

**ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский  
центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

Байрамова Севда Афгановна

**Оценка эффективности превентивной криоизоляции легочных вен у  
пациентов с радиочастотной аблацией  
кавотрикуспидального перешейка**

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Покушалов Е.А.

Новосибирск – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1.</b>	
<b>Современные методы лечения пациентов с трепетанием предсердий и фибрилляцией предсердий (обзор литературы) .....</b>	<b>19</b>
1.1. История развития методов лечения трепетания и фибрилляции предсердий.....	19
1.2. Значимость фибрилляции предсердий в патогенезе трепетания предсердий.....	38
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....</b>	<b>46</b>
2.1. Дизайн исследования №1 .....	46
Общая характеристика пациентов .....	51
2.2. Дизайн исследования №2.....	54
Общая характеристика пациентов .....	58
2.3. Первичное обследование и визиты пациентов .....	63
2.4. Методы интервенционного лечения .....	64
2.5. Имплантации аппарата непрерывного подкожного мониторинга электрокардиограммы «Reveal XT» и интерпретация данных .....	66
2.6 Статистический анализ .....	71
<b>ГЛАВА 3. Оценка частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка. ....</b>	<b>73</b>
<b>ГЛАВА 4. Сравнительная оценка изолированной радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка и превентивной криоизоляции легочных вен с одномоментной РЧА КТП .....</b>	<b>79</b>
4.1. Промежуточные результаты наблюдения.....	79
4.2. Отдаленные результаты процедуры .....	84

4.3. Повторные процедуры аблации ФП и антиаритмическая терапия.....	89
4.4. Осложнения .....	94
4.5. Предикторы развития фибрилляции предсердий после аблации КТП. ...	95
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>98</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>106</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>107</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>109</b>

**Список условных обозначений**

АГ	артериальная гипертензия
ААТ	антиаритмическая терапия
ААП	антиаритмические препараты
АВК	атрио-венозный контакт
АВС	атриовентрикулярное соединение
АНС	автономная нервная система
ВНС	вегетативная нервная система
ВПВ	верхняя полая вена
ВСЭФИ	внутрисердечное электрофизиологическое исследование
ВЧС	высокочастотная стимуляция
ГС	ганглионарные сплетения
ИКМ	имплантируемый подкожный кардиомонитор
ИУЛВ	изоляция устьев легочных вен
КА	катетерная абляция
КС	коронарный синус
КТП	кавотрикуспидальный перешеек
ЛВ	легочные вены
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МК	митральный клапан
МПП	межпредсердная перегородка
НПВ	нижняя полая вена
ПП	правое предсердие
ПТ	предсердная тахикардия
ПФП	пароксизмальная фибрилляция предсердий
ПерсФП	персистирующая фибрилляция предсердий
РЧА	радиочастотная абляция
СР	синусовый ритм

СУ	синусовый узел
СФПЭ	сложные фрагментированные предсердные электрограммы
ТК	трикуспидальный клапан
ТП	трепетание предсердий
ТСП	транссептальная пункция
ТЭ	тромбоэмболии
УЛВ	устья легочных вен
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХМ	холтеровское мониторирование
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭГ	электрограмма
ЭКГ	электрокардиография
ЭКС	электрокардиостимуляция
ЭФИ	электрофизиологическое исследование
ЭХОКГ	эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Фибрилляция и трепетание предсердий являются наиболее распространенными устойчивыми аритмиями, встречающимися в клинической практике [7, 59-61]. На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано, что фибрилляция предсердий является важнейшим фактором риска инсульта [60], существенно повышая смертность и заболеваемость, в частности ввиду фатального или инвалидизирующего инсульта. Риск ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП составляет 3-5% в год, что в пять раз больше в сравнении с популяцией людей без ФП [56]. Типичное трепетание предсердий в свою очередь является самой распространенной предсердной тахикардией, обусловленной механизмом макро-реентри. Трепетанию предсердий также свойственно повышение риска тромбоэмболий, но в отличие от фибрилляции предсердий, это показано лишь в немногих исследованиях [15, 31]. Риск тромбоэмболий, связанный изолированно с ТП, определить достаточно сложно, ввиду частой сопутствующей ФП [26], что, возможно, связано с общими патофизиологическими взаимосвязями этих двух аритмий [150].

Ввиду низкой эффективности медикаментозной терапии трепетания предсердий катетерная абляция кавотрикуспидального перешейка является признанной терапией первой линии для таких пациентов [4, 12, 19, 93]. Успешная катетерная абляция КТП избавляет пациента от приема антикоагулянтной терапии и значительно уменьшает симптомы. Однако выявлено, что у многих таких пациентов в течение периода наблюдения появляются эпизоды фибрилляции предсердий [47, 83, 115]. Появление фибрилляции предсердий отражает основные субстраты, определяющие развитие и фибрилляции и трепетания предсердий, и в действительности было доказано, что электрический субстрат для этих аритмий общий и единый [54, 90, 136]. В течение последних нескольких лет опубликованы убедительные электрофизиологические данные, описывающие тесную

взаимосвязь ФП и ТП [89, 126, 147, 149]. Эпизоды фибрилляции предсердий различной длительности по данным некоторых авторов практически всегда предшествуют началу трепетания предсердий [69]. Многие работы подробно описывают факторы, связанные с возникновением ФП интраоперационно во время аблации кавотрикуспидального перешейка у пациентов с и без истории ФП в анамнезе [21, 23, 24, 42, 43, 45, 69, 114, 125]. В клинической практике по данным разных авторов от 26-46% пациентов прогрессируют до развития ФП, подтвержденной клинически, электрокардиографически и данными холтеровского мониторирования ЭКГ [21, 23, 24, 42, 43, 45, 69, 114, 125]. У пациентов с изолированным ТП без документированной другой аритмии в анамнезе частота ФП достигала до 12.9% в течение 6-месячного периода наблюдения после радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка [98], прогрессивно повышаясь до 50% после 2.5 лет [36], и 82% после 39-месячного периода наблюдения [47]. Данные, полученные при помощи имплантируемых подкожных мониторов, демонстрируют более высокий процент пациентов, имеющих вновь возникшую ФП [27, 66].

У пациентов с ТП без истории ФП в анамнезе до аблации КТП антикоагулянтная терапия согласно современным рекомендациям продолжается обычно от 4-6 недель после аблации КТП [23, 139, 154]. Наиболее распространенное мнение среди интервенционных кардиологов гласит о том, что после «успешной» аблации КТП антикоагулянтная терапия может прекращаться в течение 4-6 недель после аблации, в случае стабильного сохранения синусового ритма, и если отсутствуют другие показания для продолжения антикоагулянтной терапии [154]. Однако с другой стороны, имеются достаточно весомые доказательства продолжения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП независимо от симптомности [49]. В настоящее время нет четких рекомендаций о том, как следует вести пациентов после аблации кавотрикуспидального перешейка при появлении ФП. Вероятнее всего, вопрос о прекращении антикоагулянтной терапии в течение недель после РЧА КТП следует решать при наличии доказательств

об отсутствии эпизодов ФП после аблации КТП, а выявление пациентов, имеющих высокий риск развития ФП после процедуры, является ключевым моментом для оценки целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии.

В нашем недавнем исследовании [87], используя имплантируемый подкожный монитор ЭКГ после успешной аблации кавотрикуспидального перешейка, случаи вновь возникшей фибрилляции предсердий были также достаточно высоки, до 50% в течение периода наблюдения, что сопоставимо с данными зарубежных авторов. Результаты этого и многих других исследований [42, 43, 57] демонстрируют, что изолированная аблация только кавотрикуспидального перешейка не предотвращает развитие фибрилляции предсердий. Появление фибрилляции предсердий, несмотря на устранение трепетания, означает появление новой аритмии, требующей клинического внимания ввиду значительного увеличения риска инсульта. В результате, у пациентов наблюдается прогрессирование симптомов и снижение качества жизни, а неэффективность медикаментозной терапии требует проведения аблационной интервенции в объеме изоляции легочных вен (ИЛВ).

За последние 15 лет технология катетерной аблации фибрилляции предсердий развивалась достаточно активно, в настоящее время данная процедура является наиболее широко используемой в мире для лечения симптомных больных с ФП [2, 6, 30, 31, 72]. Развитие технологии катетерной аблации ФП была установлена в результате выявления очагов эктопической активности, локализованных в легочных венах, которые способны индуцировать ФП [5, 11, 17, 63]. Достаточно большое количество проспективных рандомизированных исследований продемонстрировали преимущество и эффективность катетерной аблации над медикаментозной терапией у пациентов с пароксизмальной ФП [3, 107, 153, 158]. Однако радиочастотная ИЛВ изолированно не использовалась как профилактическая интервенция даже в группах пациентов с высоким риском развития ФП.

Ввиду определенной частоты осложнений (2-5%), сопряженной с процедурой радиочастотной аблации, в настоящее время активно внедряются новые аблационные технологии, в том числе баллонная катетерная аблация с использованием различных источников энергии с целью обеспечения более безопасной, стандартизированной, быстрой и эффективной изоляции легочных вен [78, 84, 92, 117]. До настоящего времени самый большой клинический опыт с технологиями баллонной аблации был достигнут с использованием криобаллона. Криоэнергия широко использовалась в открытой кардиохирургии для аблации аритмогенного субстрата. Последнее десятилетие данная технология адаптирована для трансвенозной катетерной аблации. Криоэнергия является альтернативным источником энергии, разработанной для преодоления недостатков радиочастотной энергии, таких как деструкция тканей, вызванных чрезмерным нагреванием и создание неомогенных линий поражения [119].

Таким образом, появление фибрилляции предсердий даже после успешной аблации КТП имеет важное клиническое значение для лечения и дальнейшего наблюдения пациентов. Определение оптимального подхода катетерной аблации у таких пациентов до настоящего времени остается достаточно сложной задачей ввиду отсутствия четких рекомендаций по выбору тактики ведения. В этой связи возникает достаточно много острых вопросов: а необходимо ли выполнение дополнительной аблации левого предсердия при аблации КТП для устранения фибрилляции предсердий? Если да, то когда лучше выполнять дополнительное вмешательство: одновременно с устранением ТП или через определенное время? И самое главное, каким методом аблационной терапии лучше воспользоваться для минимизации риска осложнений?

## **Цель исследования**

Оценка эффективности превентивной криоизоляции легочных вен у пациентов с изолированным типичным трепетанием предсердий одновременно с радиочастотной аблацией кавотрикуспидального перешейка.

**В соответствии с целью исследования были определены следующие задачи:**

1. Оценить частоту развития фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка.
2. Провести сравнительную оценку эффективности превентивной криоизоляции легочных вен у пациентов с изолированным типичным трепетанием предсердий.
3. Оценить процент времени фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий и радиочастотной аблацией каво-трикуспидального перешейка.
4. Изучить предикторы возникновения фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде у пациентов с типичным трепетанием предсердий.

## **Научная новизна**

В ходе исследования:

1. Впервые изучена профилактическая эффективность криоизоляции устьев лёгочных вен у пациентов с трепетанием предсердий.
2. Впервые оценена частота фибрилляции предсердий в долгосрочном периоде после операции радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка посредством оценки данных непрерывного мониторирования ЭКГ.

3. Впервые оценено время нахождения в состоянии ФП у пациентов с типичным трепетанием предсердий, которым выполнялась РЧА КТП.
4. Выявлены предикторы фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов исследований других авторов**

О развитии фибрилляции предсердий у больных с типичным трепетанием предсердий после РЧА кавотрикуспидального перешейка сообщалось и ранее, также описаны и факторы, связанные с развитием ФП интраоперационно у таких больных [47, 147, 149]. Однако оптимальный клинический подход для таких пациентов до сих пор не разработан и на сегодняшний день четких рекомендаций по выбору тактики ведения не описано.

Радиочастотная изоляция легочных вен уже несколько лет является «золотым стандартом» лечения фибрилляции предсердий. Однако данная процедура изолированно не использовалась как профилактическая интервенция даже в группах пациентов с высоким риском развития ФП. Описано всего лишь пару исследований [96], где радиочастотная изоляция легочных вен использовалась у больных с типичным ТП во время аблации КТП, однако данные исследования включали в себя небольшое количество пациентов. Об использовании криоизоляции легочных вен в предотвращении ФП у больных с типичным ТП ранее не сообщалось.

Данная работа является первым рандомизированным клиническим исследованием, направленным на предотвращение развития ФП с использованием криоизоляции ЛВ у больных с радиочастотной аблацией КТП. В результате настоящего исследования установлено, что превентивная криоизоляция легочных вен снижает частоту возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий и РЧА КТП и является

безопасной процедурой, сопоставимой по количеству осложнений с больными, которым выполнялась изолированная РЧА КТП. Впервые показано, что превентивная криоизоляция легочных вен совместно с аблацией КТП снижает потребность в последующей повторной процедуре аблации по ИЛВ, а также потребность в антиаритмической терапии. Впервые при помощи устройства непрерывного мониторинга ЭКГ продемонстрировано, что пациенты, которым выполнялась лишь изолированная РЧА КТП, имели достоверно больший процент времени пребывания в состоянии ФП в сравнении с пациентами, которым выполнялась дополнительно криоизоляция ЛВ.

### **Практическая значимость полученных новых научных знаний**

В результате исследования определен подход для лечения пациентов с трепетанием предсердий и высоким риском возникновения ФП. Впервые доказана клиническая эффективность и безопасность превентивной криоизоляции ЛВ у пациентов с изолированным типичным трепетанием предсердий.

### **Внедрение результатов исследования**

ФБГУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ располагает одним из наибольших опытов в нашей стране выполнения катетерной аблации у пациентов с ФП и трепетанием предсердий, что позволило сформировать собственные позиции в отношении преимуществ и недостатков различных модификаций данной операции в тех или иных клинических сценариях. Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в повседневную клиническую практику кардиохирургических отделений ФБГУ «Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра 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 аблационного лечения фибрилляции и трепетания предсердий и более широкому внедрению превентивной изоляции ЛВ при изолированном трепетании предсердий в кардиохирургических центрах России.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточное число клинических наблюдений (70), проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистики и современного программного компьютерного обеспечения свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

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

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 20 пациентов с типичным трепетанием предсердий, которым в период с 2009 по 2011 год выполнялась РЧА КТП с имплантацией аппарата подкожного мониторирования ЭКГ, и 50 пациентов с типичным ТП, которым выполнялась абляция кавотрикуспидального перешейка с добавлением криоизоляции легочных вен и имплантация устройства непрерывного мониторирования ЭКГ в период с 2011 по 2013 год. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев с помощью устройства непрерывного мониторирования ЭКГ.

Исследование состояло из двух частей: первая часть работы включала анализ частоты встречаемости фибрилляции предсердий у пациентов с изолированным трепетанием предсердий и радиочастотной аблацией

кавотрикуспидального перешейка, в данную часть работы было включено 20 пациентов с типичным ТП, которым выполнялась РЧА КТП и одномоментная имплантация аппарата подкожного мониторинга ЭКГ.

Вторая часть работы состояла в оценке эффективности превентивной криоизоляции легочных вен у пациентов с изолированным трепетанием предсердий. После включения в данное исследование пациенты были случайным образом разделены на две равные группы:

1. Контрольная группа, в которой выполнялась изолированно радиочастотная абляция кавотрикуспидального перешейка и имплантация аппарата длительного подкожного мониторинга ЭКГ пациентам с типичным трепетанием предсердий.

2. Тестируемая группа, в которой в дополнение к стандартной радиочастотной абляции КТП выполнялась криоизоляция легочных вен.

После включения в исследование пациенты наблюдались в течение 12 месяцев с помощью устройства непрерывного мониторинга ЭКГ.

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

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

При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура:

- Электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, № Государственной регистрации 96/924), ангиограф Toshiba Infinix (Япония, № Государственной регистрации 1824), ангиограф GE Medical Systems S.A. Innova 2000 (Франция, № Государственной регистрации 48861).
- Навигационная система Carto 3 (Biosense-Webster, Израиль, № Государственной регистрации 540400). Навигационная система Carto XP (Biosense-Webster, Израиль, № Государственной регистрации 406600). Радиочастотные генераторы Stockert (Германия, № Государственной регистрации 2458 и 1272).
- Электрофизиологический комплекс CardioLab Version 6.0 Pruka Engeneering, Inc. (США, № Государственной регистрации 1005).
- Стимулятор MicroPace (США, № Государственной регистрации 2959 и 0713).
- Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, № Государственной регистрации 00001469).

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

По теме диссертации опубликовано 5 работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России, а также зарубежных журналах, входящих в систему цитирования Web of Science: Science Citation Index Expanded:

**- Prophylactic pulmonary vein isolation during isthmus ablation for atrial flutter: the PReVENT AF Study I.**

Steinberg JS, Romanov A, Musat D, Preminger M, Bayramova S, Artyomenko S, Shabanov V, Losik D, Karaskov A, Shaw RE, Pokushalov E. Heart Rhythm. 2014 Sep;11(9):1567-72.

**- Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation.**

Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S,

Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS.

**- Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up?**

Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Bairamova S, Losik D, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS.

Heart Rhythm. 2012 Sep;9(9):1375-9.

**- Превентивная изоляция легочных вен у пациентов с аблацией кавотрикуспидального перешейка. Исследование PreVenT AF I**

Д. Стейнберг, А. Романов, Д. Муссат, М. Премингер, С. Байрамова, С. Артеменко, В. Шабанов, Д. Лосик, А. Караськов, Р. Шоу, Е. Покушалов. Патология кровообращения и кардиохирургия №2, 2015, 8 листов с. 93-101.

**- Длительный ЭКГ мониторинг имплантируемыми петлевыми регистраторами для выявления фибрилляции предсердий после аблации кавотрикуспидального перешейка у пациентов с трепетанием предсердий.**

С.А. Байрамова, А.Б. Романов, С.Миттель, Д. Муссат, Д.Стейнберг, Е.А. Покушалов. Патология кровообращения. №3, 2015.

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

1. XV Международный конгресс по электрокардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2012.
2. Российский национальный конгресс кардиологов, г. Санкт-Петербург, 2013.
3. Международный конгресс «Venice Arrhythmias», г. Венеция, Италия, 2013.
4. Международный конгресс Rhythm congress, Марсель, Франция, 2013.

5. Ученый совет ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России.

6. XVII Международный конгресс по электрокардиостимуляции и электрофизиологии, г. Рим, Италия, 2016.

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

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя анализ источников литературы, отбор, обследование пациентов с трепетанием предсердий без истории фибрилляции предсердий, анализ критериев включения, скрининг пациентов, пред- и послеоперационное ведение больных, амбулаторное наблюдение и назначение пациентам антиаритмических препаратов, а также наблюдение за пациентами в отдаленном послеоперационном периоде. Автором был проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных обследования, а также данных устройств непрерывного мониторинга ЭКГ пациентов, был проведен также статистический анализ и интерпретированы полученные данные. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 4 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 12 отечественных и 146 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 34 рисунками и 12 таблицами.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У большинства пациентов с типичным трепетанием предсердий после аблации кавотрикуспидального перешейка развивается фибрилляция предсердий.
2. Превентивная криоизоляция легочных вен является более эффективной процедурой в профилактике фибрилляции предсердий в сравнении с изолированной аблацией кавотрикуспидального перешейка у пациентов с трепетанием предсердий.
3. Превентивная криоизоляция легочных вен у пациентов с изолированной аблацией кавотрикуспидального перешейка снижает количество вновь возникшей фибрилляции предсердий в течение периода наблюдения - 12 месяцев.
4. Превентивная криоизоляция легочных вен в сочетании с аблацией КТП снижает потребность в антиаритмической терапии и последующей повторной процедуре аблации по ИЛВ в течение 12-месячного периода наблюдения.
5. Превентивная криоизоляция легочных вен является безопасной процедурой в сочетании с радиочастотной аблацией кавотрикуспидального перешейка у пациентов с типичным трепетанием предсердий.

## **ГЛАВА 1.**

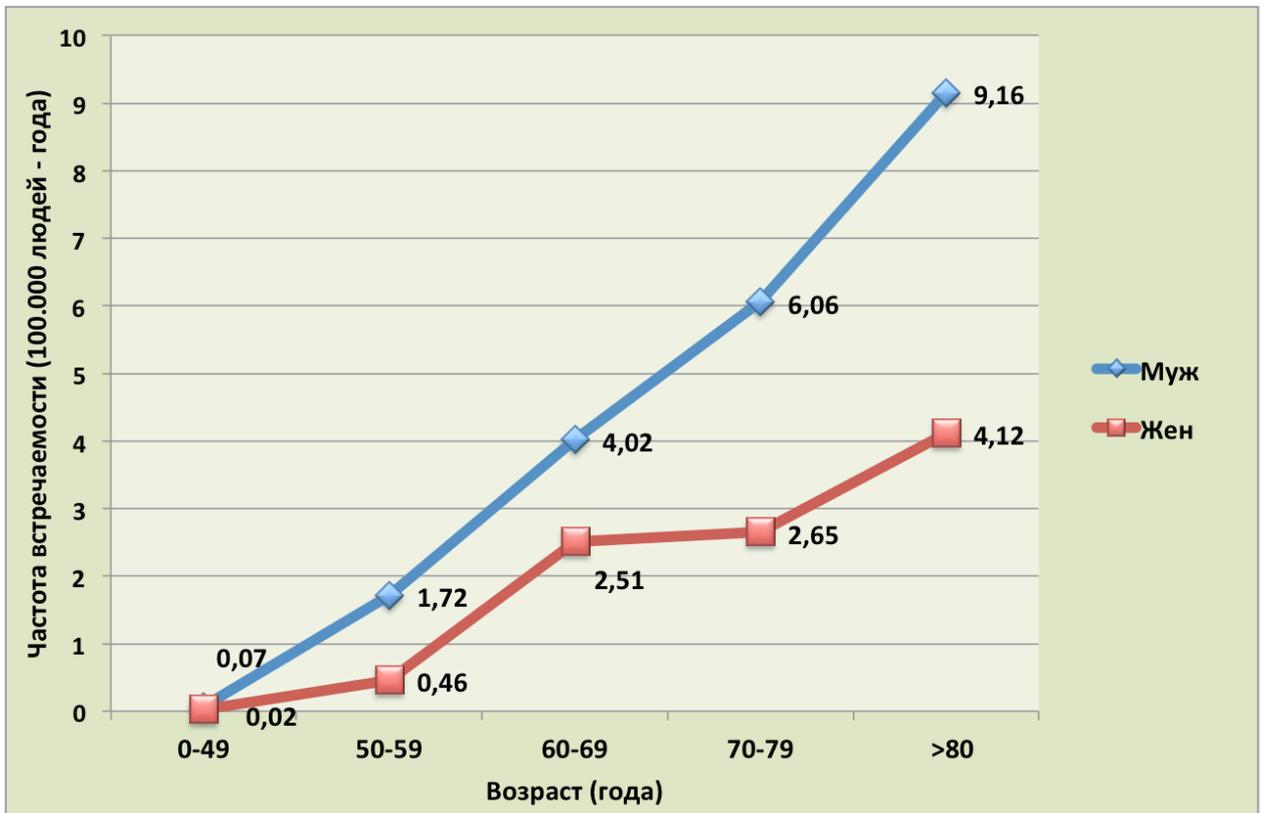
### **Современные методы лечения пациентов с трепетанием предсердий и фибрилляцией предсердий**

#### **(обзор литературы)**

#### **1.1. История развития методов лечения трепетания и фибрилляции предсердий**

Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются наиболее распространенными устойчивыми аритмиями, встречающимися в клинической практике [59-61]. По данным популяционных исследований (эпидемиологическое исследование MESA Marshfield Epidemiologic Study Area) ежегодно в США в общей сложности выявляется около 200 000 новых случаев трепетания предсердий и 500 000 фибрилляции предсердий [61]. Распространенность ТП от 2 до 5 раз чаще у мужчин, чем у женщин, и аналогично с ФП частота ТП драматично нарастает с возрастом (Рисунок 1). Частота ТП среди людей моложе 50 лет составляет 5/100,000, но резко возрастает к 587/ 100,000 старше 80 лет [60].

Помимо возраста и пола, факторы риска ТП включают также сердечную недостаточность, хронические болезни легких, перенесенные ранее инсульты и инфаркт миокарда [60]. Кроме того, состояния, связанные с трепетанием предсердий, включают тиреотоксикоз, клапанные болезни сердца, перикардальные болезни, врожденные пороки сердца, послеоперационные состояния после операции на открытом сердце, а также коррегированные врожденные пороки сердца. В то время как заболеваемость и смертность, связанные с ФП, широко признаны [22, 156], до настоящего времени до конца не исследованы заболеваемость и смертность, ассоциированные с ТП.



**Рисунок.1** Распространенность ТП в зависимости от возраста и пола (100,000 человек -года) Granada J. и соавторы J Am Coll Cardiol 2000 [60, 61].

Это может быть связано с тем, что в эпидемиологических исследованиях ТП группируется в категории с ФП, однако есть исследования, указывающие на повышение смертности у пациентов с ТП [64, 77, 143], хотя и не такая высокая, как при ФП или сочетании ФП с ТП.

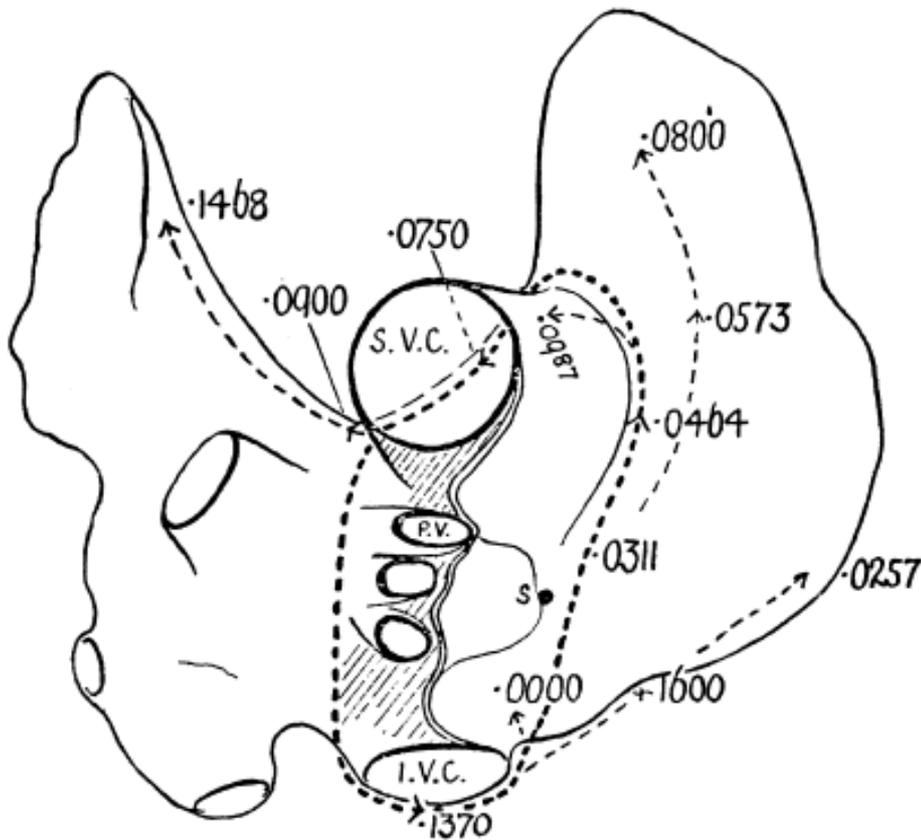
Типичное трепетание предсердий и фибрилляция предсердий часто сосуществуют вместе, однако являются ли они причинно-взаимосвязаны - остается неясным, учитывая разные субстраты этих аритмий, и если для трепетания предсердий это правое предсердие, то ФП считается аритмией, связанной с левым предсердием. За прошедшие годы многие преимущественно экспериментальные исследования выявили этот феномен и построили базис для объяснения различных сценариев этих нарушений ритма [69, 121, 133, 147]. Трепетание предсердий может играть активную роль в качестве триггера фибрилляции предсердий или «материнской волны возбуждения», поддерживающей ФП и триггерных факторов (эктопия из

легочных вен и левопредсердный субстрат). Электрический феномен, лежащий в основе трепетания предсердий, был изучен самым первым в экспериментальных моделях. Классическое трепетание предсердий, называемое типичным, хорошо распознается вследствие механизма макро-реентри, в которых волна ре-ентри циркулирует вверх по межпредсердной перегородке и вниз к свободной стенке правого предсердия, или наоборот [9, 124]. Важное значение для развития и поддержания этой цепи ре-ентри имеют латеральные границы, одни из которых анатомические (кольцо трикуспидального клапана), другие - функциональные (линия блока между полыми венами). Группа исследователей под руководством доктора Albert L. Waldo в своих работах определили, что одним из основных признаков, определяющих становление предсердной тахиаритмии устойчивым трепетанием предсердий или фибрилляции предсердий, является развитие линии блока между полыми венами [34, 145, 147]. Другим определяющим фактором является длина цикла предсердного трепетания, то есть продолжительность круга стабильного, развивающегося предсердного цикла ре-ентри. Если продолжительность цикла критически коротка, это будет создавать фибрилляцию предсердий, если же достаточно длительна, то в результате развития активации предсердного цикла ре-ентри 1:1 формируется трепетание предсердий [34, 35, 102].

### **История развития хирургического лечения трепетания предсердий.**

Первые описания трепетания предсердий датируются 1886 годом, когда McWilliam описал регулярные быстрые очаги возбуждения в предсердиях животных [86]. В 1906 г. Эйнтховен впервые выполнил электрокардиографическую запись трепетания предсердий, описания пилообразных волн в нижних отведениях ЭКГ были опубликованы исследователями Jolly и Ritchie в 1911г. Данные авторы впервые описали отличительные особенности трепетания предсердий от фибрилляции предсердий. На основании экспериментальных исследований и векторного

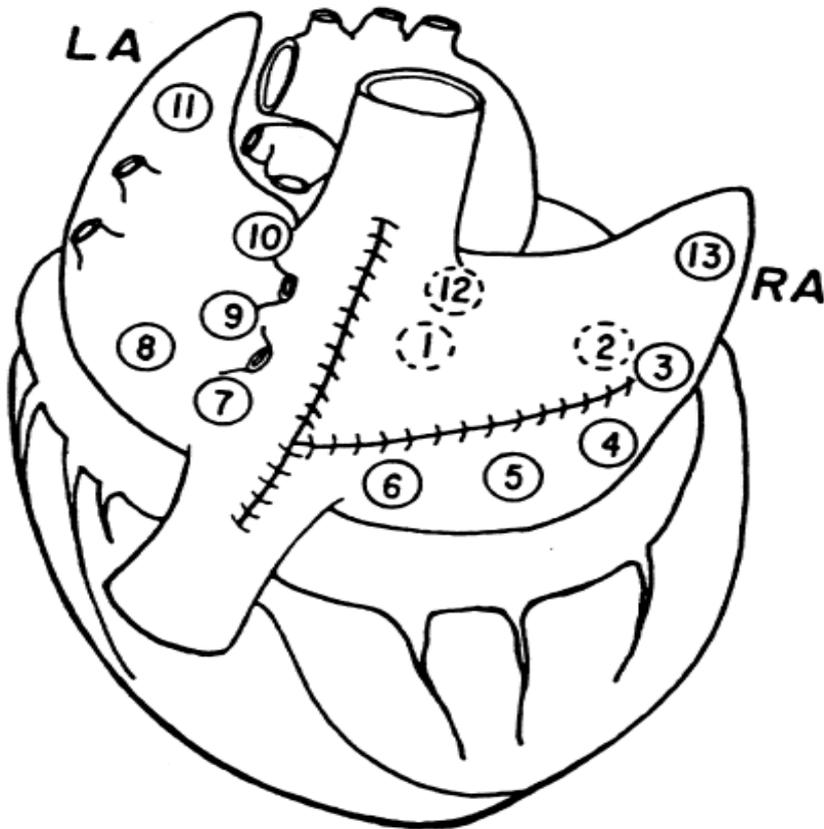
анализа человеческих электрограмм доктор Lewis и коллеги пришли к выводу, что трепетание предсердий является результатом циклического движения в предсердии [79]. Экспериментальные исследования вышеуказанных ученых включали лимитированное картирование индуцированного ТП в нормальном сердце собак (Рисунок 2) [79].



**Рисунок 2.** Приближенное к натуральному схематически изображенное предсердие собаки, показывающее механизм трепетания предсердий. Пунктирная линия представляет путь волны возбуждения со стороны электрода с поверхностной записи. Серая «затененная» область изображает отражение перикарда. P.V. – легочные вены, I.V.C. – нижняя полая вена, S.V.C – верхняя полая вена S. – изображает точки стимуляции. Lewis и соавторы [79].

В ходе данных исследований Lewis и коллеги продемонстрировали, что трепетание предсердий происходит в результате ре-ентри волны вокруг крупных полых вен. Совсем недавно на основе исследований, проведенных

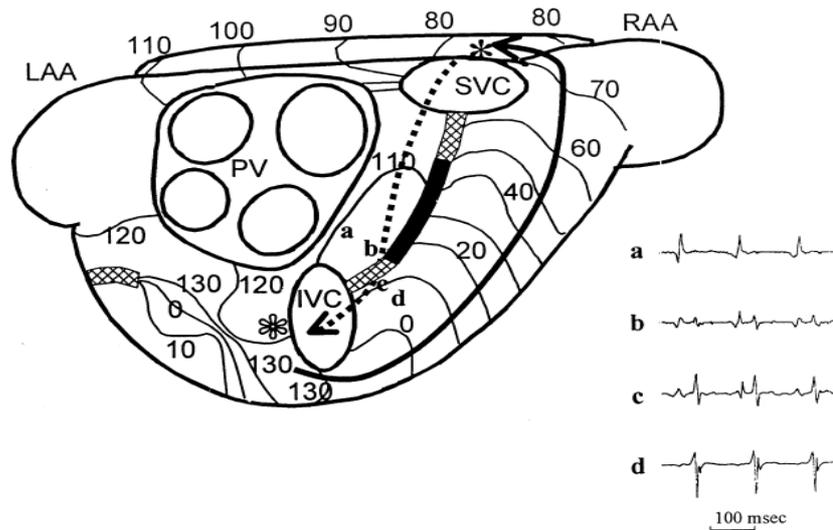
также на сердцах собак, было показано, что наличие интеркавальных линий, аналогичных указанным в работах Rosenblueth и Garcia-Ramos [122] с добавлением расширения линии в направлении к ушку правого предсердия, создавая тем самым Y-образную линию, индуцирует трепетание предсердий в результате циклического движения импульса вокруг кольца трикуспидального клапана (Рисунок 3) [52, 53]. Как было показано работами ученых во главе с Frame и др. [52, 53], созданные Y-образные линии снабжены границами, ограничивающими предсердную цепь ре-ентри кольцом трикуспидального клапана, а также защищающим цепь ре-ентри от слишком короткого цикла. Данные работы показали важность блока между полыми венами в патогенезе классического трепетания предсердий, где Y-образные линии являются необходимым условием для развития стабильного трепетания предсердий.



**Рисунок 3.** Данная схема сердца, визуализирующая сердце со стороны правой задней косо́й проекции, показывает расположение Y-образных линий

между поллой веной и свободной стенкой правого предсердия, создавая модель трепетания предсердий. Интеркавальная линия распространяется от верхней поллой вены до нижней поллой вены, и другие линии простираются от интеркавальных линий, пересекая правое предсердие по направлению к ушку правого предсердия. Каждая цифра указывает позицию пары биполярного электрода. В этой модели индуцированное трепетание предсердий приводит к активации цепи ре-ентри вокруг кольца трикуспидального клапана как по часовой, так и против часовой стрелки. LA – левое предсердие, ушко левого предсердия, RA – правое предсердие, ушко правого предсердия. Frame и др. [52].

Однако интеркавальная зона не является единственным местом, где появление линий блока может служить субстратом для создания трепетания предсердий. Также в других экспериментальных работах [50, 157] было смоделировано поражение, создающее линию блока, вокруг которого циркулировала волна ре-ентри, более того, данный механизм трепетания предсердий описан у пациентов с корригированными врожденными пороками сердца, которые включали один или более разрезов в области правого предсердия [13, 140, 142]. Группа ученых под руководством доктора AL. Waldo показала, что достаточно удлиненная линия в свободной стенке правого предсердия может привести к развитию функционального расширения линии фиксированного блока к одной или обеим полым венам (Рисунок 4), и при этом механизме типичного трепетания предсердий волна ре-ентри циркулирует вверх по перегородке и вниз к свободной стенке правого предсердия или наоборот [138].

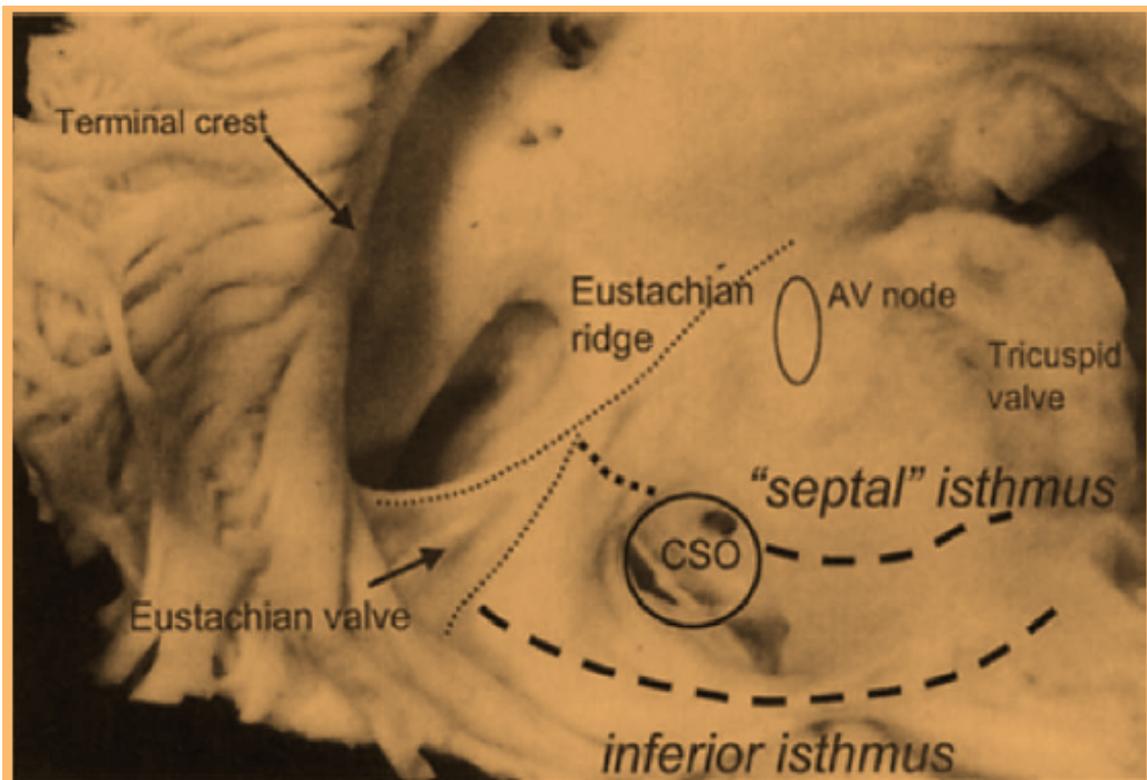


**Рисунок 4.** Слева: активационная карта во время индукции трепетания предсердий (длина цикла 134 мсек). Утолщенная черная линия указывает на линию фиксированного блока в ходе создания поражения. Заштрихованные зоны показывают функциональное расширение линии фиксированного блока. Волна ре-ентри циркулирует вверх к свободной стенке правого предсердия (указано стрелкой) и вниз по межпредсердной перегородке (пунктирная стрелка), с эпикардальным прорывом в области нижней полой вены (указано белой звездочкой) и входом в зону пучка Бахмана (указано черной звездочкой). I.V.C. – нижняя полая вена, S.V.C – верхняя полая вена, LAA – ушко левого предсердия, PV – легочные вены, RAA – ушко правого предсердия. Справа: электрограммы a-d – были записаны с участков, указанных на левой панели (a-d). Двойные потенциалы с электрограмм b и c соответствуют потенциалам, записанным с электрограмм a и d, и показывают, что линия блока, имеющаяся между участками a и d в ходе трепетания предсердий, не присутствует при синусовом ритме или предсердной стимуляции. Tomita и соавторы [138].

Описанный механизм представляет особый интерес и актуальность данной работы в том, что AL. Waldo [33] и другие авторы [13, 140, 142] показали, что в большинстве случаев трепетание предсердий, возникающее у пациентов после операций на открытом сердце по коррекции врожденных пороков

сердца, имеет под собой циркуляцию волны ре-ентри классического трепетания предсердий. У большинства этих пациентов волна ре-ентри циркулирует вокруг линии блока, созданной во время хирургического разреза, волна трепетания циркулирует вверх к предсердной перегородке и вниз к свободной стенке правого предсердия или наоборот, и цикл ре-ентри включает право-предсердный перешеек между нижней поллой веной, Евстахиевой областью, устьем коронарного синуса и кольцом трикуспидального клапана. Этот механизм происходит благодаря линии блока, в данном случае, частично анатомически фиксированной от хирургического разреза и частично функционально фиксированной между полыми венами.

Современные исследования трепетания предсердий, основанные на технологиях картирования, уже усовершенствовали наше понимание привычного цикла ре-ентри при трепетании предсердий. Таким образом, технологии с использованием электродного картирования, учащающей стимуляции, межпредсердной эхокардиографии, и 3D-картирования позволили лучше охарактеризовать и описать цепь ре-ентри классического трепетания предсердий. Она включает границы, определенные истмусом между кольцом трикуспидального клапана, с одной стороны, и Евстахиевой заслонкой и устьем коронарного синуса, с другой стороны (Рисунок 5) [40, 51, 100, 101, 132].



**Рисунок 5.** Анатомические структуры правого предсердия. Нижний истмус является мишенью для радиочастотной абляции в электрофизиологической лаборатории. Terminal crest – терминальная креста (пограничный гребень), Eustachian valve – евстахиевый клапан, Inferior isthmus - нижний истмус, Septal isthmus – перегородочный истмус, Tricuspid valve - трикуспидальный клапан, AV node – атриовентрикулярный узел. (Kottkamp H, Hindricks G. Катетерная абляция трепетания предсердий Cardiac Electrophysiology, Филадельфия, 2004).

Также данная цепь включает границы верхней и нижней полых вен и линию блока между ними в области пограничного гребня [40, 51, 75, 100, 101, 103, 104, 132]. Данная зона была признана многими авторами ключевой для возникновения стабильного трепетания предсердий в большинстве экспериментальных исследований [34, 35, 50, 52, 53, 65, 70, 102, 147, 157]. Ученые Cosio и др. [38-40] были первыми, кто выделили блок в данной зоне во время трепетания предсердий у пациентов с функциональным блоком. Наряду с этим, данные от группы ученых под руководством Lesh's [100, 101] показали, что данная зона блока фиксирована (анатомически) у пациентов с

трепетанием предсердий, другие же имеют функциональный блок [16, 85, 131]. В настоящее время очевидно, что блок в данной зоне является необходимым для понимания патогенеза типичного трепетания предсердий. Учитывая данный фактор, Waldo и др. предположили, что когда антиаритмические препараты переводят фибрилляцию предсердий в типичное трепетание предсердий, это происходит благодаря развитию функционального блока линии между полыми венами. Пациенты с фибрилляцией предсердий, получающие антиаритмические препараты Ic класса и III класса, имеют 15-20% вероятность развития ТП [130, 137]. К счастью, большинство эпизодов ТП истмус-зависимые, и успешная изоляция КТП имеет достоверную большую частоту сохранения синусового ритма [91, 118, 130].

На протяжении почти двух десятилетий детальные эксперименты на различных моделях животных и клинических исследованиях не только подтвердили, что механизм ТП был обусловлен цепью внутрипредсердной макро ре-ентри, но и заложили основу для развития лечебной катетерной абляционной терапии [14, 109]. С тех пор как Feld с коллегами [40, 51] в 1992 году и Cosio с коллегами [41] в 1993 году впервые опубликовали свои работы по купированию трепетания предсердий, радиочастотная абляция истмус-зависимого трепетания предсердий остается эффективной и безопасной процедурой лечения. В соответствии с современными рекомендациями по лечению фибрилляции и трепетания предсердий абляция трепетания предсердий и отдаленные результаты имеют эффективность выше 90% [12, 30]. В проспективном рандомизированном исследовании, включившем 61 пациента, Natale и соавторы [93] сравнили антиаритмическую терапию с радиочастотной абляцией как терапию первой линии для лечения ТП. После 21-месячного периода наблюдения пациенты, находящиеся в группе абляции, имели стойкий синусовый ритм чаще (80% против 36%) и лучшее качество жизни по сравнению с пациентами медикаментозной группы. В дополнение

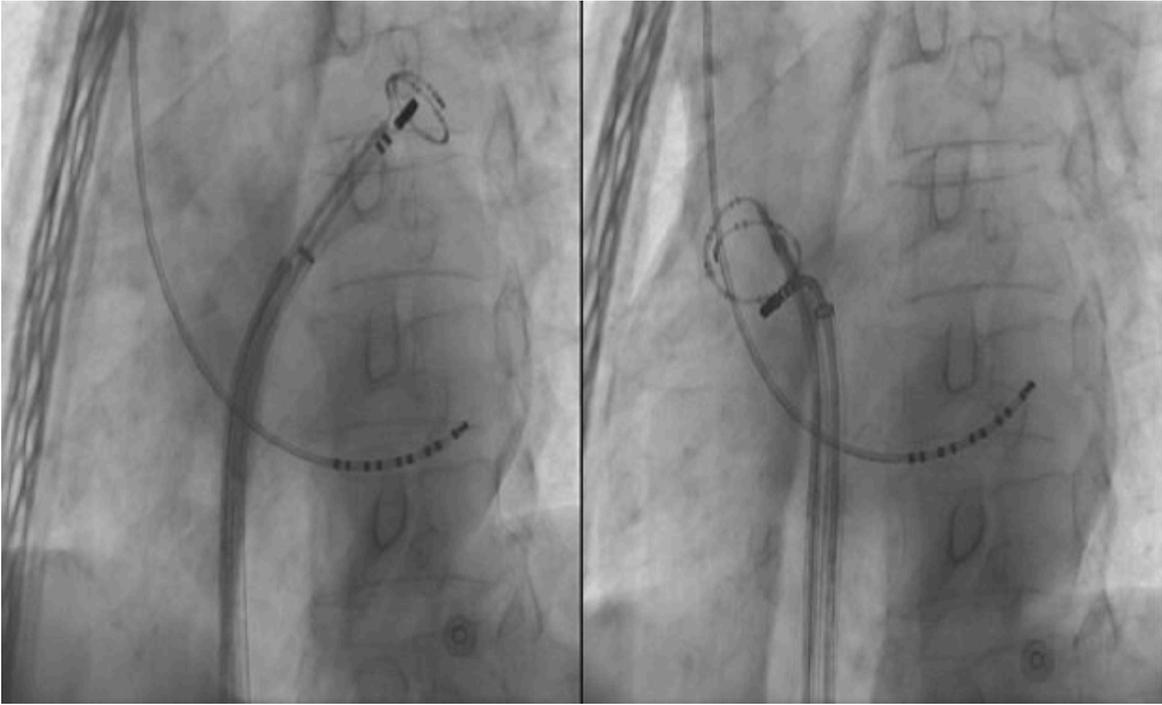
пациенты из группы аблации имели меньше эпизодов ФП и меньшую частоту госпитализаций.

Ввиду высокой эффективности и низкой частоты осложнений радиочастотная аблация КТП является терапией выбора не только у пациентов с медикаментозно-рефрактерным ТП, а также у тех пациентов, желающих избежать приема ААП и повторных кардиоверсий. Согласно существующим отечественным и зарубежным рекомендациям по терапии типичного ТП катетерная аблация КТП имеет I класс показаний для пациентов с типичным ТП [12, 30]. Катетерная аблация истмус-зависимого трепетания предсердий включает создание линии поражения от НПВ к кольцу трикуспидального клапана для изоляции истмуса в макро ре-ентри цепи [1]. Эффективность процедуры оценивается по достижению двунаправленной блокады проведения импульса через КТП, которая верифицируется последовательной стимуляцией из области нижней боковой стенки правого предсердия и из области устья или проксимального отдела коронарного синуса. Однако, несмотря на регистрацию до процедуры аблации только трепетания предсердий, по поводу которого и выполняется РЧА КТП и высокой эффективности аблации, у достаточно большого количества этих пациентов в дальнейшем развивается симптомная фибрилляция предсердий. По данным разных авторов частота ФП после аблации КТП может достигать 50% [24, 36, 47]. Согласно предположениям Waldo и Feld в этих случаях на самом деле появляется фибрилляция предсердий, как макро ре-ентри аритмия, в результате развития функционально блока линий между двумя полыми венами. У этих пациентов, как предполагают исследователи Waldo и Feld, всегда присутствует фибрилляция предсердий, однако она просто манифестирует после аблации КТП, когда уже нет условий для развития трепетания предсердий [150]. Выявление пациентов с риском развития ФП после РЧА КТП является важной задачей, ввиду значительного влияния на тактике ведения этих пациентов (антикоагулянтная терапия, антиаритмическая терапия,

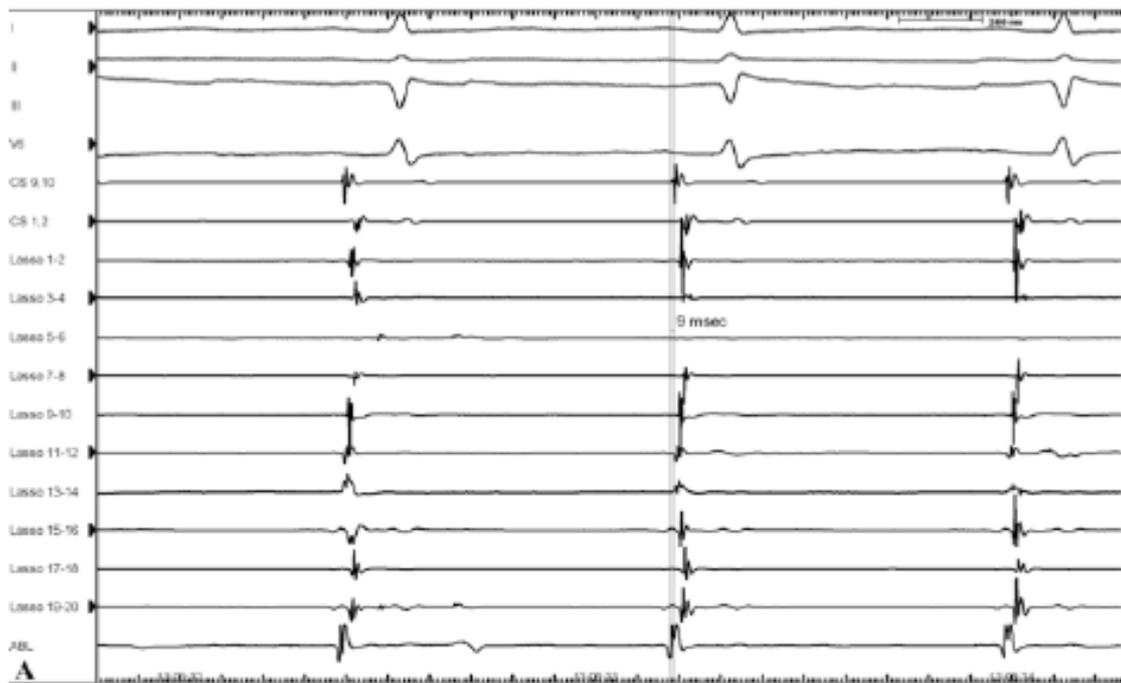
возможность хирургического лечения). Такие пациенты должны быть информированы о риске возобновления симптоматики и прогностических последствиях, а также должны проходить более детальное послеоперационное наблюдение.

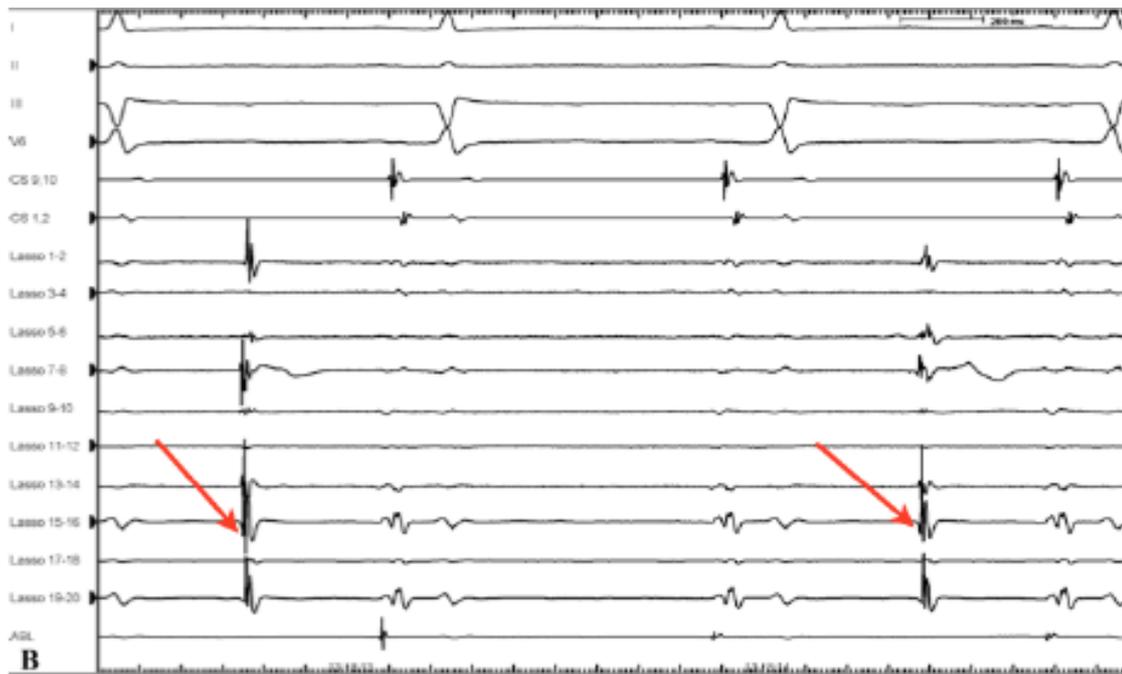
### **Катетерные технологии в лечении фибрилляции предсердий**

Начиная с 1997 г., M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah и соавт. выдвинули гипотезу об инициации ФП из эктопических фокусов, расположенных в ЛВ [62]. Точечные радиочастотные воздействия на эти очаги автоматизма были достаточно эффективны при наличии одного фокуса, а в случае трех и более эктопических очагов требовалось проведение повторных процедур, однако эффективность процедуры не носила 100% характер. Позже в 1999 году доктор Рарроне и коллеги стали использовать 3D-электроанатомическое картирование левого предсердия и предложили анатомический подход с изоляцией всех ЛВ [110, 112]. Данная методика увеличила эффективность, однако у ряда пациентов пароксизмы сохранялись. На протяжении последнего десятилетия методика радиочастотной изоляции ЛВ претерпела множество изменений; появились дополнительные методики лечения ФП с помощью аблации ганглионарных нервных сплетений, что практически не уступает другим методикам в эффективности [2, 3, 10]. В части клинических случаев рекомендуется сочетание нескольких методик для улучшения результатов лечения ФП. Особенности анатомии и электрофизиологии легочных вен являются предметом изучения в ведущих лабораториях мира. Опыт последних лет показывает, что во многих случаях именно легочные вены являются пусковым и часто поддерживающим фактором в клинике ФП. Поэтому идея радиочастотной изоляции эктопических очагов в ЛВ, предложенная впервые M. Haissaguerre и соавторами, получила широкое распространение, и в настоящее время эта операция производится во многих передовых клиниках мира, в том числе и в нашем центре хирургической аритмологии «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» (Рисунки 6, 7).



**Рисунок 6.** Остиальная изоляция устьев легочных вен с использованием диагностического катетера Lasso – 2515 (Biosense Webster, США).





**Рисунок 7.** Фрагмент изоляции устьев ЛВ. А - диагностический катетер Lasso расположен в устье ПВЛВ (отмечается высокоамплитудная активность муфты ЛВ); А – перед изоляцией; В – ПВЛВ изолирована (на катетере Lasso – стрелками показана собственная спайковая активность муфты ЛВ).

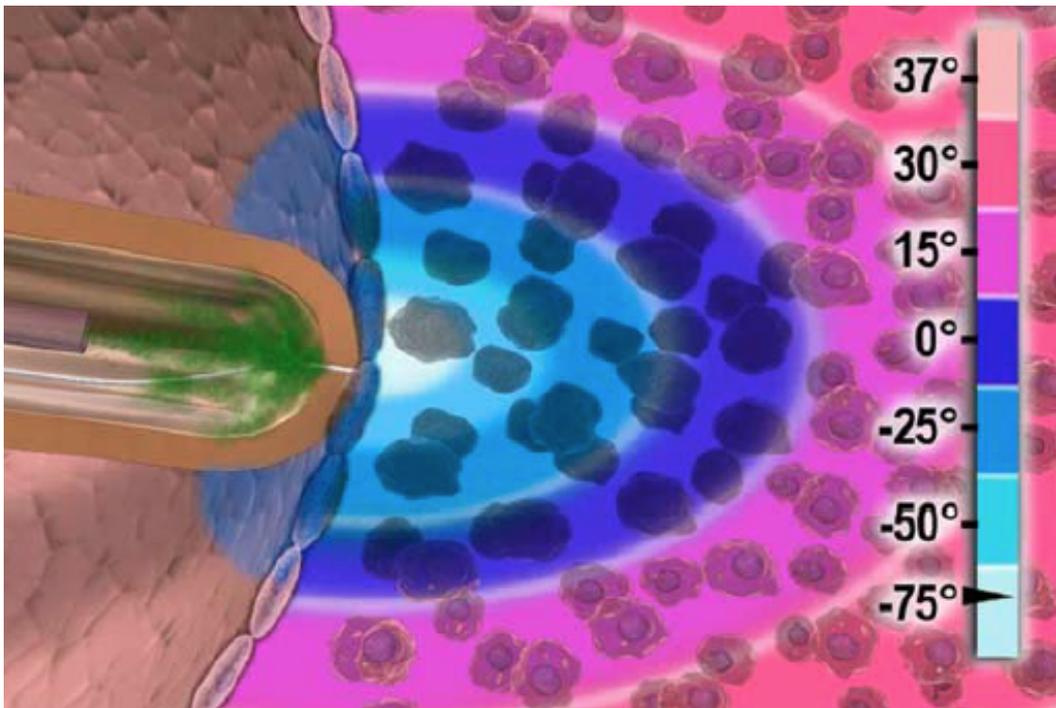
На сегодняшний день данная процедура является «золотым стандартом» хирургического лечения ФП [111]. Однако, несмотря на успешные результаты, данная стратегия остается по настоящее время технически сложной, с рядом серьезных осложнений, включающих тампонаду сердца, предсердно-пищеводный свищ, тромбоэмболические инсульты и левопредсердное трепетание предсердий, а эффективность всё еще не достигает 100% [29, 30, 32, 44, 94]. Ввиду деструкции тканей, вызванной радиочастотной энергией, эффект радиочастотного воздействия является необратимым. Это ограничивает применение процедуры вблизи структур, требующих нанесения тестовых аппликаций, рядом с такими опасными структурами, как проводящая система. Радиочастотная энергия также сопровождается высоким риском «обугливания» тканей и тромбообразования, с потенциальным эффектом системной эмболизации. Более того, использование радиочастотной энергии вблизи или вокруг сосудистых структур может приводить к таким осложнениям, как:

повреждение коронарного синуса или спазм, тромбоз коронарного синуса, стенозы легочных вен, перфорации и повреждение артериальных структур [29, 32, 44, 48].

Принимая во внимание данные ограничения радиочастотной аблации, использование криоэнергии в последние годы привлекло повышенное внимание в качестве альтернативного источника энергии для аблации пароксизмальных тахикардий [119]. В действительности, криоэнергия предлагает несколько потенциальных преимуществ по сравнению с радиочастотной энергией, включающих: стабильность катетера во время формирования аблационных линий, потенциальную оценку эффекта аблационных линий до нанесения последних для исключения необратимости эффекта, сниженную тромбогенность, безопасность вблизи применения сосудистых структур и значительно сниженный порог болевой чувствительности процедуры пациентом [18, 74, 119]. Являясь технически более выполнимой процедурой, данный подход имеет многообещающие результаты в отношении эффективности и безопасности в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдения [82]. Крупнейшее рандомизированное многоцентровое исследование STOP\_AF, сравнивающее криоаблацию и антиаритмические препараты, показало, что криоаблация - безопасная и эффективная альтернатива антиаритмическим препаратам для пациентов с симптомной фибрилляцией предсердий [108]. Преимущества криоаблации перед традиционным вмешательством основаны на более простом и быстром достижении изоляции легочных вен с помощью криобаллона, менее выраженной эндотелиальной дисфункции и, соответственно, риска тромбозов [74, 99]. В особенности значимо то, что при использовании криоаблации показано значительно меньшее число серьезных осложнений (повреждений вен, стенозов легочных вен, ни одного случая повреждения пищевода) [18, 119].

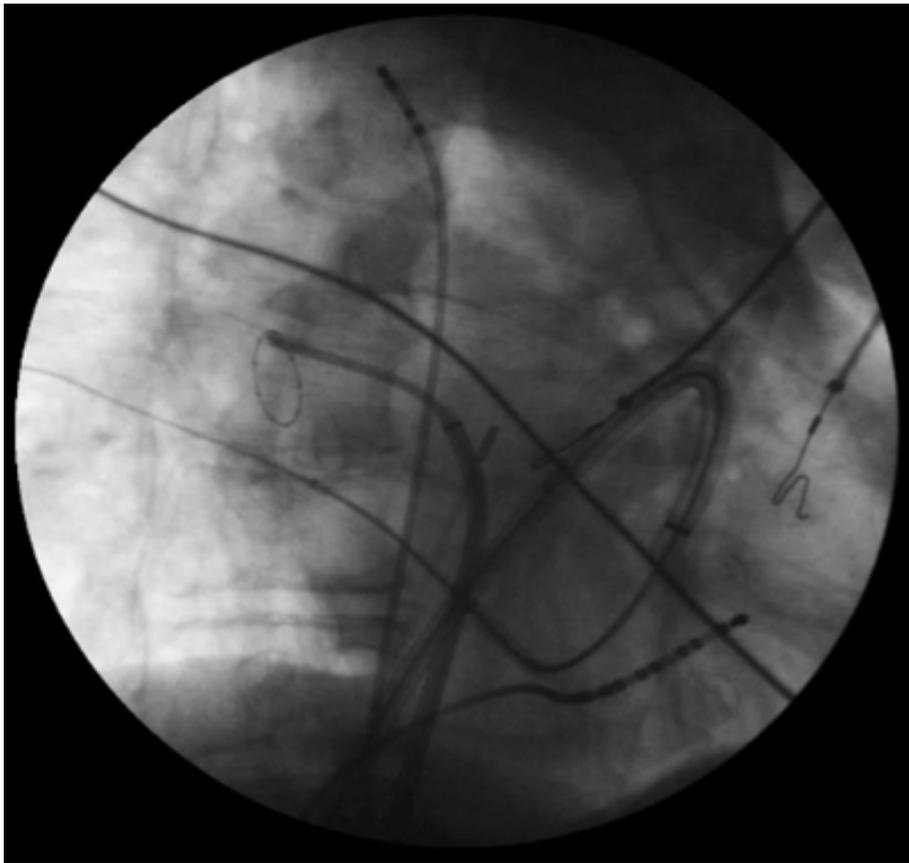
### *Техника криобаллонной абляции*

Система для криоабляции состоит из управляемого катетера с баллоном и консоли. Криоконсоль используется для подачи охлаждающего агента (оксида азота) из баллона к кончику катетера, располагающегося внутри консоли. Охлаждающий агент поступает внутрь баллона, где подвергается фазовому превращению жидкости в газ, в результате чего, внутренняя температура охлаждения в баллоне достигает  $-70-80^{\circ}\text{C}$  (Рисунок 8). Время криовоздействия - клинически важный вопрос для достижения трансмуральности повреждения; как правило, требуется продолжительность аппликации до 5 минут, так как аппликации, более короткие по времени, могут не привести к достижению полного повреждения и, следовательно, клиническому эффекту. Учитывая электромеханику криоэнергии для достижения стабильного повреждения, требуется выполнение двух аппликаций длительностью по 5 минут в каждой легочной вене. Катетер для криоабляции выпускается в двух размерах баллона – 23 мм и 28 мм в диаметре, в зависимости от диаметра легочных вен. Выполнение компьютерной томографии легочных вен до процедуры или интраоперационная ангиография позволяют более точно определить размер баллона к легочным венам и возможность выполнения данной процедуры индивидуально у каждого пациента.



**Рисунок 8.** Схематическое изображение охлаждающего действия катетера, распространяющегося на близлежащие ткани. Чем дольше охлаждается катетер, тем больший по размеру формируется охлажденный участок для образования повреждения. Длительность каждой аппликации 2-3 минуты, температура охлаждения  $-75^{\circ}\text{C}$ . Самая низкая температура и самая высокая скорость охлаждения образуются в месте контакта – в дистальном кончике катетера. Наиболее медленное по скорости охлаждения формируется в периферических к месту контакта тканях.

Многие операторы используют баллон размером 28 мм для большинства легочных вен. После выполнения транссептальной пункции катетер позиционируется в левом предсердии. Для избежания механических повреждений особое внимание должно быть уделено раздуванию баллона вне легочных вен с последующей их окклюзией, что подтверждается ангиографией легочных вен. Для достижения успешной изоляции необходимо достичь полной окклюзии вены. Изоляция легочных вен подтверждается использованием циркулярного диагностического катетера.



**Рисунок 9.** Правая передняя проекция, показывающая криобаллон, позиционированный в правой нижней легочной вене.

При изоляции правых легочных вен дополнительно необходимо выполнение стимуляции диафрагмального нерва с использованием диагностического электрода во избежание пареза нерва и немедленного прекращения криовоздействия.

***Осложнения криобаллонной изоляции легочных вен.***

Криоабляция известна как процедура более безопасная в сравнении с другими источниками энергии [74]. Наиболее широко известным осложнением криобаллонной абляции является парез диафрагмального нерва, частота встречаемости которого варьирует от 2% до 11% [80, 97, 141]. Чаще всего данное осложнение встречалось при абляции правой верхней легочной вены ввиду анатомической топографии. Стимуляция диафрагмального нерва во время абляции правой верхней легочной вены может значительно уменьшить риск этого осложнения ввиду раннего выявления повреждения нерва и немедленного прекращения абляции.

Данное осложнение не является жизнеугрожающим, и более того, при возникновении пареза, как правило, оно самопроизвольно разрешается в течение периода наблюдения за пациентами [123]. Показано, что соотношение маленький баллон/устье легочной вены - имеет большую вероятность пареза диафрагмального нерва. Считается, что маленький размер баллона может относительно глубже достигнуть ЛВ и непосредственной близости диафрагмального нерва. Однако частота встречаемости пареза диафрагмального нерва, достигающая 11%, была описана в центре, использовавшем размер баллона диаметром 28 мм [37]. Это показывает, что позиционирование баллона - глубоко и в непосредственной близости диафрагмального нерва и является повреждающим фактором, и размер баллона может иметь второстепенное значение. Возможно, модификации анатомии и формы баллона в будущем поможет избежать повреждения диафрагмального нерва. Несмотря на незначительные травмы пищевода, которые наблюдались при криоизоляции [55], ни одного случая возникновения такого фатального осложнения, как предсердно-пищеводный свищ, к настоящему времени не опубликовано. Напротив же, после радиочастотной изоляции легочных вен встречаемость предсердно-пищеводного свища - 0,04% [32]. В ранних исследованиях безопасности криоизоляции о случаях стенозов легочных вен не сообщалось, однако исследование STOP AF показало частоту встречаемости стеноза ЛВ 3.1% [108]. Риск возникновения данного осложнения можно снизить, используя баллон размером 28мм, который более вероятно позволит достичь антральной экстра-остиальной аблации. Не менее грозное осложнение, как системные тромбоэмболии, которые являются известным осложнением левопредсердных аблаций при криоизоляции легочных вен, по данным литературных источников достигает 0.3%, что ниже процента тромбоэмболии в сравнении с радиочастотной аблацией (0.3-0.9%). Частота возникновения тампонады сердца - 0.6%, а осложнений, связанных с сосудистым доступом - 1.8%. Для сравнения сообщаемые осложнения при

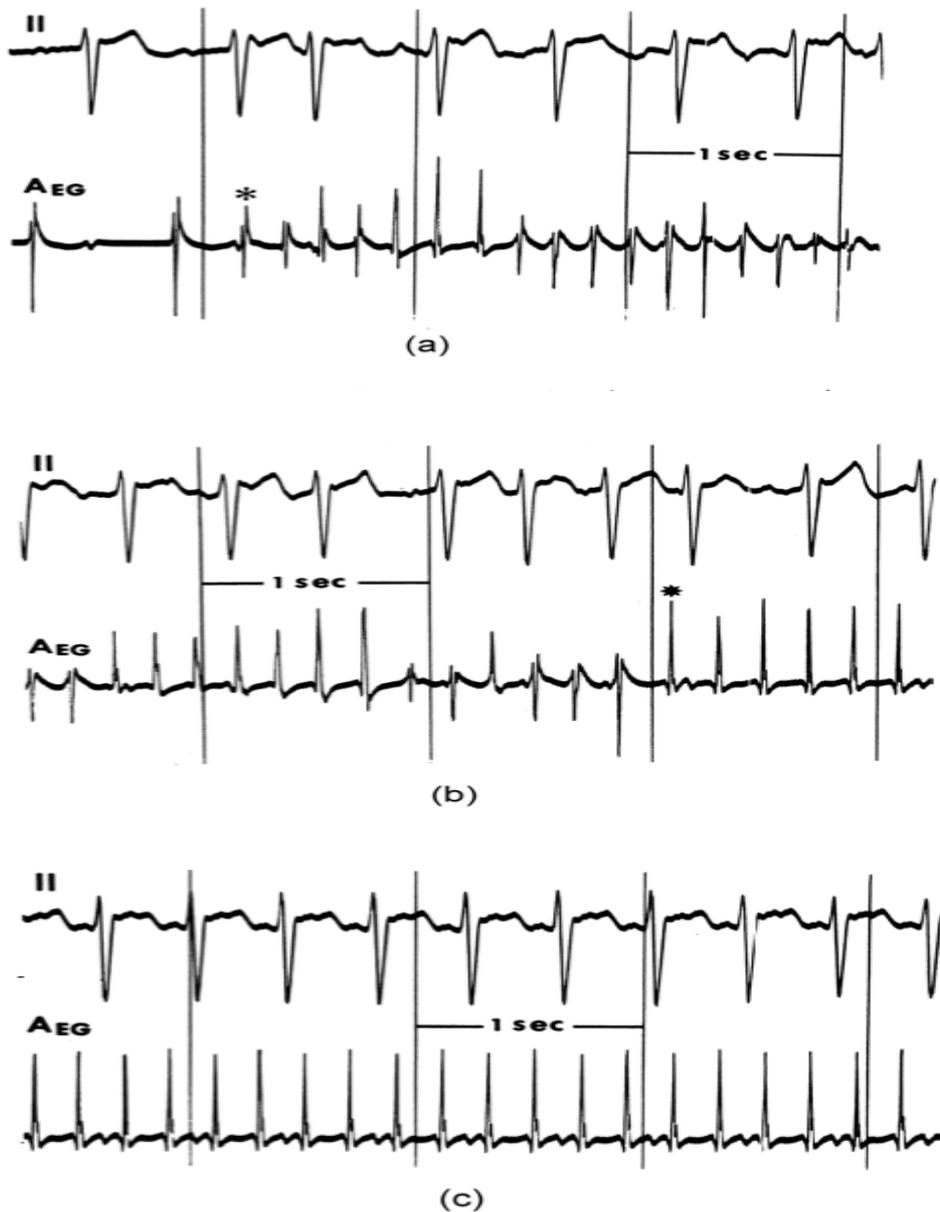
радиочастотной аблации: 0.3-0.9% - частота инсультов, 0.8-1.3% - тампонады сердца, 1-1.5% - осложнения, связанные с сосудистым доступом [29, 32, 44].

Таким образом, криобаллонная аблация является безопасной, эффективной и более щадящей техникой для изоляции легочных вен, имеющая относительно низкую частоту осложнений.

## **1.2. Значимость фибрилляции предсердий в патогенезе трепетания предсердий.**

На основании многочисленных экспериментальных и клинических работ [146, 148, 149] запуск аритмий механизмом ре-ентри был достаточно хорошо изучен и описан, было продемонстрировано, что необходим тканевой субстрат, поддерживающий обратный вход возбуждения, а также зона блока, вокруг которого могла бы циркулировать волна ре-ентри, и начало запуска возбуждения должно захватить зону однонаправленного блока генерации ре-ентри волны. Более того, цикл ре-ентри, как правило, имеет одну или более зону замедленного проведения. Для лучшего понимания тахикардий посредством механизма ре-ентри можно наглядно рассмотреть пример атрио-вентрикулярной реципрокной тахикардии, связанной с наличием дополнительного атрио-вентрикулярного проведения. При данной аритмии преждевременное сокращение индуцирует аритмию немедленно, то есть без каких-либо переходных ритмов. Индукция преждевременного удара захватывает однонаправленный блок в критической зоне тканевого субстрата, которая способствует возникновению цикла ре-ентри. Данный однонаправленный блок может происходить благодаря наличию дополнительного атрио-вентрикулярного соединения. По аналогичному механизму преждевременное сокращение индуцирует атрио-вентрикулярную узловую тахикардию. Однако описанный механизм обычно не относится к развитию типичного трепетания предсердий, для которого чаще всего нехарактерно внезапное начало с преждевременного сокращения. Как демонстрируют многие исследования, индукция и начало трепетания

предсердий чаще всего происходит через переходный ритм в виде фибрилляции предсердий (Рисунок 10) [120, 145, 151].



**Рисунок 10.** Два рисунка на каждой панели являются непрерывными и показывают II электрокардиографическое отведение, записанное одновременно с биполярной правопредсердной электрограммой. На верхней панели звездочка обозначает преждевременное сокращение, индуцирующее ФП. На средней панели продолжается фибрилляция предсердий до момента развития трепетания предсердий, указанное звездочкой. На нижней панели

показано стабильное трепетание предсердий. Линия времени показывает интервал длительностью в 1 секунду. Waldo и Cooper [120, 145, 151].

Анализируя причины, по которым чаще всего фибрилляция предсердий является предшествующей и инициирующей трепетание предсердий аритмией, проведено несколько экспериментальных исследований. Как уже было установлено в исследованиях с использованием сердец собак, для достижения типичного трепетания предсердия необходима линия блока между верхней и нижней полыми венами [38, 39, 52, 53, 65, 69, 100-102, 138, 147], но данная линия блока в норме не присутствует. Как показывают исследования, основанные на технологиях картирования на собачьей модели стерильного перикардита [134] и модели дилатированного правого предсердия, во время индукции переходного ритма изначально формируется критическая линия функционального блока в свободной стенке правого предсердия, завершая необходимый барьер между полыми венами [28]. С установлением этого барьера происходит однонаправленный блок, и трепетание предсердий становится устойчивым. Без развития этого функционального компонента цикла ре-ентри трепетания предсердий фибрилляция предсердий или сохраняется, или спонтанно восстанавливается синусовый ритм. Важным моментом является то, что во время переходного ритма, то есть фибрилляции предсердий, развиваются необходимые условия для возникновения цикла ре-ентри трепетания предсердий, в противном случае, субстрат для развития трепетания предсердия не будет вовлечен [121]. Таким образом, в большинстве случаев оправданно предположить, что без фибрилляции предсердий развитие трепетания предсердий маловероятно. Также не исключено, что появление трепетания предсердий своего рода «разоблачает» фибрилляцию предсердий.

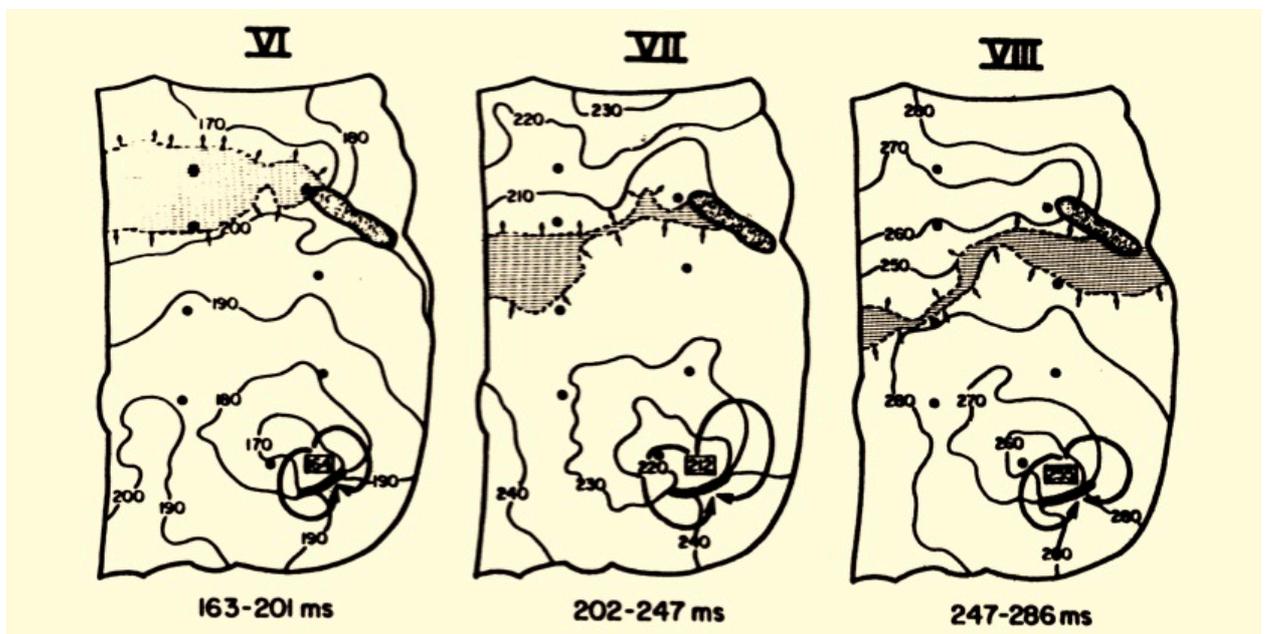
Однако, с другой стороны, множество кратковременных эпизодов фибрилляции предсердий часто не предшествуют развитию трепетания предсердий. Объяснить данный феномен можно с нескольких позиций. Во-

первых, это может быть связано с физиологическими свойствами миокарда предсердий, некоторые пациенты могут иметь достаточно высокую степень блока или полного блока в области между полыми венами [100, 101]. Второе объяснение может быть связано с тем, что при предсердной стимуляции индукция трепетания предсердий с циклом 300мсек (частотой 200/минуту), сопровождающаяся одним или двумя преждевременными сокращениями, введенными в короткий цикл, может приводить к функциональному блоку, формирующемуся между полыми венами во время стимуляции. Очевидно, что необходимо больше исследований, полностью объясняющих данный механизм.

Дальнейшие результаты, указывающие на важность функционального блока в правом предсердии для поддержания стабильного трепетания предсердий, основаны на исследованиях с использованием технологий картирования в экспериментальных моделях стерильного перикардита собачьих сердец [106]. В этих исследованиях конверсия трепетания предсердий в фибрилляцию предсердий ассоциировано с короткой длительностью линии функционального блока в среднем от  $24\pm 4$ мм до  $16\pm 3$ мм. Данная длительность линии блока продолжает меняться в течение фибрилляции предсердий. В этих исследованиях стабильное трепетание предсердий возвращается, когда происходит образование достаточно длительной линии блока в стенке правого предсердия, которая устанавливает барьер между полыми венами, необходимый для стабильного трепетания предсердий.

В течение длительного времени для объяснения патогенеза фибрилляции предсердий использовались три механизма: множественные волны хаотического возбуждения, фокусная электрическая активность и локализованный фронт ре-ентри с фибрилляторным проведением [71, 95, 127, 144]. В самых ранних исследованиях, направленных на изучение механизма фибрилляции предсердий, авторы Moe и Abildskov предположили, что множественные волны ре-ентри могут лежать в основе

фибрилляции предсердий [88]. Данная гипотеза доминировала в мировом сообществе до конца 1980-х годов и была подкреплена их последующими компьютерными моделями и технологиями картирования с индукцией фибрилляции предсердий у собак инфузией ацетилхолина, смоделированной Allesie и другими авторами [14]. Позже экспериментальные исследования и исследования с пациентами выявили другой механизм, называемый «фибриллярной проводимостью» (fibrillatory conduction) в предсердии, генерируемой: 1) одиночной стабильной цепью ре-энтри с короткой длиной цикла [135], 2) множественными нестабильными цепями ре-энтри с короткой длиной цикла [76] или 3) одиночным фокусом, индуцирующим короткую длину цикла [63]. Schuessler и другие авторы [128, 129] в своих работах *in vitro* с препарированным правым предсердием собак, орошенным ацетилхолином, показали, что одиночная ре-энтри цепь в форме “восьмерки” с очень короткой длиной цикла (приблизительно 45 мсек) является ведущей посредством “фибриллярной проводимости” (Рисунок 11).



**Рисунок 11.** Фибрилляция предсердий, индуцированная в экспериментальной модели на сердцах собак (препарированное правое предсердие). М ацетилхолин. Под каждым рисунком время начала и окончания каждого окна. Черные точки указывают выделенные участки

записи с 250 полярного электрода. Изохроны находятся в 10мсек интервале. Указаны шестой, седьмой и восьмой циклы. Маленькая фигура волны ре-ентри в форме “восьмерки” с очень короткой длиной цикла (39-48мсек) управляет “фибриллярной проводимостью”. Schuessler и соавторы [129].

Последующие исследования на моделях предсердий овец, проведенные исследователями Skanes и соавторами и Mandapati с соавторами [135], продемонстрировали, что одиночная стабильная цепь ре-ентри, первоначально локализованная в левом предсердии, может управлять предсердием посредством механизма “фибриллярной проводимости”, описанного выше, и приводить к фибрилляции предсердий. Наряду с этим, при трепетании предсердий с достаточно высокой частотой аналогично активируется «фибриллярная проводимость», приводящая в результате к развитию ФП. Данная теория доминировала в понимании механизмов ФП в течение многих лет. Примечательно, что около шести десятилетий назад группа ученых из Мехико сити предположили, что ре-ентри волна может образоваться вокруг одной из легочных вен или полых вен, но расчетная длина цикла была слишком короткой, чтобы объяснить ее как ТП [155]. Более поздние данные, представленные Haissaguerre в 1994 году [63], продемонстрировали триггерную активность, исходящую из левого предсердия в области устьев легочных вен. Данная работа также содержала информацию об успешном проведении катетерной абляции фибрилляции предсердий в группе из трех пациентов, у каждого из которых происхождение ФП было связано с «аритмогенным очагом». Имеющая под собой электрофизиологические истоки, данная теория вновь сместила фокус внимания на локализованное происхождение ФП [105]. На основании данных исследований, а также некоторых работ, проведенных в нынешнее время, становится ясным, что легочные вены могут быть триггером для обеих аритмий: как для фибрилляции, так и для трепетания предсердий [63, 67]. Этот факт частично может объяснять вопрос: почему фибрилляция

предсердий так часто встречается у пациентов, которым выполняется абляция КТП? Таким образом, радиочастотная абляция КТП, которая прекращает трепетание предсердий, может «разоблачить» сопутствующую лежащую в основе фибрилляцию предсердий.

## РЕЗЮМЕ

Таким образом, клиническая взаимосвязь между трепетанием и фибрилляцией предсердий имеет под собой немало доказательств. У пациентов, изначально имеющих лишь трепетание предсердий, достаточно часто развивается также клинически значимая фибрилляция предсердий, и наоборот [25, 147, 149]. Являются ли эти клинические взаимосвязи между ТП и ФП лишь совпадением, или же они отражают важный основополагающий патофизиологический и даже схожий механизм - остается до сих пор не до конца ясным. Данные, полученные в основном из серии не связанных между собой экспериментальных исследований на животных моделях, а также клинических исследований, казалось бы, указывают на четкую взаимосвязь между ними, предполагая, что эти две аритмии, возможно, являются двумя сторонами одной медали и разделяют общие терапевтические и хирургические подходы.

С одной стороны, мы уже имеем изученную и доказанную процедуру изоляции легочных вен для лечения симптомной ФП, но с другой стороны, данная процедура ранее не использовалась в клинической практике как профилактическая интервенция, даже у пациентов с высоким риском ФП, ввиду существующих рисков вмешательства. Остаются открытыми вопросы: как предотвратить развитие ФП и какой наиболее оптимальный клинический подход выбрать? Во многих исследованиях, посвященных данным вопросам, выявлены предикторы развития ФП после абляции КТП у больных с типичным трепетанием предсердий, однако, нигде не изучалась эффективность сопутствующих одномоментных интервенционных процедур

для профилактики ФП. До настоящего времени нет единого мнения по ведению таких больных, а именно, по выбору идеальной абляционной методики, которая позволяет обеспечить оптимальный баланс безопасности и эффективности.

В данной работе принята попытка оценить частоту и процент появления фибрилляции предсердий у пациентов после успешной абляции кавотрикуспидального перешейка с помощью устройства непрерывного подкожного мониторинга ЭКГ, а также показать эффективность метода превентивной криоизоляции легочных вен для предотвращения развития ФП в сравнении со стандартным подходом лечения.

## ГЛАВА 2.

### Материалы и методы исследования

Работа состояла из двух пилотных исследований. Первая часть работы, включающая в себя *исследование №1*, была разработана для оценки частоты возникновения фибрилляции предсердий, несмотря на успешно выполненную абляцию кавотрикуспидального перешейка у пациентов с изолированным трепетанием предсердий и без истории ФП в анамнезе, посредством анализа данных аппарата длительного подкожного мониторирования ЭКГ. Вторая часть работы, включающая *исследование №2*, была разработана для подтверждения гипотезы о том, что превентивная изоляция легочных вен одновременно с абляцией КТП может снизить вероятность развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде, что потенциально изменит качество жизни и риски пациентов.

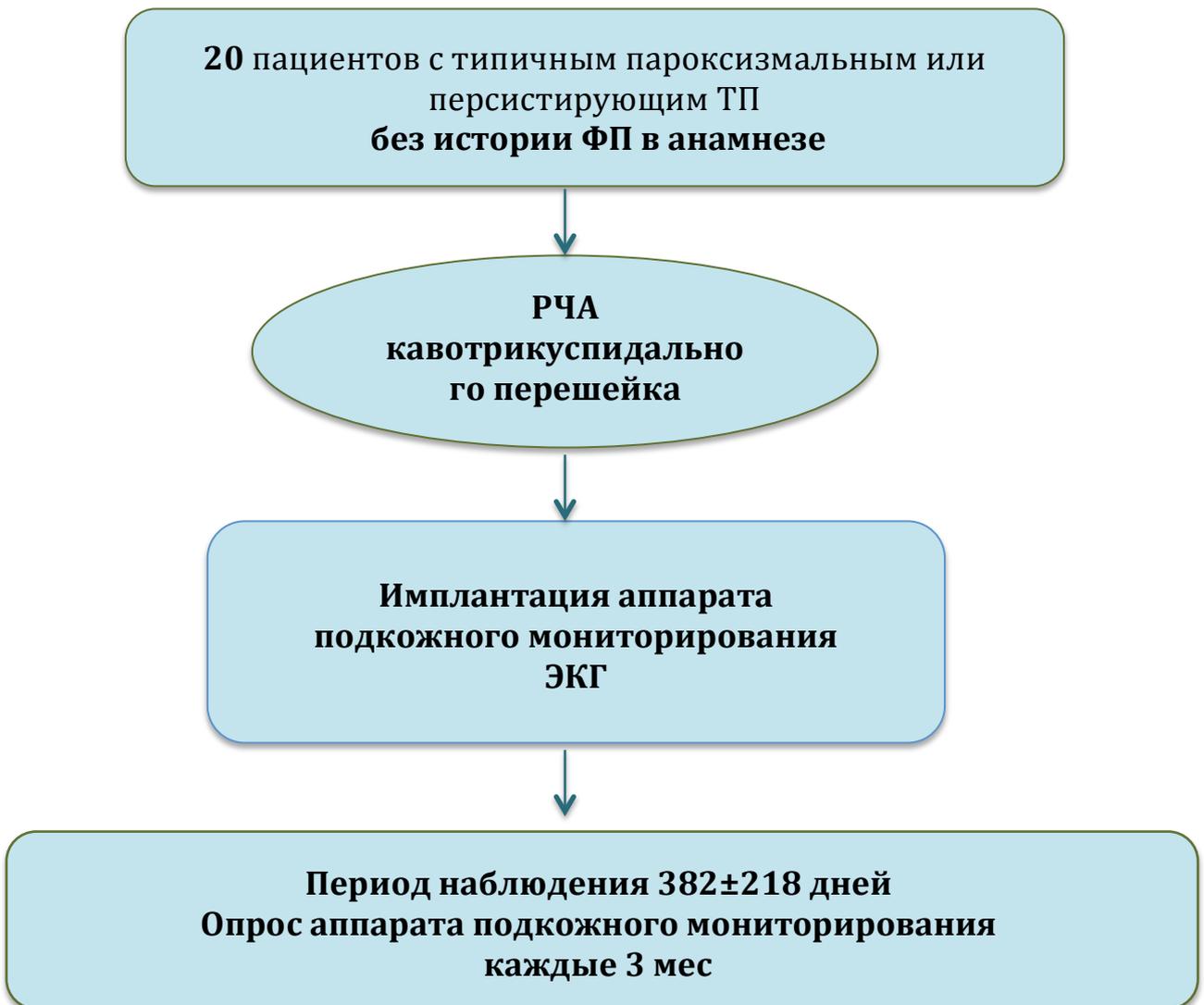
#### 2.1. Дизайн исследования №1

Цель исследования: оценка частоты развития фибрилляции у пациентов с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка. В период с 2010 года по 2011 год в данное пилотное исследование включено 20 пациентов с типичным пароксизмальным или персистирующим трепетанием предсердий, которым была выполнена катетерная абляция КТП в Федеральном государственном учреждении «Новосибирского института патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина».

Возраст пациентов - не менее 18 лет, у всех пациентов, по данным ЭКГ, зафиксировано пароксизмальное или персистирующее типичное трепетание предсердий. При анализе архива ЭКГ пациентов ранее документированные эпизоды ФП у данной группы больных отсутствовали. В исследовании участвовали пациенты с показателем CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , находящиеся в зоне повышенного риска инсульта. Пациенты не имели дополнительных показаний к антикоагулянтной терапии, за исключением наличия трепетания

предсердий. Все пациенты подписали информированное согласие. Пациенты не включались в исследование при наличии в анамнезе кардиохирургических операций, низкой сократительной способности миокарда ЛЖ < 35% или наличии в анамнезе застойной сердечной недостаточности и имплантируемых сердечных устройств.

**Рисунок 12. Дизайн исследования №1**



В процессе работы использовалась описанная далее классификация трепетания предсердий, модифицированная М. Sheinman, 2001 [26]. В настоящее время общепризнано, что в основе ТП лежит механизм *macro-re-entry*. Согласно данной классификации выделяют типичное и атипичное ТП

(Таблица 1). Типичное ТП обусловлено правопредсердной циркуляцией волны возбуждения вокруг кольца трехстворчатого клапана (рис. 1А). Круг *re-entry* ограничен так называемыми пределами латеральных границ ТП: сзади, сверху и снизу — анатомическими препятствиями (верхняя и нижняя полая вена), сзади - септально-евстахиевым клапаном (евстахиевой складкой) и сзади в латеральной части - функциональным барьером проведения (область терминальной кристы), спереди — периметром трехстворчатого клапана. В зависимости от направления волны возбуждения в предсердиях выделяют две разновидности типичного ТП:

— ТП с активацией межпредсердной перегородки (МПП) в каудокраниальном направлении, а латеральных отделов правого предсердия (ПП) — в краниокаудальном, т.е. с циркуляцией волны возбуждения вокруг трехстворчатого клапана против хода часовой стрелки (*counterclockwise* — *CCW*) при рассмотрении цикла циркуляции со стороны верхушки сердца. Данный тип петли *macrore-entry* выявляется у 90% больных с ТП, в том числе у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце (рисунок 13, А). На ЭКГ оно характеризуется отрицательными волнами F в отведениях II, III, aVF, отражающими синхронную активацию МПП снизу вверх, и положительными волнами трепетания в отведении V1. Нисходящее колено F-волн в нижних стандартных и усиленных отведениях имеет большую длину (более пологое) по сравнению с восходящим (более крутым). Важным моментом является заметно меньшая амплитуда комплексов предсердной электрической активности в отведении V1, проецирующихся на восходящую фазу волн ТП в отведении aVF;

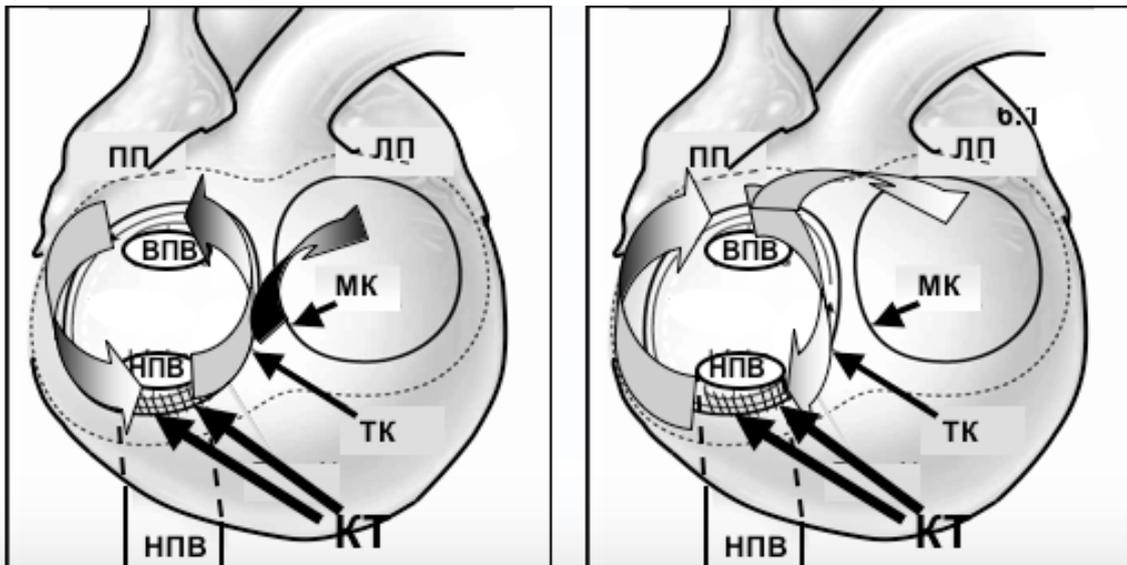
— ТП с противоположной активацией структур ПП, т.е. циркуляцией волны возбуждения по часовой стрелке (*clockwise* — *CW*) (рисунок 13Б), электорокардиографически характеризующееся положительной направленностью волн трепетания в нижних стандартных и усиленных отведениях и сопоставимых по амплитуде с F-волнами в отведении V1.

**Таблица 1.** Классификация ТП (модифицированная классификация М. Sheinman, 2001)

<b>Вариант ТП</b>	<b>Электрокардиографические признаки</b>	<b>Частота активации предсердий в минуту</b>	<b>Субстрат ТП</b>
<b>I. Типичное ТП (классическое):</b> - “против часовой стрелки” - “по часовой стрелке”	II, III, AVF;+V1 +II, III, AVF;-V1	240-340 240-340	Истмус-зависимость Истмус-зависимость
<b>II. Типичное ТП (неклассическое):</b> - двухволновое re-entry - нижнепетлевое re-entry - внутривершинное re-entry	II, III, AVF;+V1 II, III, AVF;+V1 Вариабельно	350-390 200-260	Истмус-зависимость Истмус-зависимость
<b>III. Атипичное правопредсердное ТП:</b> - верхнепетлевое re-entry -множественноцикловое re-entry - постинцизионное re-entry	Вариабельно Вариабельно		Множественные re-entry Множественные re-entry
<b>IV. Атипичное левопредсердное ТП:</b> - постаблационное ТП - истмус-зависимые формы (связанные с левопредсердным перешейком)	Вариабельно Вариабельно		re-entry вокруг одного субстрата и/или многопетлевое re-entry

<p>- истмус-независимые формы (не связанные с левопредсердным перешейком)  постинзационное ТП:  периатриотомное,  перимитральное,  постинфарктное ТП</p>	<p>Вариабельно</p>		<p>re-entry вокруг одного субстрата и/или многопетлево е re-entry вокруг одного или более субстратов</p>
--	--------------------	--	--

Главным отличительным признаком типичного ТП является истмус-зависимость, т.е. возможность его купирования при радиочастотном воздействии или сверхчастой стимуляции в области нижнего (кавоatriкуспидального) перешейка (НП), так как последний представляет собой наиболее уязвимое звено тахикардического цикла (Рисунок 13, А). К истмус-независимым ТП относятся верхнепетлевое, множественноцикловое и левопредсердные ТП. Эти разновидности аритмии встречаются гораздо реже истмус-зависимых ТП. Отдельно выделяют левопредсердное ТП, которое, как правило, обусловлено ятрогенными причинами (хирургические вмешательства на сердце, а также процедура радиочастотной абляции — РЧА при ФП). Цикл *re-entry* может поддерживаться по периметру митрального клапана, «электрически немого пространства» в задней стенке левого предсердия (ЛП) или в ушке ЛП, а также вокруг устьев легочных вен или мембранозной части МПП.



А.

Б.

**Рисунок 13.** Схемы циркуляции возбуждения в правом предсердии при типичном трепетании предсердий. А. Классический вариант «против часовой стрелки», Б. Неклассический вариант «по часовой стрелке».

Обозначения: ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена, ПП – правое предсердие, ТК – трикуспидальный клапан, КТИ – кавотрикуспидальный истмус, МК – митральный клапан, ЛП – левое предсердие.

### Общая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $71 \pm 10$  лет, в том числе 16 пациентов (80%) - мужчины и 4 пациентки (20%) - женщины. Количество пациентов, имеющих артериальную гипертензию, составило 19 человек (95%). Встречаемость сахарного диабета выявлена у 7 пациентов (35%). Перенесенный инсульт - у 2 пациентов (10%), хроническая обструктивная болезнь легких имела у 1 пациента (5%). Средний балл по шкале тромбоэмболий CHA2DS2-VASc составил 2. По форме трепетания предсердий пациенты распределялись следующим образом: персистирующий характер ТП имели 16 пациентов (80%), остальные 4 пациента (20%) имели пароксизмальный характер ТП. 11 пациентов (55%) имели признаки гемодинамически незначимого поражения коронарного русла, когда стеноз

коронарных артерий составлял менее 60%.

**Таблица 2.** Общая характеристика пациентов

<b>Признаки</b>	<b>Значения</b>
Возраст (годы)	71 ± 10
Муж пол, n (%)	16 (64%)
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (95%)
Сахарный диабет, n (%)	7 (35%)
Возраст 75 лет и старше	7 (35%)
CHADS-VASc (балл)	2 ± 0.9
Пароксизмальное ТП, n (%)	4 (20%)
Персистирующее ТП, n (%)	16 (80%)
Диаметр ЛП (мм) более 40мм	18 (90%)
Коронарный атеросклероз, n (%)	11 (55%)
ФВ ЛЖ (%) более 40%	20 (100%)

Всем пациентам выполнялась эхокардиография, с помощью которой оценивалась сократительная способность миокарда левого желудочка и размеры предсердий: ФВ миокарда левого желудочка у всех пациентов была более 40%; размер левого предсердия у 18 пациентов (90%) составил более 40 мм.

Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство в объеме

радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка с одномоментной имплантацией устройства непрерывного мониторирования ЭКГ для детекции предсердных нарушений ритма в раннем и отдаленном периоде после процедуры. Исследование было пилотное, наблюдательное, проспективное, средний период наблюдения -  $382 \pm 218$  дней. Катетерная аблация выполнялась с помощью системы электроанатомической навигации CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA) в сочетании с орошаемым аблационным катетером (интегрированная система орошения кончика катетера и аблации ThermoCool, Biosense Webster). Конечной точкой аблации было подтверждение двухстороннего блока проведения через КТП с помощью стимуляции.

Непосредственно после аблации всем пациентам был имплантирован петлевой регистратор (Reveal XT, Model 9529, Medtronic Inc., Minneapolis, MN). Устройство, емкость батареи которого составляет около 3 лет, обладает алгоритмом детекции ФП, позволяющим зафиксировать эпизоды ФП (продолжительностью более 2 мин) и оценить общее время нахождения пациента в состоянии ФП (AF burden).

#### **Обследование и визиты пациентов**

В ходе исследования тщательному анализу подвергались данные истории болезни пациентов, которым выполнялось вмешательство, а также анализ электрокардиограмм для исключения каких-либо эпизодов фибрилляции предсердий.

Каждые три месяца пациенты находились на очном осмотре в клинике, при котором выполнялся опрос устройства подкожного мониторирования ЭКГ. При опросе анализировались: количество эпизодов ФП, зафиксированных устройством, процент времени аритмии (AF burden), дата и продолжительность самого длительного эпизода ФП из списка при условии наличия записи ЭКГ.

**Таблица 3.** План обследований и периоды наблюдения пациентов.

<b>Вид обследования</b>	<b>Исходно</b>	<b>Визит 3 мес</b>	<b>Визит 6 мес</b>	<b>Визит 12 мес</b>
История болезни	+	+	+	+
Осмотр и скрининг пациентов	+	+	+	+
Опрос подкожного монитора Reveal		+	+	+
ЭХО КГ	+			
ЧПЭХОКГ	+			
Оценка архива ЭКГ и динамические записи ЭКГ	+	+	+	+
Оценка антиаритмической терапии	+	+	+	+
Оценка осложнений	+	+	+	+

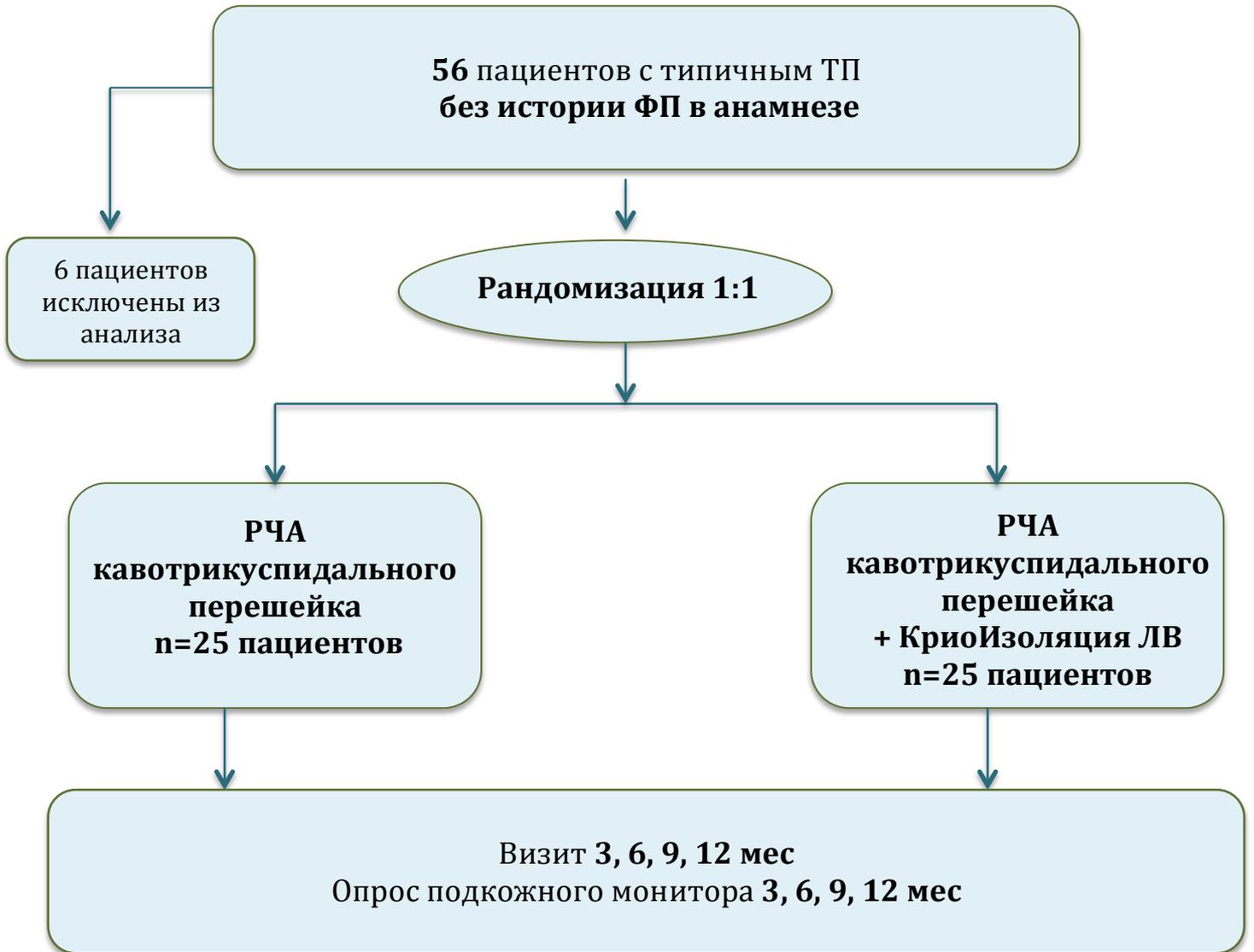
## 2.2. Дизайн исследования №2

Цель исследования №2 - оценка эффективности превентивной криоизоляции легочных вен у пациентов с изолированным трепетанием предсердий и аблацией кавотрикуспидального перешейка.

В период с 2011 года по 2013 год в данное пилотное, проспективное, рандомизированное исследование было включено 56 пациентов с изолированным трепетанием предсердий, без истории фибрилляции

предсердий в анамнезе. Пациенты были рандомизированы 1:1 (случайным образом, распределение достигалось методом открытых конвертов) на 2 группы. В I группе (контрольная), которая состояла из 25 пациентов, выполнялось стандартное оперативное вмешательство в объеме изолированной радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка. Во II группе (тестируемая), которая состояла также из 25 пациентов, стандартная процедура радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка выполнялась с добавлением одномоментной криоизоляции легочных вен. Всем пациентам в обеих группах во время оперативного лечения было имплантировано устройство непрерывного мониторинга ЭКГ для оценки эффективности процедуры в раннем и отдаленном периодах после процедуры. Из 56 пациентов 3 пациента в течение периода наблюдения «потерялись», и вызвать их на контрольные визиты не удалось, и еще 3 пациента отказались от участия в исследовании, в связи с чем данные пациенты исключились из анализа. Появление фибрилляции предсердий оценивалось по истечению трёхмесячного «слепого» периода и было подтверждено данными устройства непрерывного мониторинга ЭКГ. Трёхмесячный «слепой период» был применен к возникновению аритмических событий для обеих групп во избежание необъективности против группы с изолированной абляцией КТП. После включения в исследование пациенты наблюдались в течение 12 месяцев с помощью устройства непрерывного мониторинга ЭКГ (Рисунок 14).

Рисунок 14. Дизайн исследования №2



**Гипотеза исследования:** сочетанная превентивная криоизоляция легочных вен с радиочастотной аблацией кавотрикуспидального перешейка у пациентов с изолированным трепетанием предсердий снижает частоту развития фибрилляции предсердий в отдаленном периоде наблюдения.

**Цель исследования:** оценить эффективность превентивной криоизоляции легочных вен у пациентов с изолированным трепетанием предсердий одновременно с радиочастотной аблацией кавотрикуспидального перешейка.

**Первичная конечная точка:** процент респондеров по данным аппарата подкожного мониторинга ЭКГ.

Респондеры – процент времени ФП/ТП/ПТ <0,5% (AF burden) по данным аппарата подкожного мониторинга ЭКГ. Данный процент ФП (0.5%) соответствует максимальному времени ФП в течение 3.6 часов в течение 1 месяца или 99.5 % нахождения с синусовым ритмом.

*Вторичные конечные точки:* осложнения, связанные с процедурой; общий процент времени ФП/ТП/ПТ; выявление предикторов развития ФП.

*Отбор пациентов:*

Пациенты подходили в исследование в случае соответствия **критериям включения:**

- 1) пароксизмальное или персистирующее трепетание предсердий;
- 2) отсутствие документированной ФП в анамнезе по данным анализа архива ЭКГ пациентов;
- 3) пациенты, направленные на катетерную абляцию.

Пациенты исключались из исследования при наличии каких-либо из нижеперечисленных **критериев исключения:**

- 1) наличие ЭКГ-документированной ФП;
- 2) предшествующие клапанные кардиохирургические операции или ожидаемая высокая потребность в клапанной хирургии в будущем;
- 3) фракция выброса миокарда левого желудочка < 35% или наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности;
- 4) диаметр левого предсердия более 5.5 см по данным эхокардиографии;
- 5) использование амиодарона в течение последних 3 месяцев;
- 6) имплантируемые сердечные электрические устройства;
- 7) противопоказания к хронической антикоагулянтной терапии;
- 8) предшествующие процедуры абляции в анамнезе;
- 9) имеющиеся другие показания для антикоагулянтной терапии, помимо наличия нарушения ритма сердца;
- 10) нежелание участия в исследовании.

### Общая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $57 \pm 8.0$  лет, в том числе 32 пациента (64%) - мужчин и 18 пациенток (36%) - женщин. Количество пациентов, имеющих артериальную гипертензию, составило 42 человека (84%). Встречаемость сахарного диабета выявлена у 3 пациентов (6%). Гиперлипидемия выявлена у 12 пациентов (24%). 7 пациентов (14%) имели признаки гемодинамически незначимого поражения коронарного русла, при котором стеноз коронарных артерий составлял менее 70%.

**Таблица 4.** Общая характеристика пациентов

Признаки	Значения
Возраст (годы)	$57 \pm 8.0$
Муж пол, n (%)	32 (64%)
Артериальная гипертензия, n (%)	42 (84%)
Сахарный диабет, n (%)	3 (6%)
CHADS-VASc (балл)	$1.78 \pm 0.9$
Персистирующее ТП, n (%)	22 (44%)
Длительность ТП (месяцы)	$29.0 \pm 17.8$
Неэффективность ААП	92%
Диаметр ЛП (мм)	$51 \pm 5.0$
Гиперлипидемия, n (%)	12 (24%)
ФВ ЛЖ (%)	$55 \pm 5.0$

Всем пациентам выполнялась эхокардиография, с помощью которой оценивалась сократительная способность миокарда левого желудочка (средняя ФВ миокарда левого желудочка составила  $55\pm 5\%$ ), размер левого предсердия (средний размер ЛП составил  $51\pm 5$ мм).

Форма трепетания предсердий на момент включения распределялась следующим образом: 22 пациента (44%) из 50 имели персистирующую форму ТП, 28 пациентов (56%) - пароксизмальное ТП. Среднее время нахождения пациентов в состоянии ТП перед включением в данное исследование составило  $29.0\pm 17.8$  месяцев.

В современной клинической практике для прогнозирования и оценки риска тромбоэмболий при ФП используется шкала тромбоэмболий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (модифицированная); общепринято, что пациенты с показателем CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>  $\geq 2$  (годовой риск инсульта  $\geq 4.0\%$ ) имеют наибольший риск инсульта, и им абсолютно показана антикоагулянтная терапия [59]. В данном исследовании для оценки риска развития инсульта также использовалась шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Шкала объединяет результаты крупных когортных исследований AFI и SPAF и оценивает риск в баллах. Изучение результатов проспективного регистра The EuroHeart Survey for AF, в которое были включены 5333 больных с ФП, наблюдавшихся амбулаторно или стационарно в 182 медицинских учреждениях в 35 странах, дало возможность модифицировать шкалу CHADS<sub>2</sub> и добавить дополнительно еще ряд факторов: поражение сосудов, женский пол, возраст 65—74 года [81]. Аббревиатура названия шкалы сформирована из первых букв английских слов, означающих факторы риска: Congestive heart failure/LV dysfunction — застойная СН/систолическая дисфункция ЛЖ, Hypertension — АГ, Age  $\geq 75$  — старческий возраст, Diabetes mellitus — СД, Stroke/TIA/TE — инсульт/ТИА/периферические эмболии в анамнезе, Vascular disease — инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, атеросклероз аорты, периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей, Age 65—74 — возраст от 65 до 74 лет, Sex — пол (женский). Модифицированная бирмингемская шкала

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc вошла в официальные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с ФП в качестве основной шкалы для оценки риска развития тромбоемболий [49]. Согласно шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc при сумме баллов равной 2 и более, необходимо назначение непрямых антикоагулянтов. При наличии 1 балла врач может выбирать между назначением антикоагулянтов и антиагрегантов, однако предпочтение следует отдавать антикоагулянтам. В данном исследовании средний балл по шкале CHADS-VASc составил 1.78.

У большинства пациентов (41 пациент/ 82%) перед включением в данное исследование уже применялась антиаритмическая терапия (Ia, II и III классов), и в среднем, количество использованных препаратов составило  $0.9 \pm 0.5$ . Для структуризации ААТ применялась классификация Vaughan-Williams, которая группирует препараты по их основному механизму действия. К I классу относятся блокаторы Na каналов, ко II классу относятся В-блокаторы, к III классу - блокаторы калиевых каналов, и к IV классу - антагонисты Са дилтиаземового ряда. Антиаритмическая терапия распределялась следующим образом (Таблица 5): 30 пациентов (60%) получали бета-блокаторы, 5 пациентов (10%) - пропанорм, 2 пациента (4%) - соталол, и 4 пациента (8%) получали кордарон.

**Таблица 5.** Клиническая характеристика антиаритмической терапии.

<b>Антиаритмический препарат</b>	<b>Количество пациентов n (%)</b>
Пропанорм	5 (10%)
Бета-блокаторы	30 (60%)
Соталол	2 (4%)
Кордарон	4 (8%)

### Терапия сопутствующих заболеваний

Пациенты в обеих группах имели различную сопутствующую патологию, что было описано в разделе «Характеристика пациентов». Своевременное лечение сопутствующей патологии при трепетании и фибрилляции предсердий является немаловажным фактором для улучшения эффективности терапии. В связи с чем в данном разделе выполнена оценка сопутствующей терапии. Все пациенты получали различные препараты для таких сопутствующих состояний, как: артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, дислипидемия, ХОБЛ. Данные о лечении сопутствующей патологии представлены в таблице 6.

**Таблица 6.** Клиническая характеристика препаратов для лечения сопутствующей патологии.

Препарат	Количество пациентов	Процент пациентов
иАПФ	20	47%
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	22	53%
Антагонисты кальция недигидроперидинового ряда	8	19%
Гипотиазид	7	16%
Статины	12	24%
Бета-миметики	1	100%
Гипогликемические препараты	2	66%

Для лечения АГ пациенты принимали следующие препараты: ингибиторы АПФ 47% (20 пациентов), антагонисты рецепторов ангиотензина II 53% (22 пациента), антагонисты кальция недегидроперидинового ряда 19% (8 пациентов), гипотиазид 16% (7 пациентов). Побочных действий и взаимодействий данных препаратов на антиаритмическую и антикоагулянтную терапию не отмечалось. Для лечения дислипидемии 24% (12 пациентов) принимали статины. Для лечения ХОБЛ 1 пациент получал бета-миметики. Для лечения сахарного диабета 66% (2 пациента) получали гипогликемическую терапию. В большинстве случаев встречалась комбинация этих препаратов, в частности гипотензивных. Статистически достоверных различий по сопутствующей патологии между двумя группами не выявлено.

### **Профилактика тромбоемболических осложнений**

Для профилактики тромбоемболических осложнений все пациенты исходно согласно современным рекомендациям получали антикоагулянтную терапию. При наличии у пациента высокого риска развития тромбоемболических осложнений (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$ 2 баллам) назначался варфарин с достижением целевых значений МНО от 2 до 3 единиц или дабигатран в дозе 300мг в сутки. После успешной изолированной аблации КТП антикоагулянтная терапия прекращалась спустя 1 месяц. Всем пациентам, которым выполнялась процедура криоизоляции легочных вен одновременно с аблацией КТП, терапия варфарином продолжалась в течение 3 месяцев после операции. У пациентов со средним риском тромбоемболических осложнений (CHADS<sub>2</sub>  $\leq$ 1) применялся аспирин в дозе 75 мг. В данном исследовании за весь период наблюдения тромбоемболических осложнений обнаружено не было.

### 2.3. Первичное обследование и визиты пациентов

В ходе исследования в качестве первичной документации использовались данные истории болезни пациентов, которые поступали в центр хирургической аритмологии для выполнения процедуры РЧА КТП.

До включения пациентов с трепетанием предсердий в исследование проводился тщательный анализ архива ЭКГ, представленного пациентами для исключения каких-либо эпизодов фибрилляции предсердий. До оперативного лечения всем пациентам выполнялась эхокардиография для оценки размеров полостей сердца и сократительной способности миокарда, а также исключения клапанной патологии; суточное мониторирование ЭКГ, оценивался тиреоидный статус всех пациентов для исключения дисфункции щитовидной железы. Чреспищеводная эхокардиография проводилась для исключения тромбоза ушка левого предсердия. Коронарография выполнялась всем пациентам старше 45 лет для исключения гемодинамически значимого поражения коронарного русла и при наличии признаков стенокардии напряжения высокого функционального класса.

Для выявления и регистрации первичных и вторичных точек осуществлялось наблюдение пациентов амбулаторно каждые 3 месяца в течение 12 месяцев. Во время каждого визита оценивались данные устройства непрерывного мониторирования ЭКГ Reveal и анализ зарегистрированных эпизодов, тщательная дискриминация эпизодов ФП. Подробный план обследований указан в таблице 7.

**Таблица 7.** План обследований и периоды наблюдения пациентов.

<b>Вид обследования</b>	<b>Исходно</b>	<b>Визит 3мес</b>	<b>Визит 6мес</b>	<b>Визит 12мес</b>
История болезни	+	+	+	+
Осмотр и скрининг пациентов	+	+	+	+
Опрос подкожного монитора Reveal	+	+	+	+
ЭХО КГ	+			
ЧПЭХОКГ	+			
Оценка архива ЭКГ и динамические записи ЭКГ	+	+	+	+
Оценка антиаритмической терапии	+	+	+	+
Оценка осложнений	+	+	+	+

#### **2.4. Методы интервенционного лечения**

##### *Катетерная абляция кавотрикуспидального перешейка*

Пациенты получали антикоагулянтную терапию до процедуры абляции.

Все пациенты подвергались чреспищеводной эхокардиографии для

исключения тромбоза ушка левого предсердия. Если пациент находился в состоянии трепетания предсердий, истмус-зависимость ТП подтверждалась картированием. Всем пациентам выполнялась абляция КТП с помощью использования электроанатомической системы CARTO (Biosense-Webster, Diamond Bar, CA). Доставляемая мощность радиочастотной энергии составляла 30-50W точка за точкой до тех пор, пока кавотрикуспидальная линия была завершена. Конечной точкой абляции было купирование трепетания предсердий и восстановление синусового ритма, в случае если пациент находился в состоянии ТП, или подтверждение двунаправленного блока кавотрикуспидального перешейка, используя стимуляцию. Пациенты не получали антиаритмическую терапию после процедуры абляции, но все пациенты оставались на антикоагулянтной терапии минимум в течение одного месяца после процедуры.

#### *Криоизоляция легочных вен*

Пациентам, рандомизированным в тестируемую группу, дополнительно после абляции КТП одномоментно выполнялась криоизоляция ЛВ. После транссептальной пункции криобаллон Arctic Frontier 28 mm (Medtronic, Minneapolis, MN) размещался в левом предсердии. Циркулярный картирующий катетер записывал до-аблационные потенциалы легочных вен в устьях каждой ЛВ. Инъекция контраста подтверждала окклюзию легочных вен баллоном до доставки крио-энергии. Крио-энергия доставлялась за 5 минут. Если потенциалы ЛВ устранялись или происходила дисконнекция, проводилось одно дополнительное доставление крио-энергии. Если дисконнекции не происходило и потенциалы ЛВ не устранялись, то позиция баллона изменялась и доставление крио-энергии повторялось. В каждой ЛВ достигалась конечная точка: устранение или дисконнекция потенциалов ЛВ. Во время изоляции правых легочных вен проводилась продолжительная стимуляция верхней полой вены с захватом диафрагмального нерва для мониторинга диафрагмальной функции. Если движение диафрагмы

изменялось, крио-абляция незамедлительно прекращалась и положение баллона изменялось. Когда все легочные вены были успешно обработаны, они вновь были картированы для подтверждения изоляции легочных вен.

## **2.5. Имплантации аппарата непрерывного подкожного мониторинга электрокардиограммы «Reveal XT» и интерпретация данных**

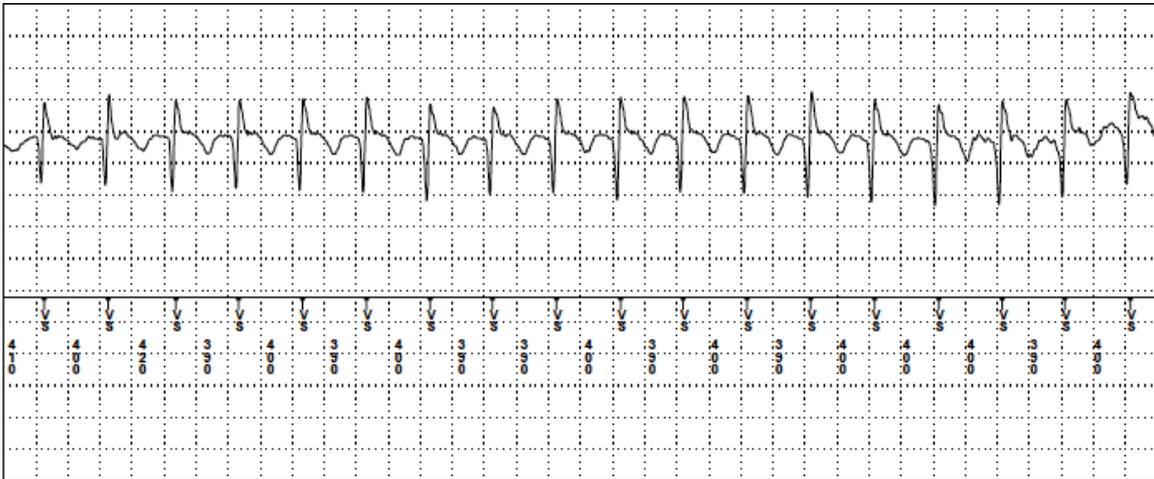
Для оценки эффективности процедуры в исследовании использовалось имплантируемое устройство непрерывного мониторинга ЭКГ Reveal XT (Medtronic, Inc). Всем пациентам до включения в исследование во время процедуры радиочастотной абляции КТП выполнялась имплантация Reveal XT по стандартной методике под кожу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

На корпусе устройства имеются два контакта, которые производят непрерывный мониторинг подкожной ЭКГ (рисунки 15, 16 и 17). Данное устройство выполняет непрерывную регистрацию подкожной ЭКГ на протяжении 3 лет, автоматически детектирует, анализирует и сохраняет в «памяти» аритмические события. Устройство способно детектировать предсердные тахикардии, в том числе и фибрилляцию, и трепетание предсердий (ПТ/ФП), брадикардии, асистолию, желудочковую тахикардию и быструю желудочковую тахикардию.

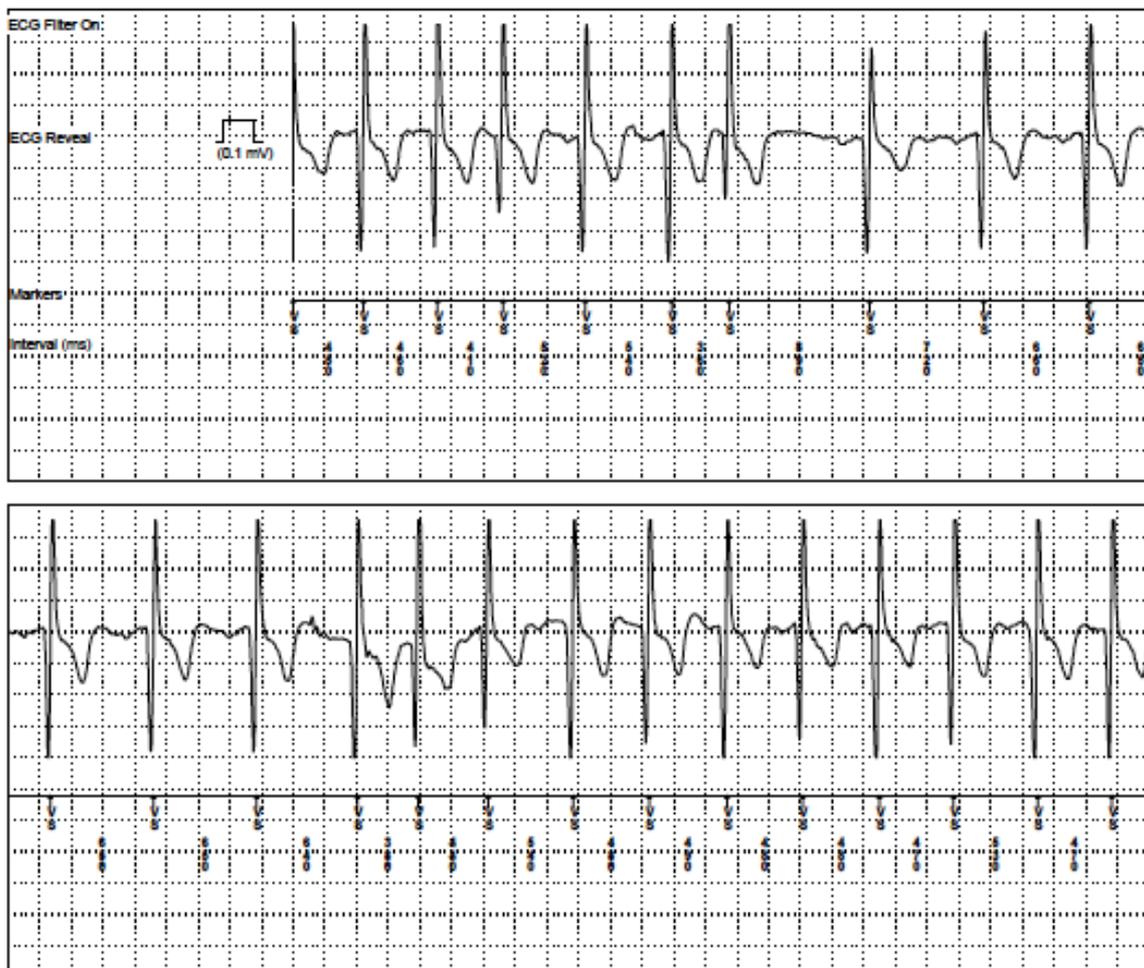
Устройство Reveal XT регистрирует нарушения ритма автоматически по заданным алгоритмам, но также может быть активировано пациентом для записи сердечного ритма во время симптомного приступа.



**Рисунок 16.** Пример записи электрограммы пациента с трепетанием предсердий, полученной при опросе устройства длительного подкожного мониторинга ЭКГ Reveal XT.

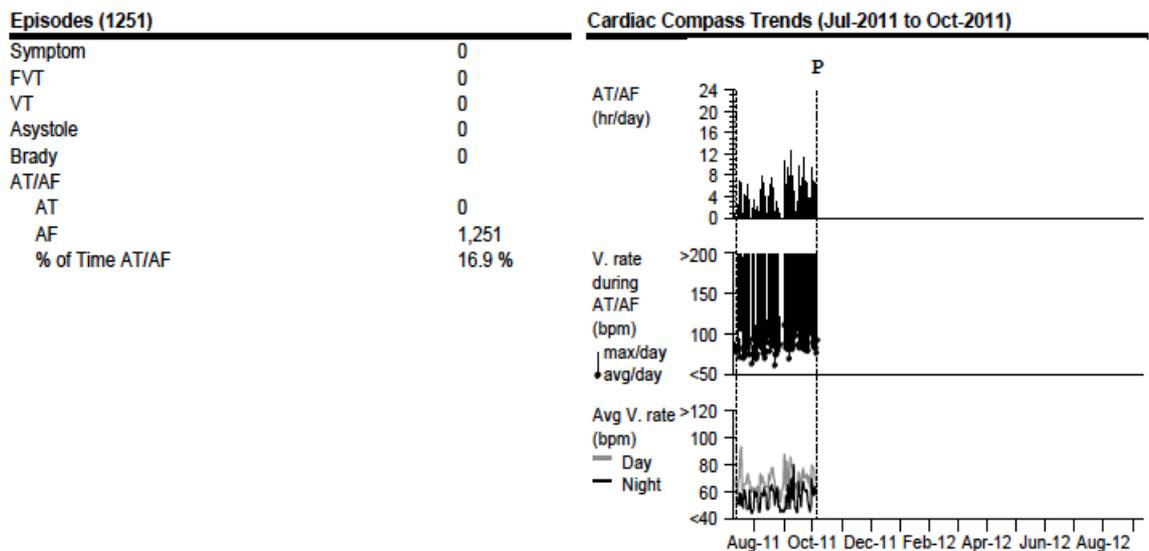


**Рисунок 17.** Пример записи электрограммы пациента с фибрилляцией предсердий, полученной при опросе устройства длительного подкожного мониторинга ЭКГ Reveal XT.



Устройство непрерывного мониторинга ЭКГ производит автоматические расчеты процента ФП относительно нормального синусового ритма, так называемой «нагрузки» ФП (AF burden) за исследуемый период, и во время визита можно оценить процент ФП за исследуемый период (Рисунок 18). Чем больше данный параметр, тем более вероятно, что пациент имеет продолжительные, частые пароксизмы ФП и склонность к прогрессированию нарушения ритма.

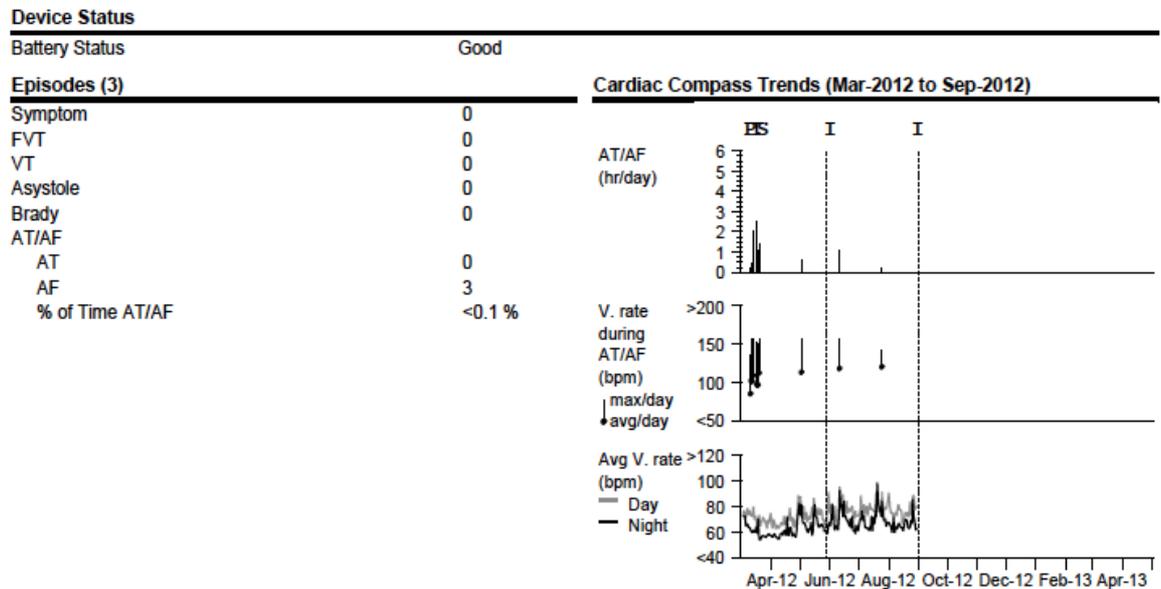
**Рисунок 18.** Пример оценки процента ФП по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ. В левой части рисунка показано количество эпизодов ФП (1 251 эпизод) за период наблюдения и процент ФП за исследуемый период (16.9%). В правой части - график пароксизмов ФП за исследуемый период с указанием частоты ФП, длительности в часах/днях и даты пароксизмов



Для оценки эффективности метода лечения, а именно свободы от ФП, мы использовали процент ФП по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, не превышающий 0,5% (Рисунок 19). Данный выбор связан с тем, что этот процент ФП составляет 3,6 часа в месяц. Таким образом, 99,5% времени пациент находится с синусовым ритмом. Так, в исследовании TRENDS Study Taya и соавторы показали, что при наличии ФП более 5,5 часов в течение 30 дней риск возникновения ОНМК увеличивается

в 2 раза. В нашем случае мы допускали наличие ФП до 3,6 часа в месяц.

**Рисунок 19.** Пример данных устройства непрерывного мониторинга ЭКГ у пациента с эффективной превентивной криоизоляцией ЛВ. Процент ФП менее 0,5%.



В данном исследовании для оценки процента времени нахождения пациента в состоянии ФП использовался именно этот параметр – показатель AF burden.

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

## 2.6 Статистический анализ

Категориальные данные выражались в пропорциях. Одномерные статистические тесты для непрерывных данных включали проверку разницы средних, используя критерий Стьюдента. Категориальные переменные были анализированы, используя тест Хи-квадрат или точный тест Фишера; предикторы исхода оценивались, используя пропорциональные регрессии Кокса. Одномерный анализ и отображение свободы от поздних рецидивов были проанализированы с помощью кривой выживаемости Каплан-Майера и log-rank теста Мантель-Кокс. Многомерный анализ для определения связи факторов с лечением и развитием поздних рецидивов применялся с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Значение  $p < 0.05$  использовалось для определения статистической значимости всех использованных тестов. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием статистического программного пакета SPSS версия 19.0 (IBM/SPSS Inc., Chicago, IL).

## РЕЗЮМЕ

В первом наблюдательном проспективном исследовании оценивается частота возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с изолированным трепетанием предсердий и радиочастотной аблацией кавотрикуспидального перешейка. Выявление фибрилляции предсердий оценивается с помощью современного имплантируемого устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, что дает возможность наиболее точной детекции количества и времени ФП.

Во втором рандомизированном исследовании сравниваются стандартный метод лечения, включающий выполнение только радиочастотной аблации КТП и превентивный, включающий добавление криоизоляции легочных вен, оцениваются их возможности

в предотвращении развития фибрилляции предсердий. Конечные точки оцениваются с помощью современного имплантируемого устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, что дает возможность объективно сравнить два метода и дать точную нагрузку аритмией. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев. Полученные данные были обработаны современными статистическими методами.

### ГЛАВА 3.

#### **Оценка частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка.**

В период с 2010 по 2011 годы в центре хирургической аритмологии ННИИПК было выполнено 20 процедур радиочастотной абляции КТП пациентам с типичным пароксизмальным или персистирующим трепетанием предсердий и одномоментная имплантация аппарата подкожного мониторинга ЭКГ для детекции ФП.

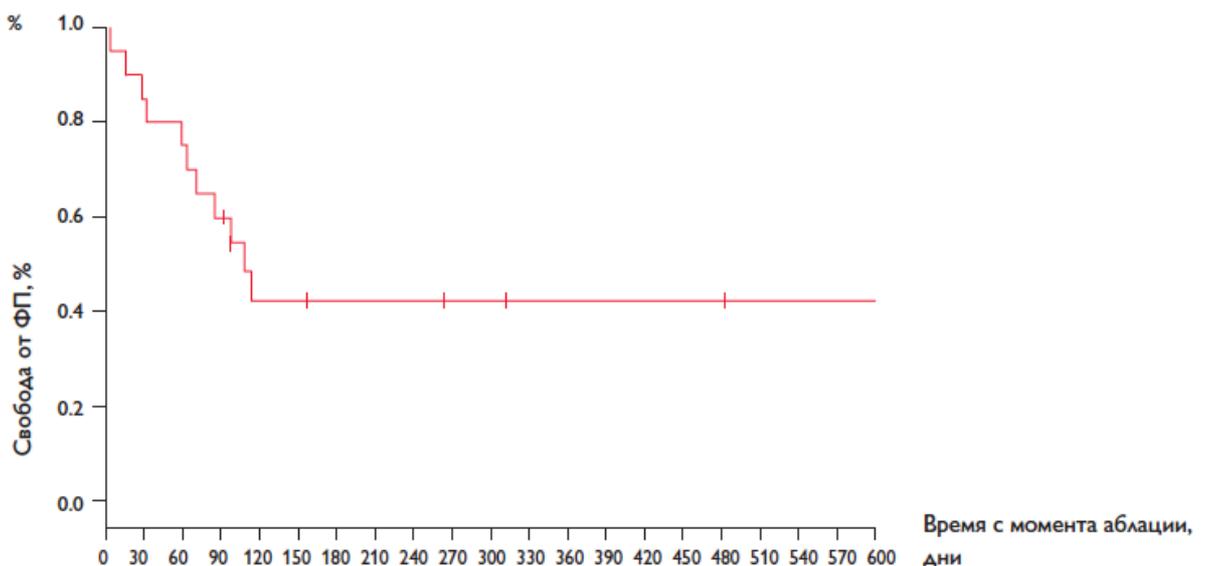
В течение периода наблюдения, средняя продолжительность которого составила  $382 \pm 218$  дней, при опросе и анализе данных, зарегистрированных ИПМ, мы выявили 3 особенности детекции фибрилляции предсердий. Первая – из всех проанализированных пациентов, имеющих эпизоды ФП по данным ИКМ, лишь у 11 (55%) (Рисунок 20) при анализе электрограмм подтвердилось наличие истинной ФП. Только у 1 из этих пациентов проявились симптомы, связанные с ФП, остальные пациенты имели асимптомный характер ФП. Диагноз ФП, по данным ЭКГ, был поставлен через  $62 \pm 38$  дней после катетерной абляции КТП (в диапазоне 3–114 дней).

Из 11 пациентов с документированной ФП 3 пациента (27%) имели ФП, длительностью 1–4 часа; суммарное время, проведенное в состоянии ФП, менее 1%. Пациентов с ФП, продолжительностью 2–10 мин или 10 мин – 1 ч, не было; у всех 11 пациентов с документированной и подтвержденной ФП эпизод продолжался более 1 ч. Первые эпизоды ФП регистрировались вплоть до 120 дней после абляции КТП (Рисунок 21).



**Рисунок 20.** Распределение детектированных эпизодов по данным аппарата подкожного мониторинга ЭКГ.

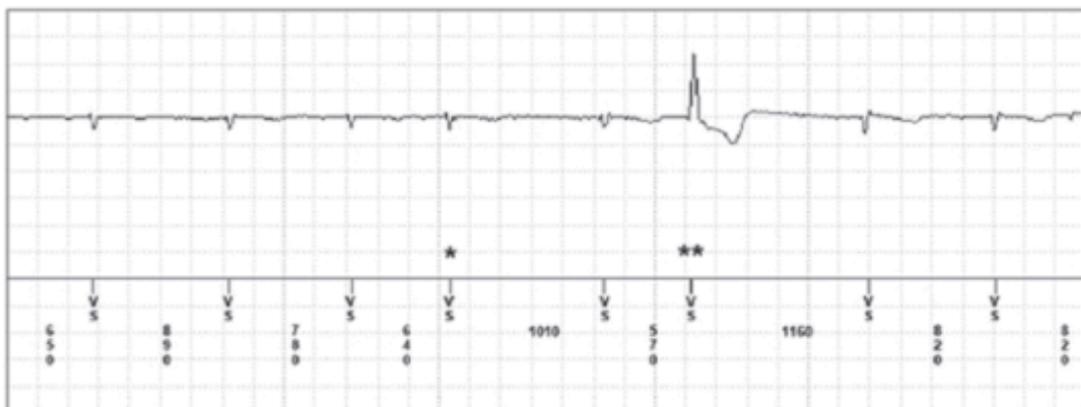
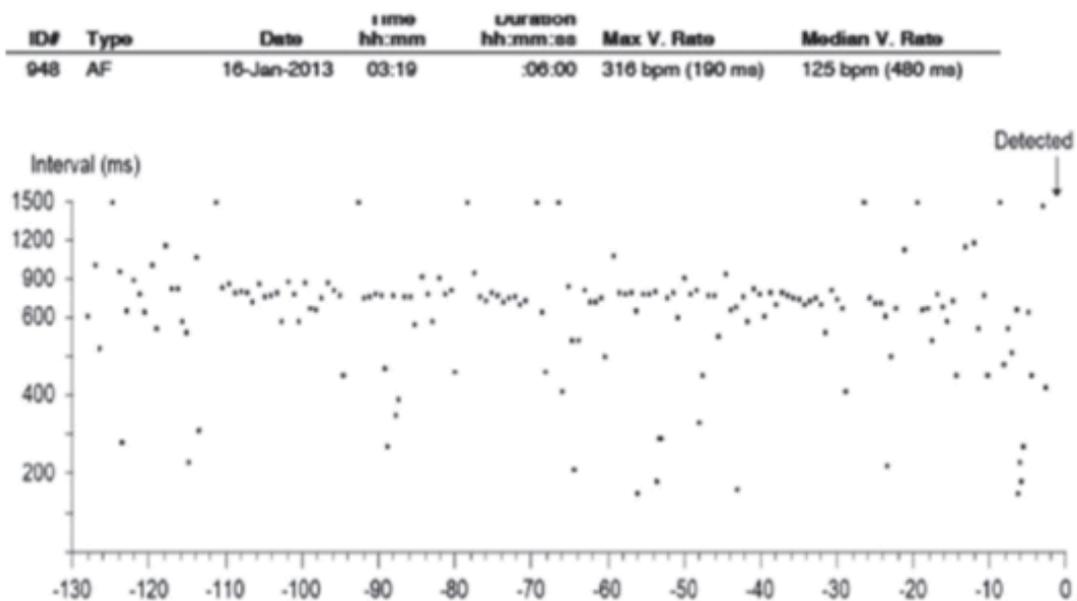
Свобода от любой подтвержденной ФП (то есть отсутствие зарегистрированных эпизодов ФП), независимо от продолжительности, в течение 12 месяцев составила 42% (Рисунок 21). Свобода от любого одного эпизода ФП в течение 12 месяцев составила 52% для эпизодов, длительностью более 4 часа и 83% для эпизодов, длительностью более 12 часов.



**Рисунок 21.** Свобода от подтвержденного эпизода ФП после аблации КТП.

Примечательно, что данные эпизоды ложной детекции были краткосрочны и не продолжались более 4 часов. Лишь у 5 пациентов (25%) в течение средней продолжительности наблюдения  $388 \pm 247$  дней ФП не отмечалась.

У 4 пациентов (20%), по данным ИКМ, имелась ложная детекция ФП, то есть при анализе доступных электрограмм достоверно наличие ФП не подтвердилось. Ложно-детектированные эпизоды в действительности представляли собой синусовый ритм с частыми предсердными экстрасистолами, что обусловлено гиперчувствительностью устройства (Рисунок 22).



**Рисунок 22.** Опрос ИКМ (21 января 2013 год): а) данные для эпизода 948, продолжительностью 6 мин; б) синусовый ритм с частыми преждевременными сокращениями предсердий, желудочковой абберацией (\*) и без нее (\*\*). Все доступные ЭКГ пациентов с ложно-детектированными эпизодами показали аналогичные результаты. Для двух эпизодов ФП, продолжительностью 1–4 ч, ЭКГ была недоступна, поэтому определить наличие ФП достоверно невозможно.

A		B						
Episodes (207)		Arrhythmia Episode List: 10-Dec-2012 15:48:18 to 21-Jan-2013 13:52:51						
Since: 10-Dec-2012		All collected episodes.						
Symptom	0	ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
FVT	0	949	AF	19-Jan-2013	05:43	:02:00	95 bpm (630 ms)	75 bpm (800 ms)
VT	0	948	AF	16-Jan-2013	03:19	:06:00	316 bpm (190 ms)	125 bpm (480 ms)
Asystole	16	947	AF	16-Jan-2013	02:53	:02:00	98 bpm (610 ms)	65 bpm (930 ms)
Brady	1	946	Asystole	15-Jan-2013	00:43	:03		57 bpm (1050 ms)
AT/AF		945	AF	13-Jan-2013	09:49	:14:00	111 bpm (540 ms)	76 bpm (790 ms)
AT	0	944	AF	13-Jan-2013	09:37	:10:00	80 bpm (750 ms)	76 bpm (790 ms)
AF	190	943	AF	13-Jan-2013	09:27	:02:00	88 bpm (680 ms)	83 bpm (720 ms)
% of Time AT/AF	2.3%	942	AF	13-Jan-2013	08:29	:06:00	107 bpm (560 ms)	68 bpm (880 ms)
		941	AF	13-Jan-2013	08:13	:02:00	85 bpm (710 ms)	76 bpm (790 ms)
		940	AF	13-Jan-2013	07:09	:02:00	120 bpm (500 ms)	73 bpm (820 ms)
		939	AF	13-Jan-2013	07:03	:04:00	103 bpm (580 ms)	75 bpm (800 ms)
		938	AF	13-Jan-2013	06:51	:04:00	92 bpm (650 ms)	64 bpm (940 ms)
		937	AF	12-Jan-2013	18:51	:02:00	75 bpm (800 ms)	65 bpm (920 ms)
		936	AF	12-Jan-2013	18:35	:04:00	73 bpm (820 ms)	67 bpm (890 ms)
		935	AF	12-Jan-2013	16:55	:04:00	286 bpm (210 ms)	92 bpm (650 ms)
		934	Asystole	12-Jan-2013	08:51	:03		62 bpm (970 ms)
		933	AF	11-Jan-2013	19:59	:02:00	200 bpm (300 ms)	91 bpm (660 ms)
		932	Asystole	11-Jan-2013	18:09	:03		43 bpm (1380 ms)
		931	AF	10-Jan-2013	03:15	:02:00	115 bpm (520 ms)	67 bpm (900 ms)
		930	AF	10-Jan-2013	03:05	:02:00	140 bpm (430 ms)	86 bpm (700 ms)
		929	Asystole	10-Jan-2013	02:35	:03		63 bpm (950 ms)
		928	AF	10-Jan-2013	02:29	:02:00	71 bpm (840 ms)	62 bpm (970 ms)
		927	AF	10-Jan-2013	02:17	:02:00	75 bpm (800 ms)	75 bpm (800 ms)
		926	AF	10-Jan-2013	02:09	:02:00	85 bpm (710 ms)	63 bpm (950 ms)
		925	AF	10-Jan-2013	01:21	:02:00	76 bpm (790 ms)	54 bpm (1110 ms)
		924	AF	08-Jan-2013	03:31	:02:00	83 bpm (720 ms)	66 bpm (910 ms)
		923	AF	08-Jan-2013	01:17	:02:00	85 bpm (710 ms)	65 bpm (920 ms)
		922	Asystole	07-Jan-2013	16:19	:03		63 bpm (960 ms)
		921	Asystole	07-Jan-2013	15:01	:03		55 bpm (1100 ms)
		920	AF	06-Jan-2013	10:55	:02:00	78 bpm (770 ms)	78 bpm (770 ms)
		919	Asystole	03-Jan-2013	01:04	:03		64 bpm (940 ms)
		918	AF	02-Jan-2013	19:15	:08:00	300 bpm (200 ms)	52 bpm (1150 ms)
		917	AF	01-Jan-2013	07:45	:02:00	109 bpm (550 ms)	69 bpm (870 ms)
		916	AF	31-Dec-2012	06:21	:02:00	68 bpm (880 ms)	63 bpm (960 ms)
		915	AF	30-Dec-2012	01:49	:02:00	63 bpm (950 ms)	63 bpm (960 ms)
		914	AF	29-Dec-2012	05:03	:02:00	75 bpm (800 ms)	67 bpm (890 ms)
		913	AF	29-Dec-2012	04:43	:02:00	83 bpm (720 ms)	65 bpm (920 ms)
		899	Asystole	28-Dec-2012	07:16	:03		56 bpm (1070 ms)
		888	Brady	25-Dec-2012	17:09	:08	Min = 43 bpm	43 bpm (1410 ms)
		875	Asystole	23-Dec-2012	00:24	:03		59 bpm (1020 ms)
		870	Asystole	22-Dec-2012	19:57	:03		63 bpm (960 ms)
		851	Asystole	18-Dec-2012	19:50	:03		55 bpm (1090 ms)
		849	Asystole	18-Dec-2012	12:19	:03		46 bpm (1300 ms)
		848	Asystole	18-Dec-2012	12:01	:03		46 bpm (1310 ms)
		826	Asystole	15-Dec-2012	23:57	:03		48 bpm (1250 ms)

C	
Since Last Session 10-Dec-2012 to 21-Jan-2013	
AT/AF Durations	
Duration	Episodes
>72 hr	0
48 hr to 72 hr	0
24 hr to 48 hr	0
12 hr to 24 hr	0
4 hr to 12 hr	0
1 hr to 4 hr	2
10 min to 1 hr	33
2 min to 10 min	155

**Рисунок 23.** Опрос устройства пациента с ИКМ (21.01.2013).

На данном примере представлена электрограмма пациента мужчины, 72 лет, с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (2 балла по шкале CHA2DS2-VASc), которому выполнены абляция КТП и имплантация аппарата подкожного мониторинга ЭКГ 21.06.2011г.: А – с момента предыдущего опроса (10 декабря 2012) зарегистрировано 190 эпизодов ФП,

AF burden 2,3%; В – 30 последних зафиксированных эпизодов ФП, длительностью не менее 2 мин; С – 190 эпизодов ФП распределены в «промежутки» от 1 до 8. Наибольшая продолжительность эпизода с момента последнего опроса составила 1–4 часов. Записанные данные ЭКГ доступны только для событий, показанных в числе эпизодов аритмии.

На сегодняшний день ИКМ удалены у 6 пациентов (30%). У 2 пациентов впоследствии развились выраженная синусовая брадикардия и признаки синдрома слабости синусового узла, потребовавшие имплантации двухкамерного кардиостимулятора, ИКМ был эксплантирован. Примечательно, что у обоих пациентов ИКМ уже документировал множество эпизодов ФП. 3 пациентам назначена пожизненная антикоагулянтная терапия на основании данных ИПР о вновь возникшей пароксизмальной ( $n = 1$ ) или персистирующей ( $n = 2$ ) ФП. У 1 пациента ИКМ удален после более 2-летнего периода наблюдения, не зарегистрировавшего ни одного эпизода ФП после аблации кавотрикуспидального перешейка.

## РЕЗЮМЕ

По результатам анализа данных пациентов с типичным трепетанием предсердий без ранее документированной ФП и повышенным риском инсульта (показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 и более) выявлен достаточно большой процент развития ФП после аблации КТП, зарегистрированной с помощью ИПР. По результатам данной работы, у 55% пациентов вновь возникшая ФП подтвердилась. У 20% достоверно доказать наличие ФП при анализе данных ИПР не удалось, у этой группы пациентов зарегистрированное явление аритмии ограничивалось длительностью менее 4 ч. Первый подтвержденный эпизод ФП произошел в среднем через 62 дня (и вплоть до 4 мес.) после аблации КТП, и AF burden варьировал, поэтому, маловероятно, что способы поверхностной записи ЭКГ могли бы зафиксировать данные эпизоды. В связи с чем этот вид регистрации ФП не

может заменять ИПР в качестве инструмента длительного мониторинга ФП ввиду низкой специфичности. Время выявления ФП также подчеркивает потенциальный риск произвольной отмены антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском через 1 месяц после аблации кавотрикуспидального перешейка.

Таким образом, встречаемость ФП у пациентов с трепетанием предсердий может быть недооценена клиницистами ввиду “смазанности” симптомов и недостоверности анализа существующих методик регистрации ритма, в частности лимита времени записи ЭКГ. Очевидно, что пациенты с изолированным трепетанием предсердий без анамнеза ФП нуждаются в серьезном мониторинге и регулярном наблюдении после аблации КТП для раннего выявления ФП и решения вопроса о назначении антикоагулянтной и антиаритмической терапии. Эти пациенты должны быть осведомлены о возможности появления сердцебиений и скрытом течении другой, отличающейся от оперированной аритмии, что позволит предотвратить возможные тромбоэмболические осложнения и вовремя принять лечебные меры.

## ГЛАВА 4.

### **Сравнительная оценка изолированной радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка и превентивной криоизоляции легочных вен с одномоментной РЧА КТП**

#### **4.1. Промежуточные результаты наблюдения**

В данное исследование было включено и рандомизировано 56 пациентов, данные 6 пациентов были потеряны в течение периода наблюдения (по зависящим от пациента причинам), и эти данные были исключены из статистического анализа. Было выполнено 50 процедур радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка по поводу типичного трепетания предсердий, из которых 25 - процедуры с добавлением профилактической криоизоляции легочных вен. Всем пациентам одномоментно во время вмешательства выполнялась имплантация аппарата подкожного мониторинга ЭКГ для точной регистрации эпизодов фибрилляции предсердий.

*Пациенты были рандомизированы на 2 группы:*

I группа (контрольная группа) – изолированная аблация кавотрикуспидального перешейка с имплантацией аппарата длительного подкожного мониторинга ЭКГ;

II группа (тестируемая группа) – аблация кавотрикуспидального перешейка с добавлением превентивной криоизоляции легочных вен и имплантацией аппарата подкожного мониторинга ЭКГ.

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

#### **Сравнительная характеристика пациентов обеих групп**

Значимых статистических различий между двумя группами не было (Таблица 8). В группе изолированной аблации КТП средний возраст составил  $56.7 \pm 10.0$  лет и достоверно не отличался от группы с добавлением

криоизоляции ЛВ  $57.3 \pm 9.0$  лет. В группе контроля основную массу пациентов составили мужчины (52%), что значимо не отличалось от тестируемой группы (76%). У 76% пациентов группы РЧА КТП имелась артериальная гипертензия, что также значимо не отличалось от группы РЧА КТП+криоизоляция ЛВ (88%,  $p=0.46$ ). Частота сахарного диабета в контрольной группе составила 4% и 8% - в тестируемой группе. При сравнении риска развития ОНМК по данным шкалы CHA2DS2-VASc достоверных различий в обеих группах обнаружено не было: средний балл по шкале в контрольной группе составил 1.96, тогда как в тестируемой группе 1.60 ( $p=0.18$ ).

**Таблица 8.** Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

	<b>КТП (25)</b>	<b>КТП+КриоИЛВ (25)</b>	<b>P value</b>
Возраст (годы)	$56.7 \pm 10.0$	$57.3 \pm 9.0$	0.83
Муж пол	52%	76%	0.14
Гипертензия	76%	88%	0.46
Сахарный диабет	4%	8%	1.00
CHA2DS2-VASc (балл)	$1.96 \pm 0.9$	$1.60 \pm 1.0$	0.18
Персистирующее ТП	32%	56%	0.15
Длительность ТП (месяцы)	$27.0 \pm 17.8$	$30.5 \pm 23.6$	0.55
Неэффективность ААП	96%	88%	0.61
Диаметр ЛП (мм)	$51.1 \pm 3.2$	$51.9 \pm 2.7$	0.37
ФВ ЛЖ (%)	$55.1 \pm 4.3$	$56.0 \pm 3.4$	0.39

Средняя фракция выброса миокарда левого желудочка в обеих группах также достоверно не различалась и составила 55.1% для группы РЧА КТП и 56.0% - для группы РЧА КТП+криоЛВ ( $p=0.39$ ). Длительность трепетания предсердий на момент включения в исследования в обеих группах достоверного отличия не имела, и составила 27.0 месяцев для группы РЧА КТП и 30.5 месяцев - для группы РЧА КТП+криоЛВ ( $p=0.55$ ). Диаметр левого предсердия в обеих группах также достоверно не отличался и составил 51.1 мм для группы РЧА КТП и 51.9 мм - для группы РЧА КТП+криоЛВ ( $p=0.37$ ).

Таким образом, статистически достоверных различий по большинству параметров между двумя группами не выявлено.

Всем 50 пациентам была выполнена успешная радиочастотная абляция КТП, были достигнуты купирование трепетания предсердий и двунаправленный блок.

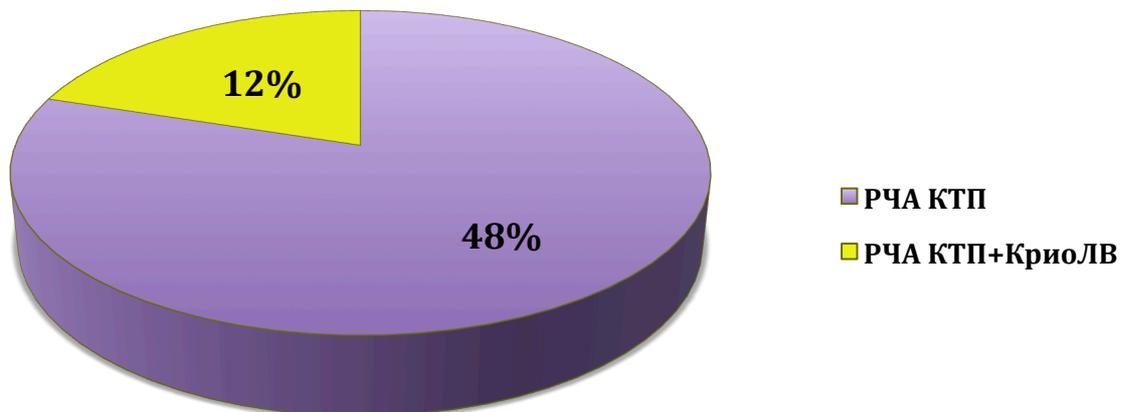
25 пациентам, которым выполнена абляция КТП, также успешно выполнена криоизоляция легочных вен с общей длительностью доставленной крио-энергии  $38.9 \pm 4.9$  минут. Дополнительные фокальные крио или радиочастотные воздействия не потребовались ни для одного пациента. Общее время процедуры было длительнее в группе больных с абляцией КТП и крио-изоляцией ЛВ  $168.4 \pm 62.0$  минуты против  $70.6 \pm 36.3$  минут ( $p < 0.0001$ ). Общее время рентгеноскопии было также длительнее в группе КТП+крио-изоляция ЛВ  $27.5 \pm 11.3$  против  $6.2 \pm 2.6$  минуты ( $p < 0.0001$ ) (Таблица 9).

**Таблица 9.** Сравнительная характеристика времени процедуры в обеих группах

	<b>Общее время процедуры</b>	<b>Общее время рентгеноскопии</b>
<b>РЧА КТП</b>	70.6 ± 36.3мин	6.2 ± 2.6мин
<b>РЧА КТП + КриоЛВ</b>	168.4 ± 62.0мин	27.5 ± 11.3мин
<b>р</b>	p < 0.0001	p < 0.0001

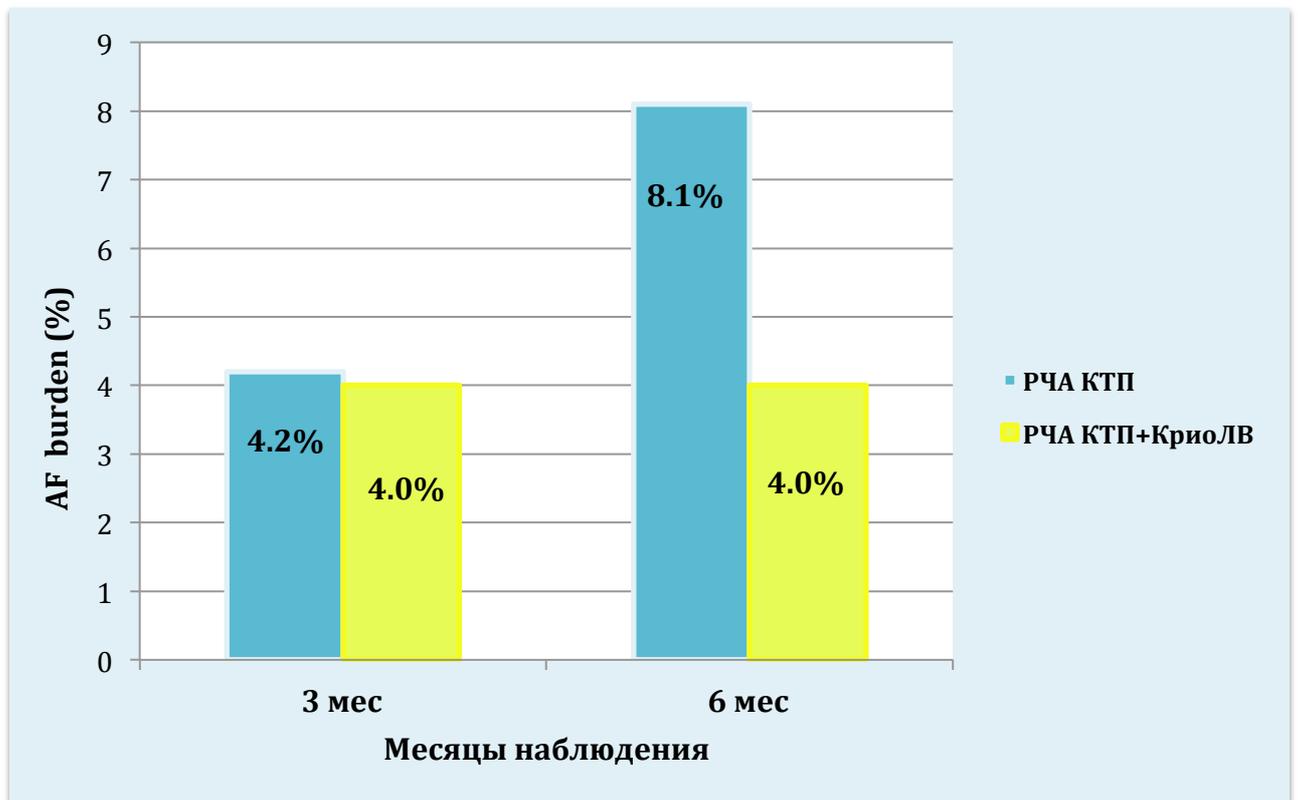
К 6-месячному периоду наблюдения 48% в группе изолированной радиочастотной абляции КТП имели, как минимум, 1 устойчивый эпизод фибрилляции предсердий в сравнении с 12% в группе пациентов с аблацией КТП+криоЛВ (Рисунок 24). Общее значение было статистически различным p=0.003.

**Частота развития ФП к 6-месячному периоду наблюдения**



**Рисунок 24.** Частота появления ФП к 6-месячному периоду в обеих группах.

Заметно, что обе группы имели схожее повышение показателя AF burden по данным имплантированного аппарата подкожного мониторинга ЭКГ в течение первых трех месяцев после вмешательств: 4.2% - для группы изолированной аблации КТП и 4.0% - для группы КТП+крио-изоляция ЛВ ( $p = 0.96$ ), что не позволяло определить преимущество одного из видов лечения. Однако в дальнейшем показатель AF burden остается неизменным для группы КТП+крио-изоляция ЛВ, но продолжает увеличиваться в группе изолированной аблации КТП: к 6-месячному периоду наблюдения 8.1% против 4.0% ( $p = 0.005$ ), что являлось конечной точкой исследования (Рисунок 25).



**Рисунок 25.** Общее время ФП в обеих группах к 6-месячному периоду наблюдения.

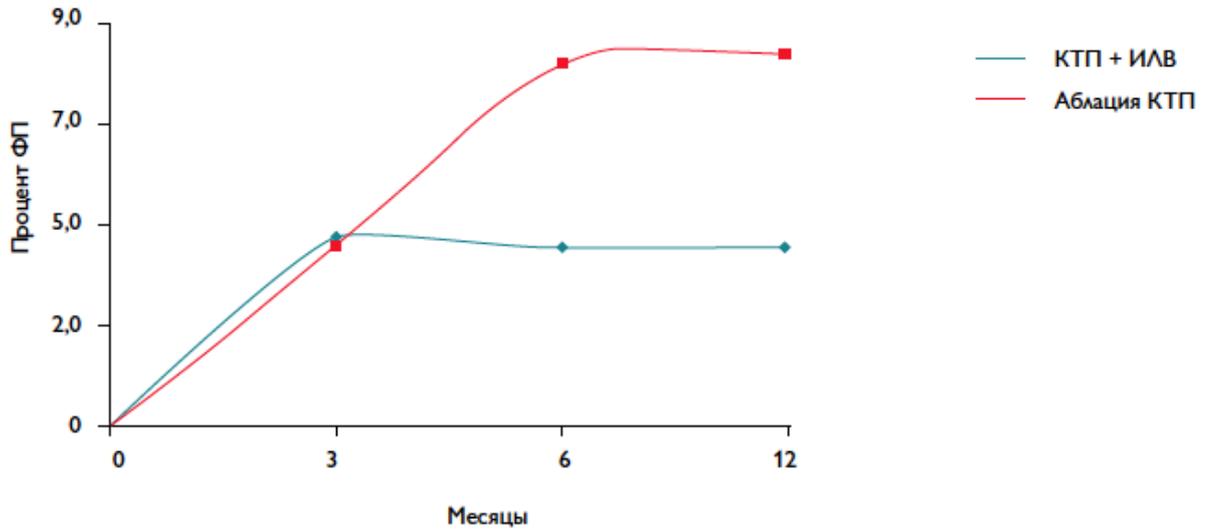
Таким образом, по результатам промежуточного анализа данных можно отметить, что в контрольной группе пациентов, которым выполнялась изолированная радиочастотная аблация кавотрикуспидальной перешейки,

частота встречаемости ФП выше, и общий процент времени нахождения в состоянии ФП также оказался выше по сравнению с тестируемой группой пациентов, которым вмешательство было дополнено превентивной изоляцией ЛВ. Полученные результаты подтверждают данные из первого наблюдательного исследования, описанного в главе 3, о высокой частоте встречаемости ФП у больных с изолированной аблацией КТП.

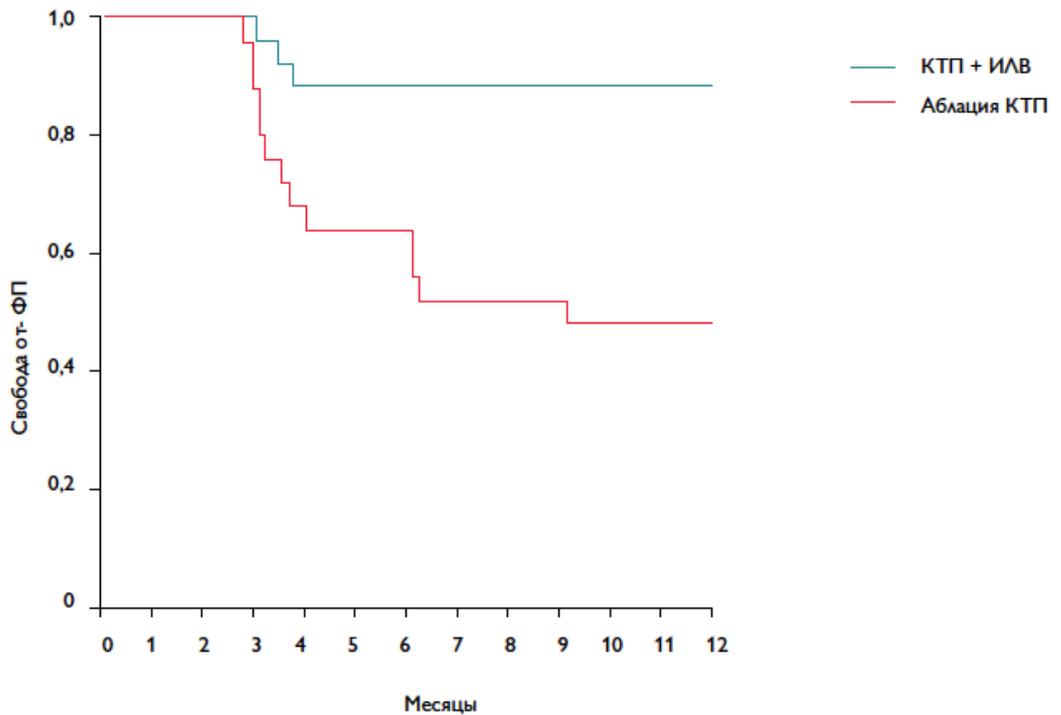
#### **4.2. Отдаленные результаты процедуры**

По результатам отдаленного анализа пациенты, которым выполнялась только изолированная аблация КТП, демонстрировали большую частоту возникновения фибрилляции предсердий в течение всего периода наблюдения. К 12-месячному периоду наблюдения различия в появлении эпизодов ФП были выражены значительно: 52% (контрольная группа с изолированной РЧА КТП) против 12% (группа РЧА КТП+КриоЛВ). Фибрилляция предсердий встречалась также и в группе аблации РЧА КТП+криоизоляция ЛВ в ближайшем послеоперационном периоде, но не наблюдалась спустя 6 месяцев после процедуры.

При анализе данных аппарата подкожного мониторинга ЭКГ 12-месячный период наблюдения также выгодно отличается в группе РЧА КТП+КриоЛВ по сравнению с группой изолированной аблации КТП: показатель AF burden 8.3% (РЧА КТП) против 4.0% (РЧА+КриоЛВ) ( $p = 0.002$ ) (Рисунок 26). Таким образом, была достигнута первичная конечная точка.



**Рисунок 26.** Время, проведенное в состоянии ФП (AF burden).

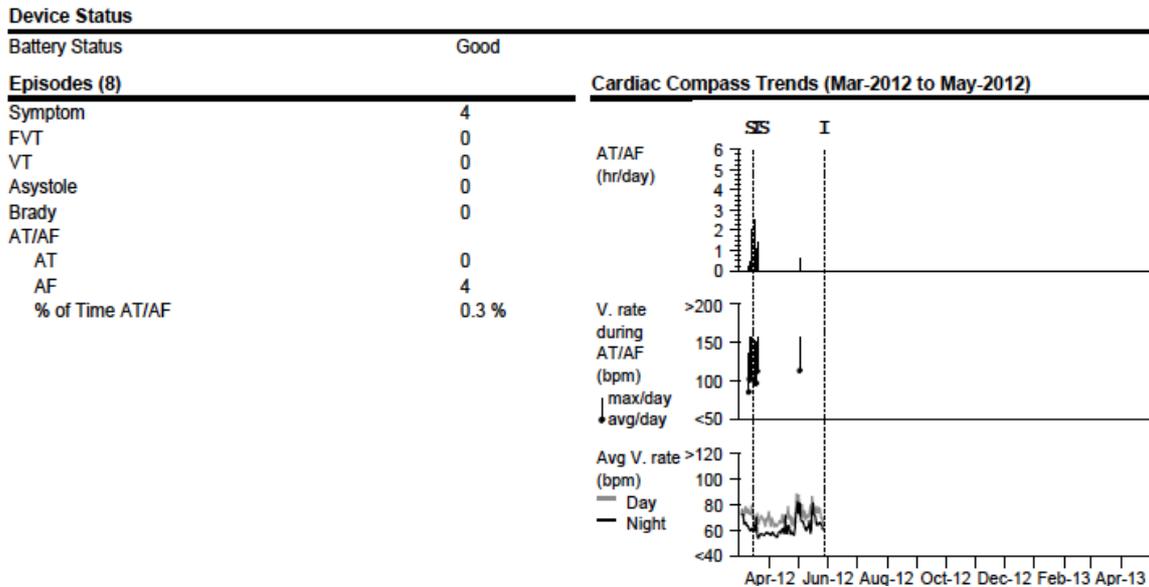


**Рисунок 27.** Свобода от ФП в течение периода наблюдения (кривая Каплан-Майера). Пациенты, рандомизированные в группу РЧА КТП+криоЛВ, имели меньшую частоту вновь возникшей ФП ( $p=0,005$ ).

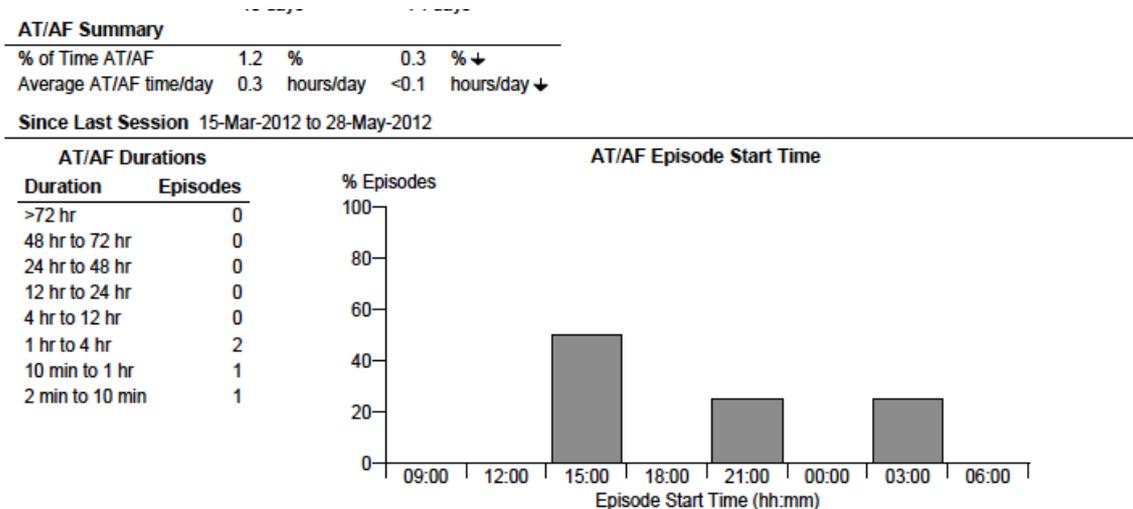
Полученные результаты показали, что добавление профилактической изоляции ЛВ к абляции кавотрикуспидального перешейка значительно

снижает риск появления ФП в отдаленном периоде наблюдения (Рисунок 27).

*Клинический пример:* пациент, мужчина, 64 года, с 60-летнего возраста стал отмечать короткие приступы сердцебиения, которые купировались самопроизвольно. В 2009 году по ЭКГ во время приступа зарегистрировано трепетание предсердий. Наблюдался у кардиолога по месту жительства, принимал пропанорм во время приступов. В течение года: учащение приступов и увеличение их продолжительности. В связи с чем госпитализирован в НИИПК. При поступлении по данным ЭХОКГ - незначительная дилатация ЛП до 4,5см, показатели глобальной систолической функции миокарда ЛЖ в пределах нормы, нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено, очаговый склероз миокарда МЖП, значимых изменений на уровне клапанного аппарата не зарегистрировано. Пациент соответствовал критериям включения и исключения в данное исследование, и после подписания информированного согласия был рандомизирован в группу РЧА КТП с добавлением превентивной криоизоляции легочных вен и имплантацией аппарата длительного подкожного мониторинга. 02.03.2012 выполнено оперативное лечение: радиочастотная абляция кавотрикуспидального перешейка, криоизоляция устьев правых и левых легочных вен отдельными коллекторами, имплантация аппарата длительного суточного мониторинга Reveal XT. Оперативное лечение прошло без осложнений, пациент выписан на 3-и сутки после операции в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем самочувствие сохранялось удовлетворительное, субъективно приступов аритмии не отмечал. При плановом осмотре через 3 месяца также жалоб не предъявлял. При опросе ИКМ на 3-месячном осмотре (Рисунки 28, 29) зарегистрированы короткие асимптомные пароксизмы ФП, с общим невысоким процентом ФП (AF burden 0.3%, что является низким процентом и по результатам исследований несет низкий тромбоземболический риск).



**Рисунок 28.** Опрос ИКМ пациента, рандомизированного в группу РЧА КТП+КриоЛВ. В левой части рисунка изображен общий процент времени пациента в состоянии фибрилляции предсердий, который составил 0.3%, а также количество эпизодов ФП, где было 4.



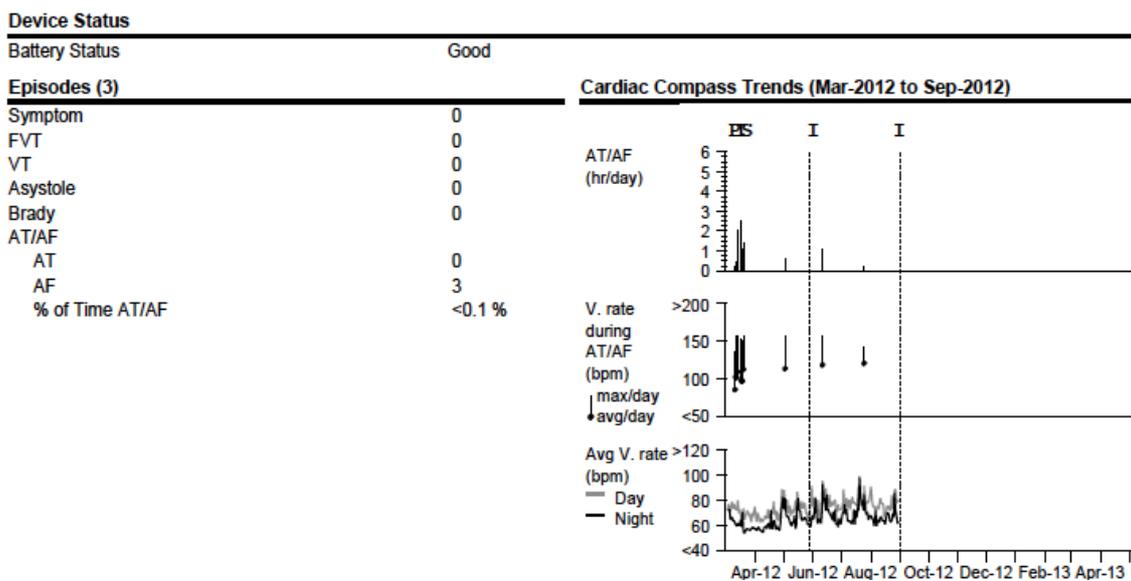
**Рисунок 29.** На данном рисунке представлена разбивка эпизодов ФП по длительности, из левой части рисунка видно, что эпизоды ФП у данного пациента были кратковременные: от 2 мин до 10 мин - 1 эпизод, от 10 мин до 1 ч - 1 эпизод и 2 эпизода, длительностью до 2 часов.

Регистрация пароксизмов в первые три месяца после оперативного лечения у данного пациента, возможно, связана с течением послеоперационного «слепого периода», известного в электрофизиологии

наличием рецидивов ФП ввиду интраоперационного воспаления, обусловленного воздействием.

На 6-месячном визите при осмотре пациент жалоб также не предъявлял, приступов сердцебиения не отмечал. При опросе ИКМ к 6 месяцу наблюдения регистрируется снижение процента ФП до менее чем 0.1% (Рисунки 30, 31), а также уменьшение количества эпизодов ФП.

Данный клинический пример показывает, что добавление криоизоляции легочных вен к стандартной радиочастотной абляции кавотрикуспидальной перешейки безопасно и эффективно снижает прогрессирование фибрилляции предсердий у пациента с трепетанием предсердий.



**Рисунок 30.** На данном рисунке представлена информация с ИКМ пациента, рандомизированного в группу РЧА КТП+КриоЛВ, спустя 6 месяцев после процедуры. На левой части рисунка виден низкий процент ФП, а именно, AF burden менее 0.1%.

**Arrhythmia Episode List: 28-May-2012 16:20:33 to 31-Aug-2012 15:06:34**  
All collected episodes.

ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
37	AF	25-Jul-2012	23:51	:02:00	143 bpm (420 ms)	133 bpm (450 ms)
36	AF	11-Jun-2012	16:11	:18:00	158 bpm (380 ms)	128 bpm (470 ms)
35	AF	11-Jun-2012	15:19	:50:00	154 bpm (390 ms)	122 bpm (490 ms)

----- Last Programmer Session 28-May-2012 -----

**Рисунок 31.** На данном рисунке к 6-месячному периоду наблюдения представлено 3 эпизода ФП, максимальной длительностью 50 минут.

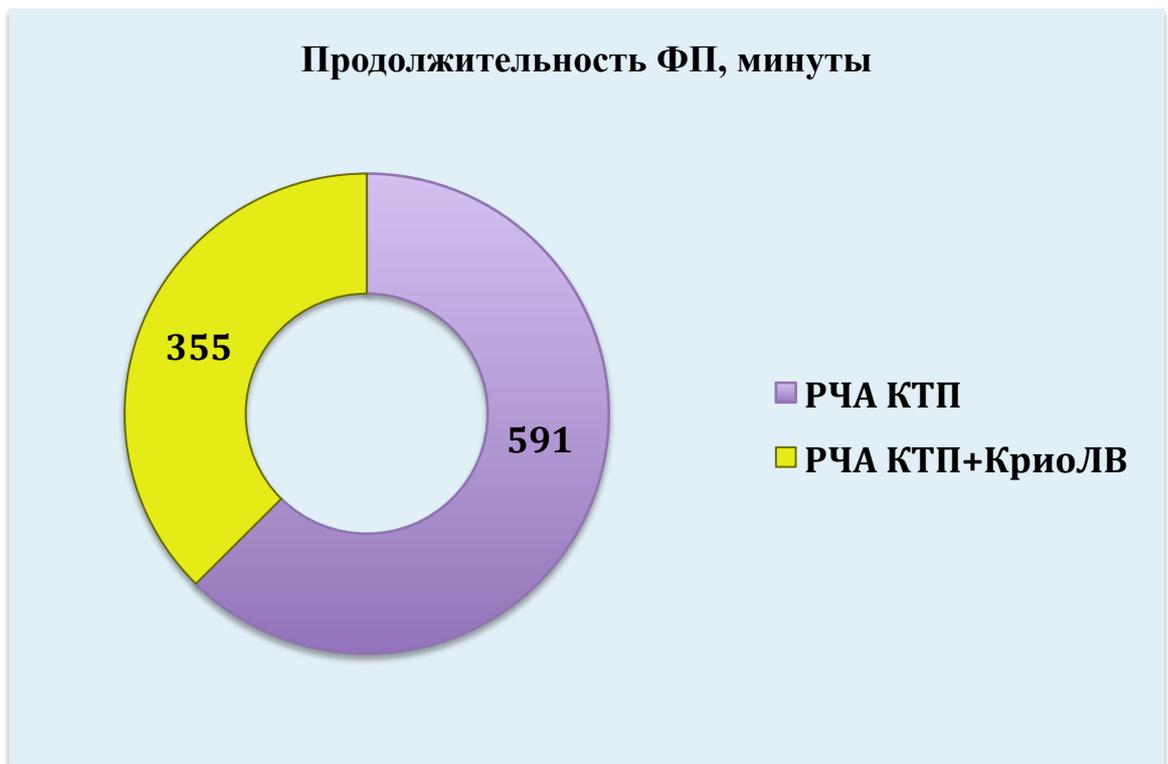
#### 4.3. Повторные процедуры аблации ФП и антиаритмическая терапия

У 32% пациентов из группы изолированной РЧА КТП, имевших частые симптомные пароксизмы фибрилляции предсердий, потребовалось выполнение повторной радиочастотной аблации для изоляции ЛВ в сравнении с 0% в группе аблации КТП+крио-изоляции ЛВ ( $p = 0.004$ ). Дополнительное лечение в группе изолированной аблации КТП включало 10 пациентов, которым потребовались: назначение антиаритмических препаратов (амиодарон у 4 пациентов, пропafenон у 4 пациентов, соталол у 2 пациентов) и постоянная антикоагулянтная терапия у 4 пациентов (16%). В группе аблации КТП+крио-изоляции ЛВ 2 пациентам потребовалось назначение антиаритмической терапии (амиодарон 1 пациенту, пропafenон 1 пациенту) и 2 пациента (8%) получали антикоагулянтную терапию (Таблица 10). В течение всего периода наблюдения эти пациенты не имели крупных кардиоваскулярных событий, таких как инсульт или застойная сердечная недостаточность.

**Таблица 10.** Дополнительные методы лечения

	<b>Повторная абляция для ИЛВ</b>	<b>Дополнительная антиаритмическая терапия</b>	<b>Дополнительная антикоагулянтная терапия</b>
<b>РЧА КТП</b>	32% (n=8)	40% (n=10) (амиодарон – 4 пропафенон – 4 соталол - 2)	72% (n=18)
<b>РЧА КТП+КриоЛВ</b>	0% (n=0)	8% (n=2) (амиодарон – 1 пропафенон – 1)	32% (n=8)
<b>p</b>	p= 0.004	p =0.011	p =0.011

Средняя длительность фибрилляции предсердий также была значительно выше у пациентов контрольной группы - 591мин в сравнении с тестируемой группой - 355 мин (Рисунок 32).



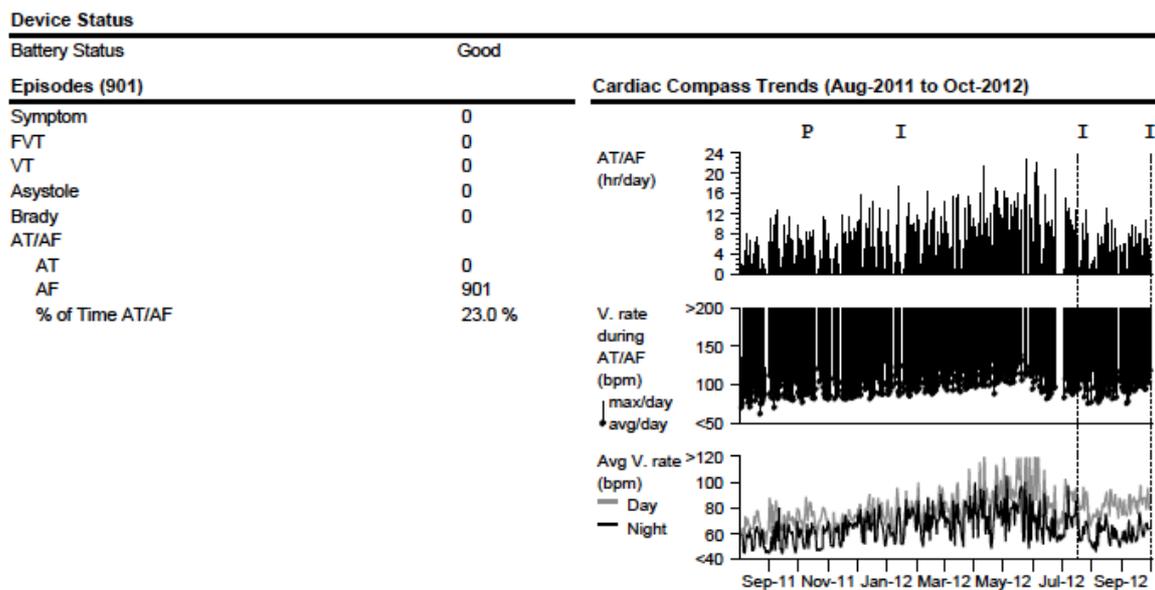
**Рисунок 32.** Средняя длительность фибрилляции предсердий в обеих группах.

*Клинический пример:* Мужчина, 64 года, страдающий длительное время артериальной гипертензией, получает гипотензивную терапию. Впервые нарушения ритма выявлены в 2009г., при плановой записи ЭКГ выявлено трепетание предсердий, был госпитализирован в стационар, ритм восстановлен медикаментозно. С целью контроля ритма рекомендован прием кордарона, конкора. Дважды ритм восстанавливался ЧПЭС в 2010г. и электроимпульсной терапией в ноябре 2010г. и январе 2011г. Госпитализирован в НИИПК, при поступлении по данным ЭХОКГ дилатация левого предсердия до 5,3 см, сократительная способность миокарда левого желудочка в норме, зон нарушенной кинезии не выявлено, клапаны без значимых изменений, очаговый склероз и незначительная гипертрофия миокарда МЖП. Пациент соответствовал критериям включения и исключения в наше исследование и после подписания информированного согласия был рандомизирован в группу РЧА КТП с имплантацией аппарата длительного подкожного мониторинга ЭКГ. В связи с чем в июле 2011

года в НИИПК выполнена операция – радиочастотная абляция кавотрикуспидальной перешейки и имплантация аппарата подкожного мониторинга ЭКГ. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии домой на 3-и сутки после операции, с успешным восстановлением синусового ритма.

Через 6 месяцев при плановом осмотре и опросе аппарата подкожного мониторинга ЭКГ регистрировались редкие эпизоды ФП, субъективно малосимптомные. С января 2012 года пароксизмы стали чаще, длительнее; максимальный - до 3 часов, стали хуже переноситься и значительно ухудшать качество жизни.

В октябре 2012 года обратился в клинику. При опросе аппарата подкожного мониторинга ЭКГ зарегистрирован достаточно большой процент ФП – AF burden 23%, при анализе электрограмм записанным подкожным монитором подтвердились пароксизмы фибрилляции предсердий (данные, зарегистрированные ИКМ, представлены на рисунках 33, 34). Антиаритмическая терапия пропанормом, соталолом в стандартных дозах – без эффекта, приступы стали хуже купироваться.



**Рисунок 33.** Опрос аппарата подкожного мониторинга ЭКГ пациента, рандомизированного в группу РЧА КТП. При анализе тренда отмечается

множество пароксизмов ФП, а именно 901 эпизод, а также большой процент ФП - AF burden 23.0% - представлен в левой части рисунка. В правой части рисунка информация изображена в виде графиков, регистрирующих эпизоды ФП. На верхнем графике представлено количество приступов ФП и длительность, где максимальный в данном случае составил около 20ч. На среднем графике изображена средняя ЧСС во время каждого эпизода. На нижнем графике: вариабельность ритма в дневное время - серая кривая, и ночное время - черная кривая.

**Arrhythmia Episode List: 18-Jul-2012 15:24:48 to 01-Oct-2012 13:45:15**  
All collected episodes.

ID#	Type	Date	Time hh:mm	Duration hh:mm:ss	Max V. Rate	Median V. Rate
5962	AF	01-Oct-2012	13:40		(Episode in progress)	
5961	AF	01-Oct-2012	11:30	:20:00	273 bpm (220 ms)	130 bpm (460 ms)
5960	AF	01-Oct-2012	11:16	:12:00	200 bpm (300 ms)	125 bpm (480 ms)
5959	AF	01-Oct-2012	09:56	:16:00	286 bpm (210 ms)	140 bpm (430 ms)
5958	AF	01-Oct-2012	09:26	:06:00	162 bpm (370 ms)	125 bpm (480 ms)
5957	AF	01-Oct-2012	09:22	:02:00	286 bpm (210 ms)	113 bpm (530 ms)
5956	AF	01-Oct-2012	09:00	:20:00	273 bpm (220 ms)	125 bpm (480 ms)
5955	AF	01-Oct-2012	08:22	:04:00	133 bpm (450 ms)	109 bpm (550 ms)
5954	AF	01-Oct-2012	07:46	:34:00	333 bpm (180 ms)	105 bpm (570 ms)
5953	AF	01-Oct-2012	07:38	:02:00	125 bpm (480 ms)	113 bpm (530 ms)
5952	AF	01-Oct-2012	05:42	:24:00	400 bpm (150 ms)	68 bpm (880 ms)
5951	AF	01-Oct-2012	05:38	:02:00	214 bpm (280 ms)	118 bpm (510 ms)
5950	AF	01-Oct-2012	03:06	:08:00	250 bpm (240 ms)	70 bpm (860 ms)
5949	AF	01-Oct-2012	02:12	:02:00	133 bpm (450 ms)	113 bpm (530 ms)
5948	AF	30-Sep-2012	22:36	:02:00	115 bpm (520 ms)	113 bpm (530 ms)
5947	AF	30-Sep-2012	21:24	:02:00	109 bpm (550 ms)	91 bpm (660 ms)
5946	AF	30-Sep-2012	21:20	:02:00	102 bpm (590 ms)	88 bpm (680 ms)
5945	AF	30-Sep-2012	21:16	:02:00	107 bpm (560 ms)	61 bpm (980 ms)
5944	AF	30-Sep-2012	19:32	:12:00	113 bpm (530 ms)	97 bpm (620 ms)
5943	AF	30-Sep-2012	18:38	:06:00	105 bpm (570 ms)	91 bpm (660 ms)
5942	AF	30-Sep-2012	17:52	:04:00	109 bpm (550 ms)	97 bpm (620 ms)
5941	AF	30-Sep-2012	16:12	:02:00	109 bpm (550 ms)	98 bpm (610 ms)
5940	AF	30-Sep-2012	13:44	:10:00	375 bpm (160 ms)	122 bpm (490 ms)
5939	AF	30-Sep-2012	13:22	:12:00	316 bpm (190 ms)	122 bpm (490 ms)
5938	AF	30-Sep-2012	13:10	:10:00	375 bpm (160 ms)	111 bpm (540 ms)
5937	AF	30-Sep-2012	11:52	01:02:00	375 bpm (160 ms)	102 bpm (590 ms)
5936	AF	30-Sep-2012	11:30	:18:00	316 bpm (190 ms)	100 bpm (600 ms)
5935	AF	30-Sep-2012	09:18	:26:00	353 bpm (170 ms)	125 bpm (480 ms)
5934	AF	30-Sep-2012	07:42	01:12:00	375 bpm (160 ms)	107 bpm (560 ms)
5933	AF	30-Sep-2012	07:24	:16:00	118 bpm (510 ms)	102 bpm (590 ms)
5932	AF	30-Sep-2012	06:54	:28:00	188 bpm (320 ms)	102 bpm (590 ms)

————— Last Programmer Session 18-Jul-2012 —————

**Рисунок 34.** Опрос аппарата подкожного мониторинга ЭКГ пациента, рандомизированного в группу РЧА КТП. При анализе эпизодов

регистрируются частые пароксизмы ФП, длительностью от 4 минут и до 1 часа 12 минут - максимальный.

В связи с прогрессированием ФП, неэффективностью антиаритмической терапии, симптомностью пароксизмов, 4.10.2012 выполнено повторное оперативное лечение в НИИПК в объеме радиочастотной абляции ганглионарных сплетений правого и левого предсердий и радиочастотной изоляции устьев правых и левых легочных вен отдельными коллекторами.

При последующих наблюдениях пациент чувствовал себя удовлетворительно, приступов аритмии не отмечал. Спустя 5 месяцев после вмешательства при опросе аппарата подкожного мониторинга ЭКГ стали регистрироваться кратковременные пароксизмы ФП, субъективно пациентом не ощутимые; качество жизни не изменилось.

На данном клиническом примере хорошо показано развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий у пациента, имевшего ранее лишь трепетание предсердий. Несмотря на выполненное оперативное лечение в объеме РЧА кавотрикуспидального перешейка, в послеоперационном периоде стали регистрироваться пароксизмы ФП и значительно снижали качество жизни пациента. В связи с чем пациенту потребовалось выполнение дополнительного оперативного лечения в объеме радиочастотной изоляции ЛВ.

#### **4.4. Осложнения**

За весь период наблюдения серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации и смертельным последствиям в обеих группах, зафиксировано не было. В группе РЧА+КриоЛВ отмечалось удлинение общего времени процедуры ( $168.4 \pm 62.0$  против  $70.6 \pm 36.3$  минут ( $p < 0.0001$ )) (Таблица 11).

**Таблица 11.** Безопасность криоизоляции ЛВ

	<b>Общее время процедуры</b>	<b>Общее время рентгеноскопии</b>
<b>РЧА КТП</b>	70.6 ± 36.3 мин	6.2 ± 2.6 мин
<b>РЧА КТП+КриоЛВ</b>	168.4 ± 62.0 мин	27.5 ± 11.3 мин
<b>р</b>	p < 0.0001	p < 0.0001

Общее время рентгеноскопии было также длиннее в группе КТП+крио-изоляция ЛВ  $27.5 \pm 11.3$  против  $6.2 \pm 2.6$  минуты ( $p < 0.0001$ ), что не сопровождалось развитием каких-либо осложнений (Таблица 11).

#### **4.5. Предикторы развития фибрилляции предсердий после аблации КТП.**

При анализе факторов, которые могли бы привести к развитию ФП, мы оценивали следующие признаки: данные ЭХОКГ, длительность трепетания предсердий в месяцах, процедура аблации КТП и добавление криоизоляции ЛВ к аблации КТП, возраст пациентов в годах, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, пол. Возраст пациентов был разбит на три категории: до 45 лет, от 45 до 55 лет, и старше 55 лет. Продолжительность ТП была разбита на категории: менее 12 месяцев, от 12 месяцев до 24 месяцев, и более 24 месяцев. Все остальные предикторы расценивались как наличие или отсутствие данного признака у пациента.

При одномерном анализе факторы, связанные со значимой частотой

рецидивов, включали выполнение изолированной аблации КТП (ОШ 7.94; 95% ДИ 1.88 – 33.50;  $p=0.005$ ) и женский пол (ОШ 3.57; 95% ДИ 1.03 – 12.43;  $p=0.045$ ) (Таблица 12). При многомерном анализе, используя модель пропорциональных рисков Кокса, рандомизация к группе изолированной аблации КТП была значимым фактором, достоверно связанным с четырехкратным увеличением частоты рецидивов ФП (установленное отношение рисков 4.48; 95% ДИ 1.11 – 18.15;  $p=0.036$ ) в сравнении с пациентами в группе КТП + крио-изоляция ЛВ (Таблица 12).

**Таблица 12.** Предикторы развития ФП у пациентов с трепетанием предсердий.

<b>Признак</b>	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>p</b>
<b>РЧА КТП</b>	7.94	1.88 – 33.50	0.005
<b>Женский пол</b>	3.57	1.03 – 12.43	0.045
<b>Артериальная гипертензия</b>	5	4.5-5.5	0.12
<b>Сахарный диабет</b>	4.6	1.3-16.9	0.14
<b>Длительность ТП</b>	1.2	1.1-1.4	0.18

Артериальная гипертензия, наличие сахарного диабета, возраст, а также длительность ТП не оказали независимого влияния на развитие ФП в данной выборке, так как отношение шансов и доверительные интервалы не показали своей достоверности при статистическом анализе. Возможно, это связано с малой выборкой пациентов с данным признаком.

## РЕЗЮМЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что превентивная криоизоляция ЛВ является эффективной процедурой в снижении риска развития ФП в сравнении со стандартной терапией, включающей изолированную аблацию КТП в отдаленном периоде наблюдения. Выполнение изолированной радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка и женский пол являются независимыми предикторами развития ФП у пациентов с трепетанием предсердий. Использование устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, посредством которого оценивалась эффективность процедуры, дает возможность более объективно оценить частоту и процент возникновения ФП независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Метод превентивной криоизоляции ЛВ у пациентов с типичным трепетанием предсердий является безопасным в связи с отсутствием серьезных осложнений, которые могли бы привести к инвалидизации и смертельным последствиям.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании была проведена сравнительная оценка изолированной радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка у пациентов с типичным трепетанием предсердий и добавления к данной процедуре превентивной криоизоляции ЛВ. По результатам исследования было выявлено, что выполнение криоизоляции легочных вен у пациентов с изолированным трепетанием предсердий одновременно с радиочастотной абляцией КТП оказалась более эффективна, чем стандартная изолированная РЧА КТП в предотвращении последующей ФП. В первом наблюдательном исследовании был зарегистрирован большой процент развития ФП у пациентов после радиочастотной абляции КТП, детектированной с помощью ИКМ, который составил 55% пациентов, у которых подтвердилась вновь возникшая ФП. Первый подтвержденный эпизод ФП произошел в среднем через 62 дня (и вплоть до 4 месяца) после абляции КТП, и показатель AF burden (процент времени, в течение которого пациент находился в состоянии ФП) варьировал, поэтому, маловероятно, что способы поверхностной записи ЭКГ могли бы зафиксировать данные эпизоды. В связи с чем этот вид регистрации ФП не может заменять имплантируемые подкожные мониторы в качестве инструмента длительного мониторинга ФП ввиду низкой специфичности. Время выявления ФП также подчеркивает потенциальный риск произвольной отмены антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc через 1 месяц после абляции кавотрикуспидального перешейка.

Во втором проспективном, рандомизированном исследовании было выявлено, что процент ФП к концу периода наблюдения по данным длительного мониторирования ЭКГ был значительно выше у пациентов, рандомизированных в группу изолированной абляции КТП (8.3% против

4.0%) в сравнении с пациентами, рандомизированными в группу РЧА КТП с добавлением криоизоляции ЛВ. Также пациенты, рандомизированные в группу РЧА КТП+криоЛВ имели меньшую частоту вновь возникшей ФП ( $p=0,005$ ) и меньшую потребность в последующей повторной процедуре радиочастотной аблации по ИЛВ в течение 12-месячного периода наблюдения (0% против 32%). Добавление криоизоляции легочных вен к радиочастотной аблации КТП была достоверным и независимым предиктором свободы от фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации КТП (ОШ 7.94; 95% ДИ 1.88 – 33.50;  $p=0.005$ ). Изоляция легочных вен выполнялась безопасно и не приводила к каким-либо связанным с процедурой осложнениям, однако отмечалось удлинение времени процедуры и рентгеноскопии ( $168.4 \pm 62.0$  минуты против  $70.6 \pm 36.3$  минут ( $p < 0.0001$ )).

Достаточно частое сочетание фибрилляции и трепетания предсердий вместе представляет большой интерес для создания единой лечебной процедуры. Радиочастотная аблация кавотрикуспидального перешейка может излечить типичное трепетание предсердий, однако в борьбе с фибрилляцией предсердий данная процедура себя не зарекомендовала.

Результаты ретроспективного исследования около 650 000 пациентов популяции Medicare показали, что как ФП, так и трепетание предсердий увеличивает долгосрочный риск инсульта [25]. Пациенты с трепетанием предсердий имеют аналогичный повышенный риск инсульта, как и пациенты с изолированной ФП. Проведенные ранее исследования уже предполагали высокую частоту ФП у пациентов после аблации КТП [47, 83], по-видимому, эти пациенты имеют общий триггер, который запускает и ФП, и трепетание, но после аблации КТП триггер способен запускать только ФП. Это может подтвердить гипотезу, что изоляция легочных вен, выполненная в сочетании с аблацией КТП у пациентов с анамнезом изолированного трепетания предсердий, является лучшей возможностью долгосрочной свободы от рецидива предсердных аритмий [96]. Однако ни одно из проведенных ранее

исследований не предоставляло достоверной информации о продолжительности ФП и точного времени нахождения пациента в состоянии аритмии (AF burden). В настоящее время стандартного подхода к мониторингу ритма после аблации КТП не существует. В клинической практике, если после аблации кавотрикуспидального перешейка восстанавливается синусовый ритм, антикоагулянтная терапия прекращается. Учитывая ограничения применения Холтеровского мониторирования ЭКГ и систем длительной телеметрии (лимитированная продолжительность записи) и доступности систем ИКМ, пациентам с изолированным трепетанием предсердий, которым выполнялась аблация КТП и которые имели повышенный риск инсульта, в данном исследовании выполнялась имплантация ИКМ, используя устройство со специальным алгоритмом детекции ФП. В настоящее время существуют предпосылки связи количества и длительности эпизодов фибрилляции предсердий для определения потребности в антикоагулянтной терапии и стратификации рисков тромбоэмболий для пациентов после аблации КТП, на чем и была основана данная стратегия имплантации аппарата подкожного мониторирования ЭКГ для точной детекции ФП у этой категории больных. Анализ данных, полученных с помощью имплантируемых кардиостимуляторов и дефибрилляторов, показал, что скрытые эпизоды ФП, детектированные данными устройствами, могут значительно увеличивать риск тромбоэмболии [20, 61]. Однако большинство пациентов, у которых наблюдаются факторы риска, не имеют имплантированного водителя ритма или дефибриллятора, а зарегистрированные эпизоды ФП часто носят асимптомный и субклинический характер, что значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений, в связи с чем раннее выявление ФП и предикторов ее развития после процедуры имеет важное клиническое значение, в частности, для своевременного назначения антикоагулянтной терапии и выбора интервенционной тактики ведения. Это вызывает большой интерес к альтернативным методикам, которые могут произвести запись ЭКГ

в момент данных эпизодов. В свою очередь, внедрение устройства непрерывного мониторинга ЭКГ в клиническую практику дает возможность объективно оценить частоту и процент возникновения ФП независимо от наличия или отсутствия симптомов. Характеристики использовавшихся ИКМ были официально тестированы в исследовании ХРЕСТ [68], где золотым стандартом был Холтеровский мониторинг, выполненный в когорте из 206 пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая значимость выявления пациентов с ФП составили 96,1%, 85,4%, 79,3% и 97,4% соответственно. Положительная прогностическая значимость увеличивалась пропорционально повышению продолжительности любого отдельного эпизода с 2 до 20 мин; о влиянии на положительную прогностическую значимость большей продолжительности эпизодов не сообщалось. Так как чувствительность и специфичность являются функцией периода мониторинга, и мониторинг был ограничен 46-часовой продолжительностью Холтеровского исследования, авторы выявили, что при большей продолжительности мониторинга специфичность могла бы снизиться. Действительно, это было показано в результатах недавнего исследования, в котором 22% классифицированных ИКМ эпизодов ФП были в конечном счете при более тщательном анализе сочтены синусовым ритмом [46]. Тем не менее высокая чувствительность и отрицательная прогностическая значимость системы гарантируют, что пациенты с отсутствием доказательств ФП действительно свободны от нее. При поверхностном мониторинге ЭКГ, напротив, отсутствие ФП может повлиять на приверженность пациента к осмотру и саму продолжительность мониторинга. Безусловно, необходимо проведение более крупных исследований для установления связи между продолжительностью ФП и риском инсульта. В данном наблюдательном исследовании, которое было описано первым в данной работе, выявлено, что ИКМ – эффективный метод детекции ФП при рассмотрении эпизодов, длительностью более 4 ч.

Некоторые доступные данные предполагают, что риск тромбоэмболии не увеличивается, кроме случаев, в которых наибольшая продолжительность ФП превышает 5,5 ч. Однако данный риск может оставаться прежним даже при продолжительности эпизода более 17,72 ч [58, 66]. В данном исследовании, описанном выше, 83% пациентов были свободны от ФП, если рассматривались эпизоды более 12 ч. С другой стороны, результаты исследований показывают, что даже эпизоды более 5 мин у пациентов с показателем CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не менее 2 имеют прогностическую значимость [27]. В соответствии с тем, что достоверное выявление более коротких эпизодов ФП остается сложной задачей [73], складывается мнение, что нынешнее поколение ИКМ обладает техническими ограничениями. В связи с чем необходимы дальнейшие исследования, направленные на точную классификацию достоверных эпизодов ФП, которая, в свою очередь, могла бы предоставить более точную информацию о времени нахождения в состоянии ФП, сохранении данных ЭКГ, связанных с наиболее длительным эпизодом, и мгновенную (беспроводную) передачу критических данных для предотвращения их перезаписи и помощи для принятия клинических решений у пациентов с высоким риском инсульта [8, 113].

При планировании данной работы, мы полагали, что изоляция легочных вен в данной ситуации была потенциально клинически оправдана, основываясь на следующих предпосылках: 1) дилатация левого предсердия достаточно распространена у пациентов с правопредсердным трепетанием, что уже предрасполагает к последующему развитию фибрилляции предсердий, 2) фибрилляция предсердий и трепетание предсердий разделяют общие механизмы, индуцирующие аритмию, предположительно расположенные в легочных венах, 3) частота возникновения фибрилляции предсердий после аблации кавотрикуписпидального перешейка достаточно высока по данным различных исследователей, 4) развитие фибрилляции предсердий после аблации КТП может быть причиной продолжающихся симптомов и риска инсульта, 5) изоляция легочных вен достаточно

эффективна в подавлении фибрилляции предсердий, особенно когда ремоделирование левого предсердия не выражено, б) выполнение ИЛВ стало эффективной и безопасной процедурой в опытных электрофизиологических лабораториях.

В более ранних исследованиях показана достаточно значимая связь трепетания предсердий и фибрилляции предсердий. Исследователи Waldo и Feld в своих работах предположили, что у подавляющего большинства пациентов с трепетанием предсердий предшествующая фибрилляция предсердий является предпосылкой для запуска линий блока, генерирующих правопредсердное типичное трепетание предсердий [150]. Аблационные исследования подтвердили, что и фибрилляция, и трепетание предсердий запускаются активностью легочных вен [152]. Клинические наблюдения подтвердили, что после устранения трепетания предсердий появление и уязвимость фибрилляция предсердий является неизбежным [42, 43, 57, 87]. Большинство исследований были ограничены только спорадическим мониторингом ЭКГ и коротким периодом наблюдения, но случаи фибрилляции предсердий после аблации трепетания предсердий, как сообщается, достигали 82% [116].

В данной работе проведенное нами исследование №1, преимуществом которого было использование непрерывного монитрования ЭКГ с имплантацией подкожного монитора, также подтверждало достаточно высокую частоту ФП – 55%. В таком случае, когда трепетание предсердий часто инициируется и сопровождается фибрилляцией предсердий, и успешное лечение трепетания аблацией КТП предрасполагает пациентов к дальнейшему появлению фибрилляции предсердий, очевидно, что лечение фибрилляции предсердий становится неизбежной необходимостью для большинства таких пациентов. В настоящее время нет утвержденных рекомендаций и протокола ведения данной клинической ситуации.

Изоляция легочных вен стала общепринятой интервенционной процедурой для пациентов с документированной фибрилляцией предсердий

и имеет I класс показаний для симптомной, медикаментозно-рефрактерной фибрилляции предсердий [12, 30]. Изоляция легочных вен ассоциируется с хорошим подавлением фибрилляции предсердий, в частности у пациентов с пароксизмальной формой, и может быть выполнена достаточно безопасно у большинства больных. Важно, что большинство осложнений связано с сосудистым доступом, что уже является частью самой процедуры аблации КТП. В опытных центрах изоляция легочных вен может быть достигнута с минимальным радиационным облучением.

Учитывая описанные работы, исследование о том, что превентивная изоляция легочных вен может снизить вероятность фибрилляции предсердий после аблации КТП, имеет достаточно широкий клинический интерес. Исследователи Navarette и др. [96] в своей работе, включающей 48 пациентов, продемонстрировали, что изоляция легочных вен с добавлением левопредсердных линий снижала частоту фибрилляции предсердий с 56% до 13% после аблации КТП. Подобно нашим исследованиям детекция ФП проводилась с помощью 48-часового холтеровского мониторирования каждые 2 месяца, с учетом 2 месячного “слепого периода”. Эти особенности могут снизить детекцию ФП.

В данной диссертационной работе согласно нашему протоколу превентивная изоляция легочных вен выполнялась без дополнительных левопредсердных линий, селективно, для того, чтобы сделать процедуру более обобщенной, эффективной и тем самым потенциально более безопасной. Более того, преимуществом данной работы явилось использование непрерывного ЭКГ мониторинга посредством имплантируемого подкожного монитора, что позволило не потерять асимптомные эпизоды ФП и учесть все эпизоды ФП. Только 12% пациентов в группе аблации КТП+ИЛВ имели фибрилляцию предсердий по сравнению с 52% в группе только изолированной аблации КТП, среди которых почти треть потребовали проведения изоляции ЛВ как второй повторной процедуры в отдаленном периоде после аблации КТП. В группе аблация

КТП+ ИЛВ количество времени, проведенное в состоянии ФП (AF burden), не увеличивалось по истечению трех месяцев, в противоположность группе пациентов с изолированной аблацией КТП, где AF burden прогрессивно нарастал. Небольшое количество фибрилляции предсердий в постаблационном периоде после аблации КТП и криоизоляции ЛВ, возможно, обусловлено ремоделированием после аблации КТП и вследствие чего может быть временным и ограниченным.

Выбор пациентов именно с трепетанием предсердий был обоснован тем, что этим пациентам уже выполняется катетерная аблация КТП, и они уже имеют возможные риски интервенционного подхода и достаточно высокий риск развития последующей фибрилляции предсердий. Выбор именно технологии криоаблации для изоляции легочных вен в данном исследовании был обусловлен тем, что данная технология является более щадящей для изоляции ЛВ в сравнении с радиочастотной аблацией и имеет меньшую частоту осложнений. Также данная процедура может быть полезна у другой популяции пациентов, имеющей также высокий риск ФП, которые могут получить пользу от превентивной изоляции ЛВ, учитывая проведенные в будущем дополнительные проспективные исследования до внедрения процедуры в клиническую практику.

### **Ограничения исследования.**

В первую очередь следует отметить, что в проведенном исследовании отсутствовал достоверный способ определения свободы от ФП до процедуры аблации КТП, проводилась достаточно кропотливая оценка всех дооперационных ЭКГ лент каждого пациента для исключения фибрилляции предсердий, однако это не 100%-ая достоверность, так как некоторые эпизоды ФП могли быть пропущены, имплантации подкожного монитора ЭКГ до операции РЧА КТП не проводилось. Также следует отметить, что исследование имеет относительно небольшой объем выборки и ограниченный 12 месяцами период наблюдения. Общий риск инсульта у

исследуемых пациентов был относительно низкий согласно шкале тромбоемболий CHADS2-VASc2 score. Конечная точка фибрилляции предсердий была определена имплантируемым подкожным монитором, что не соответствует определению конечной точки, данной рекомендациями европейской ассоциации ритма [116]. Также совокупная продолжительность, соответствующая конечной точке, была выше, чем предложенная европейской ассоциацией ритма, возможно, подкожный монитор ЭКГ обеспечит более точное выявление фибрилляции предсердий в сравнении с периодическим контролем ЭКГ, обычно используемым в проспективных исследованиях. Традиционно для процедуры изоляции легочных вен мы заложили 3-месячный «blinking period» [116] до вычисления конечной точки, и данный метод был использован при анализе группы с изолированной аблацией КТП тоже для избежания необъективности и неравности данных между двумя группами.

### **Выводы**

1. Добавление превентивной криоизоляции легочных вен к аблации кавотрикуспидального перешейка на 40% снижает частоту возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий (52 % против 12 %,  $p = 0.005$ ).
2. У пациентов в группе изолированной аблации КТП по данным анализа аппарата подкожного мониторинга к 12-месячному периоду наблюдения выявлено нарастание времени пребывания в состоянии ФП (AF burden) 8.3% против 4.0% в группе добавления крио-изоляции ЛВ ( $p = 0.002$ ).
3. У пациентов в группе изолированной аблации кавотрикуспидального перешейка потребность в антиаритмических

препаратах превышала таковую в группе пациентов с добавлением криоизоляции легочных вен на 32%.

4. Независимыми предикторами развития фибрилляции предсердий у пациентов после аблации КТП являются: выполнение изолированной аблации КТП и женский пол.
5. Превентивная изоляция легочных вен совместно с аблацией КТП показала снижение потребности в последующей повторной процедуре аблации по ИЛВ в течение 12-месячного периода наблюдения.
6. Превентивная криоизоляция легочных вен является безопасной процедурой, сопоставимой по количеству осложнений с группой РЧА КТП.

### **Практические рекомендации**

1. Пациентам с трепетанием предсердий, которым выполняется радиочастотная аблация кавотрикуспидального перешейка, целесообразно выполнение криоизоляции легочных вен.
2. При определении группы риска для развития в будущем фибрилляции предсердий обращает внимание женский пол и выполнение изолированной аблации КТП.
3. Для прогнозирования риска тромбоэмболий и выбора режима оптимальной антикоагулянтной терапии и объективной оценки развития ФП и определения точного времени пребывания в состоянии ФП целесообразна имплантация аппарата подкожного непрерывного мониторинга ЭКГ.
4. Процент фибрилляции предсердий, выявленный до 55% по данным непрерывного мониторинга ЭКГ, указывает на высокую частоту

развития ФП у пациентов с изолированным ТП, что требует значительного клинического внимания от врача при стратификации риска и определения тактики ведения.

### Список литературы

1. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Шаваров А.А., Конев А.В., и др. Типичное трепетание предсердий: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение.// Кардиология (Kardiologia), 2010(4): p. 57-65.
2. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Шабанов В.В., Елесин Д.А., и др. Результаты радиочастотной изоляции устьев легочных вен в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.// Анналы аритмологии, 2011. 4(4).
3. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., и др. Сравнительная оценка радиочастотной остиальной, антральной изоляции устьев легочных вен и аблации ганглионарных сплетений у пациентов с фибрилляцией предсердий.// Вестник аритмологии, 2012(68): p. 14-20.
4. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Меликулов А.Х., Филатов А.Г., и др. Современное состояние диагностики и лечения трепетания предсердий.// Анналы аритмологии, 2005(3): p. 39-45.
5. Бокерия Л.А. and Ревешвили А.Ш., Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий.// Вестник аритмологии, 2006(45): p. 5-16.
6. Бокерия Л.А. and Ревешвили А.Ш., Фибрилляция предсердий: новые подходы к интервенционному лечению.// Вестник Российской АМН, 2009(1): p. 4-9.
7. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Оганов Р.Г., Шубик Ю.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий.// Вестник аритмологии, 2010(59): p. 53-57.
8. Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., и др., Радиочастотная аблация пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторинга.// Вестник аритмологии, 2011(63): p. 5-11.

9. Кушаковский М.С., *Аритмии сердца*. 2 изд. Руководство для врачей. 1999, СПб., Фолиант. 640.
10. Покушалов Е.А., Туров А.Н., Шугаев П.Л., Артеменко С.Н., и др. Новый подход в лечении фибрилляции предсердий: катетерная абляция ганглионарных сплетений в левом предсердии.// Вестник аритмологии, 2006(45): p. 17-27.
11. Рвишвили А.Ш., Серов Р.А., Имнадзе Г.Г., и Бокерия Л.А., Новые представления об анатомическом субстрате, электрофизиологических механизмах фибрилляции предсердий и результаты интервенционного лечения.// Вестник Российской Академии медицинских наук, 2005. 10(4): p. 38-47.
12. Рвишвили А.Ш., Ардашев А.В., Бойцов С.А., Бокерия О.Л., и др. *Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств*. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). 2013, Москва.
13. Akar J.G., Kok L.C., Haines D.E., DiMarco J.P., et al., Coexistence of type I atrial flutter and intra-atrial re-entrant tachycardia in patients with surgically corrected congenital heart disease.// J Am Coll Cardiol, 2001. 38(2): p. 377-84.
14. Allesie M.A., Lammers W.J., Bonke I.M., and Hollen J., Intra-atrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog.// Circulation, 1984. 70(1): p. 123-35.
15. American College of Cardiology F., American Heart A., European Society of C., Heart Rhythm S., et al., Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines.// Circulation, 2013. 127(18): p. 1916-26.
16. Arenal A., Almendral J., Alday J.M., Villacastin J., et al., Rate-dependent conduction block of the crista terminalis in patients with typical atrial flutter: influence on evaluation of cavotricuspid isthmus conduction block.// Circulation, 1999. 99(21): p. 2771-8.

17. Arentz T., Haegeli L., Sanders P., Weber R., et al., High-density mapping of spontaneous pulmonary vein activity initiating atrial fibrillation in humans.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. 18(1): p. 31-8.
18. Avitall B., Lafontaine D., Rozmus G., Adoni N., et al., The safety and efficacy of multiple consecutive cryo lesions in canine pulmonary veins-left atrial junction.// *Heart Rhythm*, 2004. 1(2): p. 203-9.
19. Babaev A., Suma V., Tita C., and Steinberg J.S., Recurrence rate of atrial flutter after initial presentation in patients on drug treatment.// *Am J Cardiol*, 2003. 92(9): p. 1122-4.
20. Baine W.B., Yu W., and Weis K.A., Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, 1991-1998.// *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49(6): p. 763-70.
21. Bandini A., Golia P., Caroli E., Biancoli S., et al., Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up.// *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011. 12(2): p. 110-5.
22. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., et al., Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.// *Circulation*, 1998. 98(10): p. 946-52.
23. Bertaglia E., Bonso A., Zoppo F., Proclemer A., et al., Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004. 27(11): p. 1507-12.
24. Bertaglia E., Zoppo F., Bonso A., Proclemer A., et al., Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence.// *Heart*, 2004. 90(1): p. 59-63.
25. Biblo L.A., Yuan Z., Quan K.J., Mackall J.A., et al., Risk of stroke in patients with atrial flutter.// *Am J Cardiol*, 2001. 87(3): p. 346-9, A9.
26. Blomstrom-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M., Alpert J.S., et al., ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary: 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 Develop Guidelines for the Management

- of Patients With Supraventricular Arrhythmias).// *Circulation*, 2003. 108(15): p. 1871-909.
27. Botto G.L., Padeletti L., Santini M., Capucci A., 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. 241-8.
  28. Boyden P.A., Animal models of atrial flutter.// *J Interv Cardiol*, 1995. 8(6): p. 687-96.
  29. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., Sondhi M., et al., Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses.// *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(4): p. 349-61.
  30. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., Brugada J., 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 e21.
  31. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., 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.// *Eur Heart J*, 2012. 33(21): p. 2719-47.

32. Cappato R., Calkins H., Chen S.A., Davies W., et al., Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation.// *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. 3(1): p. 32-8.
33. Chan D.P., Van Hare G.F., Mackall J.A., Carlson M.D., et al., Importance of atrial flutter isthmus in postoperative intra-atrial reentrant tachycardia.// *Circulation*, 2000. 102(11): p. 1283-9.
34. Cheng J. and Scheinman M.M., Acceleration of typical atrial flutter due to double-wave reentry induced by programmed electrical stimulation.// *Circulation*, 1998. 97(16): p. 1589-96.
35. Cheng J., Cabeen W.R., Jr., and Scheinman M.M., Right atrial flutter due to lower loop reentry: mechanism and anatomic substrates.// *Circulation*, 1999. 99(13): p. 1700-5.
36. Chinitz J.S., Gerstenfeld E.P., Marchlinski F.E., and Callans D.J., Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up.// *Heart Rhythm*, 2007. 4(8): p. 1029-33.
37. Chun K.R., Schmidt B., Metzner A., Tilz R., et al., The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study.// *Eur Heart J*, 2009. 30(6): p. 699-709.
38. Cosio F.G., Arribas F., Palacios J., Tascon J., et al., Fragmented electrograms and continuous electrical activity in atrial flutter.// *Am J Cardiol*, 1986. 57(15): p. 1309-14.
39. Cosio F.G., Arribas F., Barbero J.M., Kallmeyer C., et al., Validation of double-spike electrograms as markers of conduction delay or block in atrial flutter.// *Am J Cardiol*, 1988. 61(10): p. 775-80.
40. Cosio F.G., Goicolea A., Lopez-Gil M., Arribas F., et al., Atrial endocardial mapping in the rare form of atrial flutter.// *Am J Cardiol*, 1990. 66(7): p. 715-20.
41. Cosio F.G., Lopez-Gil M., Goicolea A., Arribas F., et al., Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter.// *Am J Cardiol*, 1993. 71(8): p. 705-9.
42. Da Costa A., Romeyer C., Mourot S., Messier M., et al., Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter. A single centre prospective study.// *Eur Heart J*, 2002. 23(6): p. 498-506.

43. Da Costa A., Romeyer-Bouchard C., Zargane-Sliman N., Messier M., et al., Impact of first line radiofrequency ablation in patients with lone atrial flutter on the long term risk of subsequent atrial fibrillation.// *Heart*, 2005. 91(1): p. 97-8.
44. Dagues N., Hindricks G., Kottkamp H., Sommer P., et al., Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern?// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(9): p. 1014-9.
45. De Sisti A., Leclercq J.F., Fiorello P., Palamara A., et al., [The effects of the ablation of atrial flutter in patients with and without a clinical history of paroxysmal atrial fibrillation].// *G Ital Cardiol*, 1998. 28(11): p. 1253-60.
46. Eitel C., Husser D., Hindricks G., Fruhauf M., et al., Performance of an implantable automatic atrial fibrillation detection device: impact of software adjustments and relevance of manual episode analysis.// *Europace*, 2011. 13(4): p. 480-5.
47. Ellis K., Wazni O., Marrouche N., Martin D., et al., Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. 18(8): p. 799-802.
48. Epstein M.R., Knapp L.D., Martindill M., Lulu J.A., et al., Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. Atakr Investigator Group.// *Am J Cardiol*, 1996. 77(8): p. 655-8.
49. European Heart Rhythm A., European Association for Cardio-Thoracic S., Camm A.J., Kirchhof P., et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).// *Europace*, 2010. 12(10): p. 1360-420.
50. Feld G.K. and Shahandeh-Rad F., Mechanism of double potentials recorded during sustained atrial flutter in the canine right atrial crush-injury model.// *Circulation*, 1992. 86(2): p. 628-41.
51. Feld G.K., Fleck R.P., Chen P.S., Boyce K., et al., Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques.// *Circulation*, 1992. 86(4): p. 1233-40.

52. Frame L.H., Page R.L., and Hoffman B.F., Atrial reentry around an anatomic barrier with a partially refractory excitable gap. A canine model of atrial flutter.// *Circ Res*, 1986. 58(4): p. 495-511.
53. Frame L.H., Page R.L., Boyden P.A., Fenoglio J.J., Jr., et al., Circus movement in the canine atrium around the tricuspid ring during experimental atrial flutter and during reentry in vitro.// *Circulation*, 1987. 76(5): p. 1155-75.
54. Franz M.R., Karasik P.L., Li C., Moubarak J., et al., Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter.// *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(7): p. 1785-92.
55. Furnkranz A., Chun K.R., Metzner A., Nuyens D., et al., Esophageal endoscopy results after pulmonary vein isolation using the single big cryoballoon technique.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010. 21(8): p. 869-74.
56. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., Boechler M., et al., Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.// *JAMA*, 2001. 285(22): p. 2864-70.
57. Gilligan D.M., Zakaib J.S., Fuller I., Shepard R.K., et al., Long-term outcome of patients after successful radiofrequency ablation for typical atrial flutter.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003. 26(1 Pt 1): p. 53-8.
58. Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G., Singer D.E., et al., The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study.// *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(5): p. 474-80.
59. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., et al., Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.// *JAMA*, 2001. 285(18): p. 2370-5.
60. Granada J., Uribe W., Chyou P.H., Maassen K., et al., Incidence and predictors of atrial flutter in the general population.// *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(7): p. 2242-6.
61. Greenlee R.T. and Vidaillet H., Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation.// *Curr Opin Cardiol*, 2005. 20(1): p. 7-14.
62. Haissaguerre M., Shah D.C., Jais P., and Clementy J., Role of catheter ablation for atrial fibrillation.// *Curr Opin Cardiol*, 1997. 12(1): p. 18-23.

63. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., Takahashi A., et al., Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.// *N Engl J Med*, 1998. 339(10): p. 659-66.
64. Halligan S.C., Gersh B.J., Brown R.D., Jr., Rosales A.G., et al., The natural history of lone atrial flutter.// *Ann Intern Med*, 2004. 140(4): p. 265-8.
65. Hayden W.G., Hurley E.J., and Rytand D.A., The mechanism of canine atrial flutter.// *Circ Res*, 1967. 20(5): p. 496-505.
66. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R., Israel C.W., et al., Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke.// *N Engl J Med*, 2012. 366(2): p. 120-9.
67. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., et al., Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study.// *Eur Heart J*, 2006. 27(8): p. 949-53.
68. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., Taborisky M., 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. 141-7.
69. Hsieh M.H., Tai C.T., Tsai C.F., Yu W.C., et al., Mechanism of spontaneous transition from typical atrial flutter to atrial fibrillation: role of ectopic atrial fibrillation foci.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001. 24(1): p. 46-52.
70. Inoue H., Matsuo H., Takayanagi K., and Murao S., Clinical and experimental studies of the effects of atrial extrastimulation and rapid pacing on atrial flutter cycle. Evidence of macro-reentry with an excitable gap.// *Am J Cardiol*, 1981. 48(4): p. 623-31.
71. Jalife J., Berenfeld O., and Mansour M., Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation.// *Cardiovasc Res*, 2002. 54(2): p. 204-16.
72. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., et al., 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society.// *Circulation*, 2014. 130(23): p. 2071-104.
73. Kapa S., Epstein A.E., Callans D.J., Garcia F.C., et al., Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013. 24(8): p. 875-81.

74. Khairy P., Chauvet P., Lehmann J., Lambert J., et al., Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation.// *Circulation*, 2003. 107(15): p. 2045-50.
75. Klein G.J., Guiraudon G.M., Sharma A.D., and Milstein S., Demonstration of macroreentry and feasibility of operative therapy in the common type of atrial flutter.// *Am J Cardiol*, 1986. 57(8): p. 587-91.
76. Kumagai K., Yamanouchi Y., Tashiro N., Hiroki T., et al., Low energy synchronous transcatheter cardioversion of atrial flutter/fibrillation in the dog.// *J Am Coll Cardiol*, 1990. 16(2): p. 497-501.
77. Leloirier P., Humphries K.H., Krahn A., Connolly S.J., et al., Prognostic differences between atrial fibrillation and atrial flutter.// *Am J Cardiol*, 2004. 93(5): p. 647-9.
78. Lemery R., Veinot J.P., Tang A.S., Green M., et al., Fiberoptic balloon catheter ablation of pulmonary vein ostia in pigs using photonic energy delivery with Diode laser.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002. 25(1): p. 32-6.
79. Lewis T., *The mechanism and graphic registration of the heart beat*. 3rd edition ed. 1925, London: Shaw and Sons.
80. Linhart M., Bellmann B., Mittmann-Braun E., Schrickel J.W., et al., Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(12): p. 1343-8.
81. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., et al., Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation.// *Chest*, 2010. 137(2): p. 263-72.
82. Luik A., Merkel M., Hoeren D., Riexinger T., et al., Rationale and design of the FreezeAF trial: a randomized controlled noninferiority trial comparing isolation of the pulmonary veins with the cryoballoon catheter versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation.// *Am Heart J*, 2010. 159(4): p. 555-560 e1.
83. Luria D.M., Hodge D.O., Monahan K.H., Haroldson J.M., et al., Effect of radiofrequency ablation of atrial flutter on the natural history of subsequent atrial arrhythmias.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008. 19(11): p. 1145-50.

84. Mansour M., Forleo G.B., Pappalardo A., Heist E.K., et al., Initial experience with the Mesh catheter for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation.// *Heart Rhythm*, 2008. 5(11): p. 1510-6.
85. Matsuo K., Uno K., Khrestian C.M., and Waldo A.L., Conduction left-to-right and right-to-left across the crista terminalis.// *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. 280(4): p. H1683-91.
86. McWilliam J.A., Fibrillar Contraction of the Heart.// *J Physiol*, 1887. 8(5): p. 296-310.
87. Mittal S., Pokushalov E., Romanov A., Ferrara M., et al., Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter.// *Heart Rhythm*, 2013. 10(11): p. 1598-604.
88. Moe G.K. and Abildskov J.A., Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.// *Am Heart J*, 1959. 58(1): p. 59-70.
89. Mohanty S., Mohanty P., Di Biase L., Bai R., et al., Results from a single-blind, randomized study comparing the impact of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL).// *Circulation*, 2013. 127(18): p. 1853-60.
90. Morton J.B., Byrne M.J., Power J.M., Raman J., et al., Electrical remodeling of the atrium in an anatomic model of atrial flutter: relationship between substrate and triggers for conversion to atrial fibrillation.// *Circulation*, 2002. 105(2): p. 258-64.
91. Nabar A., Rodriguez L.M., Timmermans C., Smeets J.L., et al., Radiofrequency ablation of "class IC atrial flutter" in patients with resistant atrial fibrillation.// *Am J Cardiol*, 1999. 83(5): p. 785-7, A10.
92. Natale A., Pisano E., Shewchik J., Bash D., et al., First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation.// *Circulation*, 2000. 102(16): p. 1879-82.
93. Natale A., Newby K.H., Pisano E., Leonelli F., et al., Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter.// *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(7): p. 1898-904.

94. Natale A., Raviele A., Arentz T., Calkins H., et al., Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. 18(5): p. 560-80.
95. Nattel S., New ideas about atrial fibrillation 50 years on.// *Nature*, 2002. 415(6868): p. 219-26.
96. Navarrete A., Conte F., Moran M., Ali I., et al., Ablation of atrial fibrillation at the time of cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter without documented atrial fibrillation derives a better long-term benefit.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. 22(1): p. 34-8.
97. Neumann T., Vogt J., Schumacher B., Dorszewski A., et al., Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study.// *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(4): p. 273-8.
98. Ng D.W., Altemose G.T., Wu Q., Srivasthan K., et al., Typical atrial flutter as a risk factor for the development of atrial fibrillation in patients without otherwise demonstrable atrial tachyarrhythmias.// *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(6): p. 646-50.
99. Ohkawa S., Hackel D.B., Mikat E.M., Gallagher J.J., et al., Anatomic effects of cryoablation of the atrioventricular conduction system.// *Circulation*, 1982. 65(6): p. 1155-62.
100. Olgin J.E., Kalman J.M., Fitzpatrick A.P., and Lesh M.D., Role of right atrial endocardial structures as barriers to conduction during human type I atrial flutter. Activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography.// *Circulation*, 1995. 92(7): p. 1839-48.
101. Olgin J.E., Kalman J.M., and Lesh M.D., Conduction barriers in human atrial flutter: correlation of electrophysiology and anatomy.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. 7(11): p. 1112-26.
102. Olgin J.E., Jayachandran J.V., Engesstein E., Groh W., et al., Atrial macroreentry involving the myocardium of the coronary sinus: a unique mechanism for atypical flutter.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998. 9(10): p. 1094-9.
103. Olshansky B., Okumura K., Henthorn R.W., and Waldo A.L., Characterization of double potentials in human atrial flutter: studies during transient entrainment.// *J Am Coll Cardiol*, 1990. 15(4): p. 833-41.

104. Olshansky B., Okumura K., Hess P.G., and Waldo A.L., Demonstration of an area of slow conduction in human atrial flutter.// *J Am Coll Cardiol*, 1990. 16(7): p. 1639-48.
105. Oral H., Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from studies in patients.// *Prog Cardiovasc Dis*, 2005. 48(1): p. 29-40.
106. Ortiz J., Niwano S., Abe H., Rudy Y., et al., Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights into mechanisms.// *Circ Res*, 1994. 74(5): p. 882-94.
107. Ouyang F., Tilz R., Chun J., Schmidt B., et al., Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up.// *Circulation*, 2010. 122(23): p. 2368-77.
108. Packer D.L., Kowal R.C., Wheelan K.R., Irwin J.M., et al., Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial.// *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(16): p. 1713-23.
109. Page P.L., Plumb V.J., Okumura K., and Waldo A.L., A new animal model of atrial flutter.// *J Am Coll Cardiol*, 1986. 8(4): p. 872-9.
110. Pappone C., Oreto G., Lamberti F., Vicedomini G., et al., Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system.// *Circulation*, 1999. 100(11): p. 1203-8.
111. Pappone C., Rosanio S., Oreto G., Tocchi M., et al., Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation.// *Circulation*, 2000. 102(21): p. 2619-28.
112. Pappone C., Oreto G., Rosanio S., Vicedomini G., 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. 2539-44.
113. Paruchuri V., Adhaduk M., Garikipati N.V., Steinberg J.S., et al., Clinical utility of a novel wireless implantable loop recorder in the evaluation of patients with unexplained syncope.// *Heart Rhythm*, 2011. 8(6): p. 858-63.
114. Paydak H., Kall J.G., Burke M.C., Rubenstein D., et al., Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter: time to onset, determinants, and clinical course.// *Circulation*, 1998. 98(4): p. 315-22.

115. Perez F.J., Schubert C.M., Parvez B., Pathak V., et al., Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis.// *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(4): p. 393-401.
116. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., et al., Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous monitoring.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. 22(4): p. 369-75.
117. Reddy V.Y., Houghtaling C., Fallon J., Fischer G., et al., Use of a diode laser balloon ablation catheter to generate circumferential pulmonary venous lesions in an open-thoracotomy caprine model.// *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004. 27(1): p. 52-7.
118. Reithmann C., Hoffmann E., Spitzlberger G., Dorwarth U., et al., Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation.// *Eur Heart J*, 2000. 21(7): p. 565-72.
119. Rodriguez L.M., Leunissen J., Hoekstra A., Korteling B.J., et al., Transvenous cold mapping and cryoablation of the AV node in dogs: observations of chronic lesions and comparison to those obtained using radiofrequency ablation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998. 9(10): p. 1055-61.
120. Roithinger F.X., Karch M.R., Steiner P.R., SippensGroenewegen A., et al., Relationship between atrial fibrillation and typical atrial flutter in humans: activation sequence changes during spontaneous conversion.// *Circulation*, 1997. 96(10): p. 3484-91.
121. Roithinger F.X. and Lesh M.D., What is the relationship of atrial flutter and fibrillation?// *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999. 22(4 Pt 1): p. 643-54.
122. Rosenblueth A. and Garcia Ramos J., Studies on flutter and fibrillation; the influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter.// *Am Heart J*, 1947. 33(5): p. 677-84.
123. Sacher F., Monahan K.H., Thomas S.P., Davidson N., et al., Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study.// *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(12): p. 2498-503.
124. Saoudi N., Cosio F., Waldo A., Chen S.A., et al., Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology

- and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001. 12(7): p. 852-66.
125. Schmieder S., Ndrepepa G., Dong J., Zrenner B., et al., Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation.// *Eur Heart J*, 2003. 24(10): p. 956-62.
  126. Schneider R., Lauschke J., Tischer T., Schneider C., et al., Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: Initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial.// *Heart Rhythm*, 2015. 12(5): p. 865-71.
  127. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., and Goette A., Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal.// *Physiol Rev*, 2011. 91(1): p. 265-325.
  128. Schuessler R.B., Rosenshtraukh L.V., Boineau J.P., Bromberg B.I., et al., Spontaneous tachyarrhythmias after cholinergic suppression in the isolated perfused canine right atrium.// *Circ Res*, 1991. 69(4): p. 1075-87.
  129. Schuessler R.B., Grayson T.M., Bromberg B.I., Cox J.L., et al., Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium.// *Circ Res*, 1992. 71(5): p. 1254-67.
  130. Schumacher B., Jung W., Lewalter T., Vahlhaus C., et al., Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation.// *Am J Cardiol*, 1999. 83(5): p. 710-3.
  131. Schumacher B., Jung W., Schmidt H., Fischenbeck C., et al., Transverse conduction capabilities of the crista terminalis in patients with atrial flutter and atrial fibrillation.// *J Am Coll Cardiol*, 1999. 34(2): p. 363-73.
  132. Shah D.C., Jais P., Haissaguerre M., Chouairi S., et al., Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium.// *Circulation*, 1997. 96(11): p. 3904-12.
  133. Shah D.C., Sunthorn H., Burri H., and Gentil-Baron P., Evaluation of an individualized strategy of cavotricuspid isthmus ablation as an adjunct to atrial fibrillation ablation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. 18(9): p. 926-30.

134. Shimizu A., Nozaki A., Rudy Y., and Waldo A.L., Onset of induced atrial flutter in the canine pericarditis model.// *J Am Coll Cardiol*, 1991. 17(5): p. 1223-34.
135. Skanes A.C., Mandapati R., Berenfeld O., Davidenko J.M., et al., Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart.// *Circulation*, 1998. 98(12): p. 1236-48.
136. Sparks P.B., Jayaprakash S., Vohra J.K., and Kalman J.M., Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter.// *Circulation*, 2000. 102(15): p. 1807-13.
137. Tai C.T., Chiang C.E., Lee S.H., Chen Y.J., et al., Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999. 10(9): p. 1180-7.
138. Tomita Y., Matsuo K., Sahadevan J., Khrestian C.M., et al., Role of functional block extension in lesion-related atrial flutter.// *Circulation*, 2001. 103(7): p. 1025-30.
139. Tomson T.T., Kapa S., Bala R., Riley M.P., et al., Risk of stroke and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter.// *Heart Rhythm*, 2012. 9(11): p. 1779-84.
140. Triedman J.K., Saul J.P., Weindling S.N., and Walsh E.P., Radiofrequency ablation of intra-atrial reentrant tachycardia after surgical palliation of congenital heart disease.// *Circulation*, 1995. 91(3): p. 707-14.
141. Van Belle Y., Janse P., Rivero-Ayerza M.J., Thornton A.S., et al., Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome.// *Eur Heart J*, 2007. 28(18): p. 2231-7.
142. Van Hare G.F., Lesh M.D., Ross B.A., Perry J.C., et al., Mapping and radiofrequency ablation of intraatrial reentrant tachycardia after the Senning or Mustard procedure for transposition of the great arteries.// *Am J Cardiol*, 1996. 77(11): p. 985-91.
143. Vidaillet H., Granada J.F., Chyou P., Maassen K., et al., A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter.// *Am J Med*, 2002. 113(5): p. 365-70.

144. Wakili R., Voigt N., Kaab S., Dobrev D., et al., Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation.// *J Clin Invest*, 2011. 121(8): p. 2955-68.
145. Waldo A.L. and Cooper T.B., Spontaneous onset of type I atrial flutter in patients.// *J Am Coll Cardiol*, 1996. 28(3): p. 707-12.
146. Waldo A.L. and Wit A.L., *Mechanism of cardiac arrhythmias and conduction disturbances*. 10th edition ed. 2001, New York.
147. Waldo A.L., Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin?// *Cardiovasc Res*, 2002. 54(2): p. 217-29.
148. Waldo A.L., Mechanisms of atrial fibrillation.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. 14(12 Suppl): p. S267-74.
149. Waldo A.L., Atrial fibrillation-atrial flutter interactions: clinical implications for ablation.// *Circulation*, 2007. 116(24): p. 2774-5.
150. Waldo A.L. and Feld G.K., Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications.// *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(8): p. 779-86.
151. Watson R.M. and Josephson M.E., Atrial flutter. I. Electrophysiologic substrates and modes of initiation and termination.// *Am J Cardiol*, 1980. 45(4): p. 732-41.
152. Wazni O., Marrouche N.F., Martin D.O., Gillinov A.M., et al., Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation.// *Circulation*, 2003. 108(20): p. 2479-83.
153. Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., Macle L., et al., Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up?// *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(2): p. 160-6.
154. Wellens H.J., Contemporary management of atrial flutter.// *Circulation*, 2002. 106(6): p. 649-52.
155. Wiener N. and Rosenblueth A., The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle.// *Arch Inst Cardiol Mex*, 1946. 16(3): p. 205-65.

156. Wolf P.A., Abbott R.D., and Kannel W.B., Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.// *Stroke*, 1991. 22(8): p. 983-8.
157. Yamashita T., Inoue H., Nozaki A., and Sugimoto T., Role of anatomic architecture in sustained atrial reentry and double potentials.// *Am Heart J*, 1992. 124(4): p. 938-46.
158. Zado E., Callans D.J., Riley M., Hutchinson M., et al., Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly.// *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008. 19(6): p. 621-6.