

На правах рукописи

Лосик Денис Владимирович

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

14.01.05 - кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в отделении нарушений ритма сердца Федерального государственного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, Покушалов Евгений Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, Зенин Сергей Анатольевич
(Руководитель Новосибирского областного центра хирургической и интервенционной аритмологии ГБУЗ НСО НОККД)

кандидат медицинских наук, Яковлева Марина Владимировна
(руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электростимуляция федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им акад Б.В. Петровского»)

Ведущая организация:

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ» (634012, г. Томск,
ул Киевская, 111а)

Защита состоится **18 ноября 2015 года в 10 часов** на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: г. Новосибирск-55, ул. Речкуновская, 15,
e-mail: ds-meshalkin@yandex.ru; <http://www.meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ННИИПК им.акад. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России и на сайте www.meshalkin.ru

Автореферат разослан 20 сентября 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета
д-р мед. наук, профессор

Ленько Е.В.

Список сокращений

АГ	- артериальная гипертензия
ААТ	- антиаритмическая терапия
ААП	- антиаритмические препараты
ВСЭФИ	- внутрисердечное электрофизиологическое исследование
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ЛВ	- легочные вены
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
МК	- митральный клапан
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
ФВ ЛЖ	- 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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 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% [42, 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 оценивались 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 кардиохирургическом отделении нарушений ритма сердца (КХО НРС) ННИИПК, а также в ряде ведущих центрах Европы и США для оценки эффективности процедуры радиочастотной абляции 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 абляции 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, 75].

Цель исследования

Оценить эффективность повторной катетерной абляции 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 эти исследования носили ретроспективный и нерандомизированный характер и включали в себя небольшое количество пациентов [17, 24, 30, 33, 52, 54, 72].

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 абляции является более эффективным методом предотвращения рецидивов предсердных тахикардий по сравнению с антиаритмической терапией и связана с меньшим количеством осложнений.

Впервые при помощи устройства непрерывного мониторинга 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 абляции, 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, – все это

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 исследование пациенты были случайным образом разделены на две равные группы и в дальнейшем наблюдались в течение 3 лет с помощью устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ:

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.

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 χ^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), программатор Medtronic, США.

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 мониторинга 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 абляции. 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 абляции 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

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

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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.

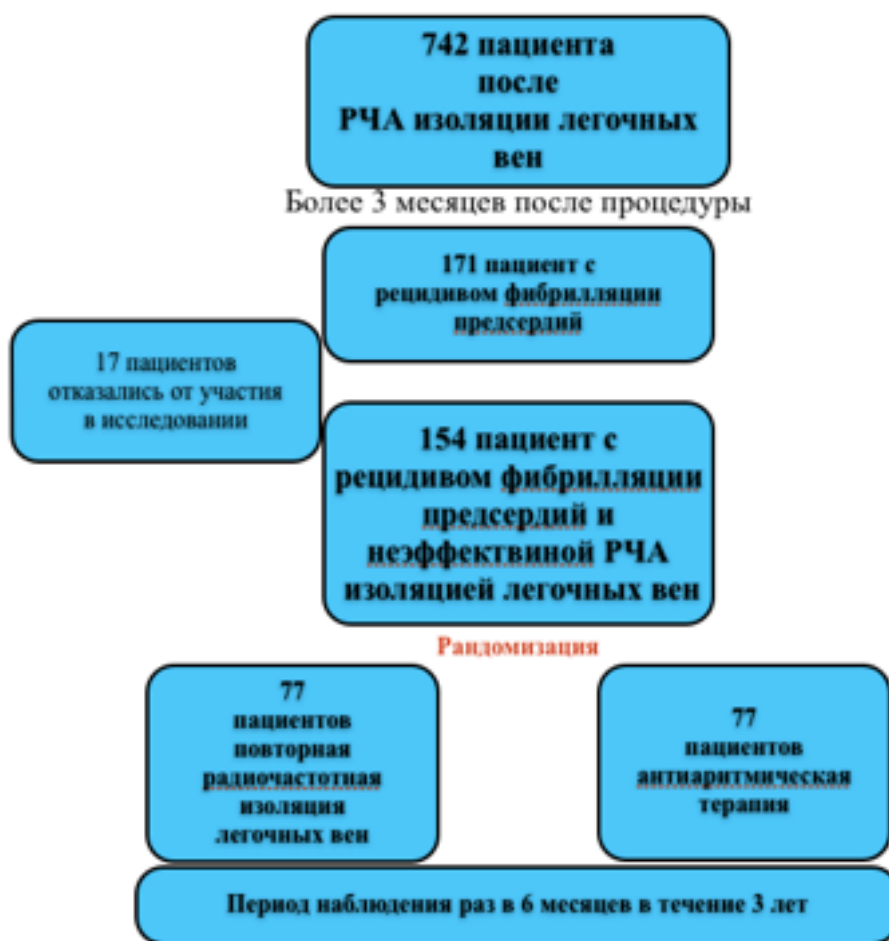
II группа – 77 пациентов, которым была выполнена повторная процедура РЧИ ЛВ (см. схему исследования, рис. 2).

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 ≥ 7 суток или наличие процента ФП более 30 по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ 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.

При оценке характеристики пациентов обеих групп пациенты оказались достаточно однородны и практически не различались по основным характеристикам. Данные представлены в таблице 1.

Рисунок 1. Схема исследования



Критерии включения пациентов:

1. Наличие выполненной радиочастотной изоляции ЛВ.
2. Наличие пароксизмов ФП по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ спустя 3 месяца после процедуры.
3. Возможность назначения антиаритмических препаратов.
4. 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.

Полученные после рандомизации группы оказались однородными при сравнительной характеристике основных показателей, которые представлены в таблице 1.

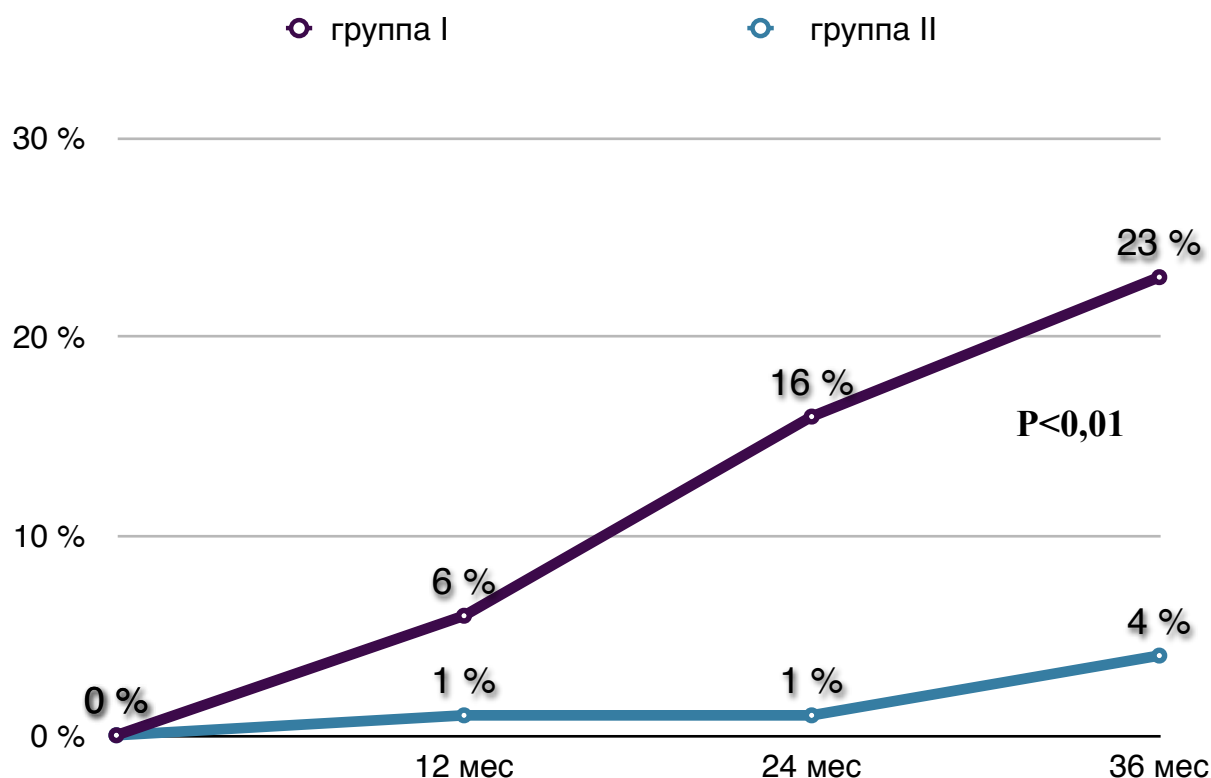
Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов.

	Медикаментозная терапия	Повторная процедура	P
Возраст, лет	56±7	57±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
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 среднее, кг/м*2	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

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 2 показаны сравнительные результаты достижения конечной точки в обеих группах

Из 18 пациентов группы медикаментозного лечения, у которых была достигнута конечная точка, у 7 больных 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 ± 150 мг в сутки. В 6 случаях для восстановления синусового ритма потребовалась электрическая кардиоверсия.

Рисунок 2. Процент пациентов, достигших первичной конечной точки в обеих группах.



Прогрессирование ФП по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ.

К концу периода наблюдения у 61(79%) пациента в группе медикаментозной терапии было зарегистрировано прогрессирование ФП с процентом нарушений ритма более 30, что являлось конечной точкой исследования. В группе повторной процедуры пациентов с таким процентом ФП было 19 (25%), что было значимо меньше ($p < 0,01$). 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 ($p = 0,24$).

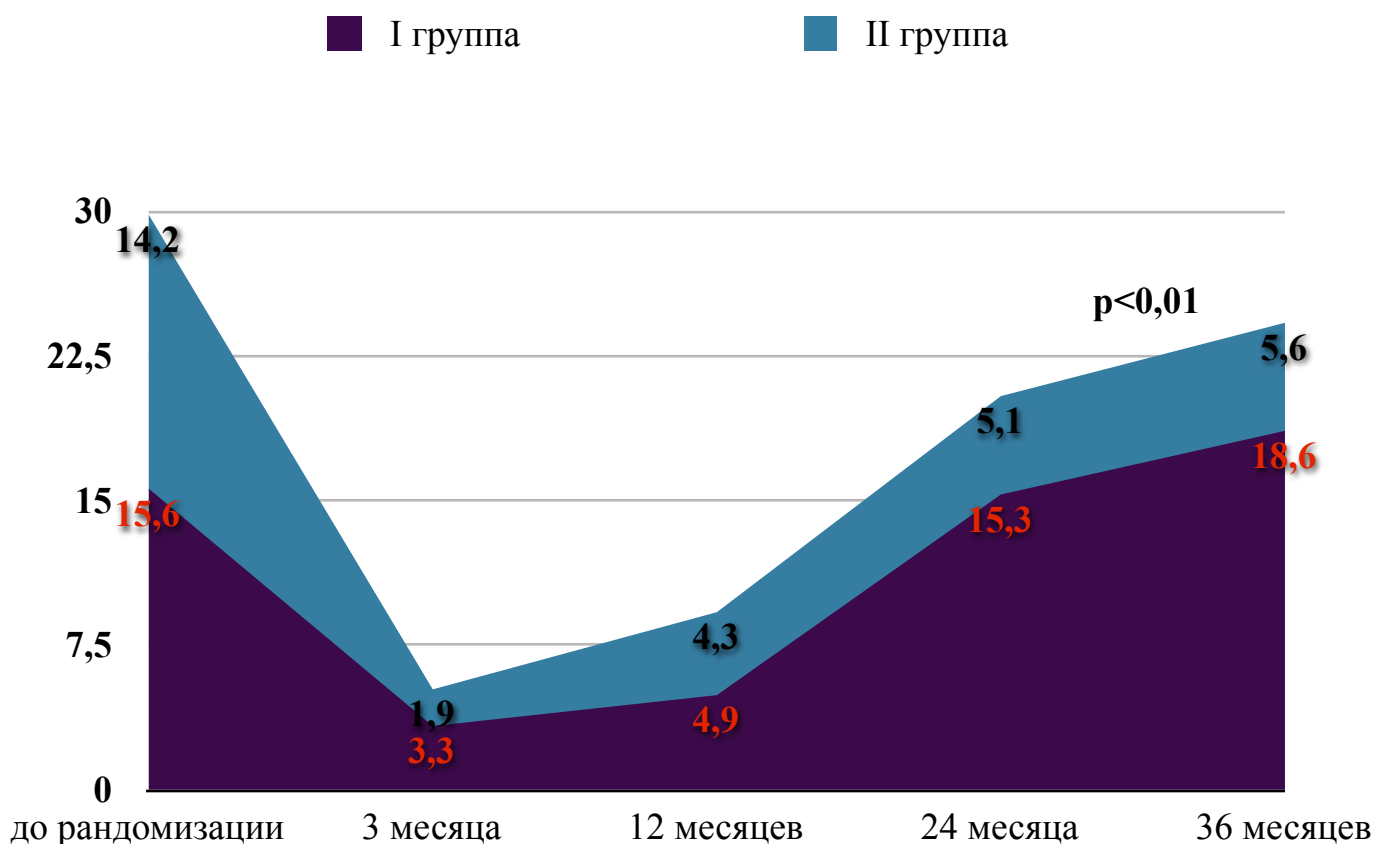
Таким образом, объективно было доказано, что повторная РЧИ ЛВ значительно уменьшает прогрессирование ФП в сравнении с медикаментозной терапией.

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 значительно 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 3.

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.

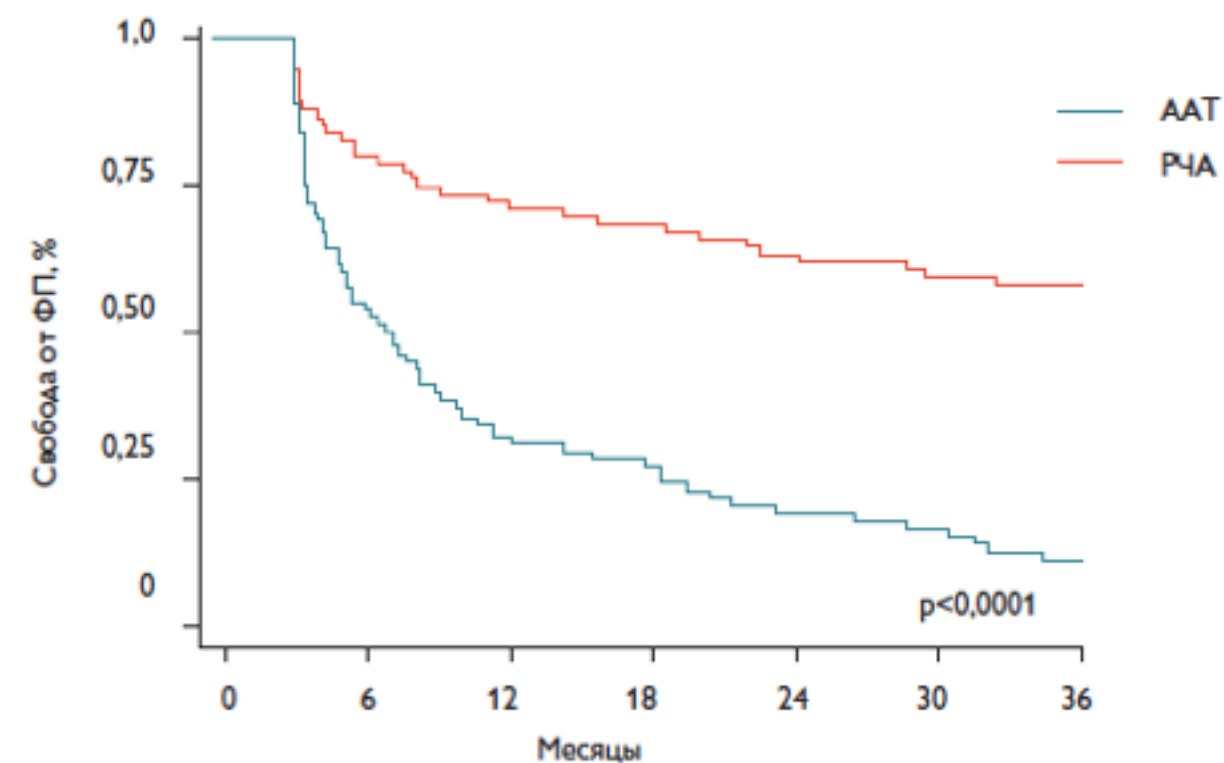
Рисунок 3. Сравнительная оценка процента ФП за весь период наблюдения



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 4.

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 4. 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 данные, о которых будет сказано ниже. В группе контроля 43 (56%) пациентам была выполнена повторная процедура изоляции ЛВ в связи с неэффективностью или побочными действиями медикаментозной терапии. С учетом пациентов, переведенных в группу повторной РЧИ ЛВ количество человек, 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), чем в I

группе. Время до повторной процедуры радиочастотной изоляции ЛВ в группе медикаментозной терапии в среднем составило 15.8 ± 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 ± 134 мг и соталола 5 пациентам в средней дозе 176 ± 78 мг в сутки. Побочных действий на прием препаратов не отмечалось.

За весь период наблюдения 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 2.

Для оценки предикторов прогрессирования ФП были взяты следующие признаки: продолжительность ФП в годах, возраст пациентов, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, повторной процедуры изоляции ЛВ, гиперлипидемии, поражения 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 следующие 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.

Таблица 2. Структура осложнений в обеих группах.

Осложнение	I группа (количество пациентов), %	II группа (количество пациентов), %	P
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>0,01

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 3.

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

Таблица 3. 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	6,2	1,1-15,7	P=0,12
Наличие коронарной патологии	4,2	2,1-18,8	P=0,18
Курение	5,4	2,3-18,4	P=0,65

Возраст пациентов старше 60 лет, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии, а также 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.

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 антиаритмических 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 также длительный анамнез фибрилляции предсердий более 5 лет.

Практические рекомендации

1. Пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции 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, чтобы возраст был моложе 60 лет, анамнез ФП менее 5 лет до первичной процедуры, отсутствие сахарного диабета и тяжелой артериальной гипертензии, а также 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.

1. РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1.1. Работы, опубликованные в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, определенных в действующем перечне ВАК

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 абляции. 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 абляции 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

1.2. Работы, опубликованные в зарубежных журналах

1. 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.
2. 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.

3. 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, №9, 1375-1379.

**Основные положения диссертации доложены 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

Соискатель

Д.В. Лосик