

*На правах рукописи*

**СИМОНЯН Алина Александровна**

**ОЦЕНКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**14.01.05 Кардиология**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Подпись  
соискателя

**Новосибирск – 2017**

**Работа выполнена в центре интервенционной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

***Научный руководитель:***

***д-р медицинских наук РОМАНОВ Александр Борисович***

***Официальные оппоненты:***

**ЗЕНИН Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук  
(государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер»  
Адрес: 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6 корпус 8; руководитель центра)**

**МИХАЙЛОВ Евгений Николаевич, доктор медицинских наук  
(федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; заведующий научно-исследовательской лабораторией нейромодуляции, доцент кафедры хирургических болезней)**

***Ведущая организация:***

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ); Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009, тел./ факс (3822) 51-10-39/ 51-40-97, e-mail: center@tnimc.ru , cardio@cardio-tomsk.ru**

**Защита состоится 26.04. 2017 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.  
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;  
e-mail: Lenko@meshalkin.ru**

**[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России  
и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)**

**Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ года**

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций  
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
ААТ	– антиаритмическая терапия
ААП	– антиаритмические препараты
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКМ	– имплантируемый кардиомонитор
КА	– катетерная аблация
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПП	– правое предсердие
РЧА	– радиочастотная аблация
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФП	– фибрилляция предсердий
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
АСС	– Американская коллегия кардиологов
АНА	– Американская ассоциация сердца
ESC	– Европейское общество кардиологов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Ежегодно в России имеется не менее 800 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, которая выявляется в 0,4–1% популяции, увеличиваясь с возрастом [Кушаковский, М.С., 1998]. Известно, что у трети пациентов эпизоды ФП протекают бессимптомно, в связи с чем истинная распространенность фибрилляции предсердий остается недооцененной [Flaker G.C. et al., 2005].

На сегодняшний день фибрилляция предсердий является нарушением ритма, сопровождающимся наибольшим количеством осложнений, среди которых первое место занимают тромбоэмболии и аритмогенная дилатация полостей сердца [Camm, A.J. et al., 2010; Go A.S. et al., 2001].

В 15-30% случаев пароксизмальная фибрилляция предсердий прогрессирует в персистирующую, а далее в постоянную в течение первых 3 лет, приводя к увеличению числа пациентов с сердечной недостаточностью и инсультом, а также к повышению смертности [De Vos, C.B. et al., 2010].

Ранний выбор стратегии контроля ритма позволяет задержать прогрессирование ФП. В настоящий момент существуют две стратегии контроля синусового ритма: прием антиаритмических препаратов (ААП) и катетерная абляция [Wazni O.M. et al., 2005].

Эффективность медикаментозной консервативной терапии составляет не более 30–60% в течение первого года заболевания [Calkins H. et al., 2009]. Средняя эффективность однократной катетерной абляции, по данным ряда авторов, составляет от 45 до 75% [Calkins H. et al., 2012; Ouyang F. et al., 2010].

Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной абляции у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода, катетерная абляция на сегодняшний день рассматривается как метод первой линии, без первичного назначения ААП [Kirchhof P. et al., 2016].

Результативность оперативного и медикаментозного лечения фибрилляции предсердий традиционно оценивается по жалобам пациентов или с применением методов «прерывистого мониторинга». Имеются данные, что внедрение в клиническую практику имплантируемых устройств для непрерывного мониторирования сердечного ритма (ИКМ) позволяет более объективно оценить процент возникновения ФП за длительный период наблюдения, в особенности у пациентов с бессимптомной ФП [Hindricks G. et al., 2010; Pokushalov E. et al., 2011].

Во многих ранее проведенных исследованиях анализировались данные относительно эффективности ААТ и процедуры аблации, однако оценка прогрессирования пароксизмальной ФП после первичной катетерной аблации или ААТ не проводилась и существенным ограничением проводимых исследований являлось использование «прерывистого» метода мониторинга.

На сегодняшний день остается актуальным является вопрос о том, что считать критерием успеха лечения пациента с ФП. Если после процедуры катетерной аблации мы встречаемся с рецидивами ФП, то какой из методов лечения – медикаментозный или интервенционный (катетерная аблация) – способен в большей степени остановить прогрессирование ФП от пароксизмальной до персистирующей формы?

Отсутствие убедительных данных о частоте, сроках первичного возникновения ФП, а также предикторах прогрессирования ФП у пациентов после катетерной аблации и получающих профилактическую антиаритмическую терапию, которые бы продемонстрировали наибольшую безопасность, клиническую эффективность, улучшение прогноза относительно прогрессирования фибрилляции предсердий, – всё это в совокупности и определяет актуальность данной проблемы, решение которой легло в основу настоящего исследования.

**Цель исследования:** – оценить эффективность катетерной аблации и антиаритмической терапии в предотвращении прогрессирования фибрилляции

предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

**Задачи исследования:**

1. Оценить прогрессирование фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии в течение 24 месяцев по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ (первичная конечная точка).
2. Провести сравнительную оценку эффективности катетерной аблации и антиаритмической терапии (вторичная конечная точка).
3. Провести анализ количества осложнений у пациентов после катетерной аблации и антиаритмической терапии (вторичная конечная точка).
4. Выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий после двух видов лечения (вторичная конечная точка).
5. Дать сравнительную характеристику симптомам пациентов и состоянию ритма в исследуемых группах по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ (вторичная конечная точка).

**Научная новизна**

В ходе исследования впервые:

- проведена оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии в течение 24 месяцев по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ;
- проведена сравнительная оценка эффективности катетерной аблации и антиаритмической терапии;
- выявлены предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий после двух видов лечения;
- дана сравнительная характеристика соответствия симптомов пациентов состоянию ритма после катетерной аблации и антиаритмической терапии по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ;

- проведен анализ количества осложнений у пациентов после катетерной аблации и антиаритмической терапии.

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

Впервые о влиянии радиочастотной аблации на снижение прогрессирования ФП заявил итальянский электрофизиолог Pappone. Однако нарушения ритма в проведенном исследовании оценивались с помощью краткосрочной записи ЭКГ [Pappone C et al, 2008]. Исследование под руководством Jongnarangsin, где оценивалась частота прогрессирования ФП также имело свои ограничения, так как являлось ретроспективным и нерандомизированным. [Jongnarangsin, K. et al, 2011]. Нами проведено первое проспективное, рандомизированное исследование, с использованием имплантируемых кардиомониторов, доказавшее, что катетерная аблация снижает процент прогрессирования ФП после выполнения катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией и составляет 4,3 и 28,3% соответственно. Мета-анализ исследований Danish Study, Abe (Osaka), CARAF, RECORD-AF показали, что прогрессирование ФП зависит от возраста пациентов, периодов наблюдения, сопутствующих заболеваний, размеров левого предсердия. Однако в этих исследованиях не предполагалось поправки на потенциальные искажающие факторы, не изучался вклад каждого фактора в процесс прогрессирования ФП и использовался метод «прерывистого мониторинга», что является также ограничением проведенных исследований [Abe Y, et al, 1997; De Vos C et al, 2010; Kerr C et al. 2005; Camm, A.J. et al. 2011]. В нашем исследовании впервые при помощи непрерывного мониторирования ЭКГ выявлены независимые предикторы прогрессирования ФП.

### **Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов и рекомендаций**

Достаточное число клинических наблюдений (92), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному

анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения, – все это является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

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

На основании анализа полученных результатов разработана концепция, направленная на повышение эффективности лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, которая позволяет улучшить клинический и функциональный статус пациентов. На основе полученных новых научных знаний обоснована целесообразность, доказана эффективность, безопасность и преимущество применения катетерной аблации ФП в предотвращении прогрессирования ФП по сравнению с антиаритмической терапией. Выявлены основные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий, что может иметь большое значение при отборе пациентов на первичную процедуру катетерной аблации. Полученные в процессе исследования знания позволяют выбрать верную тактику ведения пациента с пароксизмальной ФП, снизив частоту прогрессирования фибрилляции предсердий и минимизировав риск тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде наблюдения.

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

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 92 пациентов с пароксизмальной формой ФП, за которыми наблюдали в течении 2-х лет, с контролем данных имплантируемых кардиомониторов. Пациенты были рандомизированы на две группы:

I. Контрольная группа (46 пациентов), которой проводилась антиаритмическая терапия согласно последним рекомендациям по лечению ФП ACC/AHA/ESC препаратами I-III классов по классификации Vaughan-Williams.

II. Тестируемая группа (46 пациентов), которой выполнялась катетерная аблация.



Объем выборки составил 92 пациентов (46 для каждой группы) с 5% потерей пациентов во время периода наблюдения при мощности 80% и альфа 0,05, вероятности рисков 0,36 и процентом отсутствия прогрессирования в группе медикаментозной терапии и катетерной аблации 45 и 75%, соответственно (log-rank test, Freedman method).

Статистическая обработка проводилась современными статистическими методами. Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные переменные сравнивались с помощью т-критерия Стьюдента.  $\chi^2$  для качественных переменных был использован для сравнения между характеристиками пациентов. Отсутствие ФП/ТП/ПТ (респондеры) так же оценивались с помощью лог-рангового теста. Анализ Kaplan Meier был использован для представления эффективности оперативного вмешательства и был оценен как процент отсутствия ФП/ТП/ПТ. Различия в прогрессировании ФП по данным ИКМ оценивались с помощью лог-рангового теста. Регрессионный анализ Кокса использовался для оценки вероятности риска прогрессирования ФП. Все представленные значения  $p$  были основаны на двустороннем тесте и значение  $p < 0.05$  считалось достоверным. Все статистические расчеты проводились с помощью программы STATA (версия 13.0, Чикаго, Иллинойс, США)

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

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

плекс CardioLab Version 6.0 Pruka Engineering, Inc. (США, No Государственной регистрации 1005). Стимулятор MicroPace (США, No Государственной регистрации 2959 и 0713). Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, No Государственной регистрации 00001469), программатор Medtronic, США.

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

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя: анализ источников литературы; отбор пациентов на катетерную аблацию; пред- и послеоперационное ведение больных; амбулаторное наблюдение с назначением и последующей при необходимости коррекцией антиаритмических, антикоагулянтных/антиагрегантных препаратов и препаратов направленных на лечение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также наблюдение за пациентами в отдаленном периоде. Автором был проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных обследования, а также данных устройств непрерывного мониторинга ЭКГ пациентов; автором был проведен статистический анализ, интерпретированы полученные данные, результаты были опубликованы в центральной печати.

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 4 работы в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России:

1. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А. // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** –2016. – Т. 20, № 3. – С. 72–81.
2. Респондеры и нереспондеры после катетерной аблации фибрилляции предсердий и антиаритмической терапии: анализ имплантируемых

кардиомониторов / Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А. // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. 2016. – Т. 20. № 3. – С. 82–89.

3. Прогрессирование пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (обзор) / А.А. Симонян, В.Н. Колесников, Л.И. Виленский, Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, М.Ю. Гатило, К.В. Модников, А.Б. Романов // **Медицинский альманах**. – 2016. – № 4 (44). – С. 48–51.
4. Корреляция между сердечным ритмом и симптомами у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерной абляции и антиаритмической терапии по данным имплантируемых кардиомониторов / А.А. Симонян, В.Н. Колесников, Л.И. Виленский, Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, М.Ю. Гатило, К.В. Модников, А.Б. Романов // **Медицинский вестник Юга России**. – 2016. – № 3. С. 78–86.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста.

Указатель литературы содержит 9 отечественных и 127 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 9 таблицами и 22 рисунками.

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

1. Катетерная абляция снижает прогрессирование ФП по сравнению с проводимой антиаритмической терапией у пациентов с пароксизмальной формой ФП
2. Катетерная абляция является более эффективной процедурой в сравнении с антиаритмической терапией в плане сохранения синусового ритма (количество респондеров) в течение 2 лет послеоперационного наблюдения

3. Катетерная абляция обладает меньшим процентом осложнений, чем побочные эффекты проводимой антиаритмической терапии
4. Независимыми предикторами прогрессирования ФП являются: процент ФП в первые два месяца послеоперационного наблюдения, старший возраст пациентов, длительный анамнез ФП, сопутствующие заболевания
5. У большинства пациентов после катетерной абляции наблюдается несоответствие симптомов и состояние ритма по данным аппаратов непрерывного мониторинга ЭКГ

### СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В период с апреля 2010 года по декабрь 2014, были обследованы 220 пациентов с различными формами ФП. У 116 пациентов была выявлена персистирующая или длительно-персистирующая ФП, либо несоответствие критериям включения/исключения. 12 пациентов отказались от участия в исследовании.

*Критерии включения:* пациенты с пароксизмальной формой ФП, которым возможно проведение катетерной абляции и антиаритмической терапии.

*Критерии исключения:* персистирующая или длительно-персистирующая ФП; фракция выброса левого желудочка < 35%; наличие тромба в полости левого предсердия; невозможность приема антикоагулянтных препаратов; неэффективность одного ААП; предполагаемая продолжительности жизни менее 3 лет.

После соответствия критериям включения/исключения 92 пациента были рандомизированы на 2 группы: 1) ААТ+ имплантация ИКМ (группа I; n=46); 2) катетерная абляция ФП + имплантация ИКМ (группа II; n=46). Всем пациентам было имплантировано устройство непрерывного мониторинга ЭКГ для оценки эффективности проведенной катетерной абляции в раннем и отдаленном периоде после оперативного вмешательства и оценки эффективности ААТ. Период наблюдения составил 24 месяца, контроль за пациен-

тами осуществлялся каждые 3,6,9,12,18,24 месяца после включения в исследование путем анализа данных ИКМ. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

### Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, открытое, параллельное

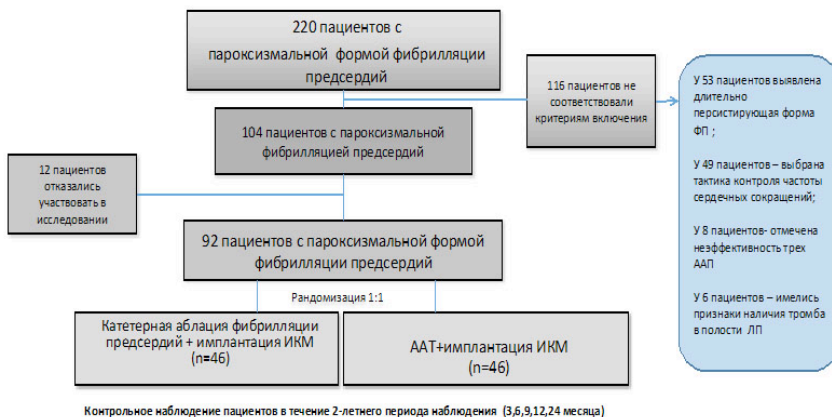


Рис. 1. Дизайн исследования.

*Первичная конечная точка:* прогрессирование ФП по данным устройства непрерывного мониторингирования ЭКГ. Критерием достижения конечной точки являлось развитие персистирующей формы ФП у пациентов в обеих группах (продолжительность ФП  $\geq 7$  суток или наличие процента ФП более 30 по данным ИКМ расценивались как прогрессирование ФП).

*Вторичные конечные точки:* оценка количества респондеров (процент ФП  $< 0,5\%$  по данным ИКМ) после катетерной абляции и ААТ, безопасность обоих методов (побочное действие ААП и осложнения связанные с катетерной абляцией), выявление предикторов прогрессирования ФП, соответствие симптомов пациентов состоянию ритма.

Характеристики пациентов обеих групп оказались в целом однородны и не различались по основным характеристикам, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

Параметры	Все пациенты (n=92)	ААТ + ИКМ (n=46)	РЧА ФП + ИКМ (n=46)	P
Возраст	59±10	59±11	58±9	0,6
Пол (М/Ж)	70/22	36/10	34/12	0,51
АГ, n (%)	40 (43)	19 (41)	21 (46)	0,44
СД 2 типа, n (%)	9 (10)	5 (11)	4 (9)	0,67
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (5)	3 (7)	2 (4)	0,3
Курильщики, n (%)	47 (51)	24(52)	23 (50)	0,71
Продолжительность ФП в годах	4,5±2,5	4,4±2,2	4,6±2,7	0,4
ФВЛЖ, %	60±5	59±6	61±5	0,62
ЛП, мм	47±6	46±5	47±7	0,71
СНА <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc, баллы	0,9±0,7	0,9±0,7	0,8±0,6	0,76
НАТСН, баллы	0,6±0,5	0,7±0,5	0,5±0,4	0,58

Примечание: ААТ- антиаритмическая терапия; ИКМ – имплантируемый кардиомонитор; РЧА – радиочастотная абляция; ФП - фибрилляция предсердий; АГ- артериальная гипертензия; СД - сахарный диабет; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие; \* p – сравнение между группами.

### Прогрессирование ФП по данным ИКМ (первичная конечная точка)

За критерий прогрессирования мы взяли процент ФП более 30%, определяемый устройством непрерывного мониторинга ЭКГ. Регистрация процента ФП 30 и более являлось достижением первичной конечной точки. Данная цифра выбрана в связи с тем, что при наличии у пациента 30% ФП за период наблюдения 3 месяцев, то это в сумме составляет около 0,5 месяца ФП, что в разы больше 7 дней.

Через 24 месяца после оперативного лечения у 27 (58,7%) пациентов в группе ААП было выявлено прогрессирование ФП по данным ИКМ по срав-

нению с 10 (21,7%) пациентами в группе катетерной абляции ФП ( $p=0.0003$ ; лог-ранговый тест; отношение рисков 0,37, 95% ДИ [0,17–0,76],  $p=0,007$ , регрессионный анализ Кокса; рис. 2).

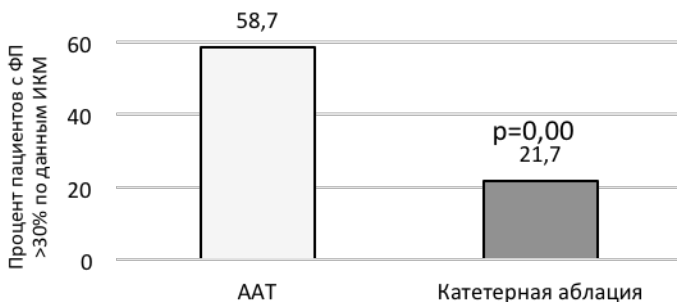


Рис. 2. Прогрессирование ФП по данным ИКМ в течение периода наблюдения.

Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия; ИКМ – имплантируемый кардиомонитор; ФП – фибрилляция предсердий;  $p$  – сравнение между группами.

В группе ААТ средний процент ФП по данным ИКМ составил  $22,7 \pm 17,4\%$  по сравнению с  $5,9 \pm 5,2\%$  в группе катетерной абляции ( $p=0,001$ ; рис. 3).

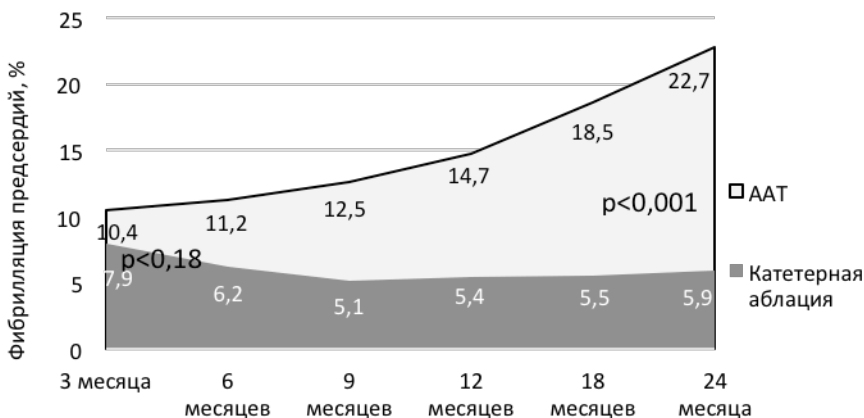


Рис. 3. Процент ФП (AF burden) по данным ИКМ у пациентов двух групп в течение периода наблюдения. В первые 3 месяца после рандомизации («слепой» период) данные с ИКМ не учитывались.

У 13 (28,3%) пациентов в группе ААП развилась персистирующая форма ФП по сравнению с 2 (4,3%) пациентами в группе катетерной аблации ( $p=0,002$ ).

По результатам проведенного исследования установлено, что катетерная аблация, в отличие от ААТ, значительно снижает прогрессирование ФП, что достигается у 78% и 41%, соответственно.

Катетерная аблация снижает вероятность риска прогрессирования ФП на 63% по сравнению с ААТ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

**Эффективность оперативного вмешательства и антиаритмической терапии (оценка количества респондеров и нереспондеров), анализ количества пациентов, перешедших из одной группы в другую (вторичная конечная точка)**

Пациенты с процентом ФП  $<0,5\%$  считались ответившими на терапию, т.е. имело место отсутствие ФП/ТП (респондеры). Данный процент ФП ( $<0,5\%$ ) соответствует максимальному времени ФП в течение 3,6 часов за 1 месяц наблюдения или 99,5% времени нахождения пациента с синусовым ритмом. Пациентов с процентом ФП  $>0,5\%$  считали не ответившими на терапию (нереспондеры).

К концу периода наблюдения у 13 (28,3%) пациентов из группы ААТ и у 29 (63%) пациентов из группы катетерной аблации отсутствовали пароксизмы ФП/ТП/ПТ (респондеры; лог-ранк тест,  $p=0,0009$ ; ОР 2,6, 95% ДИ [1,44-4,69],  $p=0,001$ , регрессионный анализ Кокса; рис. 4).



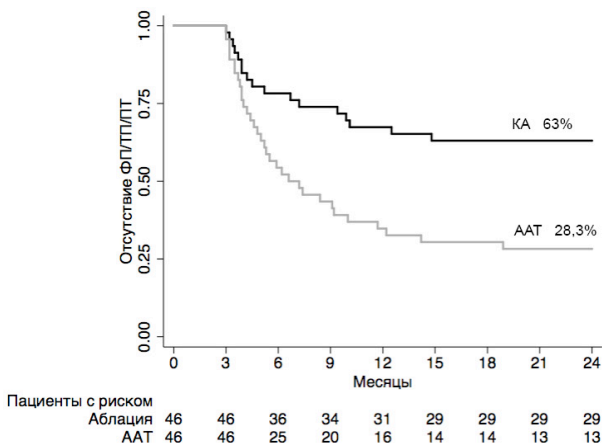


Рис. 4. Отдаленные результаты эффективности лечения (респондеры).

Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия; КА – катетерная аблация; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий; ПТ – предсердная тахикардия.

Таким образом, общее количество пациентов, перешедших из одной группы лечения в другую (cross-over) составило 22 из группы ААТ и 14 из группы катетерной аблации ( $p=0,067$ ). При анализе респондеров в двух группах после cross-over, т.е. фактического получения того или иного метода лечения (on treatment analysis), у 17 (28,3%) из 60 пациентов в группе ААТ и 42 (61,8%) из 68 пациентов в группе катетерной аблации отсутствовали пароксизмы ФП/ПТ/ТП ( $p=0,0001$ ; лог-ранк тест; ОР 2,5, 95% ДИ [1,5-4,1],  $p<0,0001$ , регрессионный анализ Кокса; рис. 5).

Результаты данного исследования продемонстрировали, что в отдаленном периоде наблюдения процент сохранения синусового ритма достоверно выше у пациентов после катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией и составляет 63% и 28,3%, соответственно.

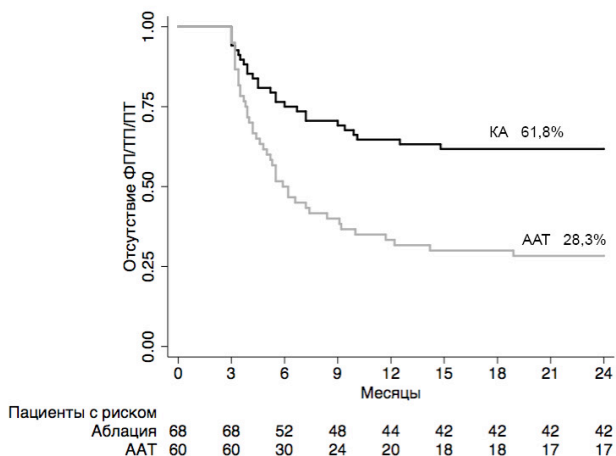


Рис. 5. Отдаленные результаты эффективности лечения в двух группах согласно фактически полученному лечению.

Примечание: ААТ — антиаритмическая терапия; КА – катетерная абляция; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ПТ — предсердная тахикардия

### **Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий (вторичная конечная точка)**

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса предиктором рецидива ФП/ТП/ПТ явилось наличие артериальной гипертензии. В табл. 2 представлены данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Прогрессирование ФП по данным ИКМ было выявлено у 27 (58,7%) пациентов в группе ААП по сравнению с 10 (21,7%) пациентами в группе катетерной абляции ФП ( $p=0.0003$ ; лог-ранк тест; ОР 0,37, 95% ДИ [0,17-0,76],  $p=0,007$ , регрессионный анализ Кокса;). Предикторами прогрессирования ФП по данным многофакторной логистической регрессии явились процент ФП > 4,5 по данным ИКМ в течение первых двух месяцев после лечения, наличие артериальной гипертензии, а так же анамнез ФП > 5 лет.

Таблица 2

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на отсутствие ФП/ТП/ПТ после двух методов лечения (респондеров)

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
Процент ФП>4,5	0,78 (0,43-1,4)	0,41	1,34 (0,68-2,62)	<b>0,39</b>
Сахарный диабет	0,28 (0,01-2,2)	0,62	-	-
Артериальная гипертензия	0,21 (0,1-0,44)	<b>&lt;0,001</b>	0,29 (0,14-0,62)	<b>0,001</b>
Возраст старше 65 лет	0,91 (0,51-1,64)	0,77	1,26(0,68-2,32)	0,45
ОНМК в анамнезе	0,25 (0,03-1,87)	0,18	1,1 (0,12-8,54)	0,96
ЛП> 50 мм	0,84 (0,46-1,52)	0,56	0,99 (0,5-1,96)	0,99
Женский пол	0,35 (0,15-0,84)	<b>0,019</b>	0,47 (0,19-1,15)	0,1
Курильщики	1,32 (0,76-2,32)	0,32	0,94 (0,52-1,68)	0,83
Анамнез ФП>5 лет	0,77 (0,42-1,41)	0,41	1,24 (0,64-2,39)	<b>0,52</b>

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал. В многофакторный анализ включены потенциально значимые клинические факторы (даже не имеющие статистической значимости) для оценки «смешения» эффектов при многофакторной модели.

Данные однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа предикторов ФП представлены в табл. 3.

Таким образом, при отборе пациентов на первичную процедуру катетерной аблации по поводу фибрилляции предсердий предпочтительнее наличие анамнеза аритмии менее 5 лет, отсутствие артериальной гипертензии. Кроме того, процент фибрилляции предсердий по данным ИКМ более 4,5 в первые два месяца после начала лечения свидетельствует о высоком риске прогрессирования фибрилляции предсердий.

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов  
прогрессирования ФП

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Процент ФП>4.5	64 (17,2-238)	<b>&lt;0,001</b>	38,9 (6,2-245)	<b>&lt;0,001</b>
Сахарный диабет	7,4 (0,9-58,4)	0,2	-	-
Артериальная гипертензия	5,5 (2,2-13,8)	<b>&lt;0,001</b>	6,8 (1,1-43,04)	<b>0,041</b>
Возраст старше 65 лет	2,52 (1,05-6,06)	<b>0,038</b>	0,69 (0,08-5,84)	0,74
ОНМК в анамнезе	6,5 (0,7-61,1)	0,1	-	-
ЛП> 50 мм	4,24 (1,72-10,42)	<b>0,002</b>	3,68 (0,67-20,2)	0,13
Женский пол	2,16 (0,81-5,7)	0,12	4,98 (0,39-62,8)	0,21
Курильщики	0,32 (0,14-0,79)	<b>0,013</b>	0,17 (0,02-1,09)	0,063
Анамнез ФП>5 лет	5,86 (2,31-14,9)	<b>&lt;0,001</b>	8,5 (1,04-69,6)	<b>0,044</b>

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;

**Сравнительная характеристика соответствия симптомов пациентов состоянию ритма при анализе ИКМ (вторичная конечная точка)**

Пациенты, используя специальные активаторы, сохраняли ЭКГ при возникновении симптомов, после чего при контрольном осмотре и анализе данных ИКМ двумя специалистами проводили анализ данных имплантируемых кардиомониторов и устанавливали соответствие между симптомами и истинными рецидивами ФП, записанными на ЭКГ. Пациенты в группе РЧА + ИКМ сделали записи 2200 эпизодов во время всего периода исследования: 1540 (70 %) эпизодов не были подтверждены как эпизоды ФП при визуальном (врачебном) анализе соответствующей ЭКГ. ФП была подтверждена только в 30% симптоматических эпизодов (рис. 6). Это означает, что ориентация на

симптомы пациента является ненадежным подходом в оценке эффекта операции.

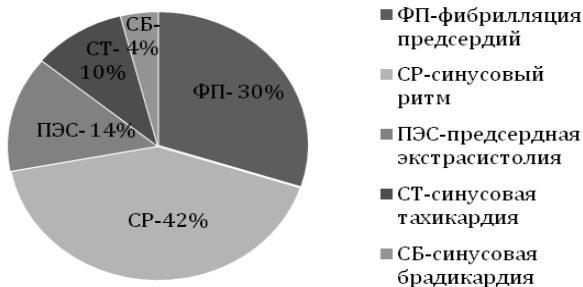


Рис. 6. Структура сердечного ритма во время симптомной активации у пациентов после РЧА ФП+ИКМ.

При анализе записей эпизодов, сделанных пациентами в группе ААТ + ИКМ, из 2520 эпизодов во время всего периода исследования 554 (22%) эпизодов не были подтверждены как эпизоды ФП при визуальном (врачебном) анализе соответствующей ЭКГ. ФП была подтверждена только в 78% симптоматических эпизодов (рис. 7). Кроме того, наши данные показывают, что 8 (27%) из 29 пациентов без рецидивов ФП после РЧА и 2 (15%) пациента из 13 пациентов без рецидивов ФП, получающих ААТ, продолжали испытывать симптомы без рецидивов ФП.

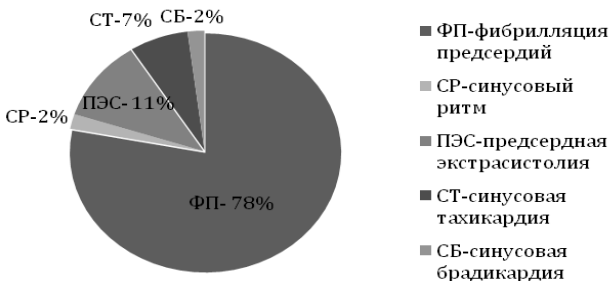


Рис. 7. Структура сердечного ритма во время симптомной активации у пациентов после ААТ + ИКМ.

В течение периода наблюдения, составившего 24 месяца, у 33 (71,8%) пациентов из группы ААТ и у 17 (40%) пациентов из группы катетерной аблации отмечались рецидивы ФП (нереспондеры), из которых у 1 (3%) пациента из группы ААТ и у 4 (23,5%) пациентов из группы катетерной аблации пароксизмы носили бессимптомный характер.

Можно сделать вывод, что состояние ритма не соответствует симптомам пациента в отношении фибрилляции предсердий, что проявляется у 70% пациентов после катетерной аблации и 22% после ААТ. Бессимптомная ФП чаще встречается у пациентов в группе катетерной аблации (23,5%) по сравнению с группой пациентов, получающих ААТ (3%)

#### **Оценка количества осложнений после катетерной аблации и антиаритмической терапии (вторичная конечная точка)**

В конце периода наблюдения в обеих группах серьезных осложнений, которые могли бы привести к гибели пациента или его инвалидизации, зарегистрировано не было. В группе ААТ терапии осложнения были связаны с побочным действием антиаритмических препаратов.

Так, у 4 (8,7%) пациентов пришлось прекратить прием кордарона в связи с развитием кордарониндуцированного гипотиреоза, в 2 (4,3%) случаях прием кордарона был остановлен в связи с развитием тиреотоксикоза и у 2 (4,3%) пациентов развилась выраженная брадикардия. У 3 (6,5%) соталол был отменен вследствие выраженной брадикардии.

При повторных вмешательствах у 2 (4,3%) пациентов из группы катетерной аблации отмечались гематомы в местах пункции, которые были успешно разрешены. У одного (2,2%) пациента в конце процедуры аблации был выявлен гемоперикард, который успешно разрешился с помощью пункции перикарда по Марфану.

Таким образом, общее количество осложнений в течение всего периода наблюдения составило 24% (11 пациентов) в группе ААТ и 6,5 % (3 пациента) в группе катетерной абляции, что было достоверно меньше ( $p=0,02$ )

### **Выводы**

1. Катетерная абляция снижает вероятность риска прогрессирования фибрилляции предсердий на 63% по сравнению с антиаритмической терапией у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.
2. Процент прогрессирования пароксизмальной до персистирующей формы фибрилляции предсердий достоверно ниже после выполнения катетерной абляции по сравнению с антиаритмической терапией и составляет 4,3 и 28,3%, соответственно.
3. В отдаленном периоде наблюдения процент сохранения синусового ритма значимо выше у пациентов после катетерной абляции по сравнению с антиаритмической терапией и составляет 63 и 28,3%, соответственно.
4. Общий процент осложнений после выполнения радиочастотной изоляции легочных вен был достоверно ниже по сравнению с процентом побочных эффектов антиаритмических препаратов, что составило 6,5 и 24%, соответственно.
5. Независимыми предикторами прогрессирования ФП являются: анамнез ФП более 5 лет, процент ФП более 4,5 в течение первых двух месяцев после начала лечения, наличие артериальной гипертензии
6. Состояние ритма не соответствует симптомам пациента в отношении фибрилляции предсердий, что проявляется у 70% пациентов после катетерной абляции и 22% после антиаритмической терапии.

### **Практические рекомендации**

1. Пациентам с пароксизмальной фибрилляцией предсердий целесообразно выполнение радиочастотной изоляции легочных вен для снижения прогрессирования ФП.
2. Для объективной и точной оценки прогрессирования ФП, а также данных об эффективности проведения процедуры катетерной аблации или антиаритмической терапии, целесообразно использование имплантируемых аппаратов для непрерывного мониторинга ритма сердца.
3. Прогрессирование фибрилляции предсердий от пароксизмальной до персистирующей формы следует рассматривать при наличии процента фибрилляции предсердий более 30 по данным имплантируемых кардиомониторов.
4. Субъективная оценка симптомов пациентами в отношении аритмии не соответствует истинному состоянию ритма сердца и не может быть использована для оценки эффективности лечения.
5. При отборе пациентов на первичную процедуру катетерной аблации по поводу фибрилляции предсердий предпочтительнее наличие анамнеза аритмии менее 5 лет, отсутствие артериальной гипертензии.
6. Процент фибрилляции предсердий по данным ИКМ более 4,5 в первые два месяца после начала лечения свидетельствует о высоком риске прогрессирования фибрилляции предсердий.

### **РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

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

1. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии у пациентов с пароксиз-



мальной формой фибрилляции предсердий / Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А. // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** –2016. – Т. 20, № 3. – С. 72–81.

2. Респондеры и нереспондеры после катетерной аблации фибрилляции предсердий и антиаритмической терапии: анализ имплантируемых кардиомониторов / Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Мызникова Т.А., Мисходжева З.А. // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** 2016. – Т. 20. № 3. – С. 82–89.
3. Прогрессирование пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (обзор) / А.А. Симонян, В.Н. Колесников, Л.И. Виленский, Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, М.Ю. Гатило, К.В. Модников, А.Б. Романов // **Медицинский альманах.** – 2016. – № 4 (44). – С. 48–51.
4. Корреляция между сердечным ритмом и симптомами у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии по данным имплантируемых кардиомониторов / А.А. Симонян, В.Н. Колесников, Л.И. Виленский, Ю.С. Кривошеев, Д.И. Башта, М.Ю. Гатило, К.В. Модников, А.Б. Романов // **Медицинский вестник Юга России.** – 2016. – № 3. С. 78–86.