

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии
кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Якубов Акмал Абдусаматович

**Имплантация окклюдера ушка левого предсердия и изоляция
легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
д.м.н., проф. Покушалов Е.А.**

Новосибирск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений	3
Введение	3
ГЛАВА 1. Фибрилляция предсердий - современные методы лечения (Обзор литературы)	12
1.1 Механизмы развития фибрилляции предсердий.	12
1.2 Катетерные технологии в лечении фибрилляции предсердий.	14
1.3 Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий	18
1.4 Мониторирование ФП	31
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	35
2.1. Дизайн исследования	35
2.2 Этапы клинического исследования	38
2.3 Оперативные вмешательства.	41
2.4 Промежуточный и отдаленный периоды наблюдения	44
2.5 Общая характеристика клинического материала	46
2.6 Статистический анализ	50
ГЛАВА 3. сравнительная оценка эффективности РЧА в сочетании с окклюзией УЛП у пациентов с ФП (первичная конечная точка).	51
3.1. Промежуточный анализ данных	53
3.2. Свобода от ФП в отдаленном периоде наблюдения	60
ГЛАВА 4. Сравнительная оценка безопасности РЧА и одномоментной окклюзии УЛП у пациентов с ФП (вторичная конечная точка).	67
4.1. Оценка безопасности	67
4.2. Предикторы рецидивов ФП	73
Обсуждение полученных результатов	76
Выводы	85
Практические рекомендации	86
Список литературы	87

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААТ	антиаритмическая терапия
ААП	антиаритмические препараты
ВЧС	высокочастотная стимуляция
ГС	ганглионарные сплетения
ДМП	длительное подкожное мониторирование
ИКМ	имплантируемый кардиомонитор
ИЛВ	изоляция легочных вен
ЛВ	легочные вены
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МК	митральный клапан
МНО	международное нормализованное отношение
МПП	межпредсердная перегородка
НОАК	новые оральные антикоагулянты
ПТ	предсердная тахикардия
РЧА	радиочастотная аблация
ТП	трепетание предсердий
ТСП	транссептальная пункция
ТЭ	тромбоэмболии
УЛП	ушко левого предсердия
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФП%	общая продолжительность или процент времени на ФП
ФП	фибрилляция предсердий
ХМ	холтеровское мониторирование
ЧПЭхоКГ	чреспишеводная эхокардиография
ЭКГ	электрокардиография
ЭФИ	электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Инсульт головного мозга – одно из основных осложнений фибрилляции предсердий (ФП), которое связано с формированием тромбов в левом предсердии. Источник тромбов у более 90% пациентов с ФП неклапанной этиологии – это ушко левого предсердия (УЛП). Для устраниния данной причины тромбозов были разработаны окклюдеры для закрытия и последующего исключения из системного кровотока УЛП. Эффективность данной методики сопоставима с антикоагулянтной терапией, что подтверждено данными ряда пилотных исследований.

Радиочастотная изоляция легочных вен (ИЛВ) показала свою эффективность при лечении ФП у пациентов, рефрактерных к антиаритмической терапии. Однако дальнейшие исследования показали, что аритмогенные очаги могут располагаться и в других структурах сердца. Luigi Di Biase и соавторы в своем исследовании показали, что УЛП очень активно участвует в возникновении и поддержании ФП и предложили РЧ изоляцию УЛП для повышения эффективности процедуры РЧА.

В другом исследовании Yoshida и коллеги доказали, что повышение давления в УЛП является независимым предиктором увеличения частоты пароксизмов ФП. Это связано с тем, что УЛП является наиболее уязвимой зоной в отличии от других участков ЛП. Длительное воздействие давлением приводит к электрическому ремоделированию за счет перерастяжения миокарда. Другими словами, при повышении давления в ЛП, УЛП растягивается больше чем другие участки, и УЛП может оказаться более восприимчивым к изменениям индуцированных растяжениям [110].

Сочетание окклюзии УЛП с катетерной абляцией может стать всеобъемлющим способом лечения, направленным на уменьшение симптомов ФП, снижение риска инсульта, а также устранение необходимости принимать антагонисты витамина К (Варфарин) или другие оральные

антикоагулянты. В одном из недавних исследований была продемонстрирована безопасность сочетания окклюзии УЛП с ИЛВ у пациентов с ФП неклапанной этиологии и с высоким риском инсульта [94]. Однако данное исследование было одноцентровым и нерандомизированным, что не позволяет до конца ответить на вопрос эффективности сочетанной процедуры.

Было также установлено, что окклюзия УЛП приводит к снижению униполярных и биполярных потенциалов УЛП в результате ишемического некроза последнего [46]. Эти изменения, вероятно, являются маркером длительной электрической изоляции УЛП, что потенциально должно улучшить эффективность ИЛВ.

Таким образом, возникло предположение, что имплантация окклюдера УЛП помимо снижения тромбоэмболических осложнений может повысить эффективность РЧА путем снижения электрического ремоделирования УЛП вследствии уменьшения перерастяжения его стенок. Также не исключается возможность того, что окклюдер УЛП может ухудшить течение ФП из-за механического раздражающего воздействия. Для оценки данной гипотезы проведено одноцентровое рандомизированное клиническое исследование сочетанной процедуры изоляции легочных вен и окклюзии УЛП в сравнении со стандартной процедурой РЧА.

Цель исследования

Целью данного проспективного рандомизированного исследования явилась оценка влияния имплантации окклюдера ушка левого предсердия в сочетании с изоляцией легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий на эффективность процедуры.

Задачи:

1. Оценить эффективность РЧА в сочетании с окклюзией УЛП у пациентов с ФП (первичная конечная точка).
2. Оценить безопасность РЧА и одномоментной окклюзии УЛП у пациентов с ФП (вторичная конечная точка).
3. Сравнить процент, количество, продолжительность пароксизмов ФП у пациентов обеих групп на основании данных непрерывного мониторирования сердечного ритма.
4. Выявить предикторы рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ФП после РЧА в сочетании с окклюзией УЛП.(вторичная конечная точка).

Научная новизна

В ходе рандомизированного исследования впервые:

1. Оценена эффективность РЧА в сочетании с окклюзией УЛП у пациентов с ФП в сравнении со стандартной процедурой.
2. Оценена безопасность РЧА и одномоментной окклюзии УЛП у пациентов с ФП в сравнении со стандартной процедурой.
3. Произведен сравнительный анализ процента, количества и продолжительности пароксизмов ФП у пациентов обеих групп на основании данных непрерывного мониторирования сердечного ритма.
4. Определены предикторы рецидивов ФП после РЧА в сочетании с окклюзией УЛП.

Научно-практическая значимость

Это первое проспективное рандомизированное исследование, которое даст возможность оценить долгосрочные результаты сочетанной процедуры

изоляции легочных вен с имплантацией окклюдера УЛП в сравнении с изолированной ИЛВ.

Сочетание окклюзии УЛП с изоляцией легочных вен может стать всеобъемлющим способом лечения, направленным на уменьшение симптомов ФП, снижение риска инсульта, а также устранение необходимости принимать оральные антикоагулянты, что позволит улучшить качество жизни пациентов.

В результате проведенного исследования получены новые знания о безопасности имплантации окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий с высоким риском тромбоэмбологических и геморрагических осложнений, что позволит оптимизировать лечение данной категории больных, определить своевременность и объём хирургического вмешательства.

Полученные в процессе исследования факты расширяют существующие методологические подходы к отбору пациентов с фибрилляцией предсердий для интервенционных методов лечения и улучшению качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий.

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

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 97 пациентов с симптомной пароксизмальной и персистирующей ФП за период с 2011 по 2014 год, которые были рандомизированы на 2 группы:

1. Контрольная группа, в которой пациентам проводилась стандартная процедура ИЛВ ($n=48$);
2. Тестируемая группа, в которой пациентам проводилась процедура ИЛВ в сочетании с транскатетерной имплантацией окклюдера УЛП ($n=48$).

Всем пациентам во время оперативного лечения ФП было имплантировано устройство непрерывного мониторирования ЭКГ для оценки эффективности процедуры в раннем и отдаленном периоде наблюдения после процедуры.

После включения в исследование пациенты наблюдались в течение 2 лет с помощью устройства непрерывного мониторирования ЭКГ.

Статистическая обработка проводилась современными статистическими методами. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение или выражены в значениях и процентах. Количественные переменные сравнивались с помощью теста Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовался U тест Mann-Whitney. Метод χ^2 использовался для сравнения качественных признаков. Эффективность лечения в группах наблюдения определялась с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось методом Каплан-Майера. Линейный и Кокс регрессионный анализ был использован для оценки предикторов ФП% и рецидива ФП. Переменные, включенные в регрессионный анализ были выбраны из исходных характеристик пациентов.

Все приведенные значения р были основаны на двустороннем teste и различия при $p<0,05$ считались значимыми. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS 13,0 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс, США).

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).

Радиочастотные генераторы Stockert (Германия, № Государственной регистрации 2458 и 1272). Электрофизиологический комплекс CardioLab Version 6.0 Pruka Engeneering, Inc. (США, № Государственной регистрации 1005). Стимулятор MicroPace (США, № Государственной регистрации 2959 и 0713). Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, № Государственной регистрации 00001469).

Внедрение результатов исследования

ФБГУ «ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России располагает наибольшим в нашей стране опытом выполнения радиочастотной аблации и имплантации окклюдера УЛП у пациентов с ФП, что позволило сформировать собственные позиции в отношении преимуществ и недостатков различных модификаций этой операции. Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в повседневную клиническую практику кардиохирургических отделений ФБГУ «ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ. Полученные данные используются в лекциях и на практических занятиях кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПК Новосибирского государственного медицинского университета.

Полученные результаты исследования позволили сделать данную операцию более эффективной и безопасной, что в целом будет способствовать улучшению результатов хирургического лечения ФП и более широкому внедрению процедуры окклюзии УЛП в кардиохирургических центрах России.

Личный вклад

Автор лично проводил отбор пациентов с фибрилляцией предсердий для процедуры РЧ аблации и имплантации окклюдера УЛП, принимал непосредственное участие в операциях, занимался предоперационной подготовкой и послеоперационным лечением больных, осуществлял

диспансерное обследование и лечение в отдаленном послеоперационном периоде. Автор провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных, электрофизиологических данных пациентов; лично провёл статистический анализ и интерпретацию данных, опубликовал эти результаты в центральной печати.

Публикации и апробация работы

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:

1. Does Left Atrial Appendage Closure Improve the Success of Pulmonary Vein Isolation? Results of a Randomized Clinical Trial. Romanov A., Pokushalov E., Artyomenko S., Yakubov A., Stenin I., Kretov E., Krestianinov J., Grazhdankin I., Risteski D., Karaskov A., Steinberg JS.//**J Interv Card Electrophysiol.** 2015 Oct;44(1):9-16. doi: 10.1007/s10840-015-0030-4.
2. Имплантация окклюдера ушка левого предсердия и изоляция легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. Якубов А.А., Романов А.Б., Артеменко С.Н, Лосик Д.В., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Стрельников А.Г., Стенин И.Г., Абашкин С.А., Покушалов Е.А. // **Патология кровообращения и кардиохирургия**, (2015) Т.19. №4., стр 108-118
3. Продолжительность фибрилляции предсердий в первые три месяца после оперативного вмешательства как предиктор отдаленной эффективности радиочастотной аблации: данные непрерывного мониторирования сердечного ритма. Романов А.Б., Якубов А.А., Артеменко С.Н., Туров А.Н., Байрамова С.А., Шабанов В.В., Стенин И.Г., Елесин Д.А., Лосик Д.В., Стрельников А.Г., Камиев Р.Т., Покушалов Е.А. // **Вестник аритмологии**, 2013, №71, стр. 49-55

4. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторирования. Елесин, Д. А., Романов, А. Б., Туров, А. Н., Шабанов, В. В., Якубов, А. А., Стенин, И. Г., Лосик, Д. В., Артеменко, С. Н., Панфилов, С. В., Покушалов, Е. А./// **Вестник аритмологии**, 2011 №63, стр. 5-11.
5. Первый опыт применения имплантируемого аппарата длительного мониторирования 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.
6. Применение имплантируемого аппарата длительного мониторирования ЭКГ для детекции рецидивов аритмии и отбора пациентов для ранней повторной абляции по поводу фибрилляции предсердий. Шабанов, В. В., Романов, А. Б., Артеменко, С. Н., Туров, А. Н., Стенин, И. Г., Елесин, Д. А., Стрельников, А. Г., Якубов, А. А., Камиев, Р. Т., Лосик, Д. В., Байрамова, С. А., Покушалов, Е. А.//**Вестник аритмологии**, 2013 №72, стр. 18-25.

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

- Окружная научно-практическая конференция «Избранные вопросы лечения сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная году С.П.Боткина, г. Сургут, 2012
- X международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», Санкт-Петербург, 2012.
- V Всероссийский съезд аритмологов 13-15 июня 2013 года., г. Москва.

- XVI Международный конгресс по электроокардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2014

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы сописанием клинического материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 101 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 13 отечественных и 99 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 15 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Окклюдер УЛП не снижает рецидивы ФП у пациентов с симптоматической ФП подвергшийся ИЛВ.
2. Сочетание имплантации окклюдера УЛП с ИЛВ не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным.
3. Имплантация окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией устьев легочных вен приводит к более высокому проценту ФП в “слепом периоде”. После “слепого периода” процент, количество и продолжительность ФП не будут отличаться в обеих группах.

ГЛАВА 1. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ - СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Фибрилляция предсердий (ФП) - это наиболее частое серьезное нарушение сердечного ритма, и главной опасностью ФП являются кардиогенные тромбоэмболии с увеличением риска инсульта в 4-5 раз. Приблизительно 15% всех ишемических инсультов обусловлены ФП, а в возрасте 80-89 лет, приблизительно 24% инсультов вызваны ФП [11, 23]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) риск инсульта у пациентов с ФП одинаков вне зависимости от ее формы. Прогресс в понимании механизмов ФП в сочетании с совершенствованием методов катетерной абляции за последнее десятилетие стимулировал развитие катетерной абляции в лечении ФП. К основным подходам к ведению пациентов с ФП относят восстановление синусового ритма, контроль частоты желудочковых сокращений и профилактику тромбоэмболических осложнений. Теоретически, восстановление и сохранение синусового ритма предпочтительнее, так как при этом должен снизиться риск тромбоэмболий. [22]

1.1 Механизмы развития фибрилляции предсердий.

Фибрилляция предсердий – сложная аритмия, патогенез которой до конца не изучен. Большое значение в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий придают эктопической фокусной и триггерной активности, механизму множественных повторных кругов возбуждения (re-entry) и автономной нервной системе (ганглионарные плексусы) [8, 22].

Независимо от механизма возникновения ФП пусковым ее фактором в большинстве случаев выступают экстрасистолы. Наиболее важную роль в возникновении предсердных тахиаритмий играют легочные вены (до

80-90%), ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом и резкими изменениями ориентации волокон миоцитов [11, 44, 45].

Cheung в 1981 году впервые показал, что усиленный автоматизм кардиомиоцитов возникает в области устьев легочных вен [26].

Среди невенозных триггерных участков особо выделяются:

1. Связка Marshall - складка перикарда, расположенная между верхней и нижней левой ЛВ и включающая склерозированные остатки зародышевого венозного синуса и левой кардинальной вены [25, 55, 95, 109]. Была исследована фокусная автоматическая активность этого образования, вызванная инфузией изопротеренола, что вносит вклад в развитие ФП [109].
2. Crista Terminalis. По данным Natale, 37,5% пациентов с хронической ФП имели правосторонние фокусы, расположенные в области верхней и средней трети пограничного гребня [60, 67, 68].
3. Задняя стенка ЛП, миокардиальные клетки которой значительно гипополяризованы по сравнению с другими участками. [97].
4. Ушко левого предсердия – Luigi Di Biase и соавторы в своем исследовании полагали, что УЛП очень активно участвует в возникновении и поддержании ФП и предлагали РЧ изоляцию УЛП для повышения эффективности процедуры РЧА [30, 96].

Локальные изменения проводимости, обусловленные наличием клеток проводящей системы с различным рефрактерным периодом, что обеспечивает возможность повторного проведения возбуждения (Re-entry). Субстратом для изменения электрофизиологических свойств миокарда предсердий могут служить фиброз, воспаление, ишемия и гипертрофия. Все эти причины приводят к увеличению дисперсии рефрактерных периодов в различных зонах предсердий и анизотропии проведения возбуждения, что способствует реализации механизма re-entry. Как было доказано J.Cox, круги re-entry чаще всего функционируют вокруг анатомических препятствий

гомогенному проведению возбуждения по предсердиям (отверстия полых и легочных вен, коронарного синуса и атриовентрикулярных клапанов). Чем длительнее существует фибрилляция предсердий, тем более выражено электрическое ремоделирование предсердий (укорочение рефрактерного периода), что отражает постулат “фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий” [1, 10, 15, 35, 105].

1.2 Катетерные технологии в лечении фибрилляции предсердий.

В 2007 г. впервые был опубликован консенсусный документ с рекомендациями по показаниям к катетерным и хирургическим методам лечения фибрилляции предсердий при сотрудничестве организаций Heart Rhythm Society (HRS), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS), Society of Thoracic Surgeon (STS), American College of Cardiology (ACC). За последнее десятилетие инвазивные методы лечения ФП стремительно развивались, и росло количество клиник во всём мире, в которых они применялись.

В 2007 году согласно HRS/EHRA/ESC консенсусу экспертов по катетерной абляции и хирургическому лечению фибрилляции предсердий основным показанием для катетерной абляции ФП является наличие симптомной ФП, рефрактерной или толерантной по крайней мере к одному антиаритмическому препарату класса I или III по классификации Vaughan-Williams. В 2007 году экспертная группа также признала, что в редких клинических ситуациях может быть целесообразно для выполнения катетерной абляции ФП качестве первой линии терапии. С момента публикации этого документа прошло пять лет, появилось большое количество исследований, в том числе нескольких рандомизированных клинических исследований [22, 106], накоплен огромный опыт, который подтверждает

безопасность и эффективность катетерной аблации ФП. Более того, пятилетнее наблюдение доказывает преимущество катетерной аблации перед медикаментозной терапией по части удержания синусового ритма и по количеству негативных явлений.

Согласно консенсусу экспертов HRS/EHRA/ESC 2012 года при симптомной пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, устойчивой по крайней мере к одному антиаритмическому препарату класса I или III, рекомендована катетерная аблация, класс показаний I, уровень доказательств A; выполнение хирургической аблации этой группе пациентов будет иметь смысл при наличии других показаний к открытой операции на сердце, класс показаний IIА, уровень доказательств C. При персистирующей форме ФП имеет смысл выполнение катетерной аблации, класс показаний IIА, уровень доказательств B; выполнение хирургической аблации этой группе пациентов будет иметь смысл при наличии других показаний к открытой операции на сердце, класс показаний IIА, уровень доказательств C. При длительно существующей персистирующей форме ФП возможно выполнение катетерной аблации, класс показаний IIА, уровень доказательств B; выполнение хирургической аблации этой группе пациентов будет иметь смысл при наличии других показаний к открытой операции на сердце, класс показаний IIА, уровень доказательств C.

При симптомной пароксизмальной форме фибрилляции предсердий выполнение катетерной аблации в качестве первой линии лечения, до назначения антиаритмических препаратов, имеет смысл, класс показаний IIА, уровень доказательств B; выполнение хирургической аблации этой группе пациентов будет иметь смысл при наличии других показаний к открытой операции на сердце, класс показаний IIА, уровень доказательств C. При нелеченой персистирующей форме ФП выполнение катетерной аблации может быть рассмотрено, класс показаний IIВ, уровень доказательств C; выполнение хирургической аблации этой группе пациентов будет иметь смысл при наличии других показаний к открытой операции на сердце, класс

показаний IIА, уровень доказательств С. При длительно существующей персистирующей форме ФП возможно выполнение катетерной абляции до назначения антиаритмиков, класс показаний IIВ, уровень доказательств С; выполнение хирургической абляции этой группе пациентов может быть рассмотрена при наличии других показаний к открытой операции на сердце, класс показаний IIВ, уровень доказательств С. [21, 23]

Основным видом хирургии ФП является эндокардиальная катетерная радиочастотная абляция (РЧА) в левом предсердии.

Первоначально целью абляции ФП считалось устранение в легочных венах фокальных триггеров методом прямой их абляции [39, 111]. Однако проведение РЧА триггера возможно только при наличии эктопической активности, которая не всегда легко провоцируется во время вмешательства (стимуляцией, фармакологическими тестами и т.д.). Кроме того, аритмогенными могут быть множественные зоны внутри одной легочной вены, а также сразу несколько легочных вен. РЧА внутри легочной вены может приводить к формированию в ней рубцовой ткани и стенозированию и/или окклюзии легочной вены.

Анализ накопленного опыта привел к распространению метода РЧА с изоляцией всех ЛВ для предотвращения любых взаимодействий триггеров и субстрата в миокарде предсердий. РЧА проводилась с использованием циркулярных картирующих катетеров, которые устанавливались в устьях ЛВ для картирования волокон миокарда, "соединяющих" ЛП и ЛВ, и "сегментарной" абляции [43, 44, 70]. РЧ воздействия наносились относительно близко к устьям ЛВ или в самих устьях, с риском формирования стенозов легочных вен и/или их окклюзии. Кроме того, частые рецидивы ФП в большей степени были связаны с восстановлением проведения из легочных вен, а также в результате сохранения "устевых" триггеров ФП (поскольку изоляция проводилась в дистальных отделах ЛВ).

Для упрощения процедуры РЧА и снижения риска стенозов ЛВ было предложено сместить абляционные воздействия ближе к преддверию ЛВ с

формированием линейных повреждений вокруг каждой ЛВ или вокруг двух ипсилатеральных ЛВ [9]. В последнем случае преимущество состоит в том, что сохранение небольшого расстояния между устьями ЛВ (от нескольких миллиметров до сантиметра) предотвращает риск дальнейших осложнений. Появление навигационной системы CARTO с высокой пространственной разрешающей способностью (менее 1 мм) позволило создавать непрерывные РЧ повреждения и, тем самым, проводить циркулярную изоляцию ЛВ на уровне предсердного миокарда, отступая от устья не менее 5 мм, что открывало эру технологий CARTO [17, 71, 73]. Анатомическая близость устьев нижних и верхних вен делала удобной их совместную циркулярную изоляцию, что привело к появлению коллекторной циркулярной изоляции. Процедура полностью устранила риск венозных стенозов и позволяла проводить изоляцию вен любой формы и диаметра [57, 72, 74].

Во многих экспериментальных и клинических исследованиях доказана роль вегетативной нервной системы в генезе ФП. Хорошо известно, что вагусная стимуляция и введение ацетилхолина в значительной степени изменяет электрофизиологию сердца. Стимуляция вагуса вызывает укорочение предсердного рефрактерного периода и облегчает индукцию ФП [8, 51, 54]. P.Schauerte с соавторами [86] продемонстрировали, что высокочастотная электрическая стимуляция ганглионарных сплетений может вызывать появление триггерной активности в лёгочных венах и являться причиной ФП. В дальнейшем V.J.Scherlag с соавторами [87] показали, что стимуляция эпикардиальных жировых подушек (fat pads), которые содержат скопления вегетативных ганглиев, может вызывать возникновение ФП при нанесении предсердного экстракстимула. H.Nakagawa с соавторами [66] продемонстрировали, что РЧА ГС инвертирует изменение рефрактерного периода и прекращает индукцию ФП при стимуляции правых и левых легочных вен.

В исследовании M.Scanavacca с соавторами [85] проводился поиск скоплений ГС с помощью высокочастотной стимуляции как со стороны

эндокарда, так и со стороны эпикарда, в результате чего РЧА была выполнена с обеих сторон. Интересно, что вагусная реакция была получена только у 7 из 10 пациентов (70%), и только 1 (10%) пациент продемонстрировал брадиаритмию во время РЧА.

Таким образом, ФП является важной медико-социальной проблемой, представляя собой наиболее распространённую аритмию, создающую риск инсультов, тромбоэмболий и сердечной недостаточности. Радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен считается в настоящее время «золотым стандартом» интервенционного лечения ФП у пациентов без грубой сердечной патологии. Однако её эффект не является абсолютным, сопровождается большим числом повторных операций и риском аритмогенных и кардиальных осложнений.

1.3 Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий

В целом неблагоприятное влияние аритмии заключается в возможности развития грозных осложнений, среди которых лидируют тромбоэмбolicкие, в частности ишемические инсульты.

Причиной тромбоэмбolicких осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия (ЛП), а чаще ушка левого предсердия (УЛП) [104, 108].

В последних рекомендациях по фибрилляции предсердий Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (ACC/AHA), Европейского общества кардиологов (ESC), а также Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА) антитромботической профилактике инсульта и

системных эмболий уделяется не меньшее внимание, чем стратегиям и методам терапии нарушения ритма.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) риск инсульта у пациентов с ФП одинаков вне зависимости от ее формы. Необходимость в активной антитромботической терапии не зависит от формы ФП (постоянная или пароксизмальная), частоты приступов или методов лечения и находится в прямой зависимости от факторов риска инсульта и системных эмболий [104, 107]. В большинстве случаев риск инсульта у пациентов с ФП можно предотвратить при помощи правильно подобранный антикоагулянтной терапии.

Возникает вопрос. Как проводить стратификацию пациентов. Какому пациенту назначить антикоагулянтную терапию, какому пациенту – антиагрегантную терапию. В настоящее время ситуация предельно ясна. Современные Рекомендации требуют применять «Аспирин» или «Варфарин» в зависимости от наличия факторов риска инсульта.

Факторы риска. В настоящее время у нас имеется прекрасный инструмент для такой стратификации. Это шкала "CHA2DS2 - VASC". Шкала очень простая, каждая буква этой шкалы обозначает определенный фактор риска. Первая буква – это застойная сердечная недостаточность. H – артериальная гипертензия (АГ). A – возраст старше 75-ти лет. D – диабет. S – предшествующий инсульт. V – сосудистая патология (не только венозная, но и артериальная патология). A – атеросклероз в целом. Затем возраст от 65-ти до 75-ти лет [16, 33, 38].

Современные Рекомендации разрешают нам не назначать антитромботическую терапию, если пациент имеет 0 баллов по этой шкале. Если пациент имеет один балл, он может получать или варфарин или аспирин, но лучше варфарин. Фактически наличие даже одного фактора риска является основанием для назначения варфарина [11, 16].

Золотым стандартом в настоящее время является использование антагониста витамина К (Варфарин). Наиболее крупный мета-анализ 29-ти исследований с участием более 28-ми тысяч пациентов показывает, что использование варфарина снижает риск инсульта на 64%. Варфарин еще снижает и смертность от любых причин на 24% по сравнению с плацебо [37, 48].

Варфарин является золотым стандартом антикоагулянтной терапии. В то же время к нему предъявляется масса претензий. В частности, непредсказуемый ответ на терапию. Медленное развитие и окончание эффекта, что значительно ухудшает процесс титрования его дозы. Это потребность в постоянном контроле антикоагулянтного эффекта.

Взаимодействие со многими пищевыми продуктами, необходимость соблюдать диету. Взаимодействие со многими лекарственными препаратами. Очень часто отмечается резистентность к варфарину. В результате, требуется довольно часто корректировать дозу.

Самая главная претензия – узкое терапевтическое окно. Пациенты с ФП должны поддерживать МНО в диапазоне от двух до трех. Если пациенты выбиваются из значений меньше двух, то повышается у пациента риск ишемического инсульта. Если МНО поднимается выше трех, то у пациента также повышается риск внутричерепных кровоизлияний и геморрагических инсультов [16, 69].

У варфарина достаточно узкий терапевтический диапазон. В этом исследовании был проведен анализ последних семи исследований в отношении варфарина. Только 66% больных в этих исследованиях поддерживали правильный терапевтический диапазон МНО. Это пациенты, которые участвовали в исследованиях, то есть со строгим контролем, постоянным мониторингом.

Если говорить о рутинной клинической практике, то меньше половины пациентов имеют правильные адекватные значения МНО. Если говорить о

российской действительности, то не более 38% наших пациентов принимают варфарин правильно.

Анализ исследования показывает, что в среднем лишь 51% времени всего исследования пациенты, получающие варфарин, находились в правильном диапазоне МНО. Половину времени, находясь в исследовании, они имели ненормальные значения МНО, а значит, имели риск геморрагического или ишемического инсульта [40, 63, 64, 84, 90].

Врачами неохотно назначается варфарин. Назначается он не всем пациентам, а тем, которые требуют его назначения согласно шкале риска. Это показывают и американские и европейские регистры. Лишь от 50% до 65% больных получают варфарин от той популяции, которые должны его получать.

Несмотря на большое количество результатов, подтверждающих необходимость антикоагуляции варфарином, индекс его использования при фибрилляции предсердий остается низким [19].

С учетом различных ограничений использования антагонистов витамина К основное внимание было уделено новым оральным антикоагулянтам (НОАК). Двумя основными классами пероральных препаратов являются прямые ингибиторы тромбина (ксимелагатран и дабигатран) и ингибиторы фактора Xa (апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) с более предсказуемой фармакодинамикой, чем у антагонистов витамина К [14].

В исследовании RELY(Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY) пациентов с ФП рандомизировали в группы приема дабигатрана в низкой (110 мг) и высокой (150 мг) дозах и сравнивали с группой приема варфарина[14, 28]. На фоне применения низкой дозы дабигатрана преимуществ по сравнению с варфарином в отношении риска развития инсульта не выявили, но дабигатран в высокой дозе по эффективности превосходил варфарин. Частота развития тяжелых кровотечений на фоне применения дабигатрана в низкой дозе была меньше по сравнению с варфарином и аналогична таковой на фоне использования дабигатрана в

высокой дозе. Дабигатран превосходил варфарин по эффективности в отношении риска развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния при применении в любой из дозировок. В том же исследовании RELY зарегистрировали большее количество (но статистически недостоверно) случаев развития инфаркта миокарда у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с варфарином[28]. Мета-анализ современных исследований варфарина по сравнению с другими НОАК продемонстрировал, что применение варфарина было ассоциировано со значительным снижением частоты развития инфаркта миокарда ($OR=0,77$; 95% ДИ от 0,63 до 0,95; $p=0,01$)[31], что позволяет предположить возможный защитный эффект варфарина от инфаркта миокарда.

Ингибиование фактора Ха может быть опосредовано через антитромбин или обусловлено прямой инактивацией путем блокирования превращения протромбина в тромбин. В исследовании ROCKET-AF ривароксабан не продемонстрировал преимуществ по сравнению с варфарином ($O\bar{W}=0,88$, 95% ДИ от 0,74 до 1,03, $p=0,12$). На фоне применения ривароксабана частота развития внутричерепных кровоизлияний была ниже, чем на фоне применения варфарина (0,49 и 0,74% соответственно, $p=0,02$) [75].

Исследование AVERROES, посвященное сравнению эффективности апиксабана с аспирином у пациентов с ФП, имеющих противопоказания к применению варфарина, было прекращено досрочно в связи с выявленным снижением риска развития инсульта или системной эмболии на 55% на фоне применения апиксабана, при этом зарегистрировали плохую переносимость аспирина и отсутствие различий в частоте развития тяжелых кровотечений[27]. В испытании ARISTOTLE проводили сравнение эффективности перорального ингибитора фактора Ха апиксабана с варфарином и продемонстрировали превосходство апиксабана над варфарином в отношении снижения риска развития инсульта и системной эмболии (на 21%), который был обусловлен 50% снижением риска развития

геморрагического инсульта, но без существенных различий в риске развития ишемического инсульта. Частота развития тяжелых кровотечений была значительно ниже на фоне приема апиксабана (на 31%). Летальность от всех причин была также значительно ниже (на 11%)[41].

Современные рекомендации позволяют нам использовать вместо варфарина его альтернативу. И в России в настоящее время такой альтернативой являются дабигатран, ривароксабан или апиксабан. Если мы оценим общую частоту кровотечений на фоне новых антикоагулянтов, мы видим, что она существенно не отличается по сравнению с варфарином. Те не менее, мы видим, что в группе НОАК пациенты все-таки погибали, и значимая доля в гибели этих пациентов как раз уделялась тяжелым геморрагическим осложнениям. Если разбить пациентов, которые принимали участие в этих исследованиях на группы риска тромбоэмбологических осложнений, то лишь небольшая доля пациентов в исследовании Re-LY и ARISTOTLE имела CHADS2 более 2 баллов, что тоже могло повлиять на результаты этих исследований.

В нашем исследовании мы взяли группу больных с высоким риском развития тромбоэмбологических и геморрагических осложнений.

Большое значение имеет риск геморрагических осложнений. Многие исследования ACTIVE и BAFTA показывают, что варфарин имеет риски геморрагии [56, 61]. В то же время имеется четкая шкала кровотечений "HAS-BLED". Здесь имеются следующие факторы: АГ, печеночная или почечная недостаточность, предшествующий инсульт, кровотечения в анамнезе, лабильность показателей МНО, возраст старше 65-ти лет и хронический прием медикаментов или алкоголя. На каждый из этих факторов приходится по одному баллу риска. Таким образом, пациент может набрать максимально 9 баллов риска. Существенным риском кровотечений считается значение от трех и выше [33].

Те факторы риска, которые указывают на риск ишемического инсульта, косвенно повышают и риск кровотечений. Когда мы диагностируем и

прогнозируем у пациента высокий риск тромбоэмбологических осложнений и усиливаем антикоагулянтную терапию, тем самым усиливаем у него и риск геморрагических осложнений. Они обычно бывают гораздо более тяжелыми, чем ишемические осложнения.

Принимая во внимание сложности антикоагулянтной терапии наряду с ограниченной эффективностью и/или побочными эффектами антиаритмических препаратов, становится понятным повышенный интерес к разработке альтернативных методов лечения пациентов с ФП.

Учитывая, что основным источником тромбов у пациентов с ФП без клапанной патологией является УЛП (90%) [82, 104], то одним из альтернативных способов профилактики тромбоэмбологических осложнений при ФП является выключение ушка левого предсердия (УЛП) из кровотока.

Сюда относятся хирургическое удаление, перевязка, клипирование и эндоваскулярная окклюзия УЛП. Первые три подхода рекомендованы и применяются при сопутствующих кардиохирургических вмешательствах и не подходят для широкого круга больных. Наибольший интерес в связи с этим приобретает метод эндоваскулярного вмешательства на УЛП.

Главный принцип данного подхода заключается в механической изоляции ушка левого предсердия, как основной тромбогенной полости, из общего кровотока. Как правило, это достигается при помощи имплантации специальных устройств – окклюдеров, разработанных специально для ушка левого предсердия. Ушко окклюзируется, после чего подвергается склерозированию [4].

В настоящее время существует несколько окклюдеров УЛП (Рисунок. 1):

- Watchman (Boston Scientific);
- Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical);
- Coherex (Biosense Webster);
- Occlutech LAA Occluder (Occlutech International).

В стадии разработки и проведения клинических исследований находятся еще несколько устройств. Наиболее исследованным устройством является окклюдер Watchman [52, 53, 83].

Окклюдер WATCHMAN представляет собой рамную конструкцию, состоящую из саморасширяющегося нитинола. Устройство имеет 10 ребер жесткости и покрыто полуупроницаемой мембраной с толщиной пор 160 мк. Таким образом, форменные элементы крови проходят через устройство, но любые сгустки крови – нет. Мембрана покрыта полиэтилентерефталатом, способствующим ускорению процесса эндотелизации и препятствующим тромбообразованию на поверхности устройства. Дополнительно по периферии устройства расположены 10 фиксирующих крючков. Доступно 5 размеров устройства – в диаметре от 21 до 33 мм. Такой размерный ряд необходим в связи с вариабельностью анатомического строения УЛП.

Окклюдерам ушка было посвящено несколько исследований [53, 82].



Рисунок. 1.

Окклюдеры ушка левого предсердия: *a* – Watchman; *б* – Amplatzer Cardiac Plug; *в* – Coherex; *г* – Occlutech.

Ганеева, О.Н., Окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий.// Патология кровообращения и кардиохирургия, 2014. 4: p. 104-112.

Результаты первого крупного, рандомизированного исследования PROTECT AF с использованием устройства Watchman были доложены в марте 2009 г. на конференции Американской коллегии кардиологов[52]. В PROTECT AF было включено 707 пациентов из 59 центров США и Европы с распределением в соотношении 2:1 (устройство/контроль). В исследование были включены пациенты с пароксизмальной, персистирующей или постоянной формой мерцательной аритмии; с 1 и более баллами по шкале CHADS2 (предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, ХСН, сахарный диабет, артериальная гипертония, возраст 75 лет и более). Пациентам проводилось чреспищеводное ЭХО-КГ через 45 дней, 6 мес и 1 год, дважды в год на протяжении 5 лет проводилась оценка клинического состояния, регулярная оценка МНО на всем протяжении терапии варфарином. Противопоказаниями для имплантации окклюдера Watchman считались другие состояния, требующие постоянного приема варфарина, ФВ левого желудочка менее 30%, тромб в ушке левого предсердия, спонтанное ЭХО-контрастирование по данным ЧПЭхоКГ за 2 сут до имплантации устройства, высокий риск открытого овального окна, значимый митральный стеноз ($<1,5 \text{ см}^2$), существующий выпот в перикарде $>2\pm1 \text{ мм}$, опухоль сердца, осложненная атероматозная бляшка, расположенная в дуге или нисходящей части аорты[52].

После рандомизации пациенты начинали терапию варфарином (241 пациент), либо им проводилась имплантация устройства Watchman (408 успешных имплантаций), где терапия варфарином продолжалась до 45 дня с целью достижения полной эпителизации. При условии полного закрытия ушка левого предсердия или наличии остаточного краевого потока менее 5 мм в ширину на 45-й день прием варфарина был отменен с переводом на комбинацию аспирина (81–325 мг) и клопидогреля 75 мг до 6-месячного срока, далее была продолжена монотерапия аспирином, в обратном случае – варфарин был продолжен. В контрольной группе пациенты получали варфарин на протяжении всего исследования (целевой уровень МНО поддерживался на уровне от 2 до 3), мониторинг МНО проводился

терапевтом, по крайней мере, каждые 2 нед на протяжении 6 мес и, по крайней мере, 1 раз в месяц в последующем[52].

В ходе исследования 21 пациент, относившийся к группе вмешательства, и 18 из группы контроля умерли. Причиной смерти в группе вмешательства стал инсульт в 2 случаях, другая сердечно-сосудистая или неизвестная причина – в 4, вследствие других причин (уросепсис, рак и т.п.) – в 15. Ни одна из смертей не имела отношения к имплантированному устройству. В группе контроля вследствие инсульта умерли 6 пациентов, по другой сердечно-сосудистой или неизвестной причине – 6, по другой причине (пневмония и т.п.) – 6. Совокупный показатель смертности в группе вмешательства и группе контроля был 3,0% (95% ДИ 1,3–4,6) против 3,1% (95%ДИ 0,8-5,4) на 1 году и 5,9% (95%ДИ 2,8–8,9) против 9,1% (95%ДИ 4,2–14,1) ко 2 году соответственно [16].

Уровень событий, отражающий главную эффективность, был 1,9 на 100 пациенто-лет в группе успешно леченых пациентов (95%ДИ 1,0–3,2), прекративших прием варфарина, в сравнении с 4,6 на 100 пациенто-лет (95%ДИ 2,6–6,8) в группе контроля (RR 0,4, 95%ДИ 0,19–0,91)[52].

Частота развития ишемического инсульта оказалась выше в группе вмешательства. У 1 пациента произошел инсульт после рандомизации, но до процедуры имплантации; среди пяти пациентов, у которых произошло ОНМК, имевшее непосредственную связь с процедурой имплантации, трое имели непродолжительные остаточные явления, двое умерли. Геморрагические инсульты случались реже в группе вмешательства. 5 из 6 геморрагических инсультов в контрольной группе были фатальными, при этом уровень МНО у всех находился в терапевтическом диапазоне. Геморрагический инсульт у одного пациента в группе вмешательства произошел в 45-дневный срок после имплантации на фоне приема варфарина, приведший к гибели больного [52].

Самым частым событием из категории основных по безопасности в группе вмешательства стал значимый выпот в перикарде (потребовавший чрескожного или хирургического дренирования), который был

зарегистрирован у 22 (4,8%) пациентов. 15 из них проводился перикардиоцентез, 7 проводилось хирургическое вмешательство. Ни один пациент с выпотом в перикарде не умер, хотя сроки их госпитализации удлинились в среднем на 4 сут. Следует отметить, что частота развития выпота в перикард четко зависела от опыта оперирующего хирурга, так среди 542 пациентов, кому проводилась попытка установки устройства, включая 93 нерандомизированных, значимый выпот случился в 7,1% (11/154) у первых трех пациентов в каждом центре и в 4,4% (17/388) среди последующих.

Главным в ходе проведенного анализа стал вывод о том, что постановка окклюдера Watchman показала себя не менее эффективной, чем терапия варфарином в отношении предупреждения всех инсультов, сердечно-сосудистой смерти и системной эмболии [6].

Дополнительный анализ структуры и частоты осложнений при постановке окклюдера Watchman показал, что безопасность процедуры имплантации окклюдера, как и любых других эндоваскулярных вмешательств, всецело зависит от опыта оперирующего хирурга. По мере накопления практического опыта по имплантации окклюдера частота осложнений прогрессивно уменьшается[83].

По мнению некоторых экспертов результаты этого исследования с трудом могут быть экстраполированы на реальную клиническую практику, поскольку в него включалось много относительно «легких» пациентов ($\text{CHADS}_2 = 1$). Тем не менее среднее значение индекса составило 2,2, что абсолютно сопоставимо с характеристикой пациентов с неклапанной ФП в современных рандомизированных клинических исследований (в AVERROES и RELY – 2,1) [13, 53].

В исследование PREVAIL включались пациенты с большим риском тромбоэмбологических осложнений, чем в исследовании PROTECT. Частота успешной имплантации устройства составила 95,1% (в PROTECT AF – 91%), при этом частота успешной имплантации устройства опытными операторами составила 96,3%, впервые оперирующими – 93,2%.

«Широкая» конечная точка по безопасности, включающая перфорацию сердца, гемоперикард с тампонадой, ишемический инсульт, эмболизацию устройства и другие сосудистые осложнения, была зафиксирована у 4,4% пациентов группы устройства Watchman (в исследовании PROTECT в аналогичной группе пациентов – 8,7%, $p = 0,004$). Перфорация сердца, требующая хирургического вмешательства, произошла у 0,4% пациентов (в PROTECT – 1,6%, $p = 0,027$); гемоперикард с тампонадой, требующей вмешательства, был зафиксирован у 1,5% пациентов (в PROTECT – 2,4%, $p = 0,318$).

Суммируя данные, результаты исследований PROTECT AF и PREVAIL продемонстрировали, что отдаленные результаты эффективности имплантации окклюдера Watchman в УЛП не уступают системному применению варфарина для профилактики тромбоэмбологических осложнений и смертности [13, 52, 53, 82]. На данный момент устройство Watchman разрешено к применению в странах ЕС, но FDA пока воздерживается от вынесения окончательного решения о возможности применения этого окклюдера до получения пятилетних результатов исследования PROTECT AF, а также результатов исследования PREVAIL.

Еще одно исследование, заслуживающее особого внимания, – исследование ASAP. В него включены пациенты с абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Целью исследования было подтвердить, что возможно назначение двойной антиагрегантной терапии непосредственно после операции, и это не приведет к увеличению числа неблагоприятных событий (тромбоза устройства, инсультов). Пациенты с противопоказаниями к антикоагулянтам ограничены в возможностях профилактики инсульта медикаментозными средствами. Имплантация окклюдера – реальный способ профилактики тромбоэмбологических осложнений у таких больных, однако до результатов исследования было неясно, насколько правомочно обойтись без антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде.

Исследование ASAP проспективное нерандомизированное многоцентровое, в которое включено 150 пациентов. Сравнение проводилось с расчетной вероятностью инсульта на основании риска по CHADS2 и расчетной вероятностью инсульта у данной группы на фоне приема клопидогрела. [81]

За время наблюдения тромбоз устройства был зафиксирован в 3,5% случаев, что сопоставимо с аналогичными данными на фоне послеоперационного назначения антикоагулянтов. Все тромбы были растворены после назначения низкомолекулярных гепаринов. Частота ишемических инсультов составила 1,8 на 100 пациент-лет, что достоверно ниже ожидаемого риска, в том числе на фоне приема клопидогрела. [81]

Доказательная база по устройству Watchman постоянно расширяется, проводятся новые исследования. В России данные вмешательства проводятся с конца 2011 г. и хорошо себя зарекомендовали. Практически во всех федеральных округах имеются клиники, обладающие опытом выполнения подобных процедур.

В современных клинических рекомендациях по фибрилляции предсердий именно окклюдеры Watchman рассматривается как наиболее изученная альтернатива фармакологической профилактике тромбоэмбологических осложнений[21, 23].

Таким образом, подтверждены возможность, безопасность и эффективность имплантации окклюдера Watchman пациентам с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Это крайне важно, поскольку сегодня у подавляющего большинства пациентов, которым имплантируется окклюдер, имеются затруднения в назначении антикоагулянтной терапии.

В рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (2012) [23] окклюзия ушка предложена пациентам с высоким риском инсульта и противопоказаниями к длительной терапии антикоагулянтами. Класс рекомендаций II В, уровень доказательности В.

Таким образом, окклюзия ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий – современный, эффективный и безопасный метод профилактики тромбоэмбологических осложнений, в частности инсультов, у пациентов высокого риска и с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии.[53, 82]

1.4 Мониторирование ФП

На сегодняшний день не существует практических рекомендаций по ведению больных с ФП после операции РЧА. Остаются нерешёнными множество вопросов. В частности [22]:

1. Как длительно назначать непрямые антикоагулянты?
2. На какой срок нужно назначать антиаритмические препараты?
3. В какие сроки и по каким показаниям проводить повторные катетерные процедуры?

Объективная оценка эффекта операции РЧА позволила бы точно и индивидуально подойти к решению этих вопросов. Относительно недавно эффективность РЧА оценивали, ориентируясь на субъективные ощущения пациента.

Однако известно, что пациенты с симптомной ФП могут иметь и отдельные асимптомные эпизоды аритмии [76, 77], которые могут стать превалирующими после абляции [49, 79, 89]. Кроме того, пациенты без рецидивов ФП могут иметь симптомы, имитирующие аритмию[80]. Таким образом, наличие или отсутствие симптомов у пациента может не соответствовать реальной картине и тем самым приводить к формированию неверной тактики в отношении этих пациентов. Существующие на сегодняшний день методы послеоперационного наблюдения включают в

себя: 12-канальную поверхностную ЭКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и анализ частоты развития приступов, опираясь на жалобы пациентов. Однако, «прерывистые» данные вышеперечисленных методик имеют значительные ограничения в определении эффективности лечения вследствие их низкой чувствительности, которая прямо пропорциональна частоте возникающих приступов [20, 47, 62, 78, 112].

На сегодняшний день существуют новые миниинвазивные технологии непрерывного мониторинга ФП [59, 101, 112] - длительное подкожное мониторирование (ДПМ) ЭКГ. Исследование ХРЕСТ продемонстрировало, что непрерывный подкожный мониторинг с помощью устройства Reveal XT (Medtronic Inc., US) высоко чувствителен в детекции ФП (96,1%) и обладает высокой точностью в измерении продолжительности ФП в течении дня, что полностью коррелирует с данными суточного ХМ [50]. Устройство Reveal XT (Medtronic Inc.), (Рисунок 2) непрерывно анализирует сердечный ритм пациента верифицирует и классифицирует аритмические события. Эта классификация основывается на степени вариабельности сердечных циклов на основе 2-минутной записи ЭКГ. Устройство Reveal XT не только определяет количество эпизодов ФП, но и характеристики аритмии, а именно время возникновения ФП, количество часов ФП за один день, ЧСС во время приступа и процент ФП в течение всего периода наблюдения (burden). Кроме того, данные подкожной ЭКГ сохраняются для визуального подтверждения эпизодов ФП. Сбор данных в течение нескольких периодов наблюдения отражается при помощи долговременного тренда. [5, 7]

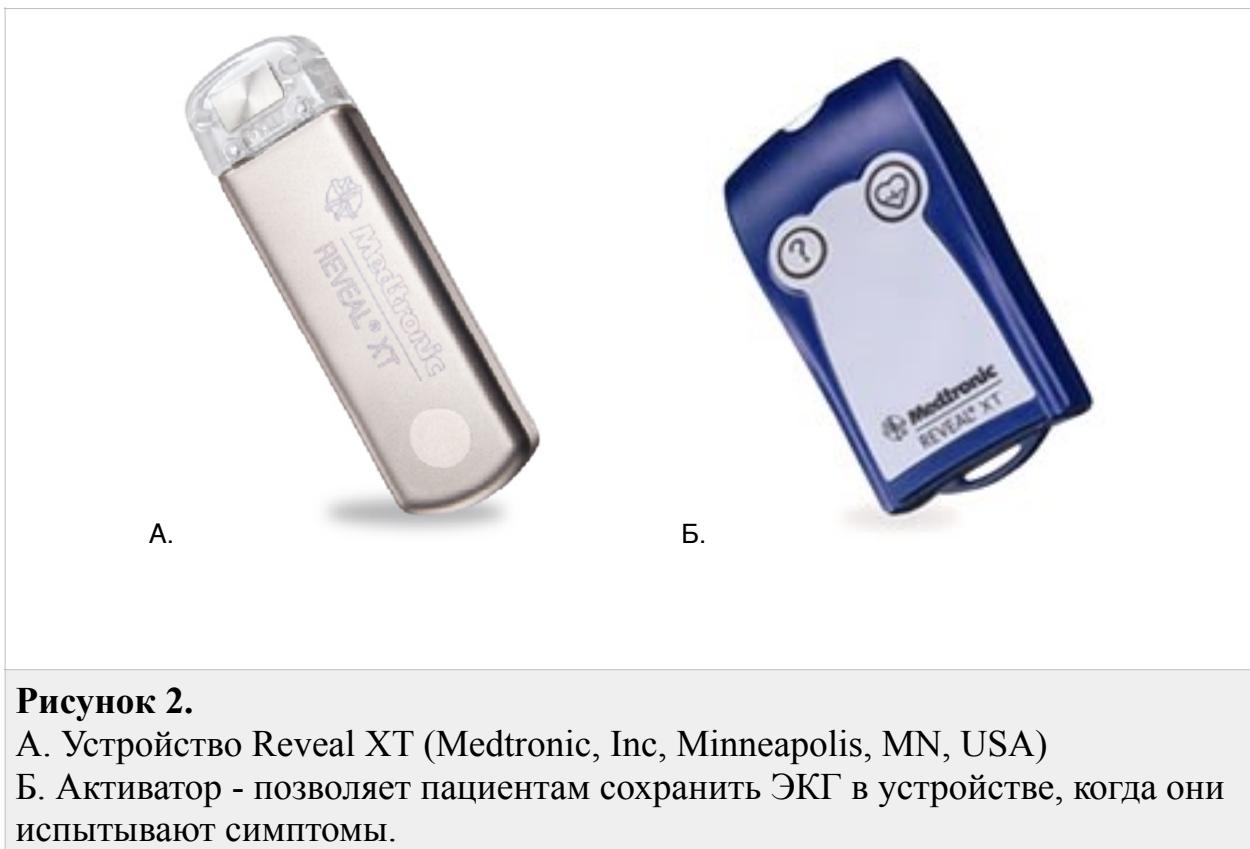


Рисунок 2.

А. Устройство Reveal XT (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN, USA)

Б. Активатор - позволяет пациентам сохранить ЭКГ в устройстве, когда они испытывают симптомы.

РЕЗЮМЕ

Сочетание окклюзии УЛП с катетерной абляцией может являться всеобъемлющим способом лечения, направленным на уменьшение симптомов ФП, снижение риска инсульта и отмену необходимости применения антагонистов витамина К (Варфарин) или других оральных антикоагулянтов. В одном из исследований была продемонстрирована безопасность сочетания окклюзии УЛП с ИЛВ у пациентов с ФП без клапанной патологии и с высоким риском инсульта [93]. Было также сообщено, что окклюзия УЛП приводит к снижению униполярных и биполярных потенциалов УЛП в результате ишемического некроза последнего. Эти изменения, вероятно, являются маркером длительной электрической изоляции УЛП, что потенциально должно улучшить эффективность ИЛВ [46].

Мы предположили, что имплантация окклюдера УЛП помимо снижения тромбоэмбологических осложнений может повысить эффективность РЧА путем снижения электрического ремоделирования УЛП вследствии уменьшения перерастяжения его стенок. Также не исключали возможность того, что окклюдер УЛП может ухудшить течение ФП путем механического раздражающего воздействия. Целью данного проспективного рандомизированного исследования была оценка влияния имплантации окклюдера УЛП в сочетании с ИЛВ у пациентов с ФП на эффективность процедуры РЧА.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В период с 2011 по 2013 год в центре хирургической аритмологии ФГБУ "ННИИПК имени академика Е. Н. Мешалкина" Минздрава России в данное исследование было включено 96 пациентов с симптомной пароксизмальной и персистирующей ФП. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №18 от 14 декабря 2011г), исследование проводилось в соответствии с протоколом и современными этическими нормами. У всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие. С использованием метода "кодированных конвертов" пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1 группа (контрольная) ИЛВ ($n=48$) со стандартным приемом варфарина; 2 группа (тестируемая) ИЛВ в сочетании с транскатетерной имплантацией окклюдера УЛП ($n=48$) с отменой приема варфарина. Всем пациентам во время оперативного лечения ФП было имплантировано устройство непрерывного мониторирования ЭКГ для оценки эффективности процедуры в раннем и отдаленном периоде наблюдения после процедуры.

Общий период наблюдения пациентов составил 24 месяца, и каждые 3 месяца проводилась оценка эффективности РЧА с помощью данных имплантированного монитора (ИКМ). Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

Гипотеза исследования

Сочетанная процедура ИЛВ и имплантации окклюдера УЛВ эффективно предотвращает рецидивы ФП в сравнении со стандартной процедурой ИЛВ.

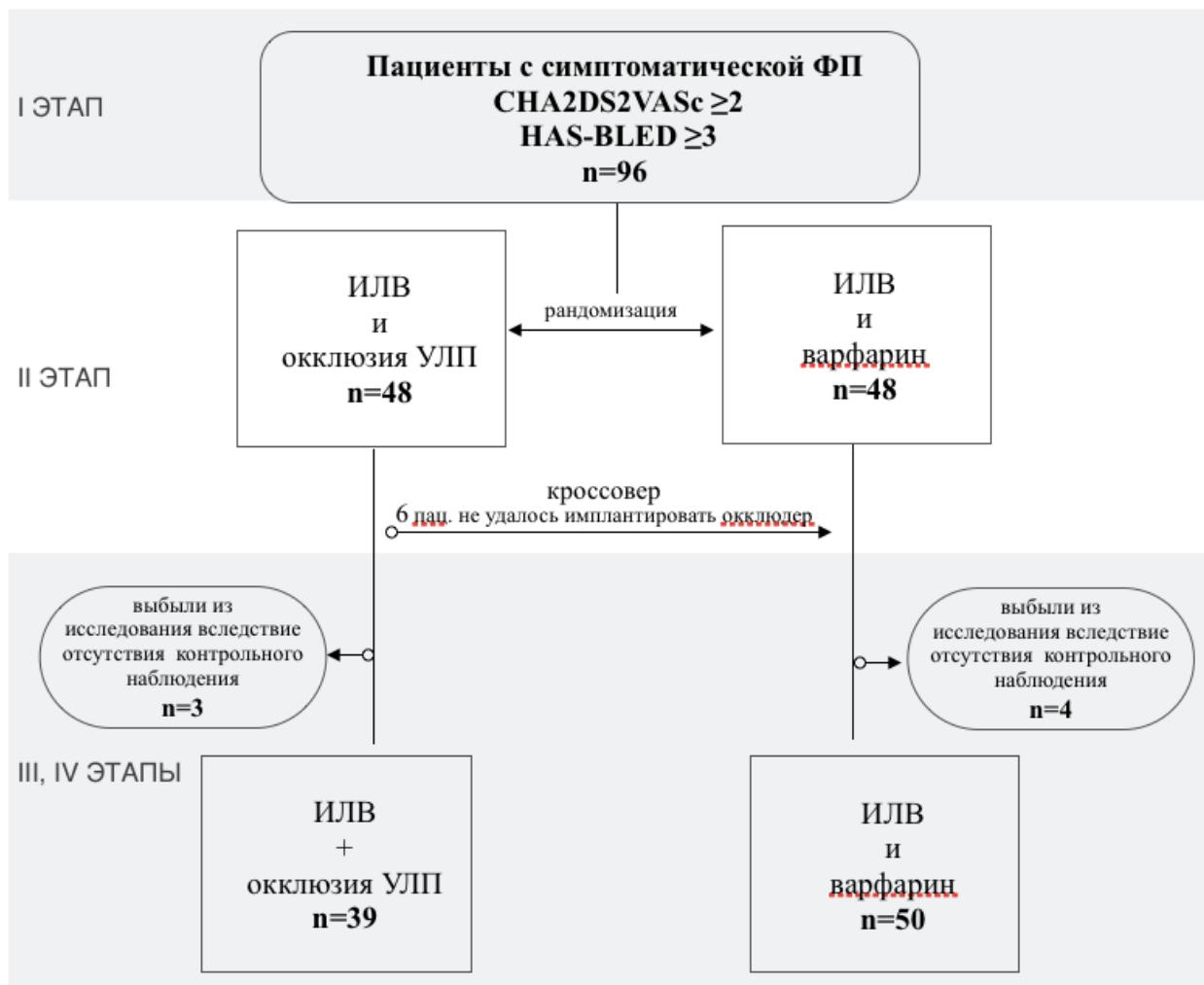


Рисунок 3. Дизайн и этапы исследования

ИЛВ - изоляция устьев легочных вен; УЛП - ушко левого предсердия

I ЭТАП - Отбор пациентов; **II ЭТАП** - оперативные вмешательства; **III ЭТАП** - промежуточный период наблюдения (90 дн.); **IV ЭТАП** - Контрольный период наблюдения (3,6,12,24 мес.)

Критерии включения

1. Симптоматическая ФП без клапанной патологии, рефрактерная к антиаритмической терапии (2 и более антиаритмических препарата класса I или III).
2. Пароксизмальная форма ФП с эпизодами, зарегистрированными на ЭКГ более 1 в течение 3 месяцев, и пациенты с персистирующей формой ФП в анамнезе, подвергшиеся электрической кардиоверсии.
3. Риск возникновения тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 баллов.
4. Риск возникновения кровотечений по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов.

Критерии исключения

1. Другие сопутствующие заболевания, требующие прием варфарина (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен нижних конечностей).
2. Хроническая сердечная недостаточность по классификации NYHA класса III-IV.
3. Фракция выброса левого желудочка $< 35\%$.
4. Поперечный размер левого предсердия > 60 мм по данным ЭхоКГ.
5. Ранее выполненная РЧА по поводу ФП в анамнезе.
6. Прием амиодарона
7. Тиреотоксикоз
8. Острая соматическая патология (обострение язвенной болезни желудка, острый холецистит, острый панкреатит, обострение бронхиальной астмы и т.д.).
9. Тромбоз предсердия.
10. Сахарный диабет типа 1.

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой явилось наличие рецидива предсердной тахикардии (ФП, атипичное трепетание/тахикардия) длительностью более 30 секунд после первичной процедуры РЧА без антиаритмических препаратов в течение 24 месяцев, который был зарегистрирован ИКМ. “Слепой период” (первые 3 месяца после РЧА) был исключен при оценке конечных результатов, но был учтен при промежуточном анализе 12 месяцев [58].

Вторичные конечные точки

1. Безопасность сочетанной процедуры. В качестве критерии безопасности оценивались все нежелательные события, которые тем или иным образом были связаны с выполняемыми процедурами (тромбоэмболии, кровотечения из мест пункции сосудов, гемоперикард и др.).
2. Сравнить процент, количество и продолжительность пароксизмов ФП по данным ИКМ в обеих группах.

2.2 Этапы клинического исследования

Данное исследование было разделено на IV этапа (Таблица 1):

I – Предоперационная подготовка и отбор пациентов

II – Оперативные вмешательства

III - Промежуточный период наблюдения: 90 дней после операции.

IV – Отдалённый послеоперационный период наблюдения: до 2 лет после операции.

Методы исследования, применяемые на каждом этапе

Таблица 1.

Этапы	Методы
I этап	<ul style="list-style-type: none">- Стандартные лабораторные анализы- ЭКГ- Рентгенография органов грудной клетки- ЭхоКГ- ХМ- Тиреоидные тесты (ТТГ, Т3, Т4)- ЧПЭхоКГ- Коронарография
II этап	<ul style="list-style-type: none">- Изоляция легочных вен- Имплантация окклюдера УЛП- Имплантация ИКМ
III, IV этап	<ul style="list-style-type: none">- ЭКГ- ЭхоКГ- ЧПЭхоКГ

I ЭТАП.

Предоперационная подготовка и отбор пациентов.

До операции всем пациентам выполнялись: электрокардиография для оценки формы ФП; рентгенография органов грудной клетки для исключения патологии органов грудной клетки; трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения органической патологии сердца; гормональный анализ тиреоидной функции для исключения патологического влияния щитовидной железы; Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) (для точной оценки размера предсердных камер, для исключения тромбоза левого предсердия, а также для определения анатомо-морфологических характеристик УЛП); коронароангиография выполнялась всем пациентам

старше 45 лет для исключения асимптомного атеросклероза коронарных артерий, либо при предъявлении жалоб на характерные стенокардитические боли.

После проведенного предоперационного исследования у всех пациентов было исключено органическое поражение сердца, патология щитовидной железы и патология органов грудной клетки, а также патология коронарного русла.

Данные чреспищеводной ЭхоКГ.

Особое значение в работе представляют данные ЧП ЭХО КГ, так как, основываясь на них, производился отбор пациентов для имплантации окклюдера ушка левого предсердия. Чтобы определиться с размером окклюдера, выполнялись измерения диаметра устья УЛП, его глубина, размеры левого предсердия. В среднем диаметр УЛП составил $20,1 \pm 2,6$ мм, глубина $26,7 \pm 1,1$ мм. Соответственно с этим подбирались размеры окклюдеров УЛП. Данные представлены в Таблице 2. У 39 (40,6%) пациентов размеры и соотношение размеров УЛП соответствовали требуемым размерам окклюдеров.

Таблица 2.

Данные чреспищеводной ЭхоКГ.

Данные ЧПЭхоКГ, n=96	
Диаметр устья УЛП, мм	$20,1 \pm 2,6$
Длина УЛП, мм	$26,7 \pm 1,1$
ЛП, мм	50 ± 6
ЛП, % от нормы*	$121,3 \pm 1,3$

II ЭТАП

2.3 Оперативные вмешательства.

Процедура изоляции легочных вен

Оперативные вмешательства проводились на электрофизиологическом комплексе CardioLab Version 7.0 (Pruka Engeneering, Inc). Для диагностической стимуляции использовали электростимулятор StimLab MicroPace EP inc. (США). Электроанатомическое картирование осуществляли в условиях навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, США).

Под местной анестезией раствором новокаина (0,5%) пунктировали левую подключичную вену (для диагностического/ референтного электрода) и правую бедренную вену (для картирующего/аблационного электрода). В качестве диагностического референтного электрода использовали 10-полюсный электрод Webster (6F), который проводился во всех случаях в коронарный синус и служил для регистрации левопредсердной электрограммы, диагностической стимуляции и в виде анатомического ориентира (фиброзное кольцо митрального клапана).

Доступ к левому предсердию (ЛП) и легочным венам (ЛВ) был осуществлен через межпредсердную перегородку. В режиме реального времени была построена трехмерная карта ЛП с использованием навигационной системы (CARTO, Biosense Webster Inc). Далее была выполнена радиочастотная циркулярная изоляция правых и левых устьев ЛВ отдельными коллекторами. Радиочастотное воздействие выполнялось в области передней стенки ЛП, отступая от устья ЛВ 0,5 см при параметрах 43 °C, 35 Вт, и в области задней стенки ЛП, отступая от устья ЛВ на 1 см при параметрах 43 °C, 30 Вт со скоростью орошения 17 мл/минуту.

Радиочастотное воздействие выполнялась непрерывно до снижения предсердной амплитуды более чем на 80% от исходных значений с продолжительностью каждой аппликации не менее 30 секунд [5].

Конечной точкой РЧА была полная изоляция легочных вен, что было подтверждено с помощью катетера Lasso (Biosense Webster) после 20 минутного ожидания. Индукция аритмии проводилась по протоколу “burst pacing” (ЭКС с частотой 200-300 ударов в мин.) При индуцировании левопредсердного трепетания пресердий были проведены дополнительные абляционные линейки от левой нижней легочной вены до фиброзного кольца митрального клапана (левопредсердный перешеек) и межколлекторная линия по крыше левого предсердия. При наличии документированного типичного трепетания предсердий была проведена РЧА каво-трикуспидального перешейка. У всех пациентов была достигнута двунаправленная блокада по линейкам, подтвержденная с помощью различных методов стимуляции. В конце процедуры если ФП сохранялась, то пациенты подвергались электрической кардиоверсии для восстановления синусового ритма.

Изоляция легочных вен была достигнута у всех 89 пациентов. У всех 37 пациентов с документированным типичным трепетанием предсердий (20 пациентов в группе ИЛВ и 17 пациентов в группе ИЛВ+окклюзия УЛП) была достигнута блокада проведения по каво-трикуспидальному перешейку.

Имплантация окклюдера УЛП

Устройство Watchman (Boston Scientific, MapleGrove, MN) представляет собой рамную конструкцию, состоящую из саморасширяющегося нитинола с усиками для фиксации и проникаемой полиэфирной ткани, которая покрывает наружную поверхность устройства. Все внутрисердечные манипуляции проводятся под рентген- и ультразвуковым контролем. После ИЛВ, используя транссептальный доступ, выполняется контрастирование УЛП с использованием рентгенконтрастного вещества. Оценивается его морфология, диаметр устья и глубина. В зависимости от полученных данных выбирается размер окклюдера. Окклюдер должен быть на 20-30% больше, чем диаметр устья УЛП. Все манипуляции в УЛП осуществляются с использованием катетера с мягким закругленным кончиком типа Pigtail во

избежание повреждения УЛП. По специальному интродьюсеру вводится система доставки с устройством соответствующего размера внутри. Рентген-контрастные маркеры помогают правильно расположить интродьюсер в УЛП таким образом, чтобы устройство раскрылось на уровне устья ушка. Контроль положения устройства осуществляется агиографически и эхокардиографически. Перед отсоединением устройства от системы доставки проводят тест на стабильность, убеждаются в отсутствии затёков вокруг устройства. После чего доставляющая система отсоединяется от окклюдера и извлекается из бедренной вены.

Окклюдер УЛП был успешно имплантирована у 42 (87,5%) из 48 пациентов в группе ИЛВ+окклюзия УЛП. Шесть пациентов были переведены в группу ИЛВ ввиду невозможности имплантации окклюдера УЛП из-за несоответствия морфологии УЛП.

Средняя продолжительность процедуры составила 151 ± 24 минут в группе ИЛВ и 189 ± 29 в группе ИЛВ+окклюзия УЛП (включая среднюю продолжительность имплантации окклюдера УЛП 36 ± 7 мин) ($p=0.16$).

Имплантация кардиомонитора для непрерывного контроля сердечного ритма

Устройство Reveal XT (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN, USA), имплантировалось в паракостальную область грудины в день операции.

Аппарат длительного мониторирования Reveal XT имплантировался под кожу в левой паракостальной области. Чтобы определить наиболее оптимальное место имплантации, до операции оценивалась амплитуда R-волны ($\geq 0,4$ мВ) с помощью накожного векторного позиционирования (Vector Check).

Устройство Reveal XT постоянно классифицирует сердечный ритм пациента. Классификация производится посредством анализа расхождения между сердечными циклами (beat-to-beat variability) по ЭКГ, записанной в

течение 2 минут. Устройство фиксирует количество и продолжительность ФП в день (суточный ФП%, продолжительность ФП в часах в день), и процентное значение продолжительности ФП в течение всего наблюдательного периода (ФП%). Кроме того, хранятся ЭКГ данные для визуальной потверждении эпизодов ФП.

Пациентам были предоставлены активаторы. Инструмент, который позволяет пациентам сохранить ЭКГ в устройстве, когда они испытывают симптомы. Данные были собраны для анализа симптомности эпизодов.

87 (98%) пациентов согласились на проведение имплантации ИКМ (48 (96%) пациентов в группе ИЛВ и 39 (100%) пациентов в группе ИЛВ +окклюзия УЛП). Два пациента отказались от имплантации. Не было никаких осложнений, связанных с имплантацией ИКМ.

III, IV ЭТАПЫ

2.4 Промежуточный и отдаленный периоды наблюдения

Все пациенты до операции принимали варфарин в течение 1 месяца под контролем показателя МНО (целевое значение МНО 2-3). В день операции всем пациентам отменяли варфарин и сразу после транссептальной пункции назначали гепарин до достижения целевых значений АВС (АСТ) не менее 300 сек. После операции повторно принимали варфарин.

Все пациенты первые 6 недель после ИЛВ принимали антиаритмические препараты (пропафенон или сotalекс) с последующей их отменой через 3 месяца, независимо от сердечного ритма, с тем чтобы предотвратить их влияние на отдаленные результаты конечной первичной точки после окончания так называемого “слепого периода”.

Пациенты в группе ИЛВ+окклюзия УЛП принимали варфарин в течение 45 дней на период эндотелизации поверхности окклюдера. Оценка положения, стабильности и остаточных потоков (сбросов) вокруг устройства

проводилась с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) на 45 день после имплантации. Пациенты прекращали прием варфарина, если по данным ЧПЭхоКГ достигалось полное закрытие УЛП или если сохранялись остаточные сбросы менее 5 мм в ширину. После прекращения приема варфарина пациентов переводили на постоянный прием аспирина (81-325 мг).

В контрольной группе ИЛВ пациенты принимали варфарин в течение всего периода наблюдения под контролем показателя МНО (международное нормализованное отношение) в пределах 2,0-3,0.

Эффективность проведенного оперативного лечения оценивалась с помощью имплантированного кардиомонитора (ИКМ) (Reveal, Medtronic inc.) и традиционных методов оценки, а именно, записи ЭКГ во время приступа и запись 24-часового ХМ ЭКГ. Рецидив фибрилляции предсердий расценивался как пароксизм любой предсердной тахиаритмии (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, предсердная тахикардия), продолжающийся более 30 секунд согласно международным рекомендациям.

В процессе работы использованы следующие классификации ФП.

Классификация ACCF/AHA/HRS, 2011 год [36]:

- 1) Пароксизмальная ФП - длительность менее 7 дней, спонтанное купирование;
- 2) Персистирующая ФП – длительность более 7 дней, эффективная медикаментозная или электрическая кардиоверсия;
- 3) Длительно-персистирующая (постоянная) – ФП, существующая в течение 12 месяцев и более, без появления спонтанных эпизодов синусового ритма и требующая кардиоверсии для его восстановления.

Классификация пароксизмальной формы ФП [103]:

I. Первый симптоматический пароксизм ФП:

А - самостоятельно купировавшийся;

В - требующий кардиоверсии;

II. Многократные эпизоды ФП без антиаритмической терапии (ААТ) (за исключением использования бета-адреноблокаторов или антагонистов кальция):

А- асимптомные;

В - менее 1 симптоматической атаки за 3 месяца;

С - более 1 симптоматической атаки за 3 месяца;

III. Многократные эпизоды ФП, несмотря на лекарственную терапию (блокаторами натриевых или калиевых каналов):

А – асимптомные;

В - менее 1 симптоматической атаки за 3 месяца;

С - более 1 симптоматической атаки за 3 месяца;

2.5 Общая характеристика клинического материала

В данное проспективное рандомизированное исследование были включены 96 пациентов. Четыре пациента (8%) из 48 в 1 группе ИЛВ и три пациента (6%) из 48 во 2 группе ИЛВ+окклюзия УЛП выбыли из исследования вследствие отсутствия визитов в отдаленном периоде наблюдения и были исключены из анализа.

Средний возраст пациентов составил 60 ± 7 лет. В основном это были мужчины (57 человек). Пациентов с пароксизмальной формой ФП было включено 52 человека, что составило 54%, оставшиеся 46% имели

персистирующую форму. Из сопутствующей патологии чаще всего встречалась артериальная гипертензия – 73,9 %. Сахарный диабет наблюдался у 20,8% пациентов. По данным ЭХО КГ в среднем сократительная способность миокарда была в норме и составила $62\pm5\%$, размер левого предсердия был в пределах 50 ± 5 мм. Продолжительность ФП в годах в среднем составила $5,1\pm1,6$ лет до оперативного лечения. В среднем до процедуры у пациентов тестировалось 3,6 антиаритмических препарата. У пациентов с пароксизмальной ФП длительность пароксизмов была $7,6\pm1,8$ часов (от 2 минут до 6 суток), с персистирующей ФП - $20,1\pm1,9$ (от 7 до 30) суток.

Жалобы пациентов при поступлении оценивались согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (EHRA). Согласно этим рекомендациям жалобы подразделяются на классы:

- I Класс - «нет симптомов»;
- II Класс - «слабые симптомы»; нормальная повседневная деятельность;
- III Класс - «тяжелые симптомы»; повседневная деятельность затруднена в связи с выраженностю симптомов;
- IV Класс - «крайне тяжелые симптомы»; повседневная деятельность невозможна.

Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии приведены в таблице 3.

**Таблица 3.
Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии**

	все пациенты(96)
1	2
Возраст, г	60 ± 7

Пол (М/Ж), n	57/39
Парок/Перс ФП, n	52/44
Гипертензия, n (%)	71 (73,9%)
Сахарный диабет, n (%)	20 (20,8%)
Инсульт, n (%)	10 (10,4%)
ФВЛЖ, %	62 ± 5
Размер ЛП, мм	50 ± 5
Длительность ФП, г	5,1 ± 1,6
ААП, n	3,6 (2-5)
Шкала HAS-BLED	3,5 ± 0,7
Шкала CHA2DS2-VASc	2,9 ± 0,9
Длительность эпизодов пароксизмальной ФП (часов)	7,6±1,8
Длительность эпизодов персистирующей ФП (сутки)	20,1±1,9
EHRA I	0 %
EHRA II	16%
EHRA III	66 %
EHRA IV	18 %

ФП - фибрилляция предсердий; *ФВЛЖ* - фракция выброса левого желудочка; *ЛП* - левое предсердие; *ААП* - антиаритмический препараты *EHRA* - Европейское общество кардиологов

Риск возникновения тромбоэмболических осложнений оценивался по шкале CHA₂DS₂-VASc.(Таблица 4). У всех пациентов риск инсульта составлял 2 балла и более и в среднем был равен 2,9±0,9, что соответствовало критериям включения в данное исследование.

Таблица 4.
Шкала ценки риска инсульта CHA2DS2 VASc.

	Фактор риска	Баллы
C	XCH, дисфункция ЛЖ	1
H	Артериальная гипертензия	1
A2	Возраст ≥ 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S2	Инсульт, ТИА, системная эмболия	2
V	Сосудистое заболевание	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1

Риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтов оценивался по шкале HAS-BLED (Таблица 5). Данный показатель составил $3,5 \pm 0,7$ баллов у пациентов, включенных в данное исследование, что также соответствовало критериям включения.

Таблица 5.
Шкала оценки факторов риска кровотечения HAS BLED.

	Фактор риска	Баллы
H	Артериальная гипертензия	1
A	Нарушения функции почек или печени	1 / 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечения	1
L	Лабильное МНО	2
E	Возраст старше 65 лет	1
D	Лекарства и алкоголь	1 / 2

2.6 Статистический анализ

Первичной конечной точкой определен рецидив предсердной тахикардии (ФП, атипичное трепетание/тахикардия) длительностью более 30 сек. после 3-х месяцев, следующих за первичной процедурой РЧА. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение или выражены в значениях и процентах. Количественные переменные сравнивались с помощью теста Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовался U тест Mann-Whitney. Метод χ^2 использовался для сравнения качественных признаков. Эффективность лечения в группах наблюдения определялась с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось методом Каплан-Майера. Линейный и Кокс регрессионный анализ был использован для оценки предикторов ФП% и рецидива ФП. Переменные, включенные в регрессионный анализ, были выбраны из исходных характеристик пациентов (Таблица 1).

Все приведенные значения р были основаны на двустороннем тесте и различия при $p<0,05$ считались значимыми. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS 13,0 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс, США).

ГЛАВА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЧА В СОЧЕТАНИИ С ОККЛЮЗИЕЙ УЛП У ПАЦИЕНТОВ С ФП (первичная конечная точка).

В данное проспективное рандомизированное исследование было включено 96 пациентов, которые случайным образом были распределены на группы:

- I группа контроля 48 человек, которым была выполнена стандартная процедура изоляции легочных вен
- II группа 48 человек, которым была выполнена радиочастотная изоляция легочных вен в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП

После включения в исследования все пациенты должны были наблюдаться в течение 24 месяцев. Однако 4 пациента (8%) из I группы и три пациента (6%) из II группы выбыли из исследования вследствие отсутствия контрольного наблюдения в отдаленном периоде наблюдения и были исключены из анализа. Таким образом, к концу периода наблюдения были проанализированы данные 89 человек.

Группы оказались достаточно однородны и практически не различались по основным характеристикам (Таблица 6). В группе изолированной ИЛВ средний возраст пациентов составил 60 ± 6 лет и не отличался от группы ИЛВ +окклюзия УЛП 60 ± 5 ($p=0,82$). В группе контроля основную массу пациентов составляли мужчины 26/18, что также отмечалось и в тестируемой группе 28/17 ($p=0,76$). У 33 (75%) пациентов из группы изолированной ИЛВ встречалась АГ, и данный

признак не имел достоверного различия в группе ИЛВ+окклюзия УЛП и составил 38 (84%) пациента ($p=0,27$). СД встречался у 11 (25%) пациентов в группе изолированной ИЛВ и у 9 (20%) пациентов в группе ИЛВ+окклюзия УЛП ($p=0,58$). 6 (14%) пациентов из контрольной группы имели перенесенный ОНМК в анамнезе, в тестируемой группе у 4 (9%) пациентов имелась данная патология ($p=0,48$). По данным ЭхоКГ средняя ФВ достоверно не отличалась в обеих группах и составила $61\pm4\%$ и $62\pm5\%$ в группе ИЛВ и ИЛВ+окклюзия УЛП соответственно ($p=0,46$). Также размеры левого предсердия достоверно не отличалась в обеих группах и составила $48\pm7\text{мм}$ и $49\pm6\%$ в группе ИЛВ и ИЛВ+окклюзия УЛП соответственно ($p=0,69$). Длительность ФП (в годах) также не отличалась в обеих группах и в среднем составила $4,4\pm2,3$ года в группе ИЛВ и $4,6\pm1,8$ года в группе ИЛВ в сочетании с окклюзией УЛП ($p=0,21$). Количество принимаемых антиаритмических препаратов до включения в исследование достоверно не отличалось в обеих группах. В среднем в группе ИЛВ у пациентов применялось 3,6 (от 2 до 5) и 3,7 (от 2 до 5) препаратов соответственно ($p=0,38$). При сравнении риска развития тромбоэмбологических осложнений по данным шкалы CHADS2-VASc достоверных различий в обеих группах обнаружено не было. Так, в среднем риск ОНМК составил $2,3\pm0,7$ в группе ИЛВ и $2,2\pm0,6$ в группе ИЛВ+окклюзия УЛП ($p=0,84$). При оценке риска геморических осложнений с помощью шкалы HAS-BLED, достоверных различий в обеих группах также обнаружено не было, и в группе изолированной ИЛВ HAS-BLED score составила $3,4\pm0,8$ баллов, а в группе ИЛВ+окклюзия УЛП $3,5\pm0,8$ баллов соответственно ($p=0,66$).

Таким образом, достоверных различий по большинству признаков в обеих группах не было выявлено.

Таблица 6.
Сравнительная характеристика обеих групп.

	ИЛВ (n=44)	ИЛВ+окклюзия УЛП (n=45)	p
1	2	3	4
Возраст, г	60 ± 6	60 ± 5	0,82
Пол (М/Ж), n	26/18	28/17	0,76
Парок/Перс ФП, n	25/19	24/21	0,74
Гипертензия, n (%)	33 (75%)	38 (84%)	0,27
Сахарный диабет, n (%)	11 (25%)	9 (20%)	0,58
Инсульт, n (%)	6 (14%)	4 (9%)	0,48
ФВЛЖ, %	61 ± 4	62 ± 5	0,46
Размер ЛП, мм	48 ± 7	49 ± 6	0,69
Длительность ФП, г	4,4 ± 2,3	4,6 ± 1,8	0,21
ААП, n	3,6 (2-5)	3,7 (2-5)	0,38
Шкала HAS-BLED	3,4 ± 0,8	3,5 ± 0,8	0,66
Шкала CHA2DS2-VASc	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,6	0,84

ФП - фибрилляция предсердий; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие; ААП - антиаритмический препараты

3.1. Промежуточный анализ данных

В конце 3-х месячного “слепого периода” 38 пациентов (43%) были свободны от ФП. Из них, 23 (46%) из I группы (ИЛВ) и 15 (38%) из II группы (ИЛВ+окклюзия УЛП), что не имело достоверного различия между обеими группами ($p=0,48$).

При оценке данных ИКМ в течение первого месяца “слепого периода” нагрузка ФП в процентах была достоверно выше во II группе (ИЛВ

+окклюзия УЛП) по сравнению с группой контроля, $9.7\pm10.8\%$ против $4.2\pm4.1\%$ соответственно ($p=0.004$). В общей популяции, процент ФП (ФП%) в целом снижался к концу «слепого периода». В “слепом периоде” (первые 3 месяца после операции) ФП% достоверно не отличался в обеих группах и был чуть выше во II группе ($2.8\pm2.6\%$ против $2.2\pm2.7\%$ соответственно, $p=0.31$) После 3 месячного периода наблюдения и до конца исследования процент ФП в обеих группах не различался. Возможно, это связано с более сильным ответом левого предсердия на сочетанную процедуру в виде воспаления, а также уменьшением объема левого предсердия вследствие выключения ушка левого предсердия из общего кровотока. Данные явления прекращаются после механизмов адаптации. (Рисунок 4.)

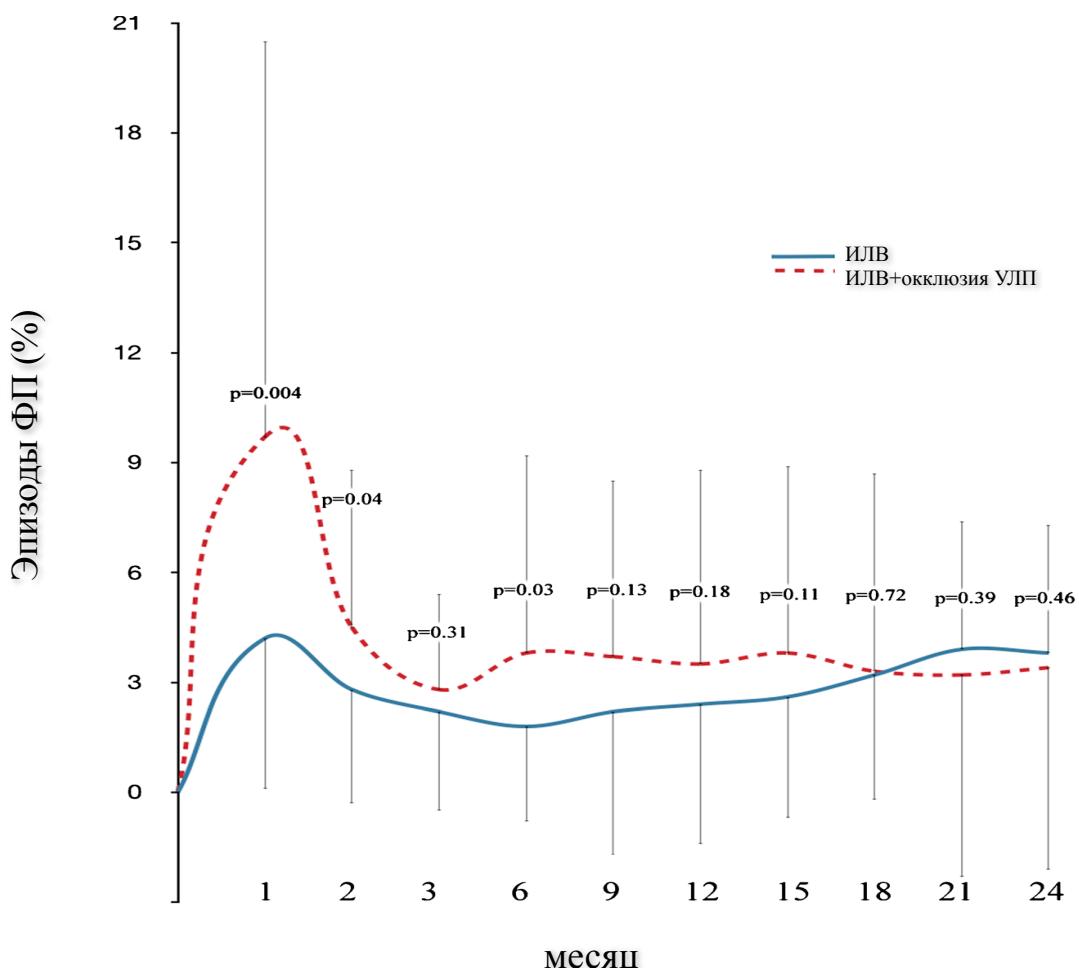


Рисунок 4.

Ежемесячные эпизоды ФП (ФП%) больных в каждой группе.

Клинический пример №1 Пациент: О. Возраст: 66

Клинический Диагноз: Артериальная гипертензия, 2 ст, риск 4. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, тахисистолический вариант. XCH II. ФК II. (NYHA)

Сопутствующий диагноз: Язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением в 2005 году, в настоящий момент ремиссия.

Лабильные цифры МНО.

Жалобы при поступлении: на приступы аритмического сердцебиения, сопровождающиеся слабостью, дискомфортом за грудиной, одышкой. Повышение АД до 150-160.

Риск тромбоэмбологический осложнений по шкале CHA2DS2-VASc = 3, Риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED=4.

Anamnes Morbi: С 2005г появились приступы аритмического сердцебиения. Впервые обратился к врачу по поводу болей в пояснице, проведена запись ЭКГ и зарегистрирована фибрилляция предсердий. Ритм тогда восстановился на фоне приема кордарона. В дальнейшем приступы стали повторяться, в последнее время беспокоят до 4-5 раз в месяц. Приступы купирует приемом пропанорма. В 2012г по месту жительства проведена коронарография, патологии коронарного русла не выявлено. Больной консультирован аритмологом, и направлен на РЧА. Пациент принимал варфарин в дозе 2,5 т и при поступлении имел целевые значения МНО 2,4.

При поступлении по ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 63 в мин. По ЭХО КГ структурной патологии не было выявлено, фракция выброса левого желудочка составила 62%, размеры левого предсердия 5,4 на 4,8 см.

По данным ЧПЭхоКГ признаков тромбоза обнаружено не было. Максимальный диаметр устья УЛП - 2,34 см, максимальная глубина УЛП - 3,35 см. (Рис. 5.)

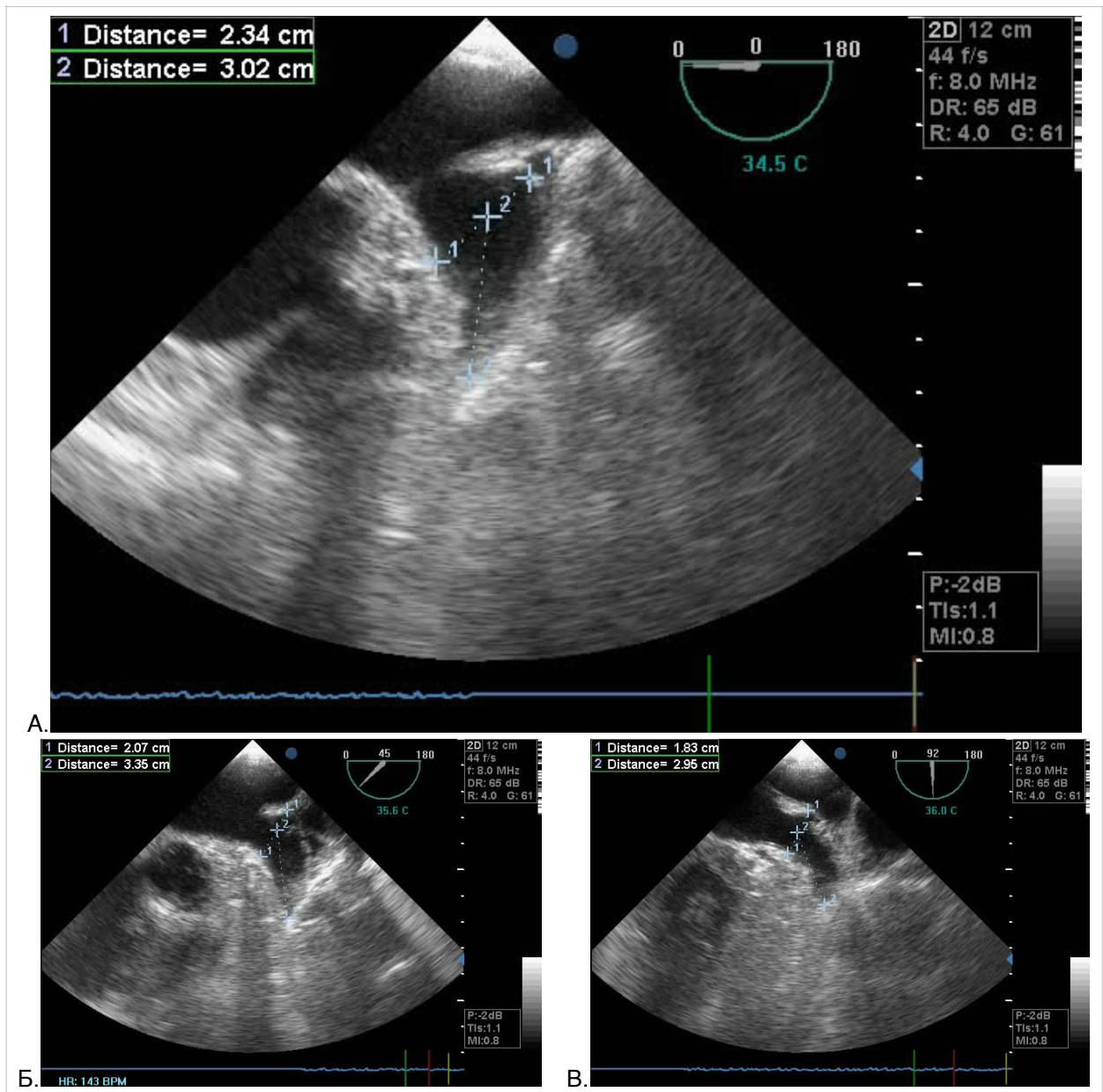
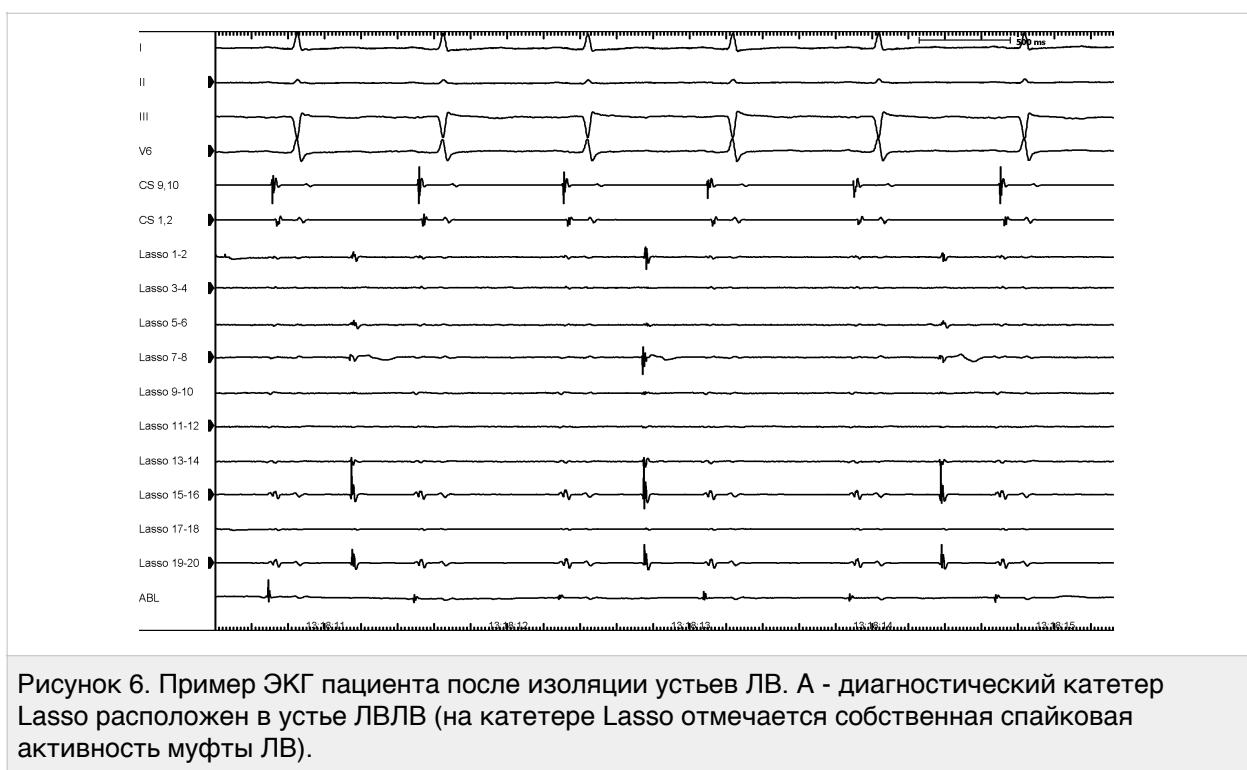


Рисунок 5. Данные ЧПЭхоКГ в разных проекциях:
 А. 0°: диаметр устье УЛП (максимальные значения)- 2,34 см,
 Б. 45°: диаметр устье УЛП- 2,07 см, глубина - 3,35см;
 В.90°: диаметр устье УЛП- 1,83 см, глубина - 2,96см.

Пациент соответствовал критериям включения и исключения, и после подписания информированного согласия был randomизирован в группу ИЛВ +имплантация окклюдера УЛП.

Была выполнена: Радиочастотная изоляция устьев правых и левых легочных вен отдельными коллекторами. Радиочастотная абляция каво-трикуспидального перешейка по стандартной методике (Рисунок 6). Имплантация аппарата длительного суточного мониторирования, Reveal XT. Имплантация окклюдера Watchman в ушко левого предсердия (Рисунок 7).



Течение послеоперационного периода: без осложнений.

По результатам опроса аппарата REVEAL - первый месяц после операции отмечались пароксизмы фибрилляции предсердий продолжительностью более 3 часов, до 5 эпизодов в месяц и процент ФП составил 57%. (Рисунок 8А)

К концу “слепого периода” по данным устройства непрерывного мониторирования сердечного ритма и самим больным нарушений ритма не отмечалось и процент ФП снизился до 0,7%. (Рисунок 8Б.)

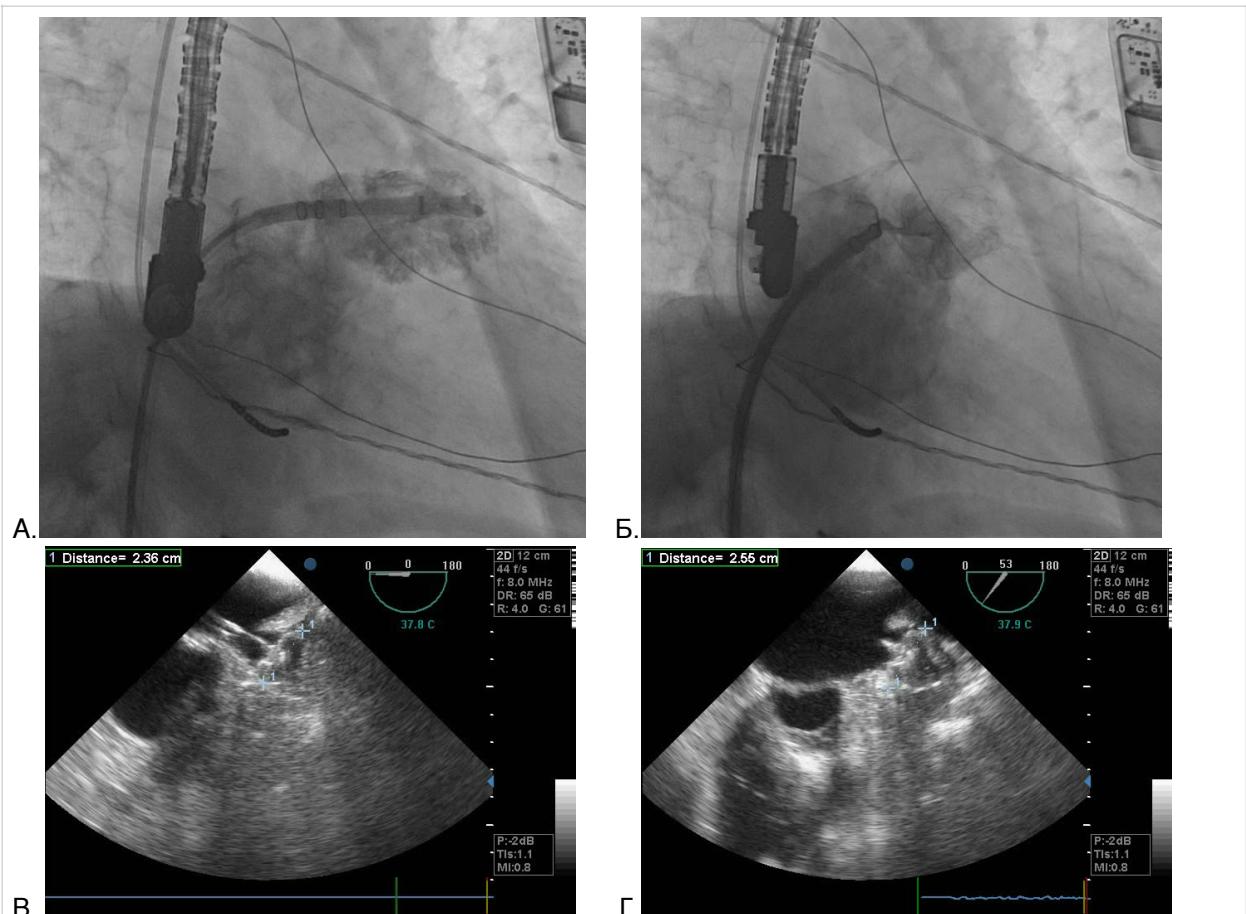


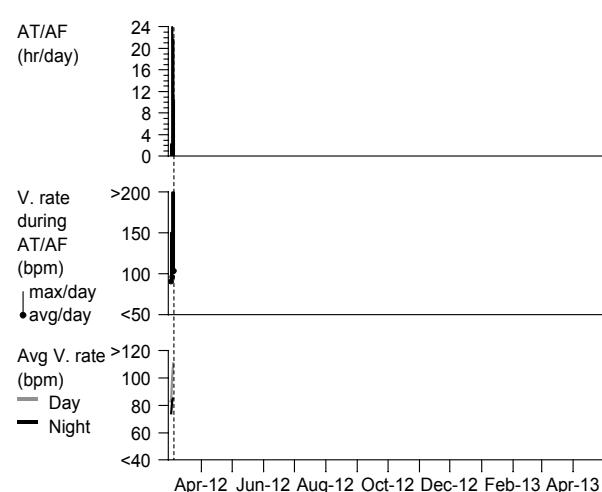
Рисунок 7. Контрастирование ушко левого предсердия и данные ЧПЭхоКГ.
А. Позиционирование системы доставки (в проекции RAO 30°, CAU 20°);
Б. Окклюдер Watchman в полости УЛП;
В. Максимальное раскрытие (2,36 см) окклюдера в проекции 0°;
Г. Максимальное раскрытие (2,55 см) окклюдера в проекции 53°.

A.**Device Status**

Battery Status Good

Episodes (5)

Symptom	0
FVT	0
VT	0
Asystole	0
Brady	0
AT/AF	
AT	0
AF	5
% of Time AT/AF	57.8 %

Cardiac Compass Trends (Mar-2012 to Mar-2012)**Б.****Device Status**

Battery Status Good

Episodes (8)

Symptom	1
FVT	0
VT	0
Asystole	0
Brady	0
AT/AF	
AT	0
AF	7
% of Time AT/AF	0.7 %

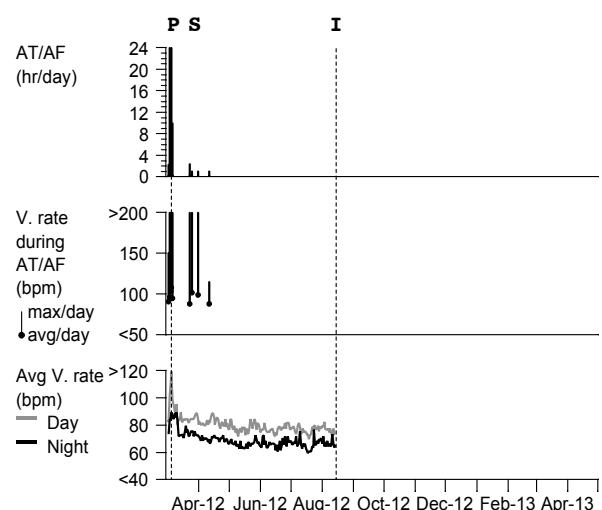
Cardiac Compass Trends (Mar-2012 to Aug-2012)

Рисунок 8. Данные устройства непрерывного мониторирования сердечного ритма после операции.

А. Первый месяц после операции, в левой части рисунка видно, что процент фибрилляция составлял 57,8% от нормального ритма. Всего зарегистрировано 5 эпизодов ФП. В правой части рисунка информация представлена виде графиков за исследуемый период (1мес). На верхнем графике представлено количество и продолжительность каждого приступа, где

максимальный приступ длился около 24 часов. На среднем графике представлена средняя ЧСС во время приступов каждого приступа ФП, где в среднем ЧСС была более 90 ударов в мин. На нижнем графике представлена вариабельность сердечного ритма в дневное (серого цвета) и в ночное (черного цвета) время суток.

Б. Данные за 5 месяцев, к концу “слепого периода” видно, что процент фибрилляции снизился 0,7% от нормального ритма.

3.2. Свобода от ФП в отдаленном периоде наблюдения (первичная конечная точка)

В конце 24-месячного периода наблюдения согласно рандомизации (ITT intention-to-treat) 29 (66%) из 44 пациентов в группе ИЛВ (контрольная) и 27 (60%) из 45 пациентов в группе ИЛВ+окклюзия УЛП (тестируемая) были свободны от ФП без применения антиаритмических препаратов. Достоверных различий в эффективности того и другого метода при статистической оценке при помощи Лог-ранг тест получено не было ($p=0,49$) (Рисунок 9А).

Шесть пациентов в группе ИЛВ+окклюзия УЛП были переведены в группу ИЛВ ввиду невозможности имплантации окклюдера УЛП. С учетом кроссовера (on-treatment comparisons) в конце 24-месячного наблюдательного периода 33 (66%) из 50 пациентов в группе ИЛВ и 23 (59%) из 39 пациентов в группе ИЛВ в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП были свободны от ФП без применения антиаритмических препаратов ($p=0,34$, Лог-ранг тест), что также не дало достоверных различий между обеими группами (Рисунок 9Б).

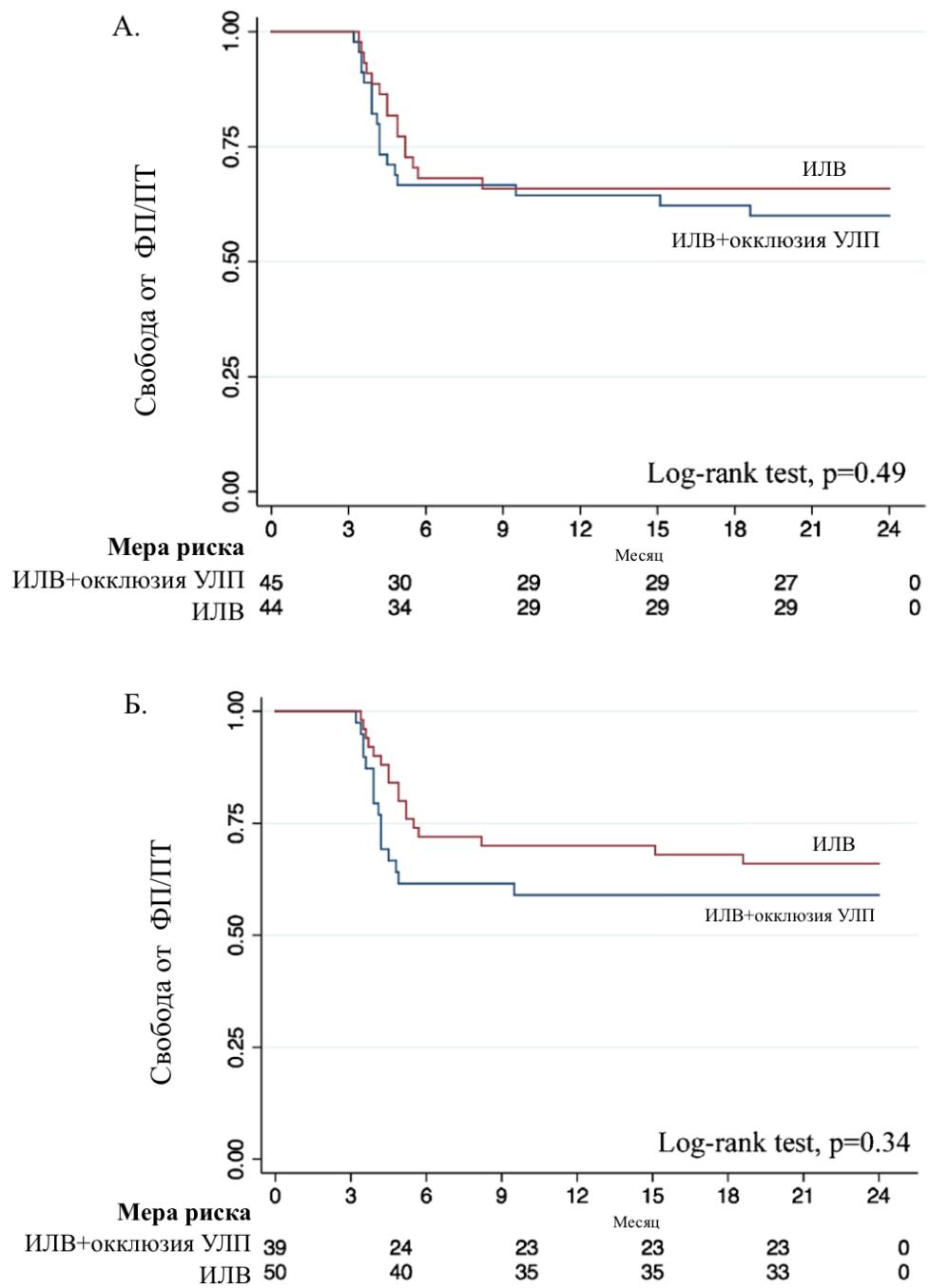


Рисунок 9. График Каплан Майера.

А. Эпизоды фибрилляции предсердий согласно рандомизации (ITT intention-to-treat) за 24-месячный наблюдательный период;

Б. Эпизоды фибрилляции предсердий с учетом кроссовера (on-treatment comparisons) за 24-месячный наблюдательный период.

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на заранее определенное исходные характеристики (форма ФП, гипертензия, возраст, шкала CH2DS2-VASc, связь с методом лечения) не показал связь рецидива ФП с методом лечения ни во время “слепого периода”, ни в течение всего наблюдательного периода HR 0,89 [95% CI 0,51 – 1,55; p=0.69] и HR 0,76 [95% CI 0,37 – 1,55; p=0.45] (Таблица 7.)

Таблица 7.

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на заранее определенных исходных характеристик.

	ОР	95% CI	p
“Слепой период” (1-3 мес)			
ИЛВ против ИЛВ+окклюзия УЛП	0,89	0,51-1,55	0,96
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	0,68	0,21-2,16	0,51
Гипертензия (да/нет)	0,82	0,33-2,1	0,67
Возраст, лет	1,1	0,94-1,16	0,40
шкала CH2DS2-VASc, баллы	0,95	0,54-1,67	0,87
Наблюдательный период (4-24 мес)			
ИЛВ против ИЛВ+окклюзия УЛП	0,76	0,37-1,55	0,45
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	1,32	0,29-5,92	0,71
Гипертензия (да/нет)	2,76	0,59-12,92	0,19
Возраст, лет	0,99	0,87-1,13	0,98
шкала CH2DS2-VASc, баллы	1,48	0,62-3,51	0,37

Таким образом, можно сделать вывод, что соочетанная процедура РЧА изоляции легочных вен и имплантация окклюдера ушка левого предсердия не улучшает эффективность в сравнении с изолированной процедурой, но и не показывает худших результатов.

Шесть пациентов (12%) в группе ИЛВ и 4 пациента (10%) в группе ИЛВ +окклюзия УЛП подверглись повторной процедуре РЧА ($p=0,79$) ввиду рецидива стойкой ФП на фоне проводимой ААТ.

Клинический пример №2

Пациентка Е 69 лет

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. Фибрилляция и трепетание предсердий, пароксизмальная форма, тахисистолический вариант. ХСН I стадии, ФК II (NYHA).

Сопутствующий: Сахарный диабет 2 типа, компенсация. Метаболический синдром.

Жалобы при поступлении: на приступы учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца, сопровождающиеся слабостью, одышкой, продолжительностью от одного часа до суток, которые купируются приемом пропанорма, или самопроизвольно, беспокоят до нескольких раз в неделю. Жалобы соответствуют CCS SAF класс 3. Подъемы АД до 200/100. Риск тромбоэмбологический осложнений по шкале CHA2DS2-VASc = 4, Риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED=4.

Anamnes Morbi: В течение последних 20 лет страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами 200/100 мм рт ст, привычные цифры 130/80 мм рт ст, принимает нолипрел. Впервые приступы учащенного сердцебиения отмечает с 2002 года, при записи ЭКГ фиксировались пароксизмы трепетания предсердий. Проводилась антиаритмическая терапия пропанормом, беталоком - без эффекта. С 2011 года отмечает ухудшение самочувствия, учащие приступы тахикардии до нескольких раз в неделю. Выполнялась коронарография по месту жительства, по результатам которой патологии не выявлено. При записи ЭКГ фиксируются пароксизмы фибрилляции предсердий.

Пациентка соответствовала критериям включения и исключения была включена в данное исследование. Методом рандомизации была определена группа ИЛВ+имплантация окклюдера УЛП.

В июне 2012 года пациентке была выполнена радиочастотная изоляция ЛВ с имплантацией окклюдера Watchman в УЛП и имплантация устройства непрерывного мониторирования сердечного ритма Reveal в НИИПК.

На годовом визите после операции пациентка предъявляла жалобы на частые симптомные пароксизмы ФП продолжительностью до 12 часов в сутки. По данным устройства непрерывного мониторирования ЭКГ были зарегистрированы частые симптомные пароксизмы с высокой ЧСС, что продемонстрировано на рисунке 10.

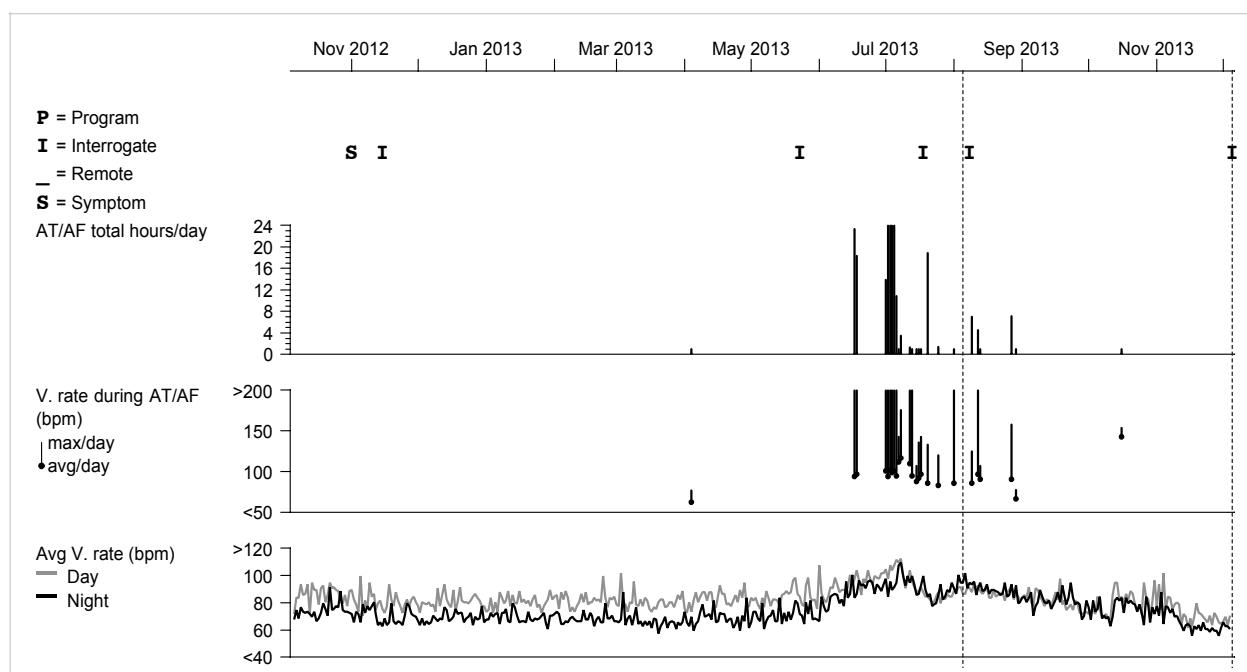


Рисунок 10. Данные устройства непрерывного мониторирования сердечного ритма.

На верхнем графике представлено количество и продолжительность каждого приступа, где максимальный приступ длился около 24 часов. На среднем графике представлена средняя ЧСС во время приступов каждого приступа ФП, где в среднем ЧСС была более 100 ударов в мин. На нижнем графике представлена вариабельность сердечного ритма в дневное (серого цвета) и в ночное (черного цвета) время суток. Во время приступов вариабельность не наблюдалась.

В январе 2013 года больной была выполнена повторная РЧИ ЛВ. После операции состояние улучшилось.

На визите 18 и 24 месяца пациентка не предъявляла жалоб. По данным устройства непрерывного мониторирования сердечного ритма и самой больной нарушений ритма не отмечалось. Данные устройства непрерывного мониторирования сердечного ритма представлены на рисунке 11, где в течение года не зафиксировано ни одного пароксизма ФП.

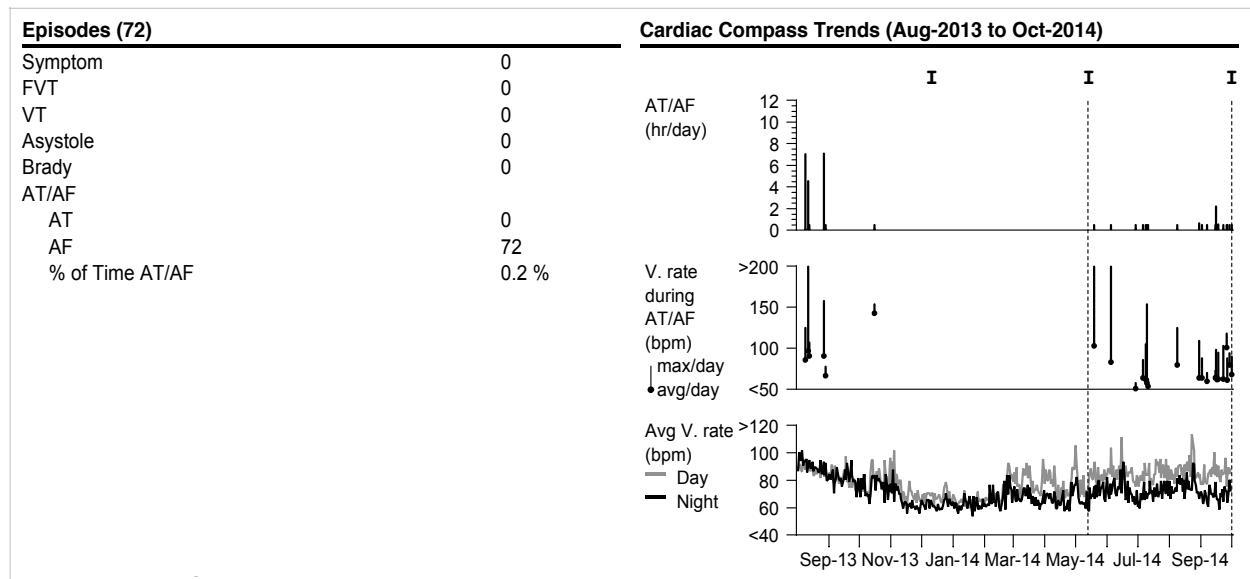


Рисунок 11. Данные устройства непрерывного мониторирования ЭКГ через год после повторной процедуры.

В левой части рисунка данные о количестве приступов ФП видно, что процент фибрилляция составляет 0,2% от нормального ритма.. В правой части на графиках отсутствуют признаки нарушений ритма. На нижнем графике представлена средняя дневная и ночная ЧСС за наблюдаемый период.

Резюме

Изоляция устьев легочных вен в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП приводит к более высокому ФП% в “слепом периоде”, возможно, от воспалительного ответа или механически раздражающего эффекта окклюдера УЛП в связи с отсутствием электрической изоляции УЛП. Тем не менее, после наблюдательного периода, процент ФП в обеих группах сопоставимо снижается и становится одинаковым в обеих группах.

Имплантация окклюдера УЛП в дополнении к изоляции легочных вен не улучшает эффективность процедуры.

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ РЧА И ОДНОМОМЕНТНОЙ ОККЛЮЗИИ УЛП У ПАЦИЕНТОВ С ФП (вторичная конечная точка).

4.1. Оценка безопасности

У 42 (87,5%) из 48 пациентов имплантация окклюдера ушка ЛП была выполнена успешно. 6 (12,5%) пациентам ввиду несоответствия размеров ушка ЛП по данным предоперационной чреспищеводной эхокардиографии, не выполнялась имплантация окклюдера. 1 (16,6%) из 6 пациентов имели анатомическую морфологию ушка ЛП типа “куриное крыло” и 5 (83,3%) пациентов морфологию типа “брокколи”.

При изучении анатомических особенностей УЛП было выявлено, что 24 из 42 (57,1%) пациентов имели анатомическую морфологию типа “ветроуказатель (wind sock)”, 17 (40,4%) имели морфологию “куриное крыло (chiken wing)” и 1 (2,3%) пациент имел анатомическую морфологию “брокколи”.

Никаких серьезных осложнений кроме тампонады сердца у одного (2%) пациента в группе ИЛВ не наблюдалось ($p = 0,38$). Ситуация разрешилась путем пункции перикарда. У одного (2%) пациента в группе ИЛВ и у 1 (2,3%) в группе ИЛВ+окклюзия УЛП развилась подкожная гематома в месте пункции бедренной вены ($p=0,42$). Кроме того, у одного пациента (2,3%) во время имплантации произошла аэроэмболия правой коронарной артерии с клиникой острого коронарного синдрома и преходящей полной АВ-блокадой.

Данное состояние носило транзиторный характер и симптомы разрешились спустя 10 минут после начала.

На 45 день периода наблюдения по данным ЧПЭхоКГ у 31 (79%) из 39 пациентов с окклюдером УЛП отмечалось полное закрытие УЛП, в связи с чем данным пациентам был отменен варфарин. У одного (2,5%) пациента из 39 в УЛП наблюдался эффект спонтанного контрастирования и у 7 пациентов сохранялись минимальный остаточные сбросы более 5 мм по ширине, что потребовало продолжения приема варфарина. В период наблюдения 6 месяцев по данным контрольной ЧПЭхоКГ у всех пациентов отмечалась полная окклюзия УЛП, и варфарин был заменен на аспирин.

К концу периода наблюдения ни в одной группе не было зарегистрировано случаев тромбоэмбологических осложнений или кровотечений.

Таким образом, установлено, что сочетанная процедура ИЛВ и имплантации окклюдера УЛП является безопасной и не приводит к серьезным нежелательным событиям. Данная процедура может использоваться наряду со стандартной методикой ИЛВ у пациентов высокого риска кровотечений и тромбоэмбологических осложнений.

Клинический пример 3

Пациент П. Диагноз заключительный: ИБС. ПИКС (ИМ м\о от 2005 года). Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. Фибрилляция предсердий пароксизмальная форма, тахисистолический вариант. ХСН I ст. ФК II (NYHA)

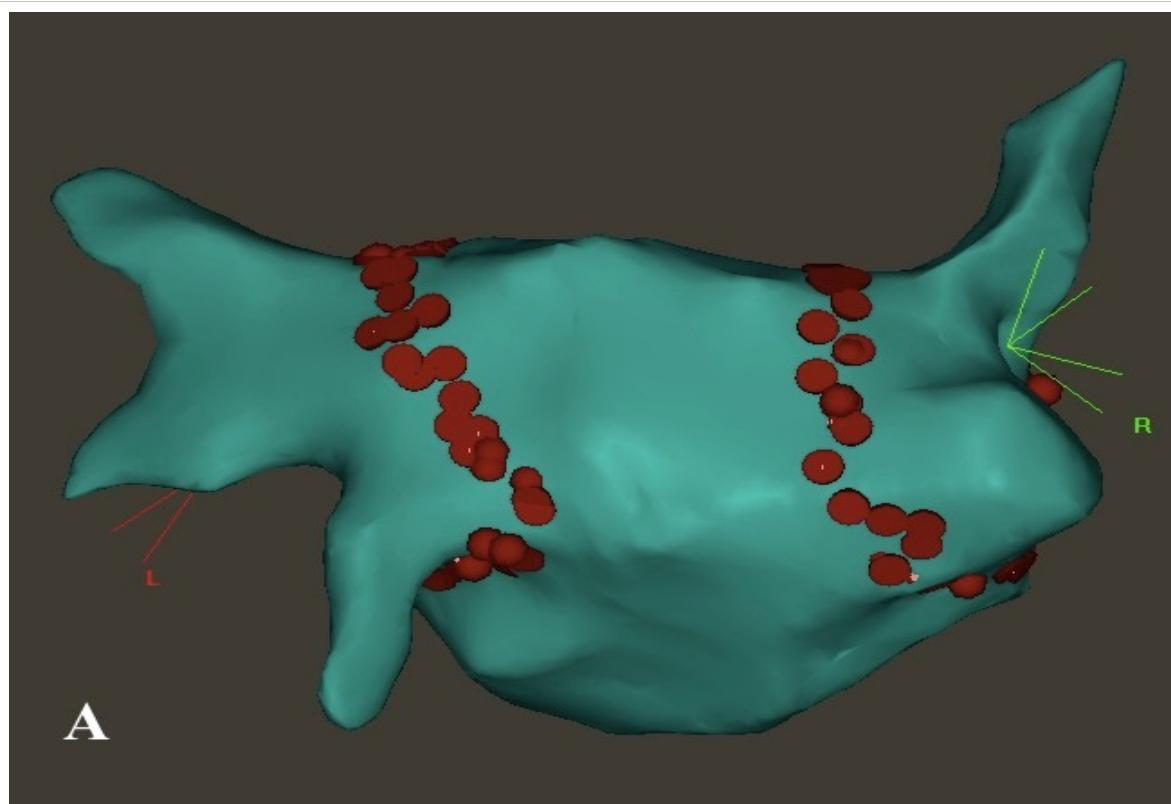
Жалобы при поступлении: Приступы аритмичного сердцебиения, не связанные с физической нагрузкой, возникающие внезапно, с частотой сердечных сокращений - более 130 в минуту. Во время приступа слабость головокружение,

Anamnes Morbi: Повышенное АД отмечает более 10 лет. Гипотензивную терапию регулярно стал проводить с 2005 года, в этом же году перенес ОИМ мелкоочаговый. Приступообразное сердцебиение беспокоит около 7 лет. С этого времени количество и интенсивность приступов прогрессивно увеличиваются до нескольких раз в неделю. Купируются медикаментозно. При амбулаторном выполнении ЭКГ во время приступа верифицирован диагноз фибрилляции предсердий. Проводимая антиаритмическая терапия без эффекта. Больной направлен в ННИИПК для дообследования, хирургического лечения

Пациент соответствовал критериям включения и исключения и после подписания информированного согласия был рандомизирован в группу ИЛВ +имплантация окклюдера УЛП.

Была проведена операция: Радиочастотная изоляция устьев правых и левых легочных вен отдельными коллекторами. Радиочастотная абляция каво-трикуспидального перешейка. Имплантация окклюдера Watchman в ушко левого предсердия. Имплантация аппарата длительного суточного мониторирования, Reveal XT.

Первым этапом пациенту выполнена процедура радиочастотной изоляции устьев легочных вен едиными коллекторами. (Рисунок 12.)



A

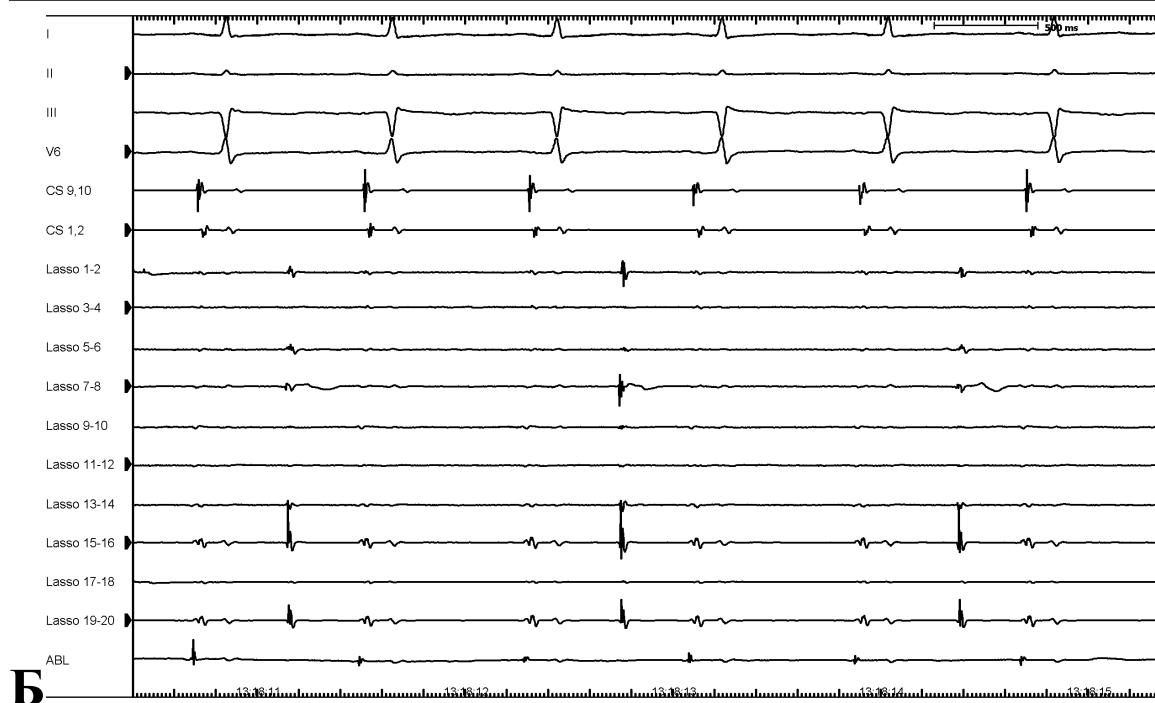


Рисунок 12. Изоляция легочных вен.

А. 3D-анатомические изображения изоляции устьев легочных вен отдельными коллекторами (задняя проекция)

Б. ЭКГ и эндоGRAMМА пациента после изоляции устьев ЛВ.

Диагностический катетер Lasso расположен в устье ЛВЛВ (на катетере Lasso отмечается собственная спайковая активность ЛВ).

Вторым этапом под контролем ЧП-ЭхоКГ и рентгеноскопии имплантирован окклюдер Watchman №24 в ушко левого предсердия через систему доставки. Размеры ушка ЛП (интраоперационная ЧПЭхоКГ) : 0 - x * xx мм; 45 - 18,7 * 32 мм ; 90 - 21 * 30 мм ; 130 - xx * xx мм.

Во время контрастирования ушко левого предсердия двухдолевое. На момент имплантации: АД - 120/70; ЧСС = 50 в мин. (Рисунок 13.)

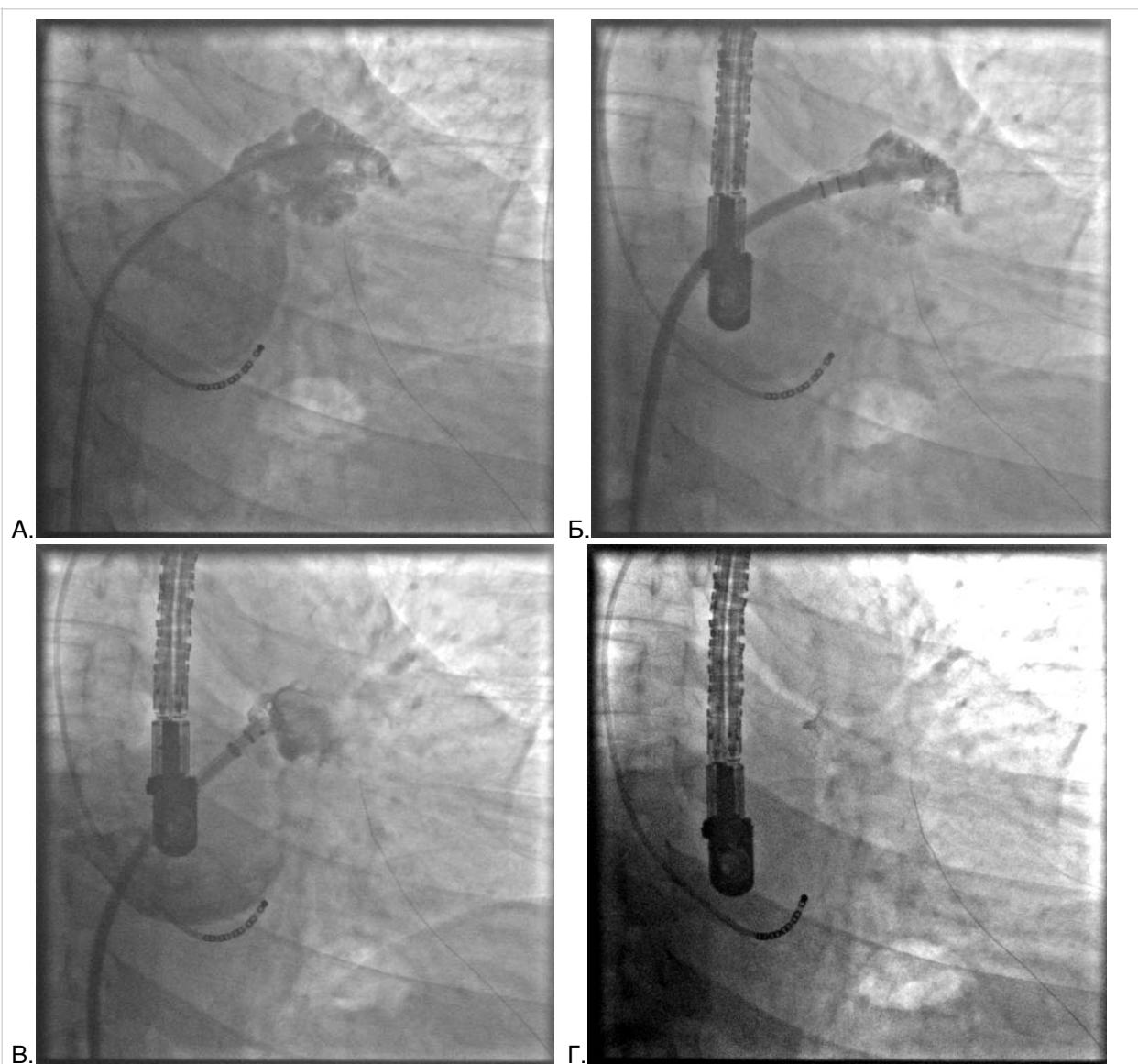


Рисунок 13. Рентгенография этапов операции.

А. Контрастирование УЛП; Б. Позиционирование системы доставке; В. Имплантация окклюдера watchman; Г. Окклюдер Watchman в УЛП.

При замене катетера Pig tail на систему доставки в интродьюсер попал воздух в небольшом количестве и во время имплантации произошла аэроэмболия правой коронарной артерии с клиникой острого коронарного синдрома и переходящей полной АВ-блокадой. Данное состояние носило транзиторный характер и симптомы разрешились через 10 минут, что было подтверждено ангиографией коронарных артерий. При анализе ситуации мы пришли к выводу, что при быстром удалении катетера Pig tail из интродьюсера давление внутри интродьюсера становится отрицательным и приводит к “подсасыванию” воздуха в систему. Данное осложнение можно избежать, если при манипуляции не делать резких и быстрых движений (Рисунок 14).

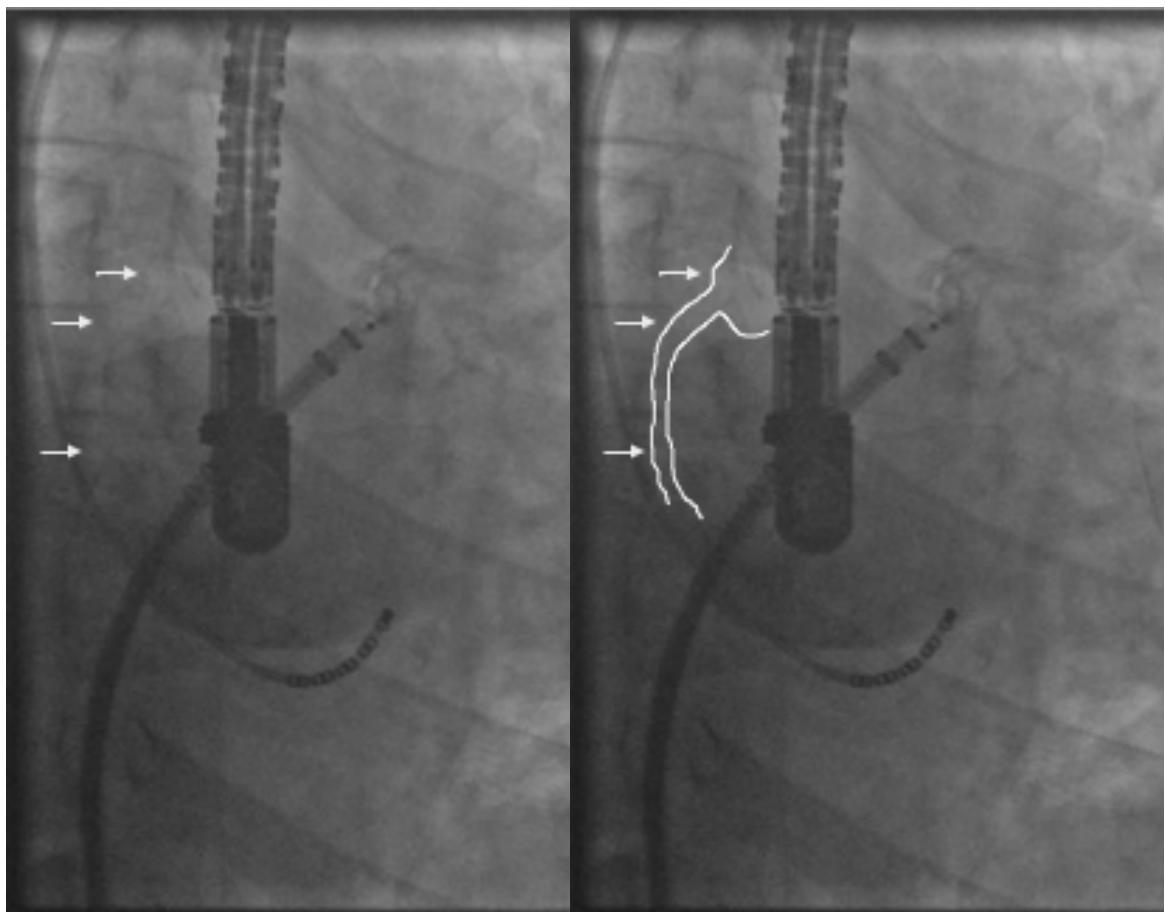


Рисунок 14. Рентгенография аэроэмболии.
Стрелки указывают на аэроэмболию в правом синусе Вальсальвы и в просвете правого коронарного синуса.

Контрольная ЧПЭхоКГ: устройство стабильно фиксировано в ушке ЛП, по данным цветового доплерографии сбросов нет. По данным контрольного ЧПЭхоКГ - устройство раскрыто максимально до 22,3 мм (70 градусов). Электроды извлечены.

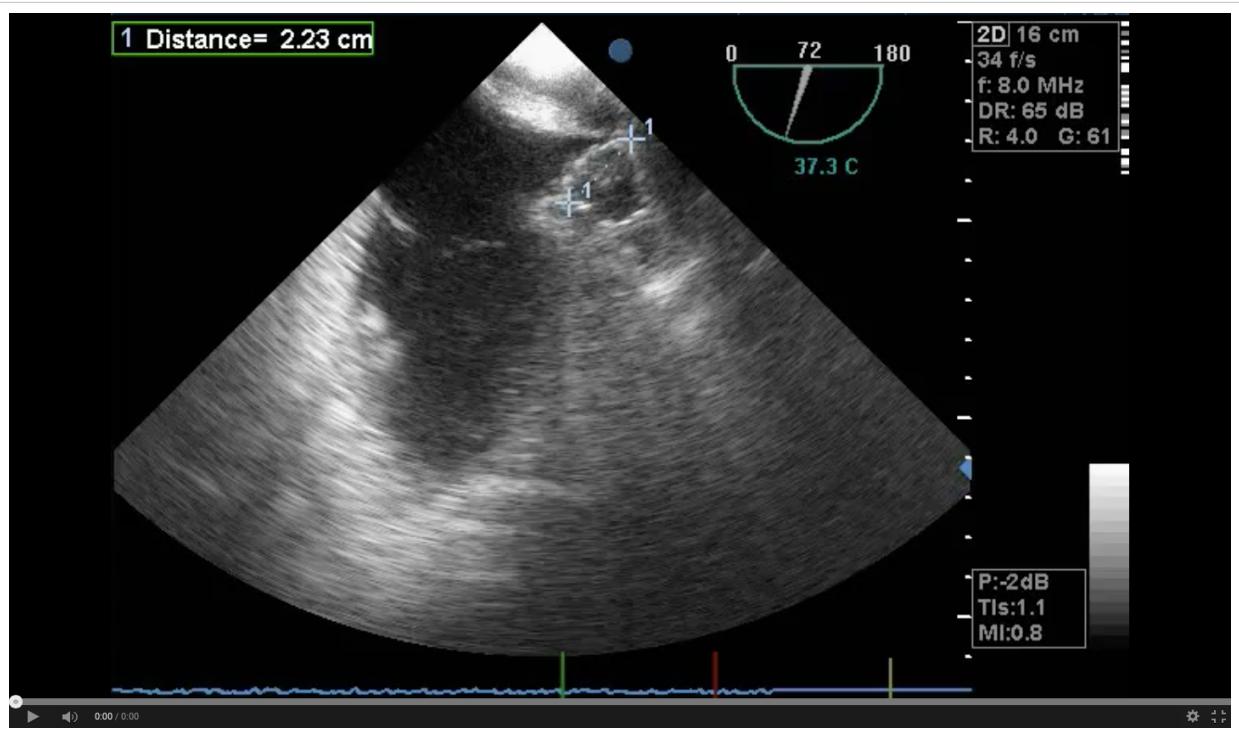


Рисунок 15. ЧПЭхоКГ левого предсердия.

Оклюдер Watchman в полости УЛП. Максимальное раскрытие оклююдера 2,23 см.

4.2. Предикторы рецидивов ФП

Для оценки предикторов рецидивов ФП были взяты следующие признаки: форма ФП, гипертензия, возраст, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, связь с методом лечения.

Мультивариабельный линейный регрессионный анализ показал, что %ФП ассоциируется с методом лечения в течение “слепого периода”. Коэффициент взаимодействия методик и характеристик показал, что в группе ИЛВ+окклюзия УЛП был достоверно выше по сравнению с группой изолированной ИЛВ 2,46 [95% CI: 1,35-3,58, p<0,0001], но после окончания “слепого периода” связь ФП% с методом лечения не наблюдалась -0,02 [95% CI: -0,1 до 0,06, p=0.58]. (Таблица 7.)

Таблица 7.

Мультивариабельный линейный регрессионный анализ (предикторы ФП%)

	Коэффициент	95% CI	p
“Слепой период” (1-3 мес)			
Взаимодействие между методиками (ИЛВ против ИЛВ+окклюдер) и характеристиками	2,46	1,35-3,58	<0.0001
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	-0,06	-3,59 до 3,45	0,97
Гипертензия (да/нет)	-0,42	-3,38 до 2,53	0,78
Возраст, лет	0,18	-0,13 до 0,49	0,26
шкала CH2DS2-VASc, баллы	0,44	-1,35 до 2,22	0,63
Наблюдательный период (4-24 мес)			
Взаимодействие между методами (ИЛВ против ИЛВ+окклюдер) и времени	-0,02	-0,1 до 0,06	0,58
Пароксизмальная/Персистирующая ФП	1,76	-1,67 до 5,21	0,31
Гипертензия (да/нет)	1,02	-1,86 до 3,92	0,49
Возраст, лет	0,01	-0,29 до 0,3	0,03
шкала CH2DS2-VASc, баллы	0,07	-1,68 до 1,82	0,08

Резюме

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что имплантация окклюдера УЛП и радиочастотная изоляция устьев легочных вен как сочетаний метод не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, окклюдер Watchman не повышает частоту рецидивов фибрилляции предсердий.

Обсуждение полученных результатов

В данном проспективном рандомизированном исследовании были получены результаты долгосрочного наблюдения пациентов после изолированной ИЛВ в сравнении с ИЛВ в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП. Было выявлено, что окклюдер УЛП в дополнение к ИЛВ не снижает рецидивы ФП у пациентов с симптоматической ФП в сравнении с изолированной процедурой.

УЛП являетсяrudиментом первичного левого предсердия, которое сформировано адсорбцией зачаточных легочных вен и их разветвлений в течение четвертой недели эмбрионального развития [65]. Ушко левого предсердия основанием соединено с передне-верхней стенкой левого предсердия. Анизотропная ткань на стыке между ЛП и УЛП имеет сложную ориентацию волокон и определяет ее отличительные электрофизиологические свойства. Таким образом, вероятно, что УЛП может инициировать ФП, как ЛВ и может объяснить потенциальную роль УЛП в возникновении ФП [32].

Haïssaguerre и др в своем исследовании показали, что у больных с персистирующей формой ФП, удлинение длины цикла ФП во время аблации является предиктором прекращение ФП. Увеличение длины цикла ФП во время радиочастотной аблации в УЛП у пациентов с персистирующей/постоянной формой ФП было значительно выше, чем наблюдаемый в ходе аблации других зон ($8,9 \pm 9,2$ мс против $3,8 \pm 6,4$ мс; Р 0,0001). Примечательно, что радиочастотная аблация активных зон (УЛП, устья коронарного синуса, полые вены) сравнивалась в этом исследовании, однако впоследствии лишь аблация УЛП осталась в качестве важной области, где отмечалось значительное удлинение цикла ФП, и купирование ФП было продемонстрировано у 59% пациентов. [42]

Di Biase и соавторы в своем исследовании, где приняли участие 987 пациентов, продемонстрировали, что УЛП очень активно участвует в возникновении и поддержании ФП и 8,7% случаев УЛП было единственным

источником ФП. Очень интересен тот факт, что 27% рецидивов были связаны с УЛП и тем самым, предлагали РЧ изоляцию УЛП для повышения эффективности процедуры РЧА. Кроме того, если УЛП не было аблировано и электрически изолировано, рецидивы ПТ/ФП в послеоперационном периоде составили 74% по сравнению с 15% при успешной изоляции УЛП ($P < 0,001$). [30]. Однако перечисленные исследования не носили рандомизированный характер, также группы пациентов были относительно небольшими.

Параллельно с этими наблюдениями в другом исследовании Tilz и соавторы показали, что электрическая изоляция УЛП улучшает клинический исход при повторных абляциях у пациентов с длительной персистирующей формой ФП. [99]

В 2014 году было зарегистрировано рандомизированное контролируемое исследование (BELIEF), где исследователи решили оценить эффективность эмпирической изоляции УЛП наряду со стандартным протоколом РЧА у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП.

Yoshida и коллеги в своем исследовании доказали что давление в ЛП оказалось независимым предиктором максимальной доминирующей частоты в УЛП. Это означает, что УЛП является более уязвимой зоной чем другие зоны ЛП, при электрическом ремоделировании связанное с перерастяжением. Другими словами, при повышении давления в ЛП, УЛП растягивается больше чем ЛП, и УЛП может оказаться более восприимчивым к изменениям индуцированных растяжениям [110].

Радиочастотная абляция ушка левого предсердия может привести к 2 основным проблемам безопасности. Во-первых, тонкая стенка УЛП, что повышает риск перфорации. К сожалению, не существует убедительных данных оптимальной стратегии абляции для минимизации этого риска [92]. Во-вторых, РЧ изоляция УЛП приводит к потерю сократительной способности УЛП, а это может повысить риск образования тромбов. Тем не менее, по-прежнему не ясно влияние электрической изоляции УЛП на долгосрочные тромбоэмбolicкие осложнения [24, 96].

В нашем исследовании радиочастотных воздействий в области УЛП не выполнялось. Мы предполагали, что изоляция УЛП будет осуществляться со временем после имплантации окклюдера путем естественного склерозирования последнего. Однако имплантация окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией устьев легочных вен приводила к более высокому проценту ФП в первые месяцы после операции, а после “слепого периода” процент, количество и продолжительность ФП не отличались в обеих группах. Данные обстоятельства можно объяснить процессом воспаления с последующим склерозированием миокарда ушка левого предсердия.

Schwartz и коллеги для изучения гистологических этапов облитерации УЛП после имплантации окклюдера провели ряд экспериментов на собаках ($n=9$). Собаки были разделены на 3 группы в разные периоды послеоперационного периода: I группа собак ($n=3$) выведены из эксперимента на 3 сутки после имплантации; II группа ($n=3$) на 45 сутки после имплантации; III группа ($n=3$) на 90 сутки после операции. После эвтаназии были проведены паталоганатомические и гистопатологические исследования по стандартным методикам. Результаты были сопоставлены с результатами 4 патоморфологических исследований левого предсердия пациентов кому было имплантирован окклюдер УЛП но умерших по причинам не связанным с имплантацией. (139, 200, 480, 852 и дней после имплантации).

В I группе при патоморфологическом исследовании все устройства легко удалялись из УЛП. Предсердная поверхность окклюдера была покрыта островками организованного тромба разной толщины. В месте контакта окклюдера со стенкой УЛП исследователи наблюдали нейтрофильный инфильтрат и накопления макрофагов в области организующегося тромба. Окклюдер был местами спаян с миокардом и определялись очаги фокусного некроза в местах контакта металлического каркаса окклюдера. В одном случае была замечена перфорация миокарда двумя “усиками” окклюдера, но без видимых последствий. Во II группе на 45 день предсердная поверхность

окклюдера была покрыта эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Воспалительная реакция наблюдалось вокруг тромба. По истечении 90 дней в III группе поверхность окклюдера была полностью организована соединительной тканью без остаточных воспалительных признаков. В патоморфологических препаратах 4 пациентов были обнаружены аналогичные результаты. [88]

Было также установлено, что окклюзия УЛП приводит к снижению униполярных и биполярных потенциалов УЛП в результате ишемического некроза последнего [46]. Эти изменения, вероятно, являются маркером длительной электрической изоляции УЛП, что потенциально должно улучшить эффективность ИЛВ.

Таким образом, лигирование или удаление УЛП во время хирургической процедуры абляции ФП может не только помочь уменьшить риск тромбоэмболии, но также может непосредственно устраниить источники возникновения и поддержания ФП.

Суммируя данные, средняя эффективность РЧА после первой процедуры у пациентов с пароксизмальной и персистирующей форм ФП по данным ряда авторов составляет от 20% до 70% с тенденцией к уменьшению в отдаленном периоде, особенно у пациентов с персистирующей формой ФП [18, 91, 98]. Теоретически, сочетание ИЛВ с имплантацией окклюдера УЛП потенциально может повысить эффективность РЧА, предотвратить тромбоэмбolicкие осложнения и устранить побочные действия длительного применения варфарина (заменить варфарин с его побочными действиями). Имплантация окклюдера УЛП может повысить эффективность РЧА путем снижения электрической активности УЛП, которое часто является зоной триггерной активности [24, 34, 60, 98, 100].

В нашем исследовании имплантация окклюдера УЛП не улучшила долгосрочную эффективность в плане рецидивов ФП. В конце 24-месячного периода наблюдения согласно рандомизации (ITT intention-to-treat) 29 (66%) из 44 пациентов в I группе ИЛВ и 27(60%) из 45 пациентов во II группе ИЛВ

+окклюзия УЛП были свободны от ФП без применения антиаритмических препаратов. Тем не менее, мы не выполняли электрическую изоляцию УЛП. А также сочетанная процедура оказалась не хуже изолированной, при этом после сочетанной процедуры пациенту с высоким риском инсульта нет необходимости в длительном приеме антикоагулянтов, что улучшает качество жизни больного.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что сочетание имплантации окклюдера УЛП с ИЛВ не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным в сравнении со стандартной методикой ИЛВ.

В одном из недавних исследований Swwans и его коллеги продемонстрировали ($n=10$) безопасность сочетания окклюзии УЛП с ИЛВ у пациентов с ФП неклапанной этиологии [94]. Однако данное исследование было одноцентровым и нерандомизированным, что не позволяет до конца ответить на вопрос эффективности сочетанной процедуры.

В настоящий момент для оценки безопасности, прежде всего, следует ориентироваться на результаты исследований PROTECT AF и PREVAIL. В начале 2013 г. были опубликованы предварительные результаты 2,3-летнего наблюдения [82]. Было показано, что Watchman не хуже варфарина в отношении развития инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,71; 95% ДИ 0,44–1,30% в год); отсутствие преимуществ по комбинированной конечной точке, в первую очередь, объяснялось острыми осложнениями, связанными с процедурой имплантации устройства (гемоперикард с тампонадой, перипроцедуральный инсульт, в т. ч. – вследствие воздушной эмболии); ОР развития кровотечений и осложнений имплантации – 1,53 (95% ДИ 0,95–2,70). При этом, частота геморрагических инсультов была значительно ниже в группе инвазивного лечения (ОР 0,23; 95% ДИ 0,04–0,79).

В настоящее время доступны результаты PREVAIL 4-летнего наблюдения [53], демонстрирующие преимущества эндоваскулярной

окклюзии ушка ЛП над стандартной терапией варфарином: частота СС смерти, инсульта и системной эмболии в группе Watchman составила 2,3%, в контрольной группе – 3,8% (относительный риск 0,60, апостериорная вероятность превосходства – 96%). При этом, отмечается достоверное снижение СС смертности (1% против 2,4%, ОШ 0,40; $p = 0,0045$) и общей смертности (3,2% против 4,8%, ОШ 0,66; $p = 0,0379$) в группе окклюдера. Различия по частоте комбинированной конечной точки по безопасности за 4-летний период наблюдения частично нивелировались и стали статистически недостоверны (ОР 1,17; 95% ДИ 0,78–1,95) за счет накопления геморрагических осложнений на фоне приема варфарина.

В исследование PREVAIL включались пациенты с большим риском тромбоэмбологических осложнений, чем в исследовании PROTECT. Частота успешной имплантации устройства составила 95,1% (в PROTECT AF – 91%), при этом частота успешной имплантации устройства опытными операторами составила 96,3%, впервые оперирующими – 93,2%.

«Широкая» конечная точка по безопасности, включающая перфорацию сердца, гемоперикард с тампонадой, ишемический инсульт, эмболизацию устройства и другие сосудистые осложнения, была зафиксирована у 4,4% пациентов группы устройства Watchman (в исследовании PROTECT в аналогичной группе пациентов – 8,7%, $p = 0,004$). Перфорация сердца, требующая хирургического вмешательства, произошла у 0,4% пациентов (в PROTECT – 1,6%, $p = 0,027$); гемоперикард с тампонадой, требующий вмешательства, был зафиксирован у 1,5% пациентов (в PROTECT – 2,4%, $p = 0,318$).

Суммируя данные, результаты исследований PROTECT AF и PREVAIL продемонстрировали, что, отдаленные результаты эффективности имплантации окклюдера Watchman в УЛП не уступают системному применению варфарина для профилактики тромбоэмбологических осложнений и смертности [13, 52, 53, 82]. Что касается нашего исследования, то количество периоперационных осложнений встречалось гараздо реже в группе применения окклюдера УЛП в сочетании с ИЛВ, чем в

перечисленных выше исследованиях. Успешность имплантации окклюдера зачастую зависит не только от опыта хирурга, но и от правильного отбора пациентов на данную процедуру.

Изучение строения ушек сердца продолжает оставаться актуальным, несмотря на многочисленность работ, посвященных морфологии сердца. Это связано с противоречивостью оценки функционального значения ушек сердца: одни исследователи рассматривают ушки сердца как резервуар и амортизатор, обеспечивающий максимальное диастолическое наполнение предсердий, другие считают ихrudиментарными образованиями, подвергшимися инволюции. Внимание клиницистов привлекает факт тромбообразования преимущественно в левом ушке сердца и как место доступа через ушки при выполнении некоторых операций на сердце. Форма и морфологические показатели левого и правого ушек значительно варьируют. [2, 3, 12]

Клинически важно понять анатомию и функции УЛП. Также важно выбрать оптимальные методы визуализации, чтобы определить или исключить тромбоз УЛП у пациентов с ФП до кардиоверсии и инвазивных вмешательств.

В большом исследовании Veinot и др. изучили анатомоморфологию 500 изолированных сердец и обнаружили, что 2-х долевая морфология была наиболее распространенным (54%), затем 3-х долевая (23%), 1 долевая (20%) и 4 долевая (3%), и никаких достоверных возрастных и половых различий связанные с морфологией в LAA не выявили. [102]

В недавнем исследовании с использованием мультиспиральной компьютерной томографии и магниторезонанской томографии, формы УЛП у больных с ФП, рефракторной к медикаментозной терапии были классифицированы на 4 морфологических типа: «ветроуказатель» (windsock) - 19%; 2) «куриное крыло» (chicken wing) - 48%; 3) “кактус” (cactus) - 30%; 4) «цветная капуста» (cauliflower) -3%. Эта классификация была основана на

количество долей и увеличение количества долей было ассоциировано с тромбозом независимо от клинических рисков и реалогии крови. [29, 102]

В нашем исследовании форма ушка ЛП была классифицирована на 3 основных морфологических типа которые определяют сложность процедуры имплантации: 1) «ветроуказатель» (windsock): вариант строения, при котором преобладает одна протяженная доля; имплантация устройства относительно проста; 2) «куриное крыло» (chicken wing): в доминирующей доле на некотором расстоянии от устья имеется изгиб. Если проксимальная часть длиннее, чем наибольший диаметр, тогда имплантировать окклюдер достаточно легко; в противном случае процедура может быть осложнена; 3) «Брокколи» (broccoli): ушко ЛП имеет малую длину и сложное строение с несколькими мелкими долями. При таком варианте анатомии имплантация окклюдера Watchman крайне затруднена из-за большого количества полостей и малой глубины УЛП.

Окклюдер Watchman УЛП может быть имплантирован в том случае, если диаметр устья УЛП не менее 18 мм и не более 30 мм и глубина УЛП сопоставима или больше, чем его максимальный диаметр.

Ещё немаловажным положительным моментом проведенного исследования является использование устройства длительного мониторирования ЭКГ для оценки эффективности процедуры. Исследование ХРЕСТ продемонстрировало, что непрерывный подкожный мониторинг с помощью аппарата Reveal XT (Medtronic Inc., US) высокочувствителен в детекции ФП (96,1%) и обладает высокой точностью в измерении продолжительности ФП в течение дня, что полностью коррелирует с данными суточного ХМ[50]. Аппарат Reveal XT (Medtronic Inc.) непрерывно анализирует сердечный ритм пациента верифицирует и классифицирует аритмические события. Эта классификация основывается на степени вариабельности сердечных циклов на основе 2-минутной записи ЭКГ. Устройство Reveal XT не только определяет количество эпизодов ФП, но и характеристики аритмии, а именно время возникновения ФП, количество часов ФП за один день, ЧСС во время приступа и ФП% в течение всего

периода наблюдения. Кроме того, данные подкожной ЭКГ сохраняются для визуального подтверждения эпизодов ФП. Сбор данных в течение нескольких периодов наблюдения отражается при помощи долговременного тренда. Таким образом, результат исследования оценивается объективно при помощи ИКМ, и для оценки эффективности радиочастотной абляции целесообразно использование данного устройства.

В нашем исследовании мы объективно доказали, что имплантация окклюдера УЛП и радиочастотная изоляция устьев легочных вен как сочетаний метод не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным, но не повышает эффективность ИЛВ у пациентов с симптоматической ФП.

Ограничения исследования

Это было первое рандомизированное пилотное исследование по комбинированию имплантации окклюдера УЛП и ИЛВ, по этой причине, было включено ограниченное число пациентов. Несмотря на то, что исследование было рандомизированным, результаты потребуют подтверждения в дополнительных и более крупных исследованиях. Так как наши данные взяты за период наблюдения 24 месяца после абляции, мы не можем экстраполировать полученные результаты для долгосрочного поддержания синусового ритма или тромбоэмбологических осложнений.

Выводы

1. Окклюзия ушка левого предсердия не снижает рецидивы ФП у пациентов подвергшихся ИЛВ, в сравнении с изолированной процедурой ИЛВ. (66% пациентов в группе ИЛВ и 59% пациентов в группе ИЛВ в сочетании с имплантацией окклюдера УЛП).
2. Сочетание имплантации окклюдера УЛП с ИЛВ не повышает частоту послеоперационных осложнений и является безопасным (4% в I группе и 4,5 % во II группе соответственно)
3. Имплантация окклюдера УЛП в сочетании с изоляцией устьев легочных вен приводит к более высокому проценту ФП в “слепом периоде” ($9.7\pm10.8\%$ против $4.2\pm4.1\%$ соответственно). После “слепого периода”, процент, количество и продолжительность ФП не отличаются в обеих группах.
5. Имплантация окклюдера УЛП в сочетании с ИЛВ как метод лечения не является предиктором рецидива ФП (HR 0,89 против 0,76).

Практические рекомендации

1. Пациентам с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий с высокой степенью риска тромбоэмбологических и геморрагических осложнений можно сочетать процедуру радиочастотной изоляции легочных вен с имплантации окклюдера УЛП для снижения риска инсульта и отмены длительной терапии оральными антикоагулянтами.
2. Наиболее очевидными кандидатами на имплантацию окклюдера могут быть пациенты с высоким риском тромбоэмбологических осложнений, отказывающиеся от приема антикоагулянтов, а также больные, прекратившие прием этих препаратов по какой-либо причине, когда не удается устранить эту причину и вернуться к приему лекарств.
3. При отборе пациентов на имплантацию окклюдера Watchman следует обращать внимание на то, что бы по данным ЧПЭхоКГ ушко левого предсердия было свободно от образований, диаметр устья УЛП был не менее 18м и не более 30 мм, отношение диаметра к глубине было меньше 1.
4. При выборе подходящего размера окклюдера Watchman необходимо оценить размер ушка левого предсердия, диаметр которого на 10–20% должен быть меньше устройства. Это необходимо для обеспечения достаточной компрессии на стенку УЛП и, соответственно, большую стабильность устройства.
5. Для объективной оценки эффективности радиочастотной аблации целесообразно использование имплантируемого устройства непрерывного мониторирования сердечного ритма.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий.// Вестник Аритмологии, 2006. 45: р. 5-16.
2. Бородина Г. М. Особенности строения ушек сердца.// Морфология, 2008. 2: р. 26.
3. Бородина Г. М., Высоцкий В. Ю., Лебединский В.Ю. Роль ушек сердца в диастолическом кровенаполнении предсердий.// Морфология, 2006. 4: р. 26.
4. Ганеева О. Окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий.// Патология кровообращения и кардиохирургия, 2014. 4: р. 104-112.
5. Елесин Д. А., Романов А. Б., Туров А. Н., et al. Радиочастотная аблация пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного под кожного мониторирования.// Вестник Аритмологии, 2011. 63: р. 5-11.
6. Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Черкавская О.В., et al. Есть ли повод для оптимизма? Устройство Watchman Device как нефармакологический способ профилактики тромбоэмбологических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.// Трудный пациент, 2012. 06.
7. Лосик Д. В., Романов А. Б., Туров А. Н., et al. Первый опыт применения имплантируемого аппарата длительного мониторирования ЭКГ для контроля эффективности процедуры радиочастотной аблации ганглионарных сплетений при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий.// Вестник Аритмологии, 2010. 61: р. 52-56.

8. Покушалов Е.А., Туров А.Н., Шугаев П.Л., et al. Новый подход в лечении фибрилляции предсердий: катетерная абляция ганглионарных сплетений в левом предсердии.// Вестник Аритмологии, 2006. 45: p. 17-27.
9. Ревишвили А. Ш., Лабарткава Е. З., Джорджикия Т. Р., et al. Циркулярная изоляция вестибулярной части легочных вен после неэффективной радиочастотной абляции ганглионарных сплетений у пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.// Вестник Аритмологии, 2009. 54: p. 67-73.
10. Ревишвили А.Ш. Серов Р.А., Имнадзе Г.Г. Новые представления об анатомическом субстрате, электрофизиологических механизмах фибрилляции предсердий и результаты интервенционного лечения.// Вестник Российской АМН, 2005. 4: p. 38-47.
11. Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., et al. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий.// Российский кардиологический журнал, 2013. 4(102): p. Приложение 3.
12. Черкашина А.Л., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Формирование и изменчивость ушек сердца в филогенезе.// Фундаментальные исследования., 2005. 9: p. 94.
13. Шахматова О.О. Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия устройством Watchman как альтернативный подход к профилактике тромбоэмбологических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.// Атеротромбоз, 2013. 2: p. 30-37.
14. Ahrens I., Lip G. Y., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease.// Thromb Haemost, 2010. 104(1): p. 49-60.

15. Allessie M. A., Bonke F. I., Schopman F. J. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle.// Circ Res, 1977. 41(1): p. 9-18.
16. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).// Chest, 2008. 133(6 Suppl): p. 160S-198S.
17. Ben-Haim S. A., Osadchy D., Schuster I., et al. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology.// Nat Med, 1996. 2(12): p. 1393-1395.
18. Bertaglia E., Tondo C., De Simone A., et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience.// Europace, 2010. 12(2): p. 181-187.
19. Birman-Deych E., Radford M. J., Nilasena D. S., et al. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation.// Stroke, 2006. 37(4): p. 1070-1074.
20. Botto G. L., 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(3): p. 241-248.
21. Calkins H., Kuck K. H., 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. 9(4): p. 632-696 e621.

22. Calkins H., Brugada J., Packer D. L., 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 developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society.// Europace, 2007. 9(6): p. 335-379.
23. Camm A. J., Lip G. Y., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.// Europace, 2012. 14(10): p. 1385-1413.

24. Chan C. P., Wong W. S., Pumprueg S., et al. Inadvertent electrical isolation of the left atrial appendage during catheter ablation of persistent atrial fibrillation.// Heart Rhythm, 2010. 7(2): p. 173-180.
25. Chen S. A., Tai C. T. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci.// J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. 16(2): p. 229-232.
26. Cheung D. W. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia.// Nature, 1981. 294(5841): p. 582-584.
27. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation.// N Engl J Med, 2011. 364(9): p. 806-817.
28. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.// N Engl J Med, 2009. 361(12): p. 1139-1151.
29. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study.// J Am Coll Cardiol, 2012. 60(6): p. 531-538.
30. Di Biase L., Burkhardt J. D., Mohanty P., et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation.// Circulation, 2010. 122(2): p. 109-118.
31. Diener H. C., Connolly S. J., Ezekowitz M. D., et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial.// Lancet Neurol, 2010. 9(12): p. 1157-1163.

32. Douglas Y. L., Jongbloed M. R., Gittenberger-de Groot A. C., et al. Histology of vascular myocardial wall of left atrial body after pulmonary venous incorporation.// Am J Cardiol, 2006. 97(5): p. 662-670.
33. Ducrocq G., Wallace J. S., Baron G., et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis.// Eur Heart J, 2010. 31(10): p. 1257-1265.
34. Elayi C. S., Fahmy T. S., Wazni O. M., et al. Left superior vena cava isolation in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: impact on atrial fibrillation recurrence.// Heart Rhythm, 2006. 3(9): p. 1019-1023.
35. Ernst S., Schluter M., Ouyang F., et al. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance.// Circulation, 1999. 100(20): p. 2085-2092.
36. 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 developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.// J Am Coll Cardiol, 2011. 57(11): p. e101-198.
37. Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in

- collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.// Circulation, 2006. 114(7): p. e257-354.
38. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.// JAMA, 2001. 285(22): p. 2864-2870.
 39. Gerstenfeld E. P., Guerra P., Sparks P. B., et al. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers.// J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. 12(8): p. 900-908.
 40. Go A. S., Hylek E. M., Chang Y., et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice?// JAMA, 2003. 290(20): p. 2685-2692.
 41. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.// N Engl J Med, 2011. 365(11): p. 981-992.
 42. Haissaguerre M., Sanders P., Hocini M., et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination.// J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. 16(11): p. 1125-1137.
 43. Haissaguerre M., Shah D. C., Jais P., et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins.// Circulation, 2000. 102(20): p. 2463-2465.
 44. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C., et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci.// Circulation, 2000. 101(12): p. 1409-1417.
 45. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.// N Engl J Med, 1998. 339(10): p. 659-666.

46. Han F. T., Bartus K., Lakkireddy D., et al. The effects of LAA ligation on LAA electrical activity.// Heart Rhythm, 2014. 11(5): p. 864-870.
47. Hanke T., Charitos E. I., Stierle U., et al. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device.// Circulation, 2009. 120(11 Suppl): p. S177-184.
48. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.// Ann Intern Med, 2007. 146(12): p. 857-867.
49. 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(3): p. 307-313.
50. 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. 3(2): p. 141-147.
51. Hirose M., Leatmanorathn Z., Laurita K. R., et al. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation.// J Cardiovasc Electrophysiol, 2002. 13(12): p. 1272-1279.
52. Holmes D. R., Reddy V. Y., Turi Z. G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial.// Lancet, 2009. 374(9689): p. 534-542.
53. Holmes D. R., Jr., Kar S., Price M. J., et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in

- patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial.// J Am Coll Cardiol, 2014. 64(1): p. 1-12.
54. Hou Y., Scherlag B.J., Lin J. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: Effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation.// J Am Coll Cardiol., 2007. 50: p. 61-68.
55. Hwang C., Wu T. J., Doshi R. N., et al. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation.// Circulation, 2000. 101(13): p. 1503-1505.
56. Investigators Active Writing Group of the ACTIVE, Connolly S., Pogue J., et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.// Lancet, 2006. 367(9526): p. 1903-1912.
57. Jais P., Shah D.C., Takahashi A. Long-term follow-up after right atrial radiofrequency catheter treatment of paroxysmal atrial fibrillation.// Pacing Clin Electrophysiol., 1998. 21: p. 2533-2538.
58. Joshi S., Choi A. D., Kamath G. S., et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings.// J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. 20(10): p. 1089-1094.
59. Lee S. H., Tai C. T., Hsieh M. H., et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation.// J Interv Card Electrophysiol, 2004. 10(3): p. 221-226.
60. Lin W. S., Tai C. T., Hsieh M. H., et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy.// Circulation, 2003. 107(25): p. 3176-3183.

61. Mant J., Hobbs F. D., Fletcher K., et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial.// *Lancet*, 2007. 370(9586): p. 493-503.
62. Martinek M., Aichinger J., Nesser H. J., et al. New insights into long-term follow-up of atrial fibrillation ablation: full disclosure by an implantable pacemaker device.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. 18(8): p. 818-823.
63. Matchar D. B. Do anticoagulation management services improve care? Implications of the Managing Anticoagulation Services Trial.// *Card Electrophysiol Rev*, 2003. 7(4): p. 379-381.
64. Matchar D. B. Health policy in stroke: translating what we know into what we do.// *Stroke*, 2003. 34(2): p. 370-371.
65. Moore Keith L., Persaud T. V. N., Torchia Mark G., The developing human : clinically oriented embryology. 8th ed. 2008, Philadelphia, PA: Saunders/ Elsevier. xiv, 522 p.
66. Nakagawa H., Schauerte P., Scherlag B. J., et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation.// *Circulation*, 2000. 102(22): p. 2774-2780.
67. Natale A., Pisano E., Beheiry S., et al. Ablation of right and left atrial premature beats following cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic drugs.// *Am J Cardiol*, 2000. 85(11): p. 1372-1375.
68. Natale A., Breeding L., Tomassoni G., et al. Ablation of right and left ectopic atrial tachycardias using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system.// *Am J Cardiol*, 1998. 82(8): p. 989-992.

69. Nutescu E. A., Shapiro N. L., Chevalier A. New anticoagulant agents: direct thrombin inhibitors.// *Cardiol Clin*, 2008. 26(2): p. 169-187, v-vi.
70. Oral H., Knight B. P., Tada H., et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation.// *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1077-1081.
71. 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. 104(21): p. 2539-2544.
72. Pappone C., Augello G., Santinelli V. Atrial fibrillation ablation.// *Ital Heart J*, 2005. 6(3): p. 190-199.
73. 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 long-term study.// *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(2): p. 185-197.
74. Pappone C. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation for atrial fibrillation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. 14(2): p. 165-167.
75. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.// *N Engl J Med*, 2011. 365(10): p. 883-891.
76. Patten M., Maas R., Karim A., et al. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006. 17(11): p. 1216-1220.
77. Patten M., Maas R., Bauer P., et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias--results of the SOPAT trial.// *Eur Heart J*, 2004. 25(16): p. 1395-1404.
78. Piorkowski C., Kottkamp H., Tanner H., et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation

- for the curative treatment of atrial fibrillation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. 16(12): p. 1286-1292.
79. Pontoppidan J., Nielsen J. C., Poulsen S. H., et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation after pulmonary vein ablation and the impact on quality of life.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. 32(6): p. 717-726.
80. Quirino G., Giannmaria M., Corbucci G., et al. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. 32(1): p. 91-98.
81. Reddy V. Y., Mobius-Winkler S., Miller M. A., et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology).// *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(25): p. 2551-2556.
82. Reddy V. Y., Doshi S. K., Sievert H., et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial.// *Circulation*, 2013. 127(6): p. 720-729.
83. Reddy V. Y., Holmes D., Doshi S. K., et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry.// *Circulation*, 2011. 123(4): p. 417-424.
84. Samsa G. P., Matchar D. B., Goldstein L. B., et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities.// *Arch Intern Med*, 2000. 160(7): p. 967-973.

85. Scanavacca M., Pisani C. F., Hachul D., et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation.// *Circulation*, 2006. 114(9): p. 876-885.
86. Schauerte P., Scherlag B. J., Patterson E., et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001. 12(5): p. 592-599.
87. Scherlag B. J., Yamanashi W., Patel U., et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation.// *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(11): p. 1878-1886.
88. Schwartz R. S., Holmes D. R., Van Tassel R. A., et al. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration.// *JACC Cardiovasc Interv*, 2010. 3(8): p. 870-877.
89. Senatore G., Stabile G., Bertaglia E., et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation.// *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(6): p. 873-876.
90. Shen A. Y., Yao J. F., Brar S. S., et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation.// *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(4): p. 309-315.
91. Steinberg J. S., Palekar R., Sichrovsky T., et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation.// *Heart Rhythm*, 2014. 11(5): p. 771-776.
92. Su P., McCarthy K. P., Ho S. Y. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations.// *Heart*, 2008. 94(9): p. 1166-1170.

93. Swaans M. J., Post M. C., Rensing B. J., et al. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study.// *J Am Heart Assoc*, 2012. 1(5): p. e002212.
94. Swaans M. J., Alipour A., Rensing B. J., et al. Catheter ablation in combination with left atrial appendage closure for atrial fibrillation.// *J Vis Exp*, 2013(72): p. e3818.
95. Tai C. T., Hsieh M. H., Tsai C. F., et al. Differentiating the ligament of Marshall from the pulmonary vein musculature potentials in patients with paroxysmal atrial fibrillation: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000. 23(10 Pt 1): p. 1493-1501.
96. Takahashi Y., Sanders P., Rotter M., et al. Disconnection of the left atrial appendage for elimination of foci maintaining atrial fibrillation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. 16(8): p. 917-919.
97. Ten Eick R. E., Singer D. H. Electrophysiological properties of diseased human atrium. I. Low diastolic potential and altered cellular response to potassium.// *Circ Res*, 1979. 44(4): p. 545-557.
98. Tilz R. R., Rillig A., Thum A. M., et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy.// *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(19): p. 1921-1929.
99. Tilz R. R., Chun K. R., Schmidt B., et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: a lesson from circumferential pulmonary vein isolation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010. 21(10): p. 1085-1093.
100. Tsai C. F., Tai C. T., Hsieh M. H., et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation.// *Circulation*, 2000. 102(1): p. 67-74.

101. Vasamreddy C. R., Lickfett L., Jayam V. K., et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004. 15(6): p. 692-697.
102. Veinot J. P., Harrity P. J., Gentile F., et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination.// *Circulation*, 1997. 96(9): p. 3112-3115.
103. Wann L. S., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.// *Heart Rhythm*, 2011. 8(3): p. e1-8.
104. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited.// *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 155-166.
105. Wijffels M. C., Kirchhof C. J., Dorland R., et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.// *Circulation*, 1995. 92(7): p. 1954-1968.
106. Wilber D. J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial.// *JAMA*, 2010. 303(4): p. 333-340.
107. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.// *Stroke*, 1991. 22(8): p. 983-988.
108. Wolf P. A., D'Agostino R. B., Belanger A. J., et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study.// *Stroke*, 1991. 22(3): p. 312-318.

109. Wu T. J., Ong J. J., Chang C. M., et al. Pulmonary veins and ligament of Marshall as sources of rapid activations in a canine model of sustained atrial fibrillation.// *Circulation*, 2001. 103(8): p. 1157-1163.
110. Yoshida K., Ulfarsson M., Oral H., et al. Left atrial pressure and dominant frequency of atrial fibrillation in humans.// *Heart Rhythm*, 2011. 8(2): p. 181-187.
111. Yu W. C., Hsu T. L., Tai C. T., et al. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001. 12(8): p. 887-892.
112. Ziegler P. D., Koehler J. L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias.// *Heart Rhythm*, 2006. 3(12): p. 1445-1452.