено 5604 пациента из различных стран Европы и Америки, было выявлено, что стратегия медикаментозного контроля ритма предотвращает прогрессирование ФП до постоянной формы в период наблюдения 1 год [25].

Впервые о влиянии радиочастотной абляции на снижение прогрессирования ФП заявил итальянский электрофизиолог Rappone. В своем исследовании, в котором было включено 106 пациентов с впервые выявленной ФП, 56 пациентам была назначена антиаритмическая терапия первой линии. В 11 случаях была выполнена радиочастотная изоляция легочных вен. В данной группе рецидивов фибрилляции предсердий спустя 5 лет обнаружено не было. Однако в группе антиаритмической терапии у 16 пациентов ФП стала носить постоянный характер, а у 8 пациентов ФП

прогрессировала до персистирующей к периоду наблюдения 5 лет. В данном исследовании впервые было высказано предположение, что радиочастотная абляция способна остановить прогрессирование ФП. Однако нарушения ритма оценивались с помощью краткосрочной записи ЭКГ, и набор пациентов был крайне низким. В данном исследовании также было обнаружено, что предикторами прогрессирования ФП являются такие независимые факторы, как наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия), большие размеры предсердий и возраст пациентов [72].

Другая группа авторов под руководством Jongnarangsin доложили результаты одноцентрового ретроспективного исследования, в котором сравнивали влияние радиочастотной изоляции ЛВ и медикаментозной терапии у пациентов с пароксизмальной ФП на прогрессирование аритмии до персистирующей формы. В анализ было включено 504 пациента в среднем возрасте  $58 \pm 10$  лет, которым ранее не выполнялось радиочастотной изоляции легочных вен, предшествующая эффективность антиаритмической терапии не оценивалась. Средний период наблюдения пациентов составил  $25 \pm 12$  месяцев. Среди 504 пациентов, включенных в это исследование, 279 (55%) имели синусовый ритм в конце периода наблюдения и лишь 44 (9%) пациента в медикаментозной группе имели синусовый ритм. Частота прогрессирования ФП до персистирующей формы составила 0,6% в год в группе радиочастотной абляции, что было гораздо меньше, чем в группе медикаментозной терапии 9% в год. Многофакторный анализ в данном исследовании показал, что возраст старше 75 лет, наличие сахарного диабета и анамнез ФП более 10 лет явились независимыми факторами прогрессирования ФП [52]. Данное исследование имеет свои ограничения, так как является ретроспективным и нерандомизированным, и контрольная группа была взята из другого обсервационного исследования Euro Heart Survey [32]. В данном исследовании ряду пациентов также было выполнено 2 и более процедуры радиочастотной изоляции ЛВ. Данные наблюдения

наталкивают на мысль, что более агрессивное лечение ФП (2 и более процедуры абляции) в большей степени предотвращают прогрессирование ФП, что было показано и в нашем исследовании.

Ouyang и соавторами также было описано снижение прогрессирования ФП до постоянной формы у пациентов с пароксизмальной формой и неэффективной медикаментозной терапией. В данное исследование было включено 161 пациент в среднем возрасте  $59.8 \pm 9.7$  лет с использованием орашаемого катетера для изоляции легочных вен. Средний период наблюдения составил 4.8 лет. Синусовый ритм сохранялся у 75 пациентов (46,6%) после одной процедуры. После 2 и более процедур эффективность составила 79% (128 из 161 пациента). Прогрессирование ФП до постоянной формы было выявлено лишь у 2.4% пациентов к периоду 5 летнего наблюдения [78]. Данное исследование показало, что после 2 и более процедур радиочастотной изоляции ЛВ отмечается небольшой процент пациентов с прогрессированием ФП, что говорит о возможности предотвращения ФП путем радиочастотной изоляции легочных вен.

De Vos и соавторы в большом обсервационном исследовании, куда были включены 2137 пациентов с впервые возникшей ФП, показали, что при применении антиаритмической терапии IC и III классов прогрессирование ФП до персистирующей формы в течение года составляет до 15% (318 пациентов). Однако у пациентов, которым применялась агрессивная стратегия контроля ритма прогрессирование ФП отмечалось меньше, чем в группе, где использовались препараты для контроля ЧСС (бета-блокаторы) [34]. Учитывая достаточно большой процент прогрессирования ФП, возникает вопрос о поиске альтернативного способа предотвращения прогрессирования ФП, что мы и сделали в нашем исследовании.

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по диагностике рецидивов ФП после радиочастотной изоляции ЛВ. Появляется все больше исследований с использованием устройств непрерывного мониторингирования ЭКГ, которые позволяют более объективно оценить



количество и продолжительность пароксизмов ФП, а также их влияние на прогноз заболевания. Ряд исследований с использованием телеметрической записи ЭКГ, а также имплантированных электрокардиостимуляторов показали, что у пациентов после РЧА превалируют именно асимптомные эпизоды фибрилляции предсердий [12, 28].

Для исключения субъективности оценки нарушений ритма и чтобы не пропустить асимптомные случаи аритмии мы использовали устройства непрерывного мониторинга ЭКГ. Впервые была показана объективно эффективность повторной радиочастотной абляции в сравнении с медикаментозной терапией. В конечном итоге к периоду наблюдения 3 года мы обнаружили, что процент пациентов без рецидивов ФП был значительно выше в группе повторной процедуры (58%) в сравнении с 12% в группе медикаментозной терапии.

Mandeep Bhargava и коллеги в своем исследовании на 1400 пациентах показали, что при использовании повторной радиочастотной абляции отмечается увеличение эффективности метода лечения до 90%, однако в данном исследовании для диагностики рецидивов ФП использовались ЭКГ и ХМ ЭКГ, а также данное исследование не было рандомизированным [58].

Данные метаанализа, в который было включено 19 исследований с общим числом пациентов 6167 и средним периодом наблюдения более 3 лет, показали, что эффективность после первой процедуры радиочастотной абляции составляет около 50%, а после двух процедур и более около 80% пациентов остаются свободными от ФП. Однако большинство исследований также не носило рандомизированный характер, а являлись наблюдательными. По мнению различных авторов основным механизмом рецидива ФП после первой процедуры было отсутствие полной изоляции легочных вен, поэтому при поздних рецидивах ФП (пароксизмы ФП спустя год после абляции) рекомендуется решение вопроса о повторной процедуре [41]. В нашем исследовании мы не ставили задачу оценки механизма рецидивов ФП, однако

вторичной целью нашего исследования была оценка предикторов прогрессирования аритмии.

Вопросом оценки предикторов прогрессирования ФП занимались различные авторы, так как очень часто это приводит к ухудшению течения основного заболевания таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и др. Так мета-анализ исследований Danish Study, Abe (Osaka), CARAF, European Heart Survey, RECORD-AF [15, 34, 55, 56, 73] показал, что прогрессирование в целом зависит от возраста пациентов и периодов наблюдения, но по подсчетам превышает 77% пациентов с персистирующей ФП к 14 годам наблюдения. Приблизительно у 5% пациентов ежегодно пароксизмальная форма фибрилляции предсердий трансформируется в персистирующую и длительно-персистирующую, исключая молодых пациентов без выраженной сопутствующей патологии. В нашем исследовании в группе медикаментозного лечения процент пациентов с персистирующей ФП к концу наблюдения 3 года составил 23% против 4% в группе повторной процедура радиочастотной изоляции. Полученные данные не отличались от предыдущих исследований, однако в группе повторной процедуры мы отмечаем достоверно низкое прогрессирование ФП. Также важно отметить, что наше исследование носило рандомизированный характер, тогда как вышеперечисленные исследования в большинстве были наблюдательными и ретроспективными.

На сегодняшний день одним из значимых исследований в области оценки предикторов прогрессирования ФП считает шкала HATCH score. В данном исследовании было обнаружено, что ХСН, возраст, наличие перенесенных ОНМК, ХОБЛ и артериальной гипертензии являются независимыми предикторами прогрессирования ФП. Около 50% пациентов с наличием 6-7 баллов по HATCH имели персистирующую ФП к первому году наблюдения. При наличии HATCH 0 баллов прогрессирование ФП до персистирующей составляло только 6%. В нашем исследовании мы обнаружили, что при наличии HATCH более 2 баллов, риск

прогрессирования ФП и увеличения процента фибрилляции увеличивался независимо от метода лечения. Таким образом, можно сделать вывод, что большую роль в прогрессировании ФП играет наличие сопутствующей патологии независимо от применяемого метода лечения.

Также в нашем исследовании было объективно подтверждено, что возраст старше 60 лет, продолжительность анамнеза фибрилляции предсердий, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета явились независимыми предикторами прогрессирования процента фибрилляции предсердий по данным устройства длительного мониторинга ЭКГ.

В нашем исследовании впервые прогрессирование ФП оценивалось объективно при помощи имплантированного устройства длительного мониторинга ЭКГ. Мы попытались дать объективную оценку прогрессирования ФП, выразив его в процентном отношении времени нарушений ритма к нормальному синусовому ритму, который анализировался при каждом визите пациента. Ранее в проспективном анализе данных устройства длительного мониторинга ЭКГ мы показали влияние процента фибрилляции в период 3 месяцев после процедуры на отдаленные результаты. В данном исследовании были ретроспективно проанализированы данные 613 пациентов после радиочастотной катетерной абляции и было выявлено, что AF burden более 4,5% в период 3 месяцев после процедуры радиочастотной изоляции легочных вен является значимым предиктором неэффективности в отдаленном периоде. В нашем исследовании перед рандомизацией пациенты имели практически одинаковый процент фибрилляции предсердий  $15,6 \pm 5,2\%$  в группе медикаментозной терапии и  $14,2 \pm 4,9\%$  в группе повторной процедуры соответственно. К концу наблюдения мы обнаружили значительные различия в обеих группах:  $18,8 \pm 11,4\%$  в группе медикаментозной терапии против  $5,6 \pm 9,5\%$  в группе повторной процедуры абляции.

Возможно, шкала HATCH может быть активно применена при выборе тактики медикаментозной терапии для предотвращения прогрессирования

ФП. Однако мы обнаружили, что НАТСН не был независимым предиктором прогрессирования ФП до персистирующей формы. Важно отметить, что использование повторных аблаций как терапевтическая стратегия была также мощным отрицательным предиктором прогрессирования ФП, подтверждающего его превосходство по сравнению с альтернативным медикаментозным методом. С другой стороны пациентов с НАТСН выше 2 баллов было не так много, что является ограничением данной оценки.

Применение антиаритмических препаратов часто сопровождается риском возникновения побочных действий. Побочные эффекты со стороны щитовидной железы на фоне приема кордарона достаточно распространены. Препарат снижает периферическую конверсию периферических гормонов щитовидной железы Т4 и Т3, что в итоге в 10% случаев приводит к дисфункции щитовидной железы. Чаще в клинической практике встречается гипотиреоз, реже тиреотоксикоз. В нашем исследовании в 9% случаев препарат пришлось отменить в связи с гипотиреозом и в 2% с тиреотоксикозом, что сопоставимо с данными литературы [6, 9, 29].

Относительно часто встречаются неблагоприятные влияния амиодарона на кожу. Данная реакция выражается в виде фоточувствительности кожи у 20% пациентов, в нашем случае мы с этими явлениями не встречались.

Большинство антиаритмических препаратов обладают свойством замедлять сердечные сокращения за счет подавления синоатриального узла. Синусовая брадикардия может наблюдаться при применении в-блокаторов, соталекса, пропанорма и коррдарона. При выявлении симптомной брадикардии рекомендовано прекращение данных препаратов, после чего происходит восстановление функции синусового узла. В нашем исследовании в связи с симптомной брадикардией пришлось отменить соталекс в 6% случаев его приема, у 2% пациентов, принимающих пропанорм и у 2% пациентов, принимающих кордарон. По данным литературы у 25% пациентов, принимающих препараты 1 класса

(пропанорм), отмечается гипотония с развитием слабости и головокружения. В нашем исследовании данное побочное действие встречалось гораздо реже, в 3% случаев.

Радиочастотная изоляция ЛВ последнее время занимает все большее распространение для лечения ФП. Однако процедура является инвазивной и несет определенные риски. В двух всемирных проспективных эпидемиологических исследованиях по радиочастотной изоляции ЛВ при ФП распространенность осложнений составила около 4,5 %. При детальной оценке осложнений тампонада сердца составила 1,3% [27]. В нашем исследовании тампонада встречалась в 3, что составило 2,5% от всех выполненных процедур, и не привела к клинически значимым изменениям пациентов. По данным того же наблюдения Carrato и коллеги показали, что атипичное трепетание предсердий встречается примерно в 8,6% случаев при выполнении 16 тыс процедур. В нашем исследовании процент атипичного трепетания составил 5% и встречался у 4 пациентов. В целом количество побочных эффектов от применения антиаритмических препаратов было гораздо больше, чем осложнений связанных с применением радиочастотной изоляции легочных вен, что также говорит о том, что применение повторной процедуры несет меньше рисков, чем применение стандартной антиаритмической терапии.

На сегодняшний день идеального выбора антиаритмической терапии не существует. В каждом конкретном случае выбор АПП не стандартизирован и подбирается эмпирическим путем. В современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий врач может выбрать стратегию радиочастотной абляции ФП, только при неэффективности ранее проводимой антиаритмической терапии [22]. С другой стороны, при неэффективности радиочастотной изоляции легочных вен, нужно принимать решение о назначении антиаритмической терапии, и это реальная практика врача, который занимается лечением пациента с ФП. Возможно цель лечения ФП - не устранить пароксизмы в целом, а остановить прогрессирование

болезни? В нашем исследовании мы доказали, что применение повторной катетерной аблации эффективно предотвращает прогрессирование ФП и может быть рекомендовано пациентам с учетом различных сопутствующих факторов.

### **Ограничения исследования**

Основным ограничением данного исследования является применение антиаритмической терапии, которая ранее (перед первой процедурой) уже была неэффективна. В 88% случаев после рандомизации назначались препараты, которые принимались пациентом ранее. Это было связано с небольшим арсеналом антиаритмических препаратов. В ряде случаев мы столкнулись с тем, что данные препараты были более эффективны, чем до радиочастотной изоляции ЛВ. В нашем исследовании мы не делали поправку на применение лекарственной терапии сопутствующих патологий (АГ, сахарного диабета), что возможно тоже оказывает влияние на эффективность того или иного метода лечения. В группе повторной процедуры 21 пациенту с рецидивами ФП для контроля синусового ритма назначались антиаритмические препараты: кордарон и соталол. Так же не оценивался показатель преверженности к приему того или иного препарата, что создает определенные трудности в правильности оценки качества полученных данных

В целом, для подтверждения эффективности процедуры радиочастотной аблации в предотвращении прогрессирования ФП требуется большое рандомизированное исследование со сроком наблюдения более 5 лет. В настоящий момент проводится большое рандомизированное исследование SABANA (сравнение медикаментозного и интервенционного методов исследования), которое, возможно, даст окончательный ответ на вопрос, какая стратегия лучше применима для лечения ФП.

## **ВЫВОДЫ**

1. Повторная катетерная абляция уменьшает прогрессирование фибрилляции предсердий в отличии от медикаментозной терапии у пациентов после неэффективной первичной процедуры.
2. При выполнении повторной катетерной абляции у пациентов после первичной неэффективной процедуры отмечается на 46% больше пациентов свободных от ФП, чем в группе медикаментозной терапии в отдаленном периоде наблюдения (3 года).
3. При выполнении повторной радиочастотной изоляции ЛВ количество пациентов с осложнениями ниже на 16% в сравнении с количеством пациентов с побочными действиями аниаритмических препаратов.
4. Выявлены следующие независимые предикторы прогрессирования ФП после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: возраст пациентов старше 60 лет, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии, а так же длительный анамнез фибрилляции предсердий более 5 лет.

## **Практические рекомендации**

1. Пациентам с пароксизмальной фибрилляцией предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен целесообразно выполнение повторной процедуры изоляции для профилактики прогрессирования ФП.

2. При отборе пациентов на повторную процедуру радиочастотной изоляции ЛВ следует обращать внимание на то, что бы возраст был моложе 60 лет, анамнез ФП менее 5 лет до первичной процедуры, отсутствие сахарного диабета и тяжелой артериальной гипертензии, а так же процент ФП по данным непрерывного мониторингирования ЭКГ.

3. Для объективной оценки прогрессирования ФП и эффективности первичной и повторной процедуры целесообразно использование имплантируемого устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ.

4. Конечной точкой эффективности радиочастотной изоляции легочных вен является не только отсутствие пароксизмов ФП, но и отсутствие прогрессирования ФП до персистирующей формы.

5. Процент фибрилляции предсердий более 30% по данным непрерывного мониторингирования ЭКГ можно рассматривать как прогрессирование аритмии.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Шабанов В.В. и др. / Результаты радиочастотной изоляции устьев легочных вен в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2011. – №4. – С. 36-42.
2. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Туров А.Н. и др. / Сравнительная оценка радиочастотной остиальной, антральной изоляции устьев легочных вен и аблации ганглионарных сплетений у пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2012. – №68. – С. 14-20.
3. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш. / Фибрилляция предсердий: новые подходы к интервенционному лечению // Вестник Российской АМН. – 2009. – №1. – С. 4-9.
4. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш. / Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2006. – №45. – С. 5-16.
5. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств // Москва. – 2011. – 518 с.
6. Елесин, Д. А., Романов, А. Б., Туров, А. Н. и др. / Радиочастотная аблация пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования // Вестник аритмологии. – 2011. – №63. – С. 5-11.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца // Руководство для врачей. Издание 2-е. – СПб., Фолиант, 1999. – 640 с.
8. Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А., и др. / Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – №59. – С. 53-77.

9. Покушалов Е.А., Туров А.Н., Шугаев П.Л. и др. / Новый подход в лечении фибрилляции предсердий: катетерная абляция ганглионарных сплетений в левом предсердии // Вестник аритмологии. – 2006. – №45. – С. 17-27.
10. Ричард М. Фогорос. Антиаритмические средства // Практическое руководство. М., 1999.
11. Ревитшвили А.Ш., Серов Р.А., Имнадзе Г.Г. и др. / Новые представления об анатомическом субстрате, электрофизиологических механизмах фибрилляции предсердий и результаты интервенционного лечения // Вестник Российской АМН. – 2005. – №4. – С. 38-47.
12. Ревитшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Ханкишиева Ф.Р. и др. / Отдаленные результаты интервенционного лечения персистирующей и хронической форм фибрилляции // Вестник Аритмологии. – 2006. – №45. – С. 27-34.
13. Ревитшвили, А.Ш., Дишеков, М.Р., Темботова, Ж.Х. / Отдалённые результаты радиочастотной абляции лёгочных вен и имплантации физиологической системы электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом тахикардии-брадикардии // Вестник аритмологии. – 2009. – №53. – С. 41-46.
14. Сулимов В.А., Голицын С. П., Панченко Е. П. и др. / Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Рекомендации ВНОК и ВНОА. – 2011.
15. Abe Y., Fukunami M., Yamada T. et al. / Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography:a prospective study // Circulation. – 1997. – №96. – P. 2612-2616.
16. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. / Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. // JAMA. – 1994. – Vol. 271, №11. – P. 840–844.

17. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P et al. / Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study // Heart Rhythm. – 2009. – №6. – P. 1403-1412.

18. Biase L et al. / Long-Term Outcome of Catheter Ablation in Atrial Fibrillation Patients with Coexistent Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: Impact of Repeat Procedures versus Lifestyle Changes // Journal of Cardiovascular Electrophysiology - 2014. - №25. - P. 930-938.

19. Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al. / Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2009. – №20. – P. 241-248.

20. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, et al. / Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium // J Cardiovasc Electrophysiol. 2005. – №16. – P. 1172-1179.

21. Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. / HRS/ EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation // Heart Rhythm. Res. – 2007. – Vol.4. – P. 816-861.

22. Calkins H, Kuck KH, 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: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the

Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society // Heart Rhythm. – 2012. – Vol.9. – P. 632-696.

23. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al. / Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2009. – №2. – P. 349-361.

24. Calkins H, Kuck KH, 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 // Heart Rhythm. – 2012

25. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, et al. / Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation // J Cardiovasc Electrophysiol. – Vol. 15, №9. – P. 1050-1055.

26. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G.Y.H. et al. / The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // European Heart Journal. – 2010. – №31. – P. 2369-2429.

27. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, et al. / Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) // J Am Coll Cardiol. – 2011. – №58. – P. 493-501.

28. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. / Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation // Circulation. – 2005. – № 111. – P. 1100-1105.

29. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. / Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2010. – Vol.3, №1. – P. 32-38.
30. Carsten W. I., Grönefel G., Ehrlich J.R et al. / Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device // *JACC.* – 2004. – V.43. – P.47-52.
31. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB et al. / The surgical treatment of atrial fibrillation.II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1991. – Vol.101, №3. – P. 406-426.
32. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ et al. / Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: Clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy // *Am Heart J.* – 2012. – №163. – P. 887-93.
33. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. / Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – №55. – P. 725-731.
34. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ et al. / Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: Clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy // *Am Heart J.* – 2012. – №163. – P. 887-893.
35. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. / Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: A subgroup analysis of TRENDS // *Heart Rhythm.* – 2001. – Vol. 8, №9. – P.1416-1423.
36. Eckstein J, Verheule S, de Groot NM et al. / Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2008. – №97. – P. 435-51.

37. Feinberg WM1, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // Arch Intern Med. – 1995. – Vol.155, №5. – P. 469-73.
38. Flaker GC, Belew K, Beckman K et al. / Asymptomatic atrial fibrillation: Demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // Am Heart J. – 2005. – №149. – P. 657-663.
39. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. / 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. // Circulation. – 2011. – Vol. 123, №10. – P. 269-367.
40. Gage BF, Waterman AD, Shannon W., et al. / Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // JAMA. – 2001. – Vol. 285, №22. – P. 2864-2870.
41. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG et al. / Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // J Am Heart Assoc. – 2013. – №2. – P.45-49.
42. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S et al. / Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14, №7. – P. 685–690.
43. Gerstenfeld EP, Marchlinski FE / Mapping and ablation of left atrial tachycardias occurring after atrial fibrillation ablation // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4. – P. 65-72.
44. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. / Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. – 2001. – №285. – P. 2370-2375.

45. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. / Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N Engl J Med. – 1998. – №339. – P. 659-666.
46. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. / Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci // Circulation. – 2000. – Vol. 101, №12. – P.1409-1417.
47. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H et al. / Perception of Atrial Fibrillation Before and After Radiofrequency Catheter Ablation Relevance of Asymptomatic Arrhythmia Recurrence // Circulation. – 2005. – №112. – P. 307-313.
48. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L et al. / Performance of a new Leadless Implantable Cardiac Monitor in Detecting and Quantifying Atrial Fibrillation - Results of the XPECT Trial // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2010. – Vol. 3, №2. – P.141-147.
49. Hsu LF, Jais P, Hocini M, et al. / Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation // Pacing Clin Electrophysiol. – 2005. – №28. – P.106-109.
50. Israel CW, Groñnefeld G, Ehrlich JR et al. / Long-Term Risk of Recurrent Atrial Fibrillation as Documented by an Implantable Monitoring Device // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, №1.
51. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. / Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study // Circulation. – 2007. – №115 – P. 3050-3056.
52. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Cough A et al. / Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2011. – Vol.23, №1. – P.9-14.
53. Kato T, Yamashita T, Sagara K et al. / Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study // Circ J. – 2004. – №68. – P. 568-72.

54. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. / Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal AF: results from the Canadian Registry of AF // Am Heart J. – 2005. – №149. – P.489-496.

55. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E et al. / Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference // Europace. – 2013. – Vol. 15, №11. – P. 1540-1556.

56. Kobza R, Hindricks G, Tanner H, et al. / Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment // Heart Rhythm. – 2004. – Vol.1, №6. – P.676-683.

57. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A. et al. / Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – №4.

58. McNamara RL, Bass EB, Miller MR et al. / Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment) // Agency for Healthcare Research and Quality. – 2001.

59. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh BJ et al. / Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence // Circulation. – 2006. – №114. – P.119-125.

60. Montenero AS, Quayyum A, Franciosa P, et al. / Implantable loop recorders: a novel method to judge patient perception of atrial fibrillation. Preliminary results from a pilot study // J Interv Card Electrophysiol. – 2004. – Vol.10, №3. – P. 211-220.

61. Neumann T, Erdogan A, Dill T et al. / Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation // Europace. – 2006. – №8. – P. 495-498.

62. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, et al. / Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up



of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // Eur Heart J. – 2008. – №29. – P. 1181-1189.

63. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME / Catheter ablation vs anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review // Arch Intern Med. – 2008. – №168. – P.581-586.

64. O'Neill MD, Jais P, Hocini M et al. / Catheter ablation for atrial fibrillation // Circulation. – 2007. – №116. – P.1515-1523.

65. Oral H, Chugh A, Ozaydin M et al. / Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation // Circulation. – 2006. – №114. – P.759-765.

66. Pachon M JC, Pachon M EI / A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation // Europace. – 2004 – Vol.6, №6. – P.590-601.

67. Pappone C, Oreto G, Lamberti F et al. / Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system // Circulation. – 1999. – Vol.100, №11. – P. 1203-1208.

68. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. / Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation // Circulation. – 2000. – Vol.102, №21. – P. 2619-2628.

69. Pappone C, Oreto G, Rosanio S et al. / Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation // Circulation. – 2001. – Vol. 104, №21. – P.2539-2544.

70. Pappone C, Rosanio S, Augello G et al. / Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized longterm study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – V.42. – P.185-197.

71. Pappone C, Augello G, Sala S et al. / A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study // JACC. – 2006. – №48. P. 2340-2347.

72. Pappone C, Radinovic A, Manguso F et al. / Atrial fibrillation progression and management: a 5-year prospective follow-up study // Heart Rhythm. – 2008. – №5. – P.1501-1507.

73. Petersen P, Godtfredsen J / Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation // Stroke. – 1986. – №17. – P.622-626.

74. Pokushalov E, Romanov A, Turov A et al. / Ganglionated Plexi Ablation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: a prospective rhythm analysis with continuous ECG monitoring // Heart Rhythm. – 2008. – Vol.5, №5, Suppl.1. – P. 357-379.

75. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G et al. / Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous monitoring // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2011. – Vol.22, №4. – P.369-375.

76. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. / Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2011. – Vol. 4, №6. – P.823-831.

77. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G / Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9, №9. P.1375-1379.

78. Ouyang F, Tilz R, Chun J et al. / Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up // Circulation. – 2010. – №122. – P.2368-2377.

79. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ / Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: Identification with intracardiac echocardiography // J Am Coll Cardiol. – 2004. – №43. – P.1861-1867.

80. Roberts-Thomson KC, Sanders P / Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // J Am Heart Assoc. – 2013. – №2. – P. 45-49.

81. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, et al. / Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK // BMC Cardiovasc Disord. – 2005. – №5. – P.20-25.

82. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ / Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study // Heart. – 2001. – №86. – P.516-521.

83. Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T et al. / Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2014. – Vol.7, №2. – P.267-273.

84. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, et al. / Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction // Circulation. – 2005. – Vol.112, №5. – P.627-635.

85. Verma A, Champagne J, Sapp J / Discerning the Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Episodes of Atrial Fibrillation Before and After Catheter Ablation (DISCERN AF) // Arch Intern Med. – 2012. – Vol. 173, №2. – P. 149-156.

86. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. / Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial // JAMA. – 2005. – №293. – P.2634-2640.

87. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J et al. / Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? // J Am Coll Cardiol. – 2011. – №57. – P.160-166.

88. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA / Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation // Am Heart J. – 2011. – №162. – P.193-200.

89. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. / A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. – 2002. – №347. – P.1825-1833.