

**федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский
федеральный биомедицинский исследовательский центр имени
академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Романов А.Б.

Новосибирск – 2016

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Современные методы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (обзор литературы).....	13
1.1. Распространенность, осложнения и смертность пациентов с фибрилляцией предсердий.....	13
1.2. Методики лечения фибрилляции предсердий.....	17
1.2.1. Медикаментозное лечение фибрилляции предсердий.....	17
1.2.2. Интервенционное лечение фибрилляции предсердий.....	24
1.3. Прогрессирование фибрилляции предсердий.....	32
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Общая характеристика пациентов.....	45
2.3. Интервенционные и медикаментозные методы лечения.....	47
2.4. Имплантация аппарата непрерывного мониторирования ЭКГ (Reveal XT): методика имплантации, программирования и интерпретации данных.....	52
2.5. Первичные осмотры и наблюдение пациентов.....	57
2.6. Методики статистического анализа.....	58
Глава 3. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии (первичная конечная точка).....	60
Глава 4. Сравнительная характеристика вторичных точек.....	71
4.1. Эффективность оперативного вмешательства и антиаритмической терапии (оценка количества респондеров и нереспондеров), анализ количества пациентов, перешедших из одной группы в другую (cross-over).....	71
4.2. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий.....	74

4.3. Сравнительная характеристика соответствия симптомов пациентов состоянию ритма при анализе ИКМ.....	77
4.4. Оценка количества осложнений после катетерной аблации и ААТ...	82
Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....	84
Ограничения исследования.....	97
Выводы.....	98
Практические рекомендации.....	99
Список сокращений и условных обозначений.....	101
Список литературы.....	103

Введение

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП), впервые описанная в 1909 г., приобрела характер эпидемии в XXI веке, считается в настоящее время одной из самых распространенных аритмий в мире и составляет до 34% всех нарушений ритма сердца [30].

По результатам Фрамингемского исследования, 0,8–2% населения планеты старше 20 лет страдает фибрилляцией предсердий, а после 55 лет частота встречаемости удваивается с каждым десятилетием [135]. Если обобщить мировую статистику и транспонировать эти данные на нашу страну, то в России ежегодно имеется не менее 800 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, которая выявляется в 0,4–1% популяции, увеличиваясь с возрастом [4]. Многие эпизоды фибрилляции предсердий не распознаны из-за слабой выраженности симптомов. Хорошо известно, что у трети пациентов эпизоды ФП и вовсе протекают бессимптомно, в связи с чем истинная распространенность фибрилляции предсердий остается недооцененной [6; 25; 41].

Наибольшее число случаев госпитализаций больных с аритмиями приходится именно на фибрилляцию предсердий [117; 119]. Среди основных причин развития фибрилляции предсердий выделяют как кардиальные (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, митральные пороки сердца), так и внесердечные причины (тиреотоксикоз, легочное сердце, феохромоцитомы). Однако у 30% пациентов с фибрилляцией предсердий сердечно-сосудистая, легочная патология, либо системные ассоциированные заболевания отсутствуют. Именно к этой категории пациентов, как правило, относятся лица более молодого и трудоспособного возраста [27].

На сегодняшний день фибрилляция предсердий является нарушением ритма, сопровождающимся наибольшим количеством осложнений, среди которых первое место занимают тромбоэмболии и аритмогенная дилатация полостей сердца [27; 43; 48]. У 43% больных с инсультом

тромбоэмболического генеза встречается фибрилляция предсердий, которая носит бессимптомный характер [111].

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 [11; 18; 37; 68; 109; 110]. Актуальным остается вопрос выбора тактики лечения, способного приостановить прогрессирование фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

На сегодняшний день существует проблема ранней диагностики ФП, что в большей степени связано с большим количеством бессимптомных форм аритмии. Примерно третья часть пациентов с этой аритмией не ощущают так называемую «бессимптомную фибрилляцию предсердий». Гораздо более раннее выявление этой формы аритмии, а также предикторов прогрессирования фибрилляции предсердий может позволить своевременно выбрать тактику ведения пациента, чтобы защитить его не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП.

Ранний выбор стратегии контроля ритма позволяет задержать прогрессирование ФП, так как при естественном течении рано или поздно пароксизмальная ФП прогрессирует в персистирующую. В настоящий момент существуют две стратегии контроля синусового ритма: прием антиаритмических препаратов (ААП) и катетерная абляция [132].

Эффективность медикаментозной консервативной терапии составляет не более 30–60% в течение первого года заболевания [24]. Более того, при длительных пароксизмах, персистирующей форме фибрилляции предсердий многие антиаритмические препараты малоэффективны [67].

Современная хирургия до настоящего времени не располагает эффективными методиками, приводящими к полному излечению пациента от аритмии [28]. Катетерная абляция в лечении пациентов с пароксизмальной ФП продемонстрировала достаточно высокую эффективность [17; 23; 69; 94;

127]. Средняя эффективность операции, по данным ряда авторов, составляет от 45 до 75% [23; 24; 94; 131]. По данным проведенных исследований, результативность однократной процедуры катетерной аблации всех типов ФП составляет от 50 до 72%. Процент вероятности успеха радиочастотной катетерной аблации увеличивается до 80% после повторных процедур [23]. Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной аблации у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода, катетерная аблация на сегодняшний день рассматривается как метод первой линии, без первичного назначения ААП [73].

Результативность оперативного и медикаментозного лечения фибрилляции предсердий на сегодняшний день традиционно оценивается по жалобам пациента или с применением методов «прерывистого мониторинга». Обычно фибрилляция предсердий ассоциируется с рядом таких симптомов, как приступы учащенного аритмичного сердцебиения, «перебои» в работе сердца, одышка, боли в области сердца, пресинкопальные и синкопальные состояния. Однако, по данным различных авторов, почти у трети пациентов отмечается бессимптомное течение фибрилляции предсердий, что в свою очередь может быть связано как с постоянным приемом антиаритмических препаратов, так и последствием проведенного оперативного лечения, которое стирает симптоматику и приводит к трансформации симптомной фибрилляции предсердий в бессимптомную [52; 102; 104; 107; 126]. Пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий представляют собой хронические расстройства, при которых вероятность рецидива остается очень высокой [67]. Callans в своей аналитической статье отметил, что более интенсивный мониторинг почти наверняка продемонстрировал бы более высокую частоту рецидивов ФП в особенности у пациентов с бессимптомной ФП [25].

Внедрение в клиническую практику имплантируемых устройств для непрерывного мониторинга сердечного ритма (ИКМ) позволяет

объективно оценить процент возникновения ФП за длительный период наблюдения, в особенности у пациентов с бессимптомной ФП. Имплантируемые кардиомониторы дают возможность оценить результативность антиаритмической терапии и эффективность проведенного оперативного лечения, а также оценить прогрессирование фибрилляции предсердий, что, в свою очередь определяет выбор верной тактики ведения пациента: проведение первичной\повторной катетерной аблации, подбор эффективной антиаритмической терапии, продолжительность приема антикоагулянтной терапии [57; 104].

Во многих исследованиях анализировались данные относительно эффективности ААТ и процедуры аблации, однако оценка прогрессирования пароксизмальной ФП после первичной катетерной аблации или ААТ не оценивалась.

На сегодняшний день остается открытым вопрос о том, что считать критерием успеха лечения пациента с ФП. Если после процедуры катетерной аблации мы встречаемся с рецидивами ФП, то все же какой из методов лечения – медикаментозный или интервенционный (РЧА ФП) – 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 интервенционного лечения (катетерной аблации фибрилляции предсердий) и у пациентов, 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:

➤ *Первичная точка:*

1. Оценить прогрессирование фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии в течение 24 месяцев по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ.

➤ *Вторичные точки:*

2. Провести сравнительную оценку эффективности катетерной аблации и антиаритмической терапии.

3. Провести анализ количества осложнений у пациентов после катетерной аблации.

4. Выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий после двух видов лечения.

5. Дать сравнительную характеристику симптомам пациентов и состоянию ритма в исследуемых группах по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ.

Научная новизна

В ходе исследования впервые:

- проведена сравнительная оценка катетерной аблации и антиаритмической терапии в предотвращении прогрессирования ФП;
- произведена оценка эффективности катетерной аблации и антиаритмической терапии в плане сохранении синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения;
- проанализировано количество осложнений и побочных явлений после катетерной аблации и антиаритмической терапии;
- выявлены предикторы прогрессирования ФП на основе полученных данных в ходе анализа кардиомониторов длительного мониторирования ЭКГ;

- установлена корреляция между симптомами и сердечным ритмом у пациентов с пароксизмальной формой ФП после катетерной аблации ФП и антиаритмической терапии (ААТ) по данным анализа имплантируемых кардиомониторов (ИКМ).

Научно-практическая значимость

Данное исследование является первым в своем роде для оценки антиаритмической медикаментозной терапии и катетерной аблации в плане снижения прогрессирования ФП. В результате проведенного исследования впервые при помощи устройства ИКМ выявлены предикторы прогрессирования ФП, обосновано преимущество катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией в снижении прогрессирования ФП. Впервые показано несоответствие симптомов состоянию ритма по данным длительного мониторирования ЭКГ, что в большей степени наблюдается у пациентов после катетерной аблации и может привести к заметной недооценке бремени ФП, и не является надежным средством для определения стратегии пероральной антикоагулянтной и антиаритмической терапии и выбора верной тактики ведения пациента. Полученные в процессе исследования факты расширили знания о сроках первичного возникновения, частоте и предикторах прогрессирования ФП у пациентов после интервенционного лечения (катетерной аблации) и у пациентов, получающих профилактическую антиаритмическую терапию, что в свою очередь позволяет определить верную тактику ведения пациентов с пароксизмальной ФП и оптимизировать лечение данной категории больных, уменьшив риск тромбоэмболических осложнений, прогрессирования сердечной недостаточности и улучшив прогноз жизни.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Катетерная аблация снижает прогрессирование ФП по сравнению с проводимой антиаритмической терапией у пациентов с пароксизмальной формой ФП.
- 2) Катетерная аблация 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, длительный анамнез ФП, сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия)

5) У большинства пациентов после катетерной абляции наблюдается несоответствие симптомов состоянию ритма по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику врачей-кардиологов, аритмологов поликлинического отделения, отделения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ СК «КККД» г. Ставрополя, а также отделения кардиохирургии нарушений ритма сердца ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Результаты работы используются в лекционном материале и на семинарских занятиях со студентами на кафедре поликлинической терапии и кардиологии Ставропольского государственного медицинского университета, на кафедре сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии по теме «Сердечно-сосудистая система» и на курсе кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет».

Личный вклад

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы и включало в себя анализ источников литературы, отбор пациентов на катетерную абляцию, 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; 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 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 9 отечественных и 127 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 22 рисунками.

Глава 1. Современные методы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (обзор литературы)

1.1. Распространенность, осложнения и смертность пациентов с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой существующих аритмий, которая наблюдается у 1–2% от общей численности населения, и эта цифра по данным исследований, скорее всего, увеличится в ближайшие 50 лет [48; 118]. Многие исследования показывают, что распространённость ФП со временем неуклонно возрастает и увеличивается с возрастом от 0,5% в 50–59 лет до 5–10% в 80 лет [86; 88; 135] (см. Рисунок 1.1).

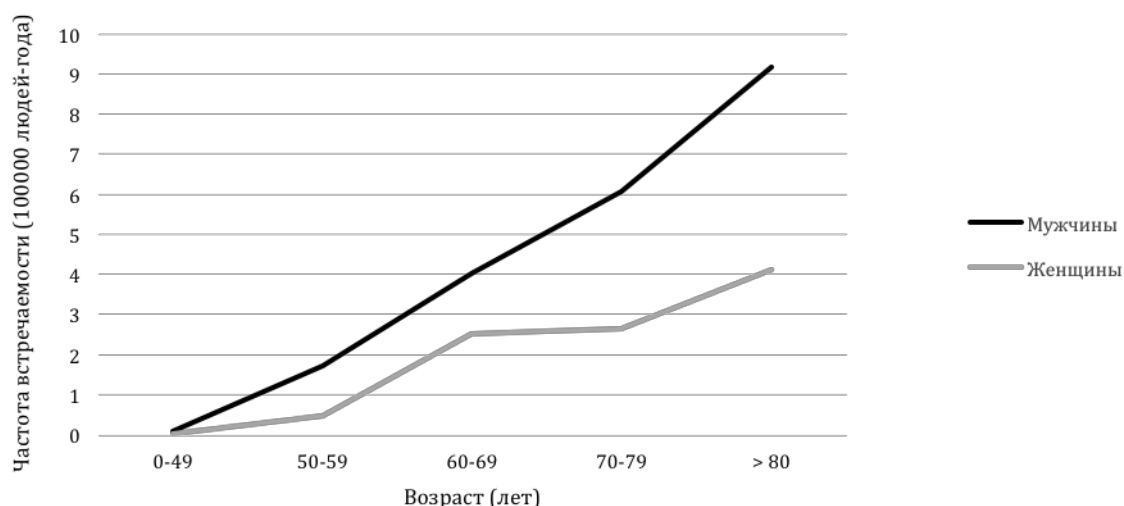


Рисунок 1.1. Рост распространенности ФП по мере увеличения возраста популяции.

Риск развития ФП возможен у 25% тех, кто достиг 40-летнего возраста и составляет основную массу трудоспособного населения. Общая заболеваемость фибрилляцией предсердий за последние два десятилетия увеличилась на 13% [85].

По данным Роттердамского исследования, в 2010 году в Европейском союзе было около 8,8 млн. взрослых с ФП (Рисунок 1.2). Если динамика

распространённости останется устойчивой, то это число возрастет более чем в два раза и может достичь 17,9 млн. к 2060 году, причем часть прогнозируемого увеличения произойдет в ближайшие несколько десятилетий. В 2010 году число взрослых в возрасте 55 лет и старше с ФП составляло 1,8% от общей численности населения и может возрасти до 3,5% к 2060 году [54; 79].

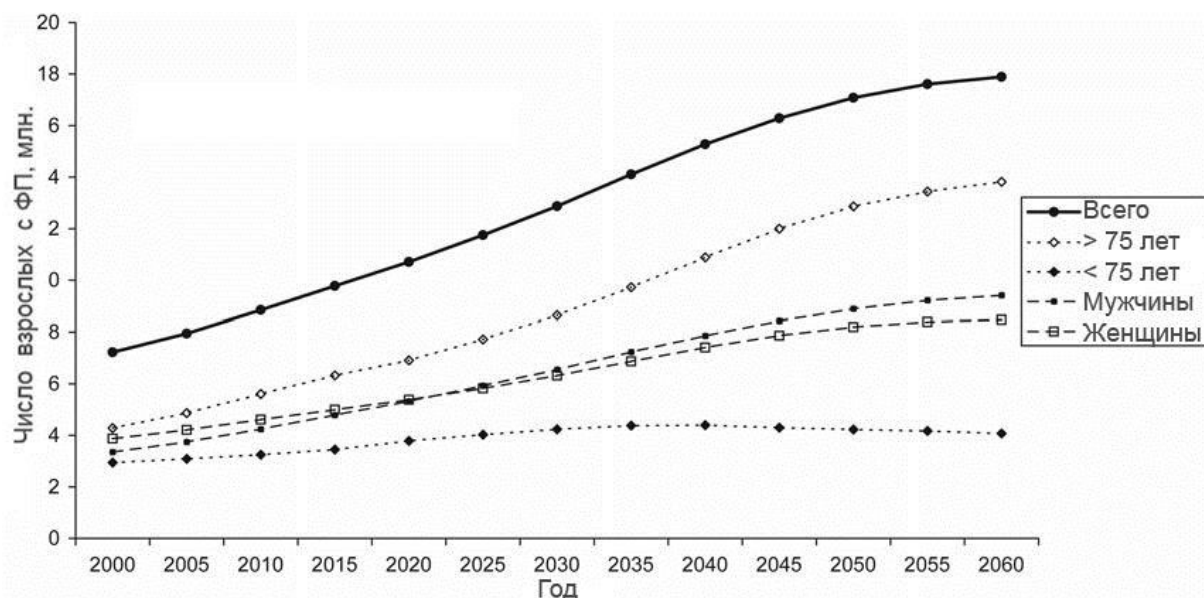


Рисунок 1.2. Прогнозируемое число взрослых с фибрилляцией предсердий в Европейском Союзе с 2000 по 2060 г.

Обобщая мировую статистику, отмечается, что в России ежегодно имеется не менее 800 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, которая выявляется в 0,4–1% популяции, также увеличиваясь с возрастом. В настоящее время фибрилляция предсердий регистрируется у 1 из 25 человек в возрасте 60 лет и старше и у одного из 10 – старше 80 лет [4].

Проблема ранней диагностики ФП значительно усугубляется зачастую асимптомным характером нарушения ритма. Примерно третья часть пациентов с этой аритмией не ощущают так называемую «бессимптомную фибрилляцию предсердий». Следовательно, истинная распространенность ФП в общей популяции, вероятно, ближе к 2% и зачастую остается недооцененной [71].

ФП ассоциирована с увеличением показателей смертности, инсультов и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и частоты госпитализации, ухудшением качества жизни, снижением физической работоспособности и дисфункцией ЛЖ [27; 43; 48].

Фибрилляция предсердий является ведущей причиной ишемического инсульта в целом и ишемического инсульта со смертельным исходом в частности. Считается, что ФП является причиной инсульта в 15% случаев [63; 134]. Кроме того, у пациентов, у которых не выявляется непосредственная причина инсульта, зачастую впоследствии – в ходе расширенного мониторинга – обнаруживается и документально подтверждается ФП. Примерно каждый пятый инсульт происходит из-за ФП кроме того, бессимптомная форма фибрилляции предсердий является вероятной причиной некоторых «криптогенных» инсультов. Небольшие наблюдательные исследования показали, что бессимптомные эмболические осложнения могут способствовать когнитивной дисфункции у пациентов с фибрилляцией предсердий при отсутствии явного инсульта [77].

При ФП смертность увеличивается в два раза, независимо от наличия других известных прогностических факторов смертности [117]. Пароксизмальная форма ФП характеризуется столь же высоким риском развития инсульта, как перманентная или персистирующая формы ФП [43]. Для стратификации риска тромбоэмболических осложнений были разработаны шкалы (CHADS₂ \ CHA₂DS₂VASc,) которые позволяют выявлять пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений и проводить своевременную антикоагулянтную терапию [100].

Однако при назначении антикоагулянтной терапии целесообразно соизмерять пользу и риск, рассчитывая риск кровотечений, в связи с чем была предложена шкала HAS-BLED. Данная шкала HAS-BLED позволяет врачам рассчитать обоснованную оценку риска кровотечения и, самое главное, заставляет их думать о корректируемых факторах риска кровотечения перед назначением антикоагулянтной терапии [84].

Мета-анализ проведенных исследований показал, что снижение риска инсульта с помощью приема антагонистов витамина К (варфарин) было весьма значительным и составило 64%, что соответствует абсолютному ежегодному снижению риска всех инсультов на 2,7% [27; 53]. Следует отметить, что значительная доля инсультов у пациентов, получавших антагонисты витамина К, произошла в тот момент, когда пациенты временно не принимали препараты либо получали антикоагулянтную терапию в субтерапевтических дозах. Смертность от всех причин значительно снизилась (26%) при приеме антагонистов витамина К в корректируемых дозах, по сравнению с контролем, а риск внутримозгового кровоизлияния был низким [27; 60].

Новые пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта при ФП представлены двумя классами: это пероральные прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и т.д.). Другой пероральный ингибитор фактора Ха, который в настоящее время испытывают в крупном исследовании фазы III – это эдоксабан. В отличие от антагонистов витамина К (варфарин), который блокирует образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), эти препараты блокируют лишь один этап процесса коагуляции. Проведенные к настоящему времени клинические испытания новых антикоагулянтных препаратов показали их не меньшую эффективность по сравнению с антагонистами витамина К и при этом более высокую безопасность и способность последовательно снижать вероятность внутримозгового кровоизлияния. С учетом вышеперечисленного, новые пероральные антикоагулянты считаются более предпочтительными для большинства пациентов с неклапанной ФП. Режим применения назначают в соответствии со схемами, опробованными в ходе проведенных на настоящий момент клинических испытаний. Новые пероральные антикоагулянты характеризуются более высокой эффективностью, безопасностью и удобством применения, в связи с чем их

следует рассматривать в качестве более предпочтительного, вместо подбора доз антагонистов витамина К (МНО 2,0–3,0), для большинства пациентов с ФП [27].

На сегодняшний день госпитализация в связи с ФП составляет одну треть от всех случаев госпитализации по причине сердечной аритмии. Основными причинами являются тромбоэмболические осложнения, острый коронарный синдром (ОКС), обострение сердечной недостаточности и терапия острой аритмии.

Пациенты с фибрилляцией предсердий имеют сниженное качество жизни и меньшую способность переносить физические нагрузки по сравнению со здоровой группой пациентов, находящихся в синусовом ритме [122].

У пациентов с ФП часто нарушается функция ЛЖ в силу нерегулярных, учащенных сокращений желудочков, отмечается потеря сократительной функции предсердий и повышенное конечное диастолическое давления в ЛЖ, что ведет к нарастанию сердечной недостаточности, в связи с чем поддержание синусового ритма улучшает функциональные способности сердца, ведет к уменьшению тромбоэмболических осложнений и улучшает качество жизни пациентов. [27; 122].

Одной из проблем стоящие на сегодняшний день связано с прогрессированием заболеваний, лежащих в основе аритмии. Гораздо более раннее выявление этой формы аритмии может позволить своевременно внедрить методы лечения, чтобы защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП от легкого для лечения состояния до наступления полной рефрактерности к терапии.

1.2. Методики лечения фибрилляции предсердий

1.2.1. Медикаментозное лечение фибрилляции предсердий

По данным различных авторов, эффективность медикаментозной

консервативной терапии составляет не более 30–50% в течение первого года заболевания [24]. Более того, при длительных пароксизмах, персистирующей форме фибрилляции предсердий многие антиаритмические препараты малоэффективны [68].

В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF («Фармакологическое вмешательство при фибрилляции предсердий») и STAF («Стратегии лечения фибрилляции предсердий») не было обнаружено никаких отличий в качестве жизни пациентов, у которых проводился контроль ритма, по сравнению с теми, которым проводился контроль ЧСС. Тем не менее, ретроспективные исследования показывают, что поддержание синусового ритма улучшает качество жизни и ведет к повышению показателей выживаемости [41; 50; 125].

Пероральные антиаритмические препараты могут рассматриваться в качестве средств для лечения рецидивирующей (пароксизмальной и персистирующей) ФП и вероятность удержания синусового ритма улучшается в 2 раза при приеме ААП по сравнению с плацебо. Несколько мета-анализов и систематических обзоров подтвердили их антиаритмическую эффективность, хотя и усилили обеспокоенность, связанную с неблагоприятными эффектами и смертностью [27; 42; 80]. В связи с этим важно подчеркнуть, что антиаритмическая лекарственная терапия может быть предложена только с целью контроля устойчивых (резистентных) симптомов, связанных с рецидивирующей ФП, и в качестве основополагающего должен действовать принцип «безопасность прежде всего».

Целью антиаритмической лекарственной терапии является избавление от симптомов ФП [14; 80]. Следовательно, при принятии решения о начале долгосрочной антиаритмической лекарственной терапии необходимо соблюсти баланс между бременем симптомов, возможными побочными реакциями на препараты и предпочтениями пациента. Принципы антиаритмической лекарственной терапии, описанные в Руководстве по

лечению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов (2010 ESC AF Guidelines), по-прежнему актуальны и должны соблюдаться [27; 44]:

(1) лечение направлено на уменьшение выраженности ФП-ассоциированных симптомов;

(2) эффективность антиаритмических препаратов в плане поддержания синусового ритма является весьма умеренной;

(3) клинически успешная антиаритмическая лекарственная терапия способна скорее снизить вероятность, чем полностью предотвратить рецидив ФП;

(4) если один антиаритмический препарат оказывается неэффективным, клинически приемлемый результат может быть достигнут посредством применения другого препарата;

(5) лекарственно-индуцированная про-аритмия либо экстракардиальные побочные эффекты возникают весьма часто;

(6) выбор антиаритмического препарата должен в первую очередь вестись в соответствии с принципом «безопасность превыше эффективности».

В дополнение к антиаритмической лекарственной терапии бремя симптомов ФП может быть снижено благодаря другим методам лечения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; оно же может облегчить поддержание синусового ритма [98]. Эти методы включают в себя снижение веса, контроль артериального давления, лечение сердечной недостаточности, повышение кардио-респираторной выносливости, а также другие меры.

Следующие основные антиаритмические препараты доступны для назначения с целью предотвращения ФП:

Флекаинид и пропафенон эффективно предотвращают рецидивы ФП. [13; 70]. Их следует использовать только у больных без выраженных проявлений ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности, чтобы избежать риска угрожающих жизни желудочковых аритмий. Высокая

частота сокращений желудочков, возникающая как результат конверсии ФП в трепетание предсердий с проведением 1:1 под действием флекаинида или пропафенона может быть предотвращена путем предварительного введения бета-блокаторов, верапамила или дилтиазема [73].

Установлена связь между хинидином и дизопирамидом и ростом всех причин смертности по результатам 1-летнего периода наблюдения, вероятно, за счет желудочковой аритмии (пируэтной тахикардии). Хотя этот проаритмический эффект чаще встречается при более высоких дозах, они реже используются для контроля ритма при ФП [42; 80].

По данным проведенных исследований доказана эффективность бета-адреноблокаторов в профилактике рецидивов ФП, что объясняется хорошим контролем ЧСС. Так в проведенном исследовании в котором приняли участие 394 больных получающих метопролол, частота рецидивов аритмии при лечении метопрололом составила 47,7%, а в контрольной группе – 59,9% ($p=0,005$) [80].

По результатам исследования РАФАС «Профилактика фибрилляции предсердий после кардиоверсии», у соталола имеется относительный 1% риск возникновения пируэтной тахикардии [40]. Его d-энантиомер связан с повышенной смертностью по сравнению с плацебо у пациентов с дисфункцией ЛЖ после инфаркта миокарда, вероятно, вследствие желудочковой аритмии [80; 129]. С другой стороны, d,l-соталол использовался у пациентов с ФП в двух контролируемых исследованиях без признаков нарушения безопасности лечения [115].

Амиодарон показал более высокую эффективность по сравнению с препаратами класса I и соталолом [27; 115]. Амиодарон является эффективным мультиканальным блокатором, который снижает частоту сокращений желудочков и безопасен для пациентов с сердечной недостаточностью [116]. Существует вероятность развития пируэтной тахикардии, в ходе терапии необходимо мониторировать интервал QT и волны TU [74]. Однако амиодарон часто вызывает экстракардиальные

побочные эффекты, особенно при долгосрочной терапии, что делает его препаратом второй линии у пациентов, которым подходят другие антиаритмические препараты [49]. Амiodарон в меньшей степени подходит для эпизодической краткосрочной терапии (за исключением периода после катетерной аблации), вероятно, из-за длительного биологического периода полураспада [12].

Дронедарон поддерживает синусовый ритм, снижает частоту сокращений желудочков и предотвращает госпитализацию, обусловленную сердечно-сосудистой патологией (в основном за счет ФП), а также смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП или трепетанием, которые имели по крайней мере одно значимое сопутствующее заболевание сердечно-сосудистой системы [58; 114]. Дронедарон повышает смертность у пациентов с недавно декомпенсированной сердечной недостаточностью (с или без ФП) и у пациентов с постоянной формой ФП, у которых синусовый ритм не восстанавливается [31; 58].

Дофетилид – еще один блокатор калиевых каналов, который в основном доступен для применения за пределами Европы. Дофетилид восстанавливает и поддерживает синусовый ритм у пациентов с сердечной недостаточностью, а иногда у больных с рефрактерностью к другим антиаритмическим препаратам [99].

В недавно проведенном мета-анализе 44 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнительной оценке антиаритмических препаратов и контроля (плацебо или отсутствие лечения), блокаторы натриевых каналов с быстрой (дизопирамид, хинидин) или медленной (флекаинид, пропафенон) кинетикой связывания, а также препараты, вызывающие либо изолированную блокаду калиевых каналов (дофетилид), блокаду калиевых каналов плюс бета-адренорецепторов (соталол), или смешанную блокаду ионных каналов в сочетании с антисимпатическими эффектами (амиодарон), достоверно снижали частоту

рецидивов ФП. В целом, вероятность сохранения синусового ритма при использовании антиаритмических препаратов увеличивалась примерно вдвое по сравнению с отсутствием терапии [80]. Она не оказывает заметного влияния на смертность или частоту сердечно-сосудистых осложнений, но ритм контролирующая терапия может незначительно уменьшить риск госпитализаций [29]. Чтобы уменьшить риск побочных эффектов, желательно снизить продолжительность приема антиаритмической лекарственной терапии [80]. Например, краткосрочное лечение флекаинидом в течение 4 недель после кардиоверсии ФП хорошо переносится и позволяет предотвратить большинство (80%) рецидивов ФП по сравнению с долгосрочным лечением [70]. Краткосрочная антиаритмическая терапия также призвана предотвратить ранние рецидивы ФП после катетерной аблации и может считаться более приемлемой для пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов антиаритмических препаратов, а также для пациентов с низким риском рецидива ФП [35].

Таким образом, применение ААП в лечении ФП занимает важное место и является методом первой линии терапии. В целом представляется целесообразным ограничить применение хинидина, дизопирамида, дофетилида и соталола и назначать их лишь в конкретных ситуациях. Кроме того, следует избегать назначения комбинаций QT-продолжающих антиаритмических препаратов в качестве средств контроля ритма при ФП, а также следовать правильному выбору антиаритмического препарата, руководствуясь наличием или отсутствием структурного поражения сердца.

Выбор антиаритмического препарата с учетом основной патологии сердца представлен на Рисунке 1.3 [27].



Рисунок 1.3. Выбор антиаритмического препарата в соответствии с основной патологией сердца [27].

У большинства пациентов на фоне приема ААТ происходит неизбежная прогрессия ФП с пароксизмальной формы в персистирующую или перманентную форму, что связано с прогрессированием заболеваний, лежащих в основе аритмии. Был достигнут некоторый прогресс в понимании динамического развития ФП от доклинической стадии – «аритмия в ожидании» – до перехода в необратимую форму и наступления конечной стадии сердечной аритмии, ассоциированной с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями. В последнее время было предпринято значительное число попыток проведения «опережающей» терапии (upstream therapy, терапии «вверх по течению»), нацеленной на замедление или остановку прогрессирования ФП, происходящего в силу наличия лежащих в ее основе сердечно-сосудистых заболеваний либо самой

ФП [27]. Однако на сегодняшний день применение ААП в лечении ФП занимает важное место и является методом первой линии терапии.

1.2.2. Интервенционное лечение фибрилляции предсердий

С момента первоначального описания триггеров в легочных венах, инициирующих пароксизмальную ФП, катетерная абляция ФП превратилась из специализированной экспериментальной процедуры в распространенный метод лечения, нацеленный на предотвращение рецидивов ФП [16; 23; 51]. Лечение фибрилляции предсердий методом радиочастотной катетерной абляции устьев легочных вен в различных модификациях, является малоинвазивной процедурой с доказанным влиянием на анатомический субстрат аритмии.

В исследовании FAST («Катетерная абляция фибрилляции предсердий против хирургического лечения абляции») сравнивали результаты катетерной абляции и хирургической абляции в относительно небольшой популяции пациентов (с рандомизированным дизайном исследования). Ритмологические результаты были лучше после хирургической абляции. Однако частота осложнений после хирургических абляций была значительно выше по сравнению с катетерной абляцией [20; 23]. Авторы другого недавнего исследования подчеркивают, что хирургические методики абляции ФП отличаются определенными техническими трудностями, особенно это касается трансмуральных линий [101].

Клинический опыт на протяжении последних 10 лет, основанный на лечении методом радиочастотной катетерной абляции устьев легочных вен в различных модификациях, позволяет говорить о благоприятном прогнозе лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, которая является малоинвазивной процедурой с доказанным влиянием на анатомический субстрат аритмии. Однако эффективность данного вмешательства составляет на сегодняшний день 50–72%, по данным разных авторов [23; 33].

С момента публикации Руководства Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий в 2010 году стали доступны новые систематизированные данные. Так, в рандомизированном исследовании MANTRA-PAF («Антиаритмические препараты или радиочастотная абляция при пароксизмальной фибрилляции предсердий») было проведено сравнение катетерной абляции ФП и антиаритмической лекарственной терапии в качестве вмешательства первой линии по управлению ритмом у 294 пациентов. В ходе 24-месячного наблюдения было установлено, что достоверно больше пациентов из группы абляции были свободны от любой формы ФП и симптомов ФП, однако в этом исследовании использовался прерывистый мониторинг. Качество жизни было значительно лучше в группе абляции через 12 и 24 месяца от начала периода наблюдения [23; 32]. Аналогичные выводы были сделаны и по результатам исследования RAAFT II (Радиочастотная абляция при фибрилляции предсердий) [23; 131; 132].

Катетерная абляция ФП эффективна в отношении восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов с симптоматической пароксизмальной, персистирующей, и, вероятно, длительно персистирующей ФП – в целом как метод лечения второй линии после неудачи антиаритмической лекарственной терапии или ее непереносимости. У таких пациентов катетерная абляция более эффективна, чем антиаритмические препараты [24; 64; 87; 133]. Когда абляция выполняется в специализированных центрах, частота осложнений сравнима, а порой и ниже, чем частота осложнений антиаритмической лекарственной терапии, что позволяет признать абляцию в качестве метода первой линии у некоторых пациентов с пароксизмальной ФП, которые просят провести интервенционное лечение. Меньше данных на сегодняшний день получено об эффективности и безопасности катетерной абляции у пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП, но все указывает на снижение частоты рецидивов ФП после катетерной абляции по сравнению с

антиаритмической лекарственной терапией с или без кардиоверсии [15; 64; 87]. У пациентов, которые перенесли симптоматические рецидивы ФП несмотря на проводимую антиаритмическую лекарственную терапию, все рандомизированные контролируемые исследования показали более высокие показатели восстановления синусового ритма путем проведения катетерной аблации по сравнению с лечением антиаритмическими препаратами [24; 28; 133].

Результаты других исследований также показывают – хотя, как правило, они были одноцентровыми и проводились на нерандомизированных наборах данных, – что катетерная аблация более эффективна, чем антиаритмическая лекарственная терапия, в плане поддержания синусового ритма у пациентов с ФП, преимущественно у пациентов без выраженных структурных заболеваний сердца, с низкими баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc и пароксизмальной ФП. Все эти данные подтверждают положение Руководства о том, что катетерная аблация при ФП является более эффективным, чем антиаритмическая лекарственная терапия, методом поддержания синусового ритма [23].

В то время как катетерная аблация более эффективна, чем антиаритмическая лекарственная терапия, в поддержании синусового ритма, число рецидивов ФП в долгосрочном периоде весьма значительно [90; 113]. Несколько недавних исследований показали, что поздние рецидивы ФП случаются довольно часто, даже тогда, когда удовлетворяющим всем критериям пациентам с «одинокой» или «почти одинокой» ФП проводится катетерная аблация в медицинских центрах, имеющих большой опыт проведения такого вмешательства [2; 22; 93; 123].

Самым важным прогностическим фактором позднего рецидива, как представляется, является ранний рецидив ФП после процедуры аблации [19; 82; 91; 104; 105]; это говорит о том, что устойчивое сохранение (персистирование) раннего рецидива имеет место гораздо чаще, чем истинный поздний рецидив. Тем не менее незначительное число рецидивов,

которые могут быть обусловлены прогрессирующим повреждением предсердий, вносят свою лепту в соответствующие показатели частоты рецидивов в долгосрочном периоде [120].

Многочисленные подборки данных о пациентах, перенесших аблацию ФП, включают сведения о случаях неэффективной антиаритмической лекарственной терапии. Таким образом, решение о проведении аблации у пациентов, имеющих симптоматические рецидивы на фоне антиаритмической терапии, часто оказывается разумным. С другой стороны, возможно рассмотрение и назначение иного антиаритмического препарата. Также возможно сочетание антиаритмического препарата с аблацией («гибридная терапия»), поскольку в этом случае эффект складывается из различных и, вполне вероятно, синергетических воздействий препаратов и аблации ФП; возможно, такая терапия окажет положительное действие у пациентов, у которых каждый из названных методов по отдельности был неэффективным. Важными факторами, влияющими на выбор метода лечения пациентов, которые нуждаются в дополнительной ритм-контролирующей терапии после первоначальной неудачи, оказываются предпочтения самих пациентов и региональная доступность того или иного метода лечения.

На настоящий момент мы не располагаем достаточной доказательной базой, позволившей бы представить четкие рекомендации по лечению пациентов с рецидивирующей формой ФП после катетерной аблации. Ранние рецидивы ФП или предсердной тахикардии после аблации (возникающие не позднее 8 недель) можно лечить методом кардиоверсии. Но на сегодняшний день проведено исследование, доказавшее, что повторная катетерная аблация предотвращает прогрессирующее фибрилляция предсердий в отличие от медикаментозной терапии у пациентов после неэффективной первичной процедуры [5].

Однако, будучи эффективной, катетерная аблация ФП характеризуется и соответствующим риском осложнений [81]. Это положение иллюстрируется недавно опубликованными результатами пилотного

исследования аблации ФП в рамках Европейской программы наблюдательных исследований (EURObservational Programme) [16]. В нем были приведены результаты более чем 1000 процедур аблации, проведенных в крупных медицинских центрах по всей Европе; частота острых тяжелых осложнений составила 0,6% для инсульта, 1,3% для тампонады, 1,3% для периферийных сосудистых осложнений, и около 2% для перикардита. Аналогичная частота осложнений была зарегистрирована в США в крупном центре, занимающимся проведением аблаций [28; 59].

Существует четкая и пока еще не удовлетворенная потребность в разработке более безопасных технологий аблации ФП [45; 55]. Пройдет несколько лет, прежде чем крупные исследования исходов аблации как метода сохранения синусового ритма позволят получить первые результаты [72; 123].

В настоящее время активно развиваются технологии, нацеленные на снижение риска осложнений процедуры аблации ФП [55; 75].

Как отмечалось ранее, повышение безопасности катетерной аблации должно быть основной целью дальнейшего развития этого вида терапии [59]. Тем не менее, патофизиологические данные позволяют предположить, что ритм-контролирующую терапию лучше всего проводить в ранние сроки после постановки диагноза, так как этот период времени может обеспечить «окно возможностей» (оказаться наиболее удачным) для эффективного управления ритмом, но эта концепция очевидно требует проверки в контролируемых испытаниях [72; 75; 124].

В Руководстве ESC 2010 катетерная аблация при симптоматической пароксизмальной ФП после неудачной антиаритмической лекарственной терапии расценивается как class II a LoE A. Учитывая результаты рандомизированных исследований катетерной аблации ФП против антиаритмической лекарственной терапии и последние публикации по материалам рандомизированных и нерандомизированных исследований [32; 97; 121; 132], целесообразно пересмотреть эту оценку и отнести такую

аблацию к классу I.

Такой подход подтвердил целесообразность сформулированного положения в обновленных рекомендациях ACCF/AHA и HRS 2016 года по фибрилляции предсердий и консенсуса экспертов по катетерной и хирургической аблации 2012 года, в соавторстве с EHRA, согласно которому катетерная аблация может рассматриваться в качестве терапии ФП первой линии наряду с антиаритмической терапией (см. Рисунок 1.4), нацеленной на контроль ритма у прошедших отбор пациентов, т.е. пациентов с пароксизмальной ФП, сделавших выбор в пользу интервенционного лечения и характеризующихся низким профилем риска осложнений, связанных с процедурой [23; 73; 130; 132]. У пациентов с высокосимптоматичной пароксизмальной ФП и низким профилем риска аблации должен решаться вопрос о проведении первичной катетерной аблации [32; 73; 131]. Эти рекомендации ограничиваются следующими факторами: (I) необходимы специализированные центры / высококвалифицированные специалисты; (II) соответствующий отбор пациентов; (III) тщательная оценка альтернатив лечения и (IV) предпочтения пациента. Для пациентов с лекарственно-рефрактерной персистирующей и длительной персистирующей ФП нет никаких изменений в рекомендациях. В настоящее время нет сведений в пользу того, чтобы рекомендовать катетерную аблацию при бессимптомном течении ФП.

Проведенные исследования подтверждают, что катетерная аблация приводит к значительному улучшению качества жизни у большинства пациентов в краткосрочном и долгосрочном периоде, что является еще одним аргументом в пользу аблации у пациентов с ФП, протекающей с симптомами. Выявлено, что у пациентов после аблации имеется значительно меньший риск тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами с ФП, которым аблация не проводилась.



Примечание:

^a Назначение соталола требует тщательной оценки проаритмогенного риска.

^b При катетерной абляции должна проводиться изоляция легочных вен; могут использоваться радиочастотные или радиобаллонные катетеры.

^c Катетерная абляция обычно рассматривается как последнее средство для пациентов с сердечной недостаточностью и ахирдиомиопатией.

^d Амиодарон для многих пациентов является средством второй линии из-за побочных эффектов.

m

Рисунок 1.4. Выбор долгосрочной ритм-контролирующей терапии у пациентов с симптоматической ФП.

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что пациенты, перенесшие абляцию и не имевшие рецидивов ФП, имели более низкие показатели общих сосудистых событий и ишемического инсульта / ТИА по сравнению с пациентами с рецидивом ФП и пациентами из группы медикаментозной терапии (Рис. 1.5). По данным исследований, заболеваемость ишемическим инсультом / ТИА была ниже в группе абляции по сравнению с группой медикаментозной терапии (0,59 против 2,21% в год) [23].

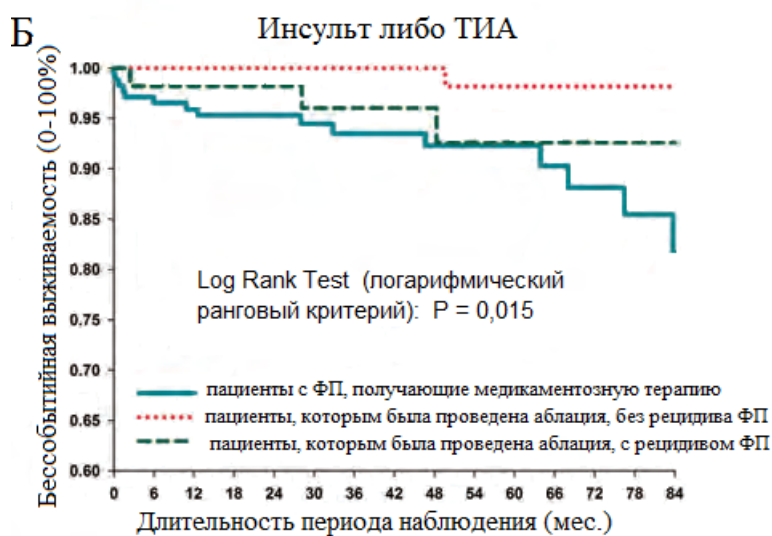
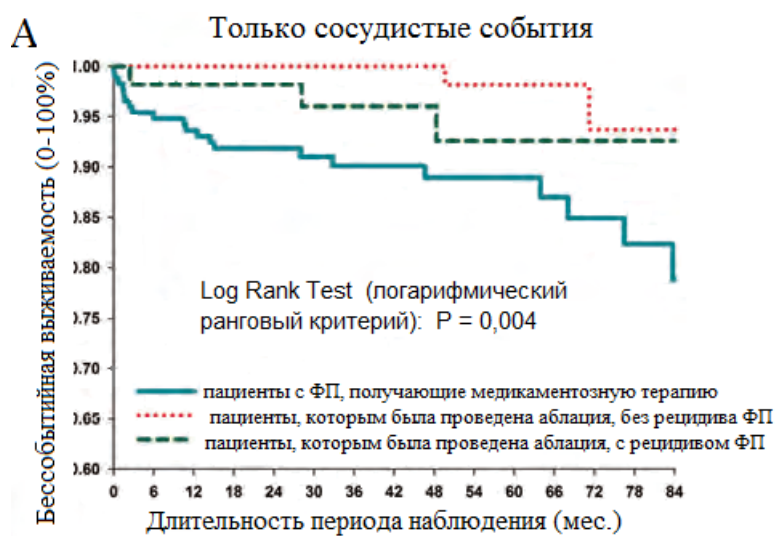


Рисунок 1.5. Бессобытийная выживаемость для сосудистых событий (А) и инсульта / транзиторной ишемической атаки (Б).

Однако с учетом сведений о частоте рецидивов ФП в долгосрочной перспективе, пациентам с ФП рекомендуется продолжать прием пероральных антикоагулянтов после «успешной» катетерной абляции как минимум 8 недель после абляции у всех пациентов. Истинная частота тромбоемболий после абляции до сих пор систематически не изучалась, и ожидаемый риск инсульта был принят исходя из данных о пациентах с ФП, не подверженных процедуре абляции. Хотя наблюдательные исследования свидетельствуют об относительно низкой частоте инсульта в течение первых нескольких лет после катетерной абляции ФП, необходимо учитывать долгосрочный риск рецидива ФП и профиль безопасности антикоагулянтной

терапии у пациентов, перенесших аблацию. Поскольку мы не располагаем результатами контролируемых исследований, пероральная антикоагуляционная терапия после катетерной аблации должна проводиться в соответствии с общими разработанными для нее рекомендациями, независимо от предполагаемого ритмологического результата с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений [23; 73]

Продолжающееся в настоящее время исследование EAST – AFNET 4 в обобщенном виде предоставит сведения о том, может ли ритм-контролирующая терапия снизить частоту инсульта у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты. Кроме того, представляется целесообразным провести контролируемое исследование, в котором оценили бы результаты прекращения приема пероральных антикоагулянтов спустя тот или иной период времени после «успешной» катетерной аблации.

1.3. Прогрессирование фибрилляции предсердий

У многих пациентов ФП прогрессирует от коротких нечастых эпизодов до более продолжительных и более частых приступов. Со временем у многих пациентов развиваются устойчивые формы ФП. У небольшой части больных ФП будет оставаться пароксизмальной в течение нескольких десятилетий (2–3% больных с ФП) [62].

Распределение рецидивов пароксизмальной ФП не случайно, оно поддается группировке. В зависимости от особенностей проявления, продолжительности и возможного спонтанного прекращения эпизодов ФП традиционно выделяют пять видов ФП: впервые диагностированная, пароксизмальная, стойкая (персистирующая), длительно персистирующая и постоянная ФП (Таблица 1.1) [73].

Таблица 1.1. Виды фибрилляции предсердий

Вид ФП	Определение
Впервые диагностированная ФП	ФП, диагноз которой ранее не ставился, независимо от продолжительности аритмии, наличия и тяжести ФП-ассоциированных симптомов.
Пароксизмальная ФП	Эпизод самостоятельно прекращается в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут длиться до 7 дней. Эпизоды ФП, которые были купированы методом кардиоверсии в течение 7 дней, следует считать пароксизмальными.
Персистирующая ФП	ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, которые были купированы путем кардиоверсии – либо медикаментозной, либо прямой электроимпульсной кардиоверсией – через 7 дней и более.
Длительно персистирующая ФП	Продолжительная ФП длительностью ≥ 1 года, когда принято решение о выборе стратегии контроля ритма.
Постоянная ФП	ФП, которую пациент (и врач) расценивают как не поддающуюся лечению. Таким образом, меры по контролю ритма не принимаются. В случае если будет принята стратегия для контроля ритма, то аритмия будет вновь классифицироваться как «длительно персистирующая ФП».

Если у пациента имеют место эпизоды как пароксизмальной, так и персистирующей ФП, то при классификации указывается та форма, которая проявляется чаще. Клинически выделенные формы ФП не вполне соответствуют бремени ФП, измеряемому при длительном мониторинге ЭКГ. Еще меньше известно об ответах на терапию у пациентов с длительно персистирующей и длительно пароксизмальной ФП.

Между клиническими подгруппами пациентов с ФП были выявлены важные различия [83]. У пациентов с устойчивой ФП гораздо чаще диагностировалось основное заболевание сердца. Пациенты с пароксизмальной ФП чаще получали антиаритмические препараты, в то время как пациенты с хронической ФП получали больше препаратов, контролирующих частоту сердечных сокращений. В исследовании CARAF (Канадский реестр фибрилляции предсердий) оценивались детерминанты прогрессии ФП [68]. Было обнаружено, что с прогрессированием ФП независимым образом связаны такие факторы, как основное заболевание сердца, увеличение размеров левого предсердия и возраст. По данным Европейского кардиологического реестра, основное заболевание сердца оказывает влияние на прогрессирование ФП [89]. Однако в этом одномерном анализе не предполагались поправки на потенциальные искажающие факторы, а также не изучался вклад каждого фактора в процесс прогрессирования ФП.

В настоящий момент имеется наиболее крупное исследование, нацеленное на изучение клинических корреляций прогрессирования аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП, с оценкой прогноза и стратификацией риска, направленное на оценку вероятности прогрессирования ФП [37]. Многофакторный анализ этого исследования показал, что только сердечная недостаточность, возраст, транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких и гипертония являются независимыми предикторами прогрессии ФП. Используя коэффициент регрессии, была определена степень участия каждого фактора в предсказании прогрессирования фибрилляции предсердий. В качестве ориентира выведена методика подсчета индекса НАТСН: 1 X (гипертония) + 1 X (возраст > 75 лет) + 2 X (инсульт или ТИА) + 1 X (ХОБЛ) + 2 X (сердечная недостаточность) [37].

Взаимосвязь между индексом НАТСН и прогрессированием ФП продемонстрирована на шкале НАТСН, изображенной на Рисунке 1.6, на котором видно, что с увеличением индекса НАТСН (0 – 7) происходит рост числа пациентов с прогрессированием ФП в течение 1 года [37].

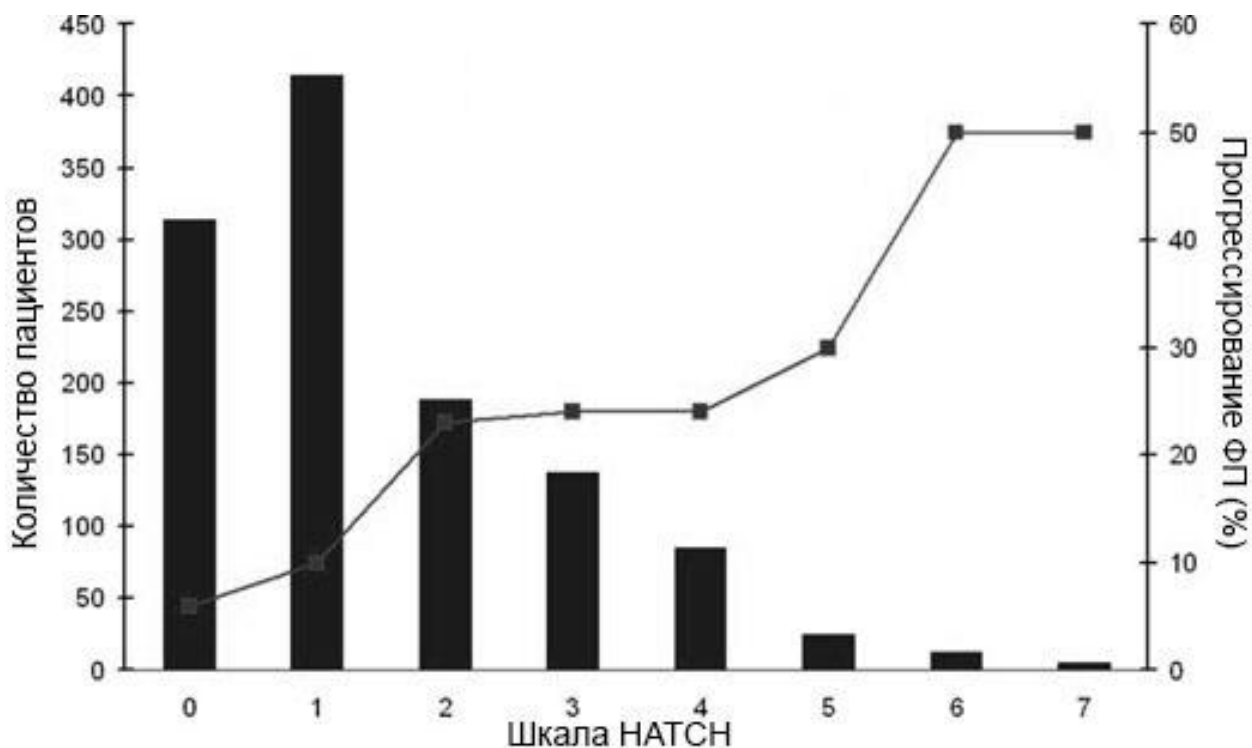


Рисунок 1.6. Взаимосвязь между индексом НАТСН и прогрессированием ФП.

Число пациентов показано в виде столбиков. Процент прогрессирования ФП через 1 год от начала наблюдения для каждого показателя индекса НАТСН – линией.

Процент прогрессирования ФП у пациентов с увеличением индекса НАТСН отражен на Рисунке 1.7 [37].

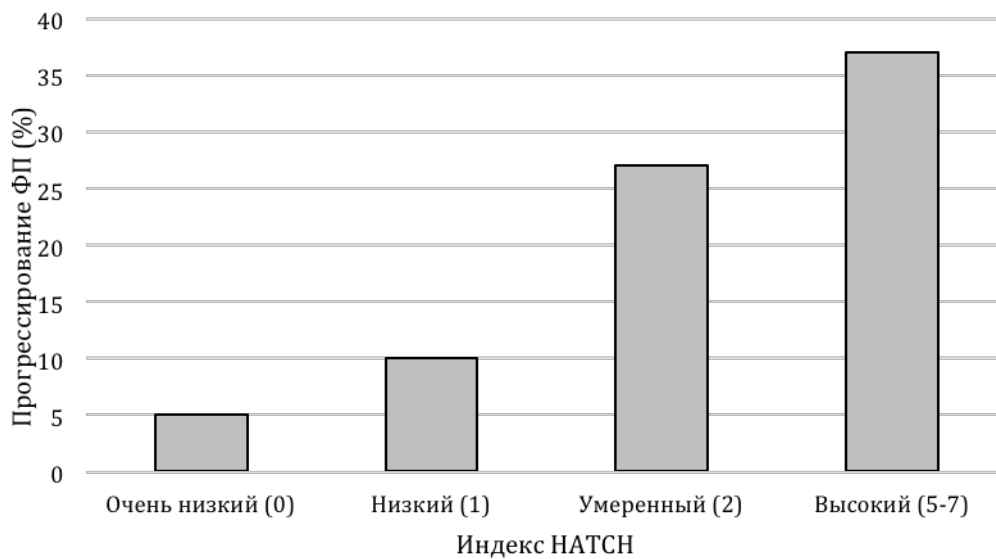


Рисунок 1.7. Частота прогрессирования ФП в течение 1 года в зависимости от индекса НАТСН (очень низкий, низкий, умеренный, высокий). Индекс НАТСН разделен на 4 категории, которые могут оказаться клинически значимыми.

По данным проведенного исследования, около 50% пациентов с индексом НАТСН > 5 прогрессировали в персистирующую форму ФП по сравнению с 6% пациентов, у которых показатель НАТСН был равен 0. В течение периода наблюдения было отмечено, что пациенты с прогрессирующей ФП госпитализировались значительно чаще и имели большую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, индекс НАТСН может помочь в выявлении пациентов с высоким риском развития прогрессирования фибрилляции предсердий в ближайшем будущем [37].

Это на настоящий момент наиболее крупное исследование, нацеленное на изучение клинических корреляций прогрессирования ФП, представляющее оригинальные данные, касающиеся характеристик и прогнозов для пациентов, у которых происходит прогрессирование пароксизмальной в более стойкие формы ФП [37]. Почти у 15% пациентов с пароксизмальной ФП, включенных в это исследование, по результатам 1 года

наблюдения произошло прогрессирование в персистирующую или постоянную (перманентную) форму ФП, несмотря на то, что в отношении этой группы пациентов предпринимались более активные усилия по поддержанию синусового ритма. Кроме того, у пациентов из группы прогрессирования ФП было отмечено больше неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чаще возникала потребность в госпитализации. Сердечная недостаточность, перенесенный инсульт или ТИА, ХОБЛ, гипертензия и возраст оказались независимыми предикторами прогрессирования ФП [37]. Учитывая характер этих факторов, а также их связь с возможными сердечно-сосудистыми событиями в будущем, можем предположить, что в основе прогрессирования ФП лежит структурное, а не электрическое ремоделирование предсердий.

Основное заболевание может вызвать хроническое перерастяжение и дилатацию предсердий, что, вероятно, оказывается важным фактором хронического структурного ремоделирования предсердий (клеточной гипертрофии, пролиферации фибробластов и фиброза тканей), способствующего поддержанию ФП [38]. Вполне вероятно, что структурное ремоделирование предсердий, приводящее к их патологии, способствует наступлению сердечно-сосудистых событий, чем можно объяснить относительно высокую частоту инсультов среди пациентов с прогрессированием ФП. Кроме того, недавние исследования показали, что пациенты с более высоким «бременем заболевания»¹, что имеет место в первую очередь у пациентов с прогрессирующей ФП, имеют достоверно более высокую вероятность инсульта [21]. В ряде проведенных исследований показано, что бремя ФП не только влияет на риск инсульта, но и способно изменить ответ на ритм-контролирующую терапию [47].

На сегодняшний день разработанная методика стратификации риска на

¹ «Бремя заболевания» [burden of disease] – показатель, количественно определяющий потери лет жизни с высоким качеством, понесенные из-за болезни; выражается в годах жизни с поправкой на нетрудоспособность и на качество жизни; при измерении учитываются заболеваемость, смертность, трудоспособность (присутствие на работе, в школе и т. п.).

основе предикторов прогрессирования ФП (индекс НАТСН) позволяет выявить пациентов, у которых более устойчивые формы ФП с высокой степенью вероятности могут развиваться в ближайшем будущем [37]. Предыдущие исследования показали, что наличие основного заболевания сердца ассоциировано с низкими результатами ритмконтролирующей терапии [113]. С другой стороны, именно у этих пациентов велика вероятность прогрессирования ФП. Данные свидетельствуют о том, что потенциальный профилактический эффект антиаритмических препаратов в отношении ФП нивелировался такими факторами, как наличие основного заболевания сердца и пожилой возраст; они же являются параметрами индекса НАТСН.

Таким образом, представляется весьма важным, что мы обладаем методикой, позволяющей предсказать прогрессирование ФП у того или иного пациента, и избежать необоснованной антиаритмической терапии. Тем более что прогрессирование ФП может быть связано с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, которые легко могут быть вызваны препаратами, контролирующими ритм и способными вызывать проаритмию, сердечную недостаточность и атриовентрикулярную блокаду.

Результаты проведенного исследования показывают, что, если установлен высокий индекс НАТСН, усилия врача должны быть сосредоточены на том, чтобы контролировать ЧСС и перейти на опережающую терапию, а не на контроле ритма. К настоящему времени опубликованы несколько исследований, посвященные прогрессированию ФП. Процент прогрессирования через 1 год наблюдения, упоминаемый в этих работах, варьирует от 8% до 22% в зависимости от методики мониторинга ритма [37, 46, 67; 68, 89; 108]. С прогрессированием ФП ассоциировали различные факторы: клапанные пороки сердца, потребление алкоголя, возраст, размеры левого предсердия и скорость его увеличения с течением временем, инсульт и сердечную недостаточность. Однако при этом не всегда делалась поправка на возможные искажающие факторы, и полученные в результате этих исследований параметры стратификации риска имеют

ограниченную прогностическую ценность.

Таким образом, разработанный индекс HATCH может помочь в выявлении пациентов с высоким риском прогрессирования фибрилляции предсердий в ближайшем будущем и уменьшении нежелательных сердечно-сосудистых осложнений и риска смерти [37].

В проведенном исследовании RECORD, в котором принимали участие 2137 пациентов с пароксизмальной формой ФП, было выявлено, что I С класс антиаритмических препаратов предотвращает прогрессирование ФП [36].

Rappone и соавторы впервые продемонстрировали влияние радиочастотной абляции на снижение прогрессирования ФП [95; 97]. В своем исследовании, в которое было включено 106 пациентов с впервые выявленной ФП, 56 пациентам была назначена антиаритмическая терапия первой линии. В 11 случаях была выполнена радиочастотная изоляция легочных вен. В данной группе рецидивов фибрилляции предсердий спустя 5 лет обнаружено не было. Однако в группе антиаритмической терапии у 16 пациентов ФП стала носить постоянный характер, а у 8 пациентов ФП прогрессировала до персистирующей к периоду наблюдения 5 лет. В данном исследовании впервые было высказано предположение, что радиочастотная абляция способна остановить прогрессирование ФП лучше, чем ААТ.

Мы не располагаем на сегодняшний день четкими данными, которые могут предсказать, какова будет ритмологическая картина после катетерной абляции у каждого конкретного пациента. Большинству пациентов требуется более одной процедуры для достижения контроля над симптомами [23, 24; 73]. Недавно проведенное исследование выявило следующие независимые предикторы прогрессирования ФП после неэффективной первичной процедуры катетерной абляции: возраст пациентов старше 60 лет, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии, а также длительный анамнез фибрилляции предсердий более 5 лет. Также было доказано, что повторная катетерная абляция предотвращает прогрессирование фибрилляции

предсердий в отличие от медикаментозной терапии у пациентов после неэффективной первичной процедуры [106].

В целом можно отметить, что лучшие результаты в плане ритма и наименьшее число связанных с процедурой осложнений можно ожидать у более молодых пациентов с непродолжительным анамнезом ФП и частыми короткими эпизодами ФП при отсутствии значимой структурной патологии сердца, а катетерная абляция более эффективна, чем антиаритмическая лекарственная терапия, в поддержании синусового ритма [15; 27; 73]. Синусовый ритм без тяжелых симптоматических рецидивов ФП встречается у 70% пациентов с пароксизмальной ФП и около 50% при персистирующей ФП после катетерной абляции [24; 103]. Очень поздний рецидив ФП после нескольких лет синусового ритма не является редкостью и может отражать прогрессирование заболевания, что оказывает серьезное влияние на дальнейшую терапию ФП. Сторонники мониторинга ЭКГ в течение трехмесячного периода гашения («слепого периода») утверждают, что документальная фиксация рецидива ФП позволяет выявить пациентов с высоким риском, нуждающихся в повторной процедуре абляции или постоянном приеме антиаритмических препаратов, поскольку ранний рецидив, как было показано, является достоверным предиктором позднего рецидива [18; 105].

Было доказано, что более интенсивный мониторинг дает большую вероятность обнаружения как симптоматической, так и бессимптомной ФП [34; 56; 66; 78; 92; 105; 112]. Выявление пациентов с ФП и оценка бремени ФП методом периодического мониторинга, как было показано, зависят от фактического бремени ФП у пациента и становятся более достоверными с увеличением частоты или продолжительности периодов мониторинга [136].

Имплантируемые кардиомониторы непрерывного мониторинга ЭКГ способны детектировать ФП на основе анализа интервалов RR в течение 2-х лет [39; 57]. Устройства такого типа можно использовать для оценки результатов абляции по поводу ФП и ответа на проводимую

антиаритмическую терапию [102–105]. Проведенное исследование ХРЕСТ показало, что внедрение в клиническую практику непрерывного мониторинга сердечного ритма с помощью имплантируемого монитора, с возможностью регистрации и распознавания ФП, открывает возможности объективной оценки рецидивов ФП, оценки процента возникновения ФП даже у асимптомных пациентов [57], что, в свою очередь, определяет своевременный правильный выбор тактики ведения пациента в отношении продолжительности приема антикоагулянтной терапии, подбора эффективной антиаритмической терапии, решения вопроса о проведении первичной/повторной катетерной аблации.

Во многих исследованиях анализировались данные относительно эффективности ААТ и процедуры аблации, однако, оценка прогрессирования пароксизмальной ФП после первичной катетерной аблации или ААТ не оценивалась. Если на фоне проводимой ААТ и катетерной аблации мы сталкиваемся с рецидивами ФП, то остается открытым вопрос: какой из этих методов лечения: катетерная аблация или антиаритмическая терапия может в большей степени затормозить прогрессирование ФП?

Внедрение в клиническую практику имплантируемых устройств для непрерывного мониторинга сердечного ритма (ИКМ) позволяет объективно оценить процент возникновения ФП за длительный период наблюдения. Целью нашего исследования явилась оценка прогрессирования ФП после катетерной аблации и ААТ по данным ИКМ. Данное исследование является первым в своем роде, в котором предпринята попытка не только доказать преимущество катетерной аблации перед ААТ в поддержании синусового ритма, но и в предотвращении прогрессирования ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

В период с апреля 2010 года по декабрь 2014 года 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. В итоге 92 пациента были согласны на участие в исследовании. От всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: пациенты с пароксизмальной формой ФП, которым возможно проведение катетерной аблации 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 аблация ФП + имплантация ИКМ (группа II; n=46). Всем пациентам было имплантировано устройство непрерывного мониторинга ЭКГ для оценки эффективности проведенной катетерной аблации в раннем и отдаленном периоде после оперативного вмешательства и оценки эффективности ААТ, которая проводилась согласно последним рекомендациям по лечению ФП [73]. Период наблюдения составил 24 месяца, контроль за пациентами осуществлялся каждые 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца после включения в исследование путем анализа данных ИКМ.

Гипотеза исследования: Катетерная абляция снижает прогрессирование фибрилляции по сравнению с антиаритмической терапией у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Схема дизайна исследования представлена на Рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Цель исследования: оценить эффективность катетерной абляции и антиаритмической терапии в предотвращении прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Первичная конечная точка: Оценить прогрессирование фибрилляции предсердий после катетерной абляции и антиаритмической терапии в течение 24 месяцев по данным аппаратов непрерывного мониторинга ЭКГ.

Критерием достижения конечной являлся процент ФП более 30%, определяемый устройством непрерывного мониторинга ЭКГ, что нами расценивалось как прогрессирование ФП. Данная цифра выбрана в связи с

тем, что при наличии у пациента 30% ФП за период наблюдения в сумме это составляет около 1 месяца ФП, что в разы больше 7 дней [106].

Вторичные конечные точки:

1. провести сравнительную оценку эффективности катетерной аблации и антиаритмической терапии, т.е. выявить респондеров и нереспондеров [3; 103];
2. провести анализ количества осложнений у пациентов после катетерной аблации и побочных действий ААТ;
3. выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий после двух видов лечения;
4. дать сравнительную характеристику симптомам пациентов и состоянию ритма в исследуемых группах по данным аппаратов непрерывного мониторирования ЭКГ.

В процессе работы использовалась классификация ФП ACC/ANA/ESC 2016 года [73]:

Пароксизмальная – фибрилляция предсердий длительностью менее 7 дней, эпизоды самостоятельно прекращающиеся в большинстве случаев в течение 48 часов; эпизоды ФП, которые были купированы в течение 7 дней методом кардиоверсии.

Персистирующая – фибрилляция предсердий, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, которые были купированы либо медикаментозной, либо электрической кардиоверсией через 7 дней и более.

Длительно персистирующая – фибрилляция предсердий продолжительностью более года, когда принято решение о выборе стратегии контроля ритма.

Постоянная – фибрилляция предсердий, которую пациент и врач расценивают как не поддающуюся лечению (неэффективность кардиоверсии, ААТ, радиочастотной аблации ФП), меры по контролю ритма не принимаются и принято решение о контроле частоты сердечных сокращений.

2.2. Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 92 пациента с пароксизмальной ФП. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 59 ± 10 л. Средняя продолжительность ФП в годах до включения в исследование в среднем составляла $4,5 \pm 2,5$; Из сопутствующей патологии наличие артериальной гипертензии было выявлено у 19 (41%) пациентов из группы ААТ+ИКМ и у 21 (46%) пациентов из группы РЧА ФП+ИКМ. Сахарный диабет встречался у 5 (11%) пациентов из группы ААТ+ИКМ и у 4 (9%) пациентов из группы РЧА ФП+ИКМ.

Все пациенты были стратифицированы по степени риска тромбоэмболических осложнений с использованием шкалы CHA₂DS₂VASc, [застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 (баллы удваиваются), сахарный диабет, инсульт (баллы удваиваются), сосудистые заболевания, возраст 65–74 года, женский пол], которая позволяет выявлять пациентов как с истинно низким риском, так и высоким риском инсульта [100]. При наличии у пациента 2-х и более баллов, риск возникновения инсульта считается высоким. В нашем исследовании в среднем риск возникновения инсульта у пациентов был невысоким и составил $0,9 \pm 0,7$ баллов, что, по данным литературы, соответствует менее 1,3% инсультов в год [27].

Оценка риска прогрессирования ФП применялась с использованием шкалы НАТСН [1 X (гипертония) + 1 X (возраст > 75 лет) + 2 X (инсульт или ТИА) + 1 X (ХОБЛ) + 2 X (сердечная недостаточность)] [37]. Риск прогрессирования ФП считается средним от 2-4 баллов и высоким при наличии 5 баллов и выше. В нашем исследовании пациентов с индексом по НАТСН score выше 2 баллов не было, в среднем баллы НАТСН score составляли $0,6 \pm 0,5$, что говорит о низком риске прогрессирования ФП.

Всем пациентам проводилось ЭхоКГ и были оценены основные показатели: сократительная способность миокарда ЛЖ (ФВЛЖ в среднем

составила $60\pm 5\%$), размеры ЛП (средний размер 47 ± 6 мм), размеры ПП (средний размер составил 49 ± 5 мм).

Пациенты с коронарной патологией в исследовании не участвовали. У пациентов старше 45 лет, имеющих факторы риска атеросклероза, у которых мы подразумевали наличие ишемической болезни сердца, была выполнена коронароангиография и исключено поражение коронарных артерий.

С целью исключения тромбообразования в полости ЛП всем пациентам, рандомизированным в группу радиочастотной абляции, перед процедурой выполнялась чрезпищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ).

В целом достоверных отличий в характеристиках пациентов в исследуемых двух группах не было выявлено.

Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии приведены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1. Общая характеристика пациентов

	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

CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	0,9±0,7	0,9±0,7	0,8±0,6	0,76
HATSH, 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; *р – сравнение между группами.

2.3. Интервенционный и медикаментозный методы лечения

Радиочастотная абляция устьев легочных вен (катетерная абляция)

Процедура радиочастотной изоляции легочных вен (ЛВ) была подробно описана в ранее проведенных исследованиях ранее [3; 103]. Всем пациентам из группы КА+ИКМ была выполнена циркулярная изоляция ЛВ с использованием навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, US) без создания каких-либо дополнительных линейных воздействий.

Доступ к левому предсердию и легочным венам (ЛВ) был осуществлен через межпредсердную перегородку. В режиме реального времени была построена трехмерная карта ЛП с использованием навигационной системы (CARTO, Biosense Webster Inc). Далее была выполнена радиочастотная циркулярная изоляция правых и левых устьев ЛВ отдельными коллекторами. Радиочастотное воздействие выполнялось в области передней стенки ЛП отступая от устья ЛВ 0,5 см при параметрах 43°C, 35 Вт и в области задней стенки ЛП отступая от устья ЛВ на 1 см при параметрах 43°C, 30 Вт со скоростью орошения 17 мл/минуту. При сохранении ФП в конце оперативного лечения выполнялась медикаментозная или электрическая кардиоверсия. Блок входа и выхода был подтвержден с помощью катетера Lasso. При документированном или выявленном во время операции типичном трепетании предсердий была проведена абляция cavo-трикуспидального перешейка

Медикаментозное лечение ФП.

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

Класс I – Препараты, блокирующие натриевые каналы.

Класс II – Препараты, обладающие бета-адреноблокирующим действием.

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

Класс IV – Препараты, блокирующие кальциевые каналы

Медикаментозная антиаритмическая терапия проводилась согласно современным рекомендациям по лечению ФП [73]. К моменту включения в исследование один ААП был неэффективен. Пациентам назначались препараты I, II или III класса, а именно: пропанорм, соталол, бета-блокаторы, кордарон. Дозировка ААП не превышала среднетерапевтических значений. После катетерной аблации все пациенты в течение 3 месяцев получали ААТ препаратами I и III классов. Через три месяца ААП отменялись, чтобы предотвратить влияние медикаментозного лечения при сравнении обеих групп.

С учетом неэффективности предыдущего одного антиаритмического препарата, пациентам проводился подбор эффективной антиаритмической терапии для профилактики пароксизмов ФП. Препарат I класса согласно классификации Vaughan-Williams (пропанорм в среднесуточной дозе 556 ± 189 мг/сут) применялся у 76 % пациентов в группе ААТ+ИКМ и в 64% пациентов в группе РЧА ФП+ИКМ. Данный препарат является блокатором натриевых каналов и активно используются для профилактики и купирования пароксизмов ФП в качестве терапии «таблетка в кармане». Помимо основных электрофизиологических эффектов, характерных для IC класса, пропафенон удлиняет рефрактерные периоды предсердий и желудочков и кроме того обладает некоторой β -блокирующей активностью и способностью блокировать кальциевые каналы. В ряде случаев пропанорм

использовался как «таблетки в кармане» в дозе 300 мг однократно, при необходимости через два часа, повторно в той же дозе, до купирования возникшего пароксизма. β -блокаторы, относящиеся ко II классу ААП, применялись в 11% случаев у пациентов группы ААТ+ИКМ и в 15% случаев в группе РЧА ФП +ИКМ. Среднесуточная доза составляла 62 ± 43 мг/сут. В 6% случаев β -блокаторы использовались в комбинации с препаратами I и III класса с целью потенцирования антиаритмического эффекта. Препараты, относящиеся к β -блокаторам, оказывают влияние на симпатическую нервную систему путем блокады β -адренорецепторов, вызывая замедление сердечной деятельности. Соталол, относящийся к III классу ААП, использовался в средней дозе 220 ± 74 мг/сут в 4% случаев у пациентов в группе ААТ+ИКМ и в 11% случаев в группе РЧА ФП+ИКМ, также в 6% случаев с целью потенцирования антиаритмического эффекта применялся в комбинации с препаратами I класса. Соталол имеет электрофизиологические свойства двух классов II и III: помимо влияния на симпатическую нервную систему, вызывает блокаду калиевых каналов, увеличивая фазу реполяризации кардиомиоцитов. Препарат кордарон, относящийся к III классу ААП, применялся в случае неэффективности вышеперечисленных препаратов и был назначен в 9% случаев в группе ААТ+ИКМ и 13% случаев в группе РЧА ФП + ИКМ. Кордарон – наиболее эффективный ААП для лечения ФП, обладающий большим количеством побочных нежелательных внекардиальных явлений, в нашем исследовании он использовался только при неэффективности других ААП. Подробное описание приема ААП представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2. Клиническая характеристика антиаритмической терапии

	Все пациенты (n=92)	ААТ+ИКМ (n=46)	РЧА ФП+ ИКМ (n=46)	P*
Антиаритмические препараты, n (%)				
Пропанорм, n (%)	64 (70)	35 (76)	29 (63)	0,14

Бета-блокаторы, n (%)	11 (12)	5 (11)	6 (13)	0,55
Соталол, n (%)	7 (8)	2 (4)	5 (11)	0,32
Кордарон, n (%)	10 (11)	4 (9)	6 (13)	0,44

Применяемые в ходе лечения ААП не превышали среднетерапевтических доз. При контрольном визите пациентов оценивались не только эффективность антиаритмического препарата, но и наличие побочных эффектов (брадикардия, нарушение АВ проводимости, гипотиреоз, тиреотоксикоз при применении кордарона, доказанные аллергические реакции к использованным антиаритмическим препаратам).

Терапия сопутствующих заболеваний

Лечение сопутствующей патологии (АГ, ИБС, СД, дислипидемия) играет важную роль в лечении ФП. В двух группах встречались пациенты с сопутствующими заболеваниями (см. Таблицу 2.1). Доказана роль upstream therapy терапии в замедлении или остановке прогрессирования ФП [27]. Среди пациентов, участвовавших в исследовании, 40 пациентов, что составило 43%, имели гипертоническую болезнь сердца. С целью контроля АГ использовались следующие группы препаратов: ингибиторы АПФ в 25% случаев (28 пациентов), антагонисты рецепторов ангиотензина II в 13% (12 пациентов), антагонисты кальция недигидропиридинового ряда в 16% (16 пациентов), диуретики (гипотиазид) в 11% – 10 пациентов. С целью коррекции дислипидемии в 34% случаев применялись статины (32 пациента). Для лечения сахарного диабета 10% (9 пациентов) принимали гипогликемические препараты, из них 1 пациент получал инсулинотерапию. В некоторых случаях встречалась комбинация вышеперечисленных медикаментозных препаратов. Побочных действий и взаимодействий данных препаратов с ААП не отмечалось. В целом две группы не имели достоверных различий в плане сопутствующей патологии, в связи с чем оценка достоверности различий в терапии сопутствующих заболеваний не

проводилась. Данные о группах препаратов, применяемых для лечения сопутствующей патологии, представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3. Группы медикаментозных препаратов для лечения сопутствующей патологии

Препараты	Количество пациентов	% пациентов
Ингибиторы АПФ	28	25 %
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	12	13 %
Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда	16	17%
Гипотиазид	10	11%
Статины	32	34 %
Гипогликемические препараты	9	10 %

Профилактика тромбоэмболических осложнений (прием антикоагулянтов)

Согласно современным рекомендациям, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП всем пациентам назначалась антикоагулянтная терапия [73]. При наличии у пациента высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (CHA_2DS_2VASc – 2 балла) назначался варфарин с достижением целевых значений МНО от 2–3. Всем пациентам, которым выполнялась процедура катетерной аблации, варфарин назначался на 3 месяца после операции. В случае наличия рецидивов ФП спустя 3 мес., после оперативного лечения прием варфарина был продолжен. У пациентов со средним риском тромбоэмболических осложнений (CHA_2DS_2VASc = 1) применялся аспирин в дозе 75 мг. В нашем исследовании за период наблюдения в течение 2 лет тромбоэмболических осложнений зафиксировано не было.

2.4. Имплантация аппарата непрерывного мониторинга ЭКГ (Reveal XT): методика имплантации, программирования и интерпретации данных

Всем пациентам после завершения оперативного вмешательства – катетерной абляции ФП – был имплантирован аппарат длительного мониторинга Reveal XT (Medtronic, Inc). Также пациентам, относящимся в группу ААТ и получающим профилактическую антиаритмическую терапию, было проведено оперативное вмешательства в условиях стационара: имплантация Reveal XT (Medtronic, Inc). Осложнений во время процедуры имплантации не было.

Reveal XT – беспроводное устройство, которое имплантируется подкожно в области груди слева между 1 и 4 ребром в левой парастеральной области. На корпусе устройства имеются два контакта, которые производят непрерывный мониторинг подкожной ЭКГ. На Рисунке 2.2 представлена поверхностная ЭКГ (I, II, III) и подкожная электрограмма (Reveal) с синусовым ритмом. На Рисунке 2.3 – пример записи электрокардиограммы с устройства непрерывного мониторинга ЭКГ с фибрилляцией предсердий.

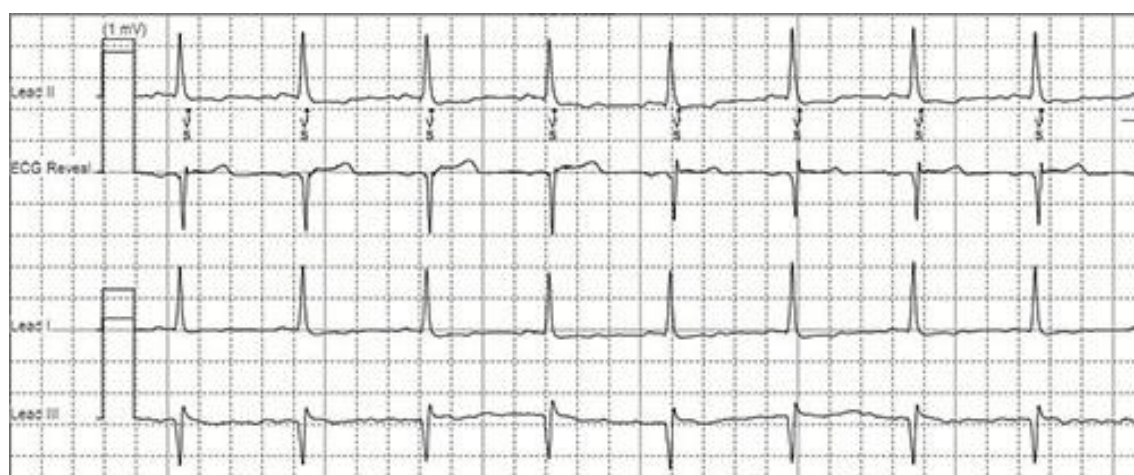


Рисунок 2.2. Поверхностная ЭКГ (I, II, III) и подкожная электрограмма (Reveal) с синусовым ритмом.



Рисунок 2.3. Пример записи электрокардиограммы с устройства непрерывного мониторинга ЭКГ с фибрилляцией предсердий.

Кроме того, устройство записывает количество часов, в течение которых имела место ФП, в день (суточная нагрузка), ЧСС во время приступа и процент ФП в течение всего периода наблюдения (burden), что может быть проанализировано с помощью программного обеспечения Cardiac Compass, а также суммирует данные, записанные в течение последних 14 месяцев на протяжении 3-х лет. Эпизоды аритмии, при которых 2-минутный анализ интервала R–R показал полностью нерегулярный ритм, были классифицированы как ФП. При возникновении ФП устройство детектирует нерегулярные, хаотичные интервалы RR и классифицирует их как ФП, после чего происходит запись ЭКГ в течение 2 мин от начала детекции. В памяти устройства может быть сохранено до 22,5 мин записей эпизодов, активированных пациентом, и до 27 мин записей автоматически детектированных аритмий.

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.

В качестве пароксизма ФП/ТП, по данным Reveal XT, расценивался эпизод ФП/ТП продолжительностью более 20 секунд, который был подтверждён врачом-аритмологом на основании анализа тренда подкожной электрограммы, что исключало возможность регистрации ложнодетектированного события. При этом оценивалось количество зафиксированных эпизодов ФП/ТП, а также доля асимптомных эпизодов. Все ложнодетектированные эпизоды не использовались при интерпретации результатов.

Устройство непрерывного мониторирования ЭКГ производит автоматические расчеты процента ФП относительно нормального синусового ритма, так называемой «нагрузки» ФП за исследуемый период, и во время визита можно оценить процент ФП за исследуемый период. Чем больше данный параметр, тем более вероятно, что пациент имеет продолжительные, частые пароксизмы ФП и склонность к прогрессированию нарушения ритма. Данные из устройств анализировались каждые 3 месяца (3, 6, 9, 12, 18, 24 мес) и сопоставляли с записями о симптомах в дневниках пациентов. Пациентов также обучили использовать активатор «Ассистент пациента» – инструмент, который позволяет каждому пациенту сохранять ЭКГ во время появления симптомов с целью анализа сердечного ритма в течение симптоматических событий. Когда пациенты испытывали какие-либо симптомы, сходные с симптомами аритмии, они должны были активировать систему, нажав кнопку. В журнале эпизодов кардиомонитора Reveal XT может сохраняться до 10 активированных пациентом (симптоматических) эпизодов. После полного заполнения журнала данные нового эпизода будут замещать данные наиболее раннего сохраненного эпизода. Каждый сохраненный эпизод состоит из 6,5 min ЭКГ, записанной перед активацией и 1 min после активации. После заполнения памяти симптоматическими эпизодами ЭКГ самого давнего сохраненного эпизода будет перезаписана ЭКГ нового эпизода.

Также пациенты записывали в дневнике те симптомы, которые в момент активации системы испытывали: ощущение пропущенных ударов сердца, головокружение, предобморочное состояние/обморок, затрудненное дыхание, дискомфорт в груди, усталость, учащенное сердцебиение.

Данные с ИКМ были интерпретированы двумя кардиологами. Во время контрольного обследования при необходимости проводилась коррекция ААТ или решение вопроса о выполнении катетерной аблации в случае рефрактерности к проводимой ААТ.

Относительное бремя ФП определяли как процент времени наблюдения, в течение которого имела место ФП. В нашем исследовании для оценки прогрессирования ФП и влияния предикторов на увеличение процента ФП мы использовали именно этот параметр. Наличие ФП более 30% при опросе являлось конечной точкой исследования. Для определения первичной конечной точки мы пользовались классификацией для выявления пациентов с персистирующей формой. Большое количество пациентов может иметь частые пароксизмы ФП продолжительностью менее 7 дней, но при этом данная ситуация тоже может расцениваться как прогрессирование. Поэтому другим критерием прогрессирования мы взяли процент ФП более 30%, определяемый устройством непрерывного мониторинга ЭКГ. Данная цифра выбрана в связи с тем, что при наличии у пациента 30% ФП за период наблюдения 3 месяцев, то это в сумме составляет около 0,5 месяца ФП, что в разы больше 7 дней. На Рисунке 2.4 представлена оценка процента ФП по данным программы ИКМ.

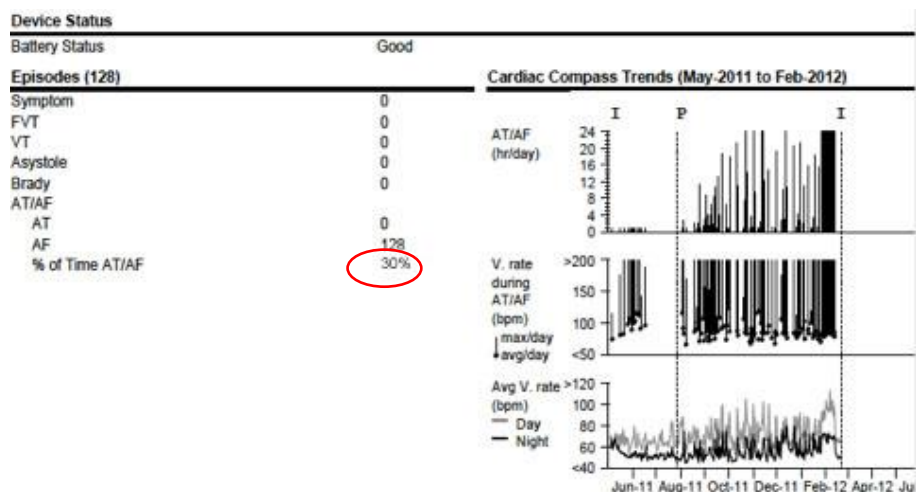


Рисунок 2.4. Оценки процента ФП по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ. В левой половине графика отмечено количество эпизодов ФП за период наблюдения и выделен процент ФП за исследуемый период. В правой половине графика отмечено количество пароксизмов ФП за исследуемый период, где непрерывной черной вертикальной линией показана продолжительность ФП более 7 суток (персистирующая форма).

Также мы оценивали респондеров и нереспондеров по данным ИКМ. Пациенты с процентом ФП <math>< 0,5\% </math> считались ответившими на терапию, т.е. имело место отсутствие ФП/ТП (респондеры). Данный процент ФП (<math>< 0,5\% </math>) 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 >math>> 0,5\% </math> считали не ответившими на терапию (нереспондеры). [103] По результатам проведенного исследования TRENDS было показано, что риск ОНМК повышается в 2 раза при наличии ФП более 5,5 часов в течение 30 дней [47]. В нашем исследовании мы допускали наличие ФП до 3,6 часа в месяц. На Рисунке 2.5 представлена оценка процента ФП по данным программы ИКМ у пациента после эффективной РЧА ФП.

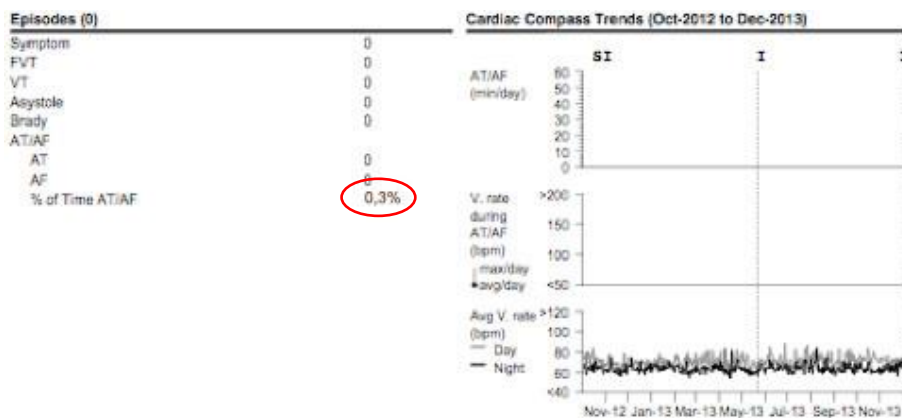


Рисунок 2.5. Пример данных устройства непрерывного мониторинга ЭКГ у пациента с эффективной РЧА ФП – респондера. Процент ФП – менее 0,5%.

2.5. Первичные осмотры и наблюдение пациентов

В качестве первичной документации использовались данные истории болезни пациентов, которые велись при поступлении в отделение для оперативного лечения (катетерной аблации ФП и имплантации Reveal XT), и данные амбулаторных карт.

Всем пациентам выполнялось перед включением в исследование ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, рентгенография ОГП, ЭхоКГ, биохимический анализ крови (гормоны щитовидной железы, креатинин, мочеви́на, глюкоза крови, АСТ, АЛТ). Всем пациентам, которым планировалось оперативное вмешательство – РЧА изоляция ЛВ – выполнялось ЧП ЭхоКГ с целью исключения тромбообразования в полости левого предсердия. Для выявления и регистрации первичных и вторичных точек осуществлялось наблюдение пациентов амбулаторно через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца после включения в исследование. Во время каждого визита проводилась анализ данных устройства непрерывного мониторинга ЭКГ Reveal. План обследований отражен в Таблице 2.4.

Таблица 2.4. Методы исследования, применяемые на каждом этапе

Вид обследования	До рандомизации	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Осмотр пациентов	+	+	+	+	+	+	+
История болезни и амбулаторная карта	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови (гормоны щитовидной железы, креатинин, мочевины, глюкоза крови, АСТ, АЛТ)	+		+		+		+
ЭхоКГ	+		+		+		+
ЭКГ	+		+		+		+
Суточное мониторирование ЭКГ	+						
ЧП ЭхоКГ	+						
Опрос Reveal		+	+	+	+	+	+
Анализ дневника симптомов пациента при активации «Ассистент пациента»		+	+	+	+	+	+
Оценка осложнений		+	+	+	+	+	+

2.6. Методики статистического анализа

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).

Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные переменные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. χ^2 для качественных переменных был использован для сравнения между

характеристиками пациентов. 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).

Резюме

В данном одноцентровом рандомизированном исследовании сравниваются два метода лечения ФП и оцениваются их возможности в предотвращении прогрессирования данного нарушения ритма до персистирующей формы. Конечные точки оцениваются с помощью современного имплантируемого устройства непрерывного мониторинга ЭКГ, что дает возможность объективно сравнить два метода лечения. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 2 лет. Полученные данные были обработаны современными статистическими методами.

Глава 3. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии (первичная конечная точка)

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. 92 пациента были согласны на участие в исследовании. У всех пациентов было документально зарегистрированы пароксизмы ФП и неэффективность одного антиаритмического препарата. От всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие.

После соответствия критериям включения/исключения (см. Глава 2) 92 пациента были рандомизированы на 2 группы: 1) ААТ+ имплантация ИКМ (группа I; n=46); 2) катетерная аблация ФП + имплантация ИКМ (группа II; n=46). Период наблюдения составил 24 месяца, контроль за пациентами осуществлялся каждые 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца после включения в исследование путем анализа данных ИКМ.

Сравнительная характеристика обеих групп

В исследование было включено 92 пациента с пароксизмальной ФП. Все пациенты наблюдались в течение 24 месяцев после оперативного вмешательства. В Таблице 3.1 представлены дооперационные характеристики пациентов обеих групп.

Таблица 3.1. Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

	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 ₂ DS ₂ 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
Антиаритмические препараты, n (%)				
Пропанорм, n (%)	64 (70)	35 (76)	29 (63)	0,14
Бета-блокаторы, n (%)	11 (12)	5 (11)	6 (13)	0,55
Соталол, n (%)	7 (8)	2 (4)	5 (11)	0,32
Кордарон, n (%)	10 (11)	4 (9)	6 (13)	0,44

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; *р – сравнение между группами. Для количественных признаков представлено среднее значение и стандартное отклонение.

Группы пациентов практически не различались по основным характеристикам и были в целом однородны (Таб. 3.1). Средний возраст пациентов в группе медикаментозной терапии составил 59±11 лет и не имел значимого отличия от группы радиочастотной абляции УЛВ, средний возраст этой группы пациентов составлял 58±9 (р=0,6). Значимых различий также не наблюдалось среди распределения по полу. В группе РЧА мужчины составляли 73% (34), а в группе ААТ – 78% (36) (р=0,51). По сопутствующей патологии в исследуемых группах также не было выявлено

значимых различий. У 19 (41%) пациентов из группы медикаментозной терапии встречалась АГ, что не имело достоверного различия от группы РЧА УЛВ, в которой количество пациентов с АГ составляло 21 (46%) пациентов ($p=0,44$). Также не было выявлено значимого различия в группах пациентов по СД, который встречался у 5 (11%) пациентов в группе медикаментозной терапии и у 4 (19%) пациентов в группе РЧА УЛВ ($p=0,67$). ОНМК в анамнезе встречалось у 3 (7%) пациентов из группы медикаментозной терапии и у 2 (4%) из группы РЧА, что также не имело значимого различия ($p=0,3$). Количество курильщиков в двух исследуемых группах было приблизительно одинаковое. По данным проведенного ЭхоКГ средняя ФВ достоверно не отличалась в обеих группах и составила $59\pm 6\%$ в группе медикаментозной терапии и $61\pm 5\%$ в группе РЧА УЛВ. Средняя продолжительность ФП в годах не отличалась в обеих группах и в среднем составила $4,4\pm 2,2$ года в группе медикаментозной терапии и $4,6\pm 2,7$ года в группе с РЧА УЛВ ($p=0,4$). Количество принимаемых антиаритмических препаратов до включения в исследование не отличалось в обеих группах. Пациенты с поражением коронарного русла в исследовании не участвовали. Тем пациентам, у которых мы подразумевали наличие ишемической болезни сердца, было проведена коронароангиография и исключено поражение коронарных артерий. При сравнении риска развития ОНМК по данным шкалы CHA₂DS₂VASc, достоверных различий в обеих группах обнаружено не было. В среднем риск ОНМК в группе ААТ составил $0,9\pm 0,7\%$, в группе РЧА УЛВ $0,8\pm 0,6\%$ ($p=0,76$). При сравнении риска прогрессирования ФП с помощью шкалы HATSH, расчет которой подробно описан в предыдущей главе, достоверных различий в обеих группах также обнаружено не было, в группе медикаментозной терапии HATSH score составил $0,7\pm 0,5$ баллов, а в группе РЧА УЛВ – $0,5\pm 0,4$ баллов соответственно ($p=0,58$).

Таким образом, можно резюмировать, что достоверных различий по большинству признаков в обеих группах выявлено не было, группы были однородны.

Процедура радиочастотной изоляции легочных вен (ЛВ) было подробно описана ранее [3; 5; 96]. Всем пациентам из II группы была выполнена циркулярная изоляция ЛВ с использованием навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, US) без создания как-либо дополнительных линейных воздействий. При сохранении ФП в конце оперативного лечения выполнялась медикаментозная или электрическая кардиоверсия. Блок входа и выхода был подтвержден с помощью катетера Lasso. При документированном или выявленном во время операции типичном трепетании предсердий была проведена абляция каво-трикуспидального перешейка.

В группе катетерной абляции ФП изоляция легочных вен с подтверждением блока входа и выхода была достигнута у всех 46 (100%) пациентов. 18 (39%) пациентам с наличием типичного трепетания предсердий выполнялась абляция каво-трикуспидального перешейка. Средняя продолжительность процедуры составила 142 ± 46 минуты со временем рентгеноскопии 25 ± 19 минут.

После завершения процедуры абляции всем пациентам был имплантирован ИКМ, по методике, описанной ранее [104]. Осложнений, связанных с процедурой имплантации ИКМ, выявлено не было. В группе ААТ имплантация ИКМ проводилась также в условиях стационара. Осложнений во время процедуры имплантации не было.

Контрольное наблюдение

Данные полученные от ИКМ анализировались через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца после включения пациентов в исследование. Данные с ИКМ были интерпретированы двумя кардиологами. Во время контрольного обследования при необходимости проводилась коррекция ААТ или решение вопроса о выполнении катетерной абляции.

Прогрессирование ФП по данным ИКМ (первичная конечная точка)

Для определения первичной конечной точки мы пользовались классификацией для выявления пациентов с персистирующей формой.

Большое количество пациентов может иметь частые пароксизмы ФП продолжительностью менее 7 дней, но при этом данная ситуация тоже может расцениваться как прогрессирование. Поэтому другим критерием прогрессирования мы взяли процент ФП более 30%, определяемый устройством непрерывного мониторинга ЭКГ. Данная цифра выбрана в связи с тем, что при наличии у пациента 30% ФП за период наблюдения 6 месяцев в сумме это составляет около 1 месяца ФП, что в разы больше 7 дней [5].

Через 24 месяца после оперативного лечения у 27 (58,7%) пациентов в группе ААТ было выявлено прогрессирование ФП по данным ИКМ по сравнению с 10 (21,7%) пациентами в группе катетерной аблации ФП ($p=0.0003$; лог-ранговый тест; отношение рисков 0,37, 95% ДИ [0,17–0,76], $p=0,007$, регрессионный анализ Кокса; Рисунок 3.1).

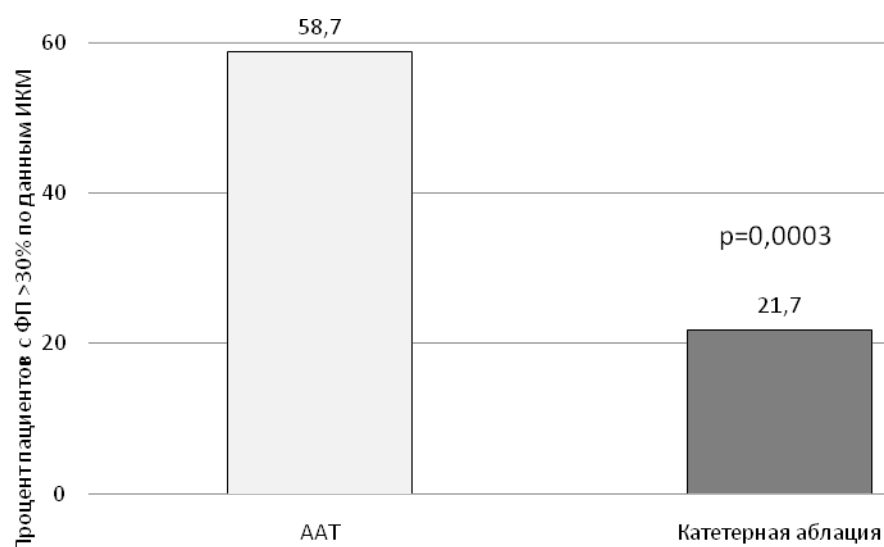


Рисунок 3.1. Прогрессирование ФП по данным ИКМ в течение периода наблюдения.

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 аблации ($p=0,001$; Рисунок 3.2). У 13 (28,3%) пациентов в группе ААП развилась персистирующая форма ФП по сравнению с 2 (4,3%) пациентами в группе катетерной аблации ($p=0,002$).

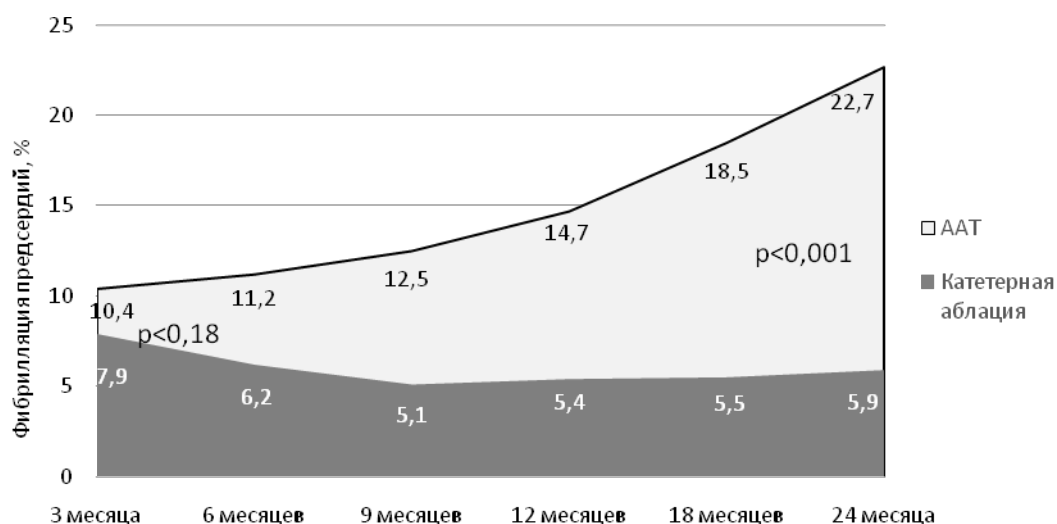


Рисунок 3.2. Процент ФП (AF burden) по данным ИКМ у пациентов двух групп в течение периода наблюдения. В первые 3 месяца после рандомизации («слепой» период) данные с ИКМ не учитывались.

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.

Процент прогрессирования пароксизмальной до персистирующей формы ФП достоверно ниже после выполнения катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией и составляет 4,3% и 28,3%, соответственно.

Клинический пример: Пациентка А., 44 лет, с клиническим диагнозом: Гипертоническая болезнь II ст, II ст, риск 4. Пароксизмальная форма

фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, симптомные приступы. ХСН I, NYHA II (NYHA).

Анамнез заболевания: Считает себя больной в течение 2 лет, когда впервые после перенесенной психоэмоциональной нагрузки ощутила учащенное аритмичное сердцебиение, при вызове бригады скорой помощи и записи ЭКГ зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий. За последний год приступы участились, стали беспокоить чаще, до 1 раза в 2-3 мес., по поводу чего вызывала бригаду скорой помощи, принимала 300 мг пропанорма однократно, с эффективным купированием приступа в течение 60–120 мин. В марте 2011 года консультирована и дообследована аритмологом ННИИПК им. Мешалкина г. Новосибирск. По данным проведенного дообследования: при поступлении по ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 48 в мин. По данным проведенной Эхо КГ структурной патологии не было выявлено, фракция выброса левого желудочка составила 62%, размеры левого предсердия 4,8 на 5,2 см. По данным проведенной ЧП ЭхоКГ признаков тромбоза ушка ЛП обнаружено не было. По результатам дообследования пациентка соответствовала критериям включения и исключения, и после подписания информированного согласия была рандомизирована в группу катетерной аблации +ИКМ.

После операции пациентка в течение 3 месяцев принимала профилактическую ААТ (пропанорм 450 мг/сут), чувствовала себя удовлетворительно, пароксизмов ФП субъективно не отмечала.

Пациентка регулярно динамически наблюдалась по представленному графику посещений кардиолога, проходила программы Reveal XT. Пациентка была обучена использовать активатор «Ассистент пациента», позволяющий сохранять ЭКГ во время появления симптомов с целью анализа сердечного ритма в течение симптоматических событий.

В течение 2-х летнего наблюдения с регулярным анализом данных имплантируемого монитора рецидивов устойчивой ФП (более 30/сек) зарегистрировано не было. При анализе данных сохраненных ЭКГ при

редком использовании активатора «Ассистент пациента» регистрировались единичные суправентрикулярные экстрасистолы, субъективно ощущаемые пациенткой как «перебои» в работе сердца, пароксизмов ФП зарегистрировано не было. Во время визитов в 18 и 24 месяца пациентка не предъявляла жалоб. По данным устройства непрерывного мониторирования ЭКГ и самой больной нарушений ритма не отмечалось. Данные устройства непрерывного мониторирования ЭКГ представлены на Рисунке 3.3, где в течение года не зафиксировано ни одного устойчивого пароксизма ФП.

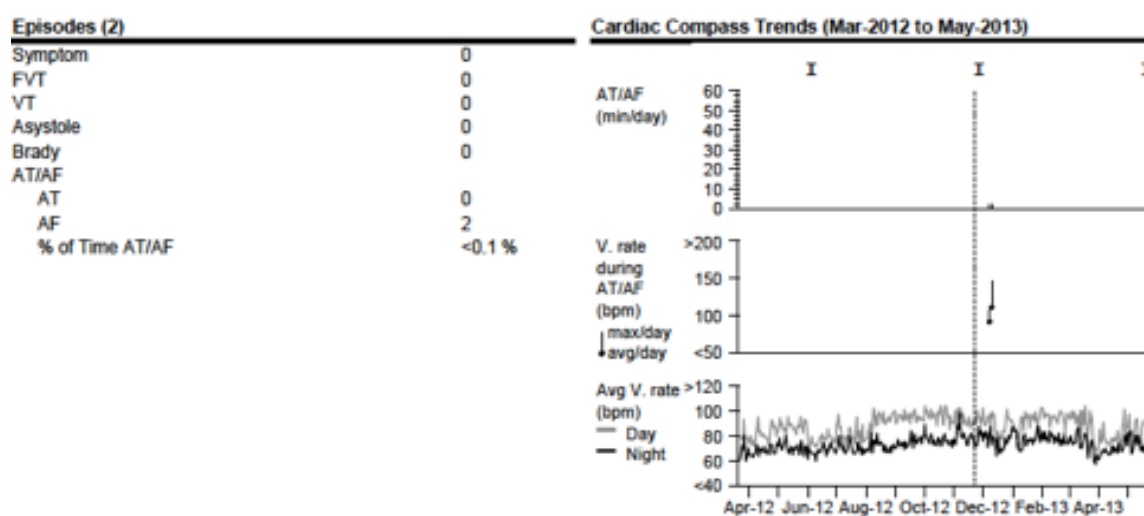


Рисунок 3.3. Данные устройства непрерывного мониторирования ЭКГ через 18–24 мес. после катетерной аблации.

В левой части рисунка представлены данные о количестве приступов ФП. В правой части на графиках отсутствуют признаки нарушений ритма. На нижнем графике представлена средняя, дневная и ночная ЧСС за наблюдаемый период.

Клинический пример: Пациентка В. с клинический диагнозом: Гипертоническая болезнь II ст, III ст, риск 4. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, симптомные приступы. ХСН IIА, ФК II (NYHA).

Анамнез заболевания: Считает себя больной с июля 2010 года, когда впервые стали беспокоить приступы учащенного аритмичного сердцебиения.

Во время приступа аритмии и записи ЭКГ зарегистрирована ФП. В дальнейшем приступы аритмии беспокоили с периодичностью 1 раз в 3-4 мес. Эпизодически принимала пропанорм с целью купирования пароксизмов ФП, в качестве профилактической антиаритмической терапии принимала бисопролол 2,5 мг/сут. С 2011 года стала отмечать учащение пароксизмов ФП и увеличение их продолжительности до минут до 3-4 часов., по поводу чего неоднократно вызывала скорую помощь для купирования приступов. Периодически принимала самостоятельно пропанорм 300 мг, однократно при приступе. Пациентка обратилась в НИИПК им. Мешалкина г. Новосибирск к кардиологу с целью подбора ААТ, с учетом участвовавших приступов аритмии и неэффективности принимаемого бисопролола.

При дообследовании по Эхо КГ сократительная способность миокарда составила 58%, структурной и клапанной патологии обнаружено не было.

Пациентка соответствовала критериям включения и исключения была включена в данное исследование. Методом рандомизации была определена группа медикаментозного лечения+ ИКМ. Для профилактики пароксизмов ФП, после неэффективности бисопролола, был назначен пропанорм в терапевтической дозе 450 мг в сутки (150 мг 3 раза в день). Пациентке в условиях стационара имплантирован кардиомонитор длительного мониторирования ЭКГ, после чего пациентка была выписана с подробными рекомендациями по приему медикаментозно терапии и необходимости динамического наблюдения, прохождения анализа данных имплантируемого Reveal XT.

На контрольном осмотре через 6 месяцев у пациентки по данным устройства непрерывного мониторирования ЭКГ зарегистрированы пароксизмы ФП с высокой ЧСС, которые приходилось купировать дополнительным приемом пропанорма в дозе 300 мг. Данные устройства непрерывного мониторирования ЭКГ представлены на Рисунке 3.4

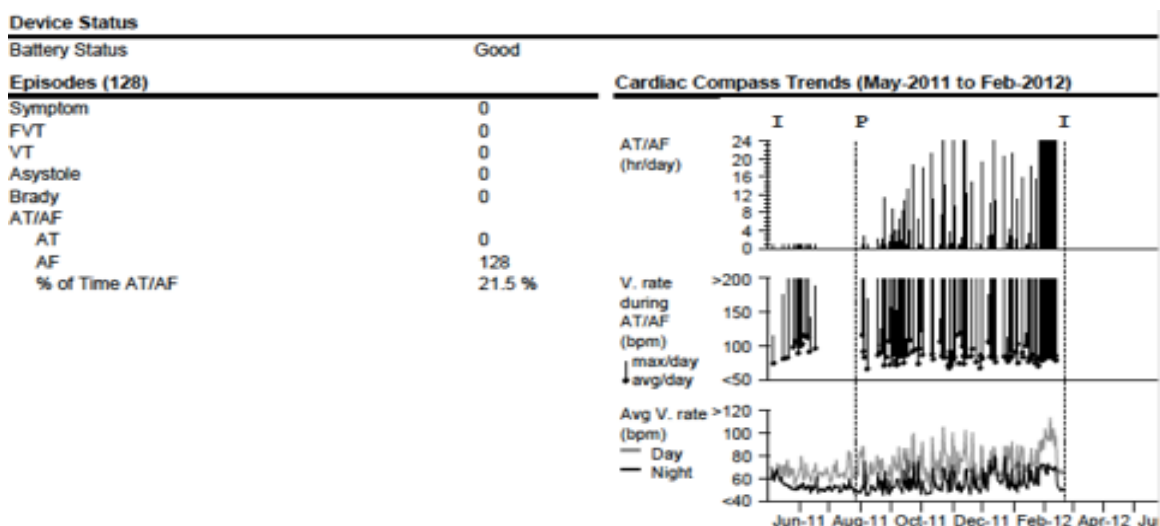


Рисунок 3.4. Данные устройства непрерывного мониторинга ЭКГ через 6 мес на фоне коррекции ААТ: приема пропанорма в дозе 450 мг/сут.

В левой части рисунка – данные о количестве приступов и общем проценте ФП. В правой части – ежедневно регистрируемые пароксизмы ФП и частотные характеристики.

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

На фоне приема кордарона пациентка стала отмечать некоторое улучшение самочувствия, пароксизмы ФП прекратились. Однако через три месяца пароксизмы ФП стали снова рецидивировать, что требовало дополнительного, эпизодического приема пропанорма в дозе 300 мг, с целью купирования приступов.

При контрольном осмотре по данным устройства непрерывного мониторинга ЭКГ зарегистрированы частые рецидивирующие приступы ФП. Данные устройства непрерывного мониторинга ЭКГ представлены на Рисунке 3.5, где зарегистрировано учащение пароксизмов ФП, выраженное в увеличенном проценте AF burden, достигшем 37,8%,

Episodes (61)	
Symptom	0
FVT	0
VT	0
Asystole	0
Brady	0
AT/AF	
AT	0
AF	61
% of Time AT/AF	37.8 %

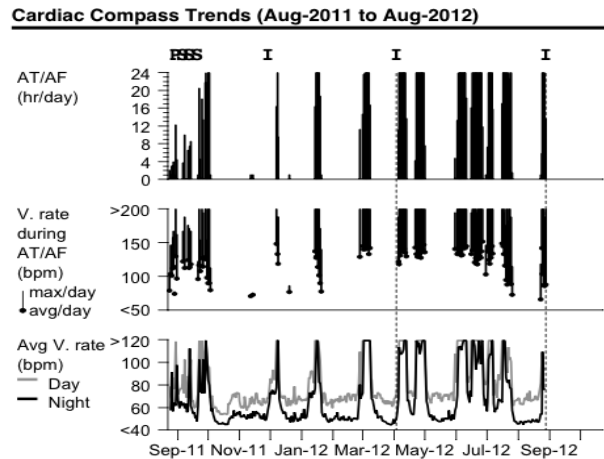


Рисунок 3.5. Данные устройства непрерывного мониторинга ЭКГ через 6 мес. на фоне приема кордарона в дозе 200 мг/сут.

В левой части рисунка – данные о количестве приступов и общем проценте ФП. В правой части – ежедневно регистрируемые пароксизмы ФП и частотные характеристики.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой медикаментозной терапии и прогрессирование ФП, выражаемое в учащении приступов ФП по частоте и продолжительности, % AF burden, достигший 30% и более, что для нас являлось достижением первичной конечной точки, говорящим о прогрессировании ФП, пациентке было рекомендовано проведение катетерной аблации ФП, однако пациентка от проведения оперативного лечения отказалась.

Резюме

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что катетерная аблация эффективно снижает прогрессирование ФП по сравнению с антиаритмической терапией, что объективно было доказано данными непрерывного мониторинга ЭКГ. Процент прогрессирования пароксизмальной до персистирующей формы фибрилляции предсердий достоверно ниже после выполнения катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией и составляет 4,3 и 28,3%, соответственно.

Глава 4. Сравнительная характеристика вторичных точек

4.1. Эффективность оперативного вмешательства и антиаритмической терапии (оценка количества респондеров и нереспондеров), анализ количества пациентов, перешедших из одной группы в другую (cross-over)

У всех пациентов 46 (100%) в группе катетерной аблации была достигнута изоляция легочных вен с подтверждением блока входа и выхода; у 18 (39%) пациентов с наличием типичного трепетания предсердий выполнялась аблация каво-трикуспидального перешейка. Определение респондеров по данным ИКМ было подробно описано ранее [9; 103]. Пациенты с процентом ФП < 0,5% считались ответившими на терапию, т.е с отсутствием ФП/ТП/ПТ (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). Эпизоды ФП были визуально проанализированы двумя кардиологами.

Статистический анализ

Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные переменные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Критерий χ^2 для качественных переменных использован для сравнения характеристик пациентов. Различия в прогрессировании ФП по данным ИКМ оценивали с помощью лог-ранк теста. Отсутствие ФП/ТП/ПТ (респондеры) также оценивалось с помощью лог-ранк теста. Анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Майера использован для представления эффективности оперативного вмешательства и оценен как процент отсутствия ФП/ТП/ПТ. Регрессионный анализ Кокса использовали для оценки вероятности риска прогрессирования и возникновения ФП. Для

выявления предикторов прогрессирования и рецидива ФП (потенциально влияющие факторы predeterminedены заранее) использовали логистическую регрессию и модель пропорциональных рисков Кокса.

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; Рисунок 4.1).

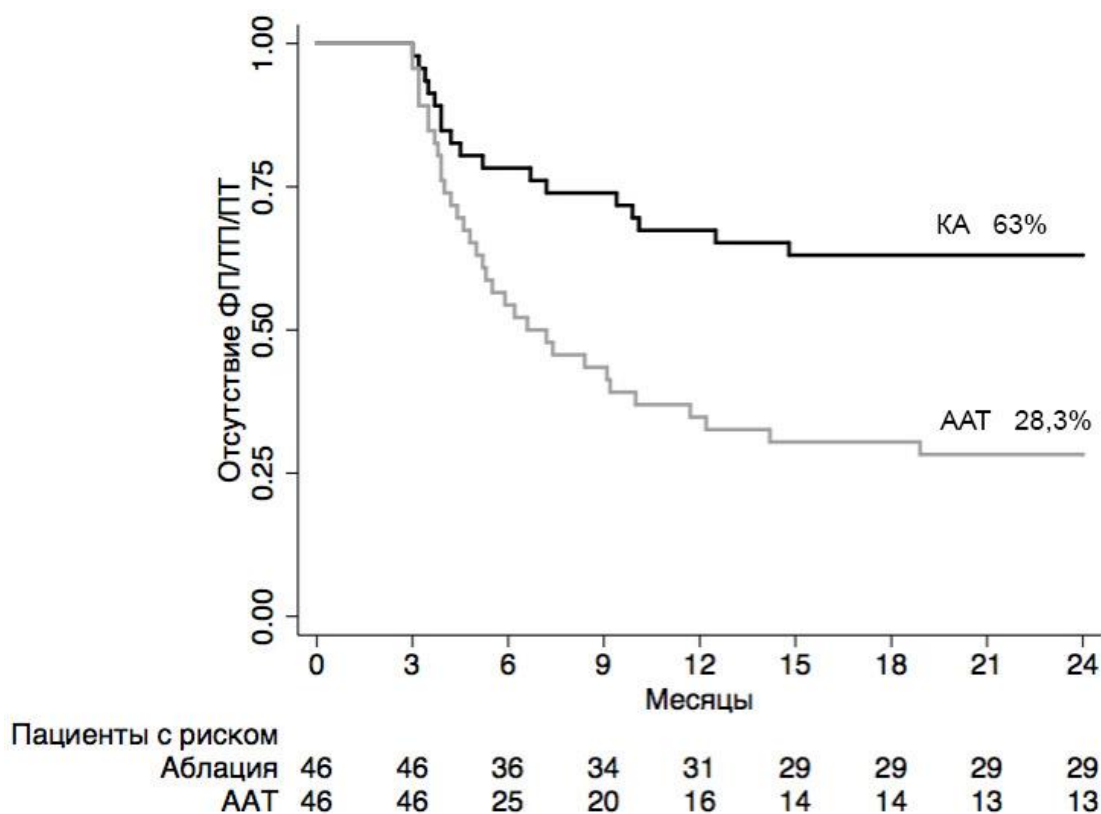


Рисунок 4.1. Отдаленные результаты эффективности лечения (респондеры).

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

Пациенты из группы катетерной аблации не принимали ААП. В течение периода наблюдения 22 (48%) пациентам с пароксизмами ФП/ТП/ПТ из группы ААТ была выполнена катетерная аблация вследствие неэффективности 2 и более ААП или выявления побочного действия на

ААТ. 3 (18%) из 17 пациентов из группы катетерной аблации была выполнена повторная аблация. Среднее время до повторной аблации составило $9,4 \pm 4,2$ месяца. 14 (30%) пациентам из группы катетерной аблации с рецидивами ФП/ТП/ПТ была назначена ААТ.

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; Рисунок 4.2).

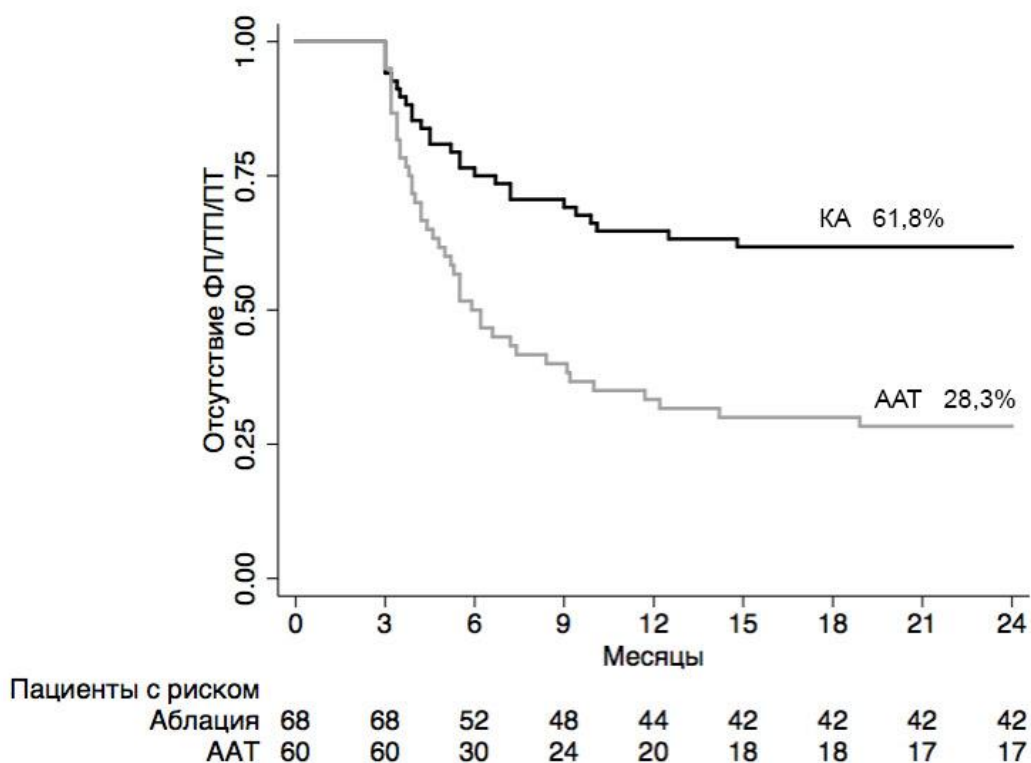


Рисунок 4.2. Отдаленные результаты эффективности лечения в двух группах согласно фактически полученному лечению.

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

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.

Резюме

Таким образом, катетерная аблация является более эффективной процедурой в сравнении с антиаритмической терапией в плане сохранения синусового ритма (количество респондеров) в течение 2 лет послеоперационного наблюдения.

У пациентов с пароксизмальной формой ФП радиочастотная катетерная аблация приводит к более высокому проценту респондеров по сравнению с антиаритмической терапией по данным аппаратов непрерывного мониторинга сердечного ритма.

4.2. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий

Для оценки предикторов прогрессирования ФП были взяты следующие показатели: процент ФП по данным ИКМ, наличие сопутствующей патологии: АГ, наличие сахарного диабета, ОНМК в анамнезе, возраст, пол, размеры ЛП, курение и анамнез продолжительности ФП в годах. Возраст пациентов был разбит на три категории младше 55 лет, от 55 до 60 лет и старше 60 лет. Продолжительность ФП была разбита на категории менее года, от года до 2,5 лет, от 2,5 до 5 лет и более 5 лет. Все остальные предикторы расценивались как наличие или отсутствие данного признака у пациента.

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса предиктором рецидива ФП/ТП/ПТ явилось наличие артериальной гипертензии. В Таблице 4.1 представлены данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 4.1. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на отсутствие ФП/ТП/ЛТ после двух методов лечения (респондеров)

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Процент ФП>4.5	0,78 (0,43-1,4)	0,41	1,34 (0,68-2,62)	0,39
Сахарный диабет	0,28 (0,01-2,2)	0,62	—	—
Артериальная гипертензия	0,21 (0,1-0,44)	<0,001	0,29 (0,14-0,62)	0,001
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)	0,019	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)	0,52

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

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 аблации 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. Данные однофакторного и многофакторного логистического регрессионного представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов прогрессирования ФП

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Процент ФП>4.5	64 (17,2-238)	<0,001	38,9 (6,2-245)	<0,001
Сахарный диабет	7,4 (0,9-58,4)	0,2	—	—
Артериальная гипертензия	5,5 (2,2-13,8)	<0,001	6,8 (1,1-43,04)	0,041
Возраст старше 65 лет	2,52 (1,05-6,06)	0,038	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)	0,002	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)	0,013	0,17 (0,02-1,09)	0,063
Анамнез ФП>5 лет	5,86 (2,31-14,9)	<0,001	8,5 (1,04-69,6)	0,044

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

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. Из сопутствующей патологии, только артериальная гипертензия явилась независимым предиктором рецидивов и прогрессирования ФП. Наличие сахарного диабета и старший возраст не явились предикторами прогрессии и рецидива аритмии, что, по-видимому, связано с относительно небольшим количеством пациентов и наличием у них вышеуказанных факторов. 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.

Резюме

В отдаленном периоде наблюдения процент сохранения синусового ритма значительно выше у пациентов после катетерной аблации, по сравнению с антиаритмической терапией, и составляет 63 и 28,3% соответственно. Кроме того, независимыми предикторами прогрессирования ФП являлись анамнез ФП более 5 лет, процент ФП более 4,5 в течение первых двух месяцев после начала лечения, артериальная гипертензия. Предиктором рецидива ФП являлась артериальная гипертензия. Таким образом, катетерная аблация является более эффективной процедурой, в сравнении с антиаритмической терапией, в сохранении синусового ритма (количество респондеров) в течение 2-летнего послеоперационного периода наблюдения.

4.3. Сравнительная характеристика соответствия симптомов пациентам состоянию ритма при анализе ИКМ

Корреляция между симптомами и эпизодами фибрилляции предсердий (ФП) после катетерной аблации и на фоне ААТ имеет клиническую актуальность, особенно для решения вопроса о назначении антикоагулянтов. Целью нашего исследования было проанализировать взаимосвязь между симптомами и рецидивами ФП в двух исследуемых группах. Все пациенты были обучены использовать активатор «Ассистент пациента», который позволяет сохранять ЭКГ во время появления симптомов, которые пациент связывает с пароксизмом ФП и дает возможность проанализировать соответствие жалоб состоянию сердечного ритма в течение

симптоматических событий. Испытывая какие-либо симптомы, сходные с симптомами аритмии, должен был активировать систему, нажав кнопку.

Статистический анализ

Описательные результаты анализа данных представлены в виде значений и процентов для категориальных переменных. Непрерывные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения или медианы и 25–75-го перцентилей, в случае необходимости, после определения нормальности методом Колмогорова-Смирнова.

Положительная прогностическая значимость диагностического алгоритма данного устройства рассчитывалась исходя из процента истинных эпизодов ФП от числа всех обнаруженных эпизодов. Относительное ежемесячное бремя ФП рассчитывали с учетом только клинически значимых эпизодов ФП (> 6 минут) и анализировали как в целом, так и по различным типам ФП.

Чувствительность симптомов, о которых сообщили пациенты, рассчитывали исходя из доли пациентов с симптоматическими рецидивами ФП по отношению к общему числу пациентов с рецидивами ФП.

Положительная прогностическая значимость симптомов, о которых сообщили пациенты, рассчитывалась как доля пациентов с симптоматическими рецидивами ФП по отношению к общему числу пациентов, испытывавших симптомы. Выраженные в процентах показатели сравнивали с помощью критерия хи-квадрат для одного показателя или теста Макнемара для парных показателей.

Парный *t*-тест Стьюдента использовался для сравнения результатов опросника SF-12, полученных на начальном и завершающем этапах исследования. Уровень значимости был установлен как двустороннее $\alpha = 0,05$. Все расчеты выполняли с помощью пакета статистических программ Stata 12.0 (StataCorp, Колледж Стейшн, штат Техас, США).

Запись анализа ритма

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 (924 [42%] – синусовый ритм; 308 [14%] – ПЭС; 88 [10%] – синусовая тахикардия, 35 [4%] – синусовая брадикардия). ФП была подтверждена только в 30% симптоматических эпизодов (Рисунок 4.3). 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 (50 [2%] – синусовый ритм; 277 [11%] – ПЭС; 176 [7%] – синусовая тахикардия, 51 [2%] – синусовая брадикардия). ФП была подтверждена только в 78% симптоматических эпизодов (Рисунок 4.4). 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.

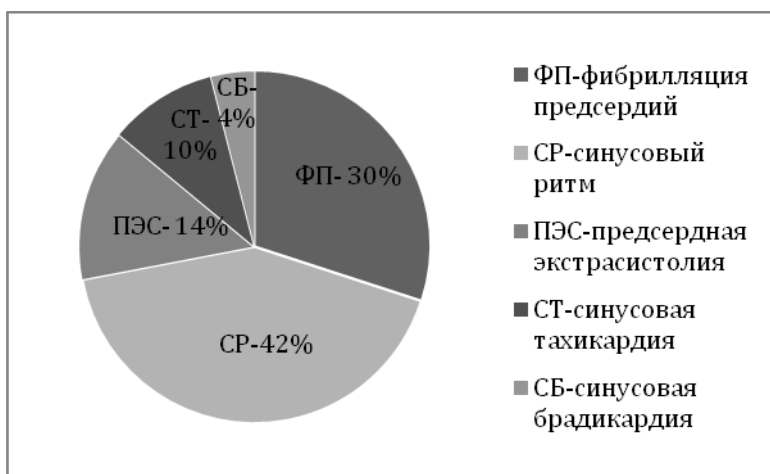


Рисунок 4.3. Структура сердечного ритма во время симптомной

активации у пациентов после РЧА ФП+ИКМ.

30% эпизодов соответствуют истинным эпизодам ФП, в то время как большинство эпизодов (70%) соответствуют синусовому ритму или предсердной экстрасистолии. Это означает, что ориентация на симптомы пациента является ненадежным подходом в оценке эффекта операции.

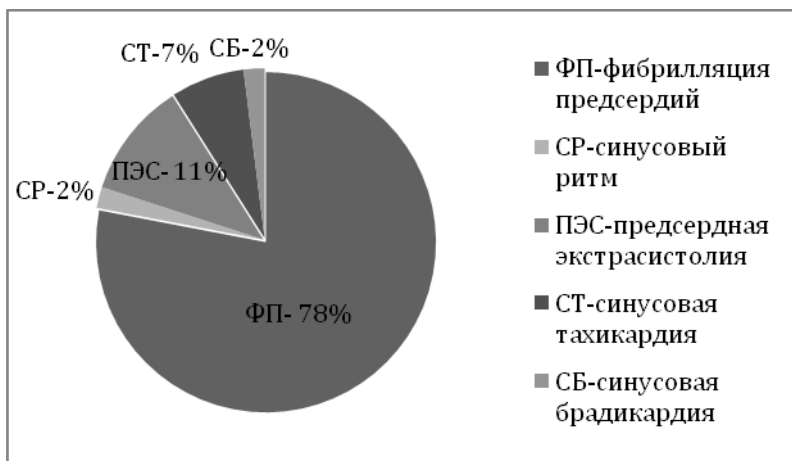


Рисунок 4.4. Структура сердечного ритма во время симптомной активации у пациентов после ААТ + ИКМ.

78% эпизодов соответствуют истинным эпизодам ФП, в то время как 22% эпизодов соответствуют синусовому ритму или предсердной экстрасистолии.

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 (Рисунок 4.5).

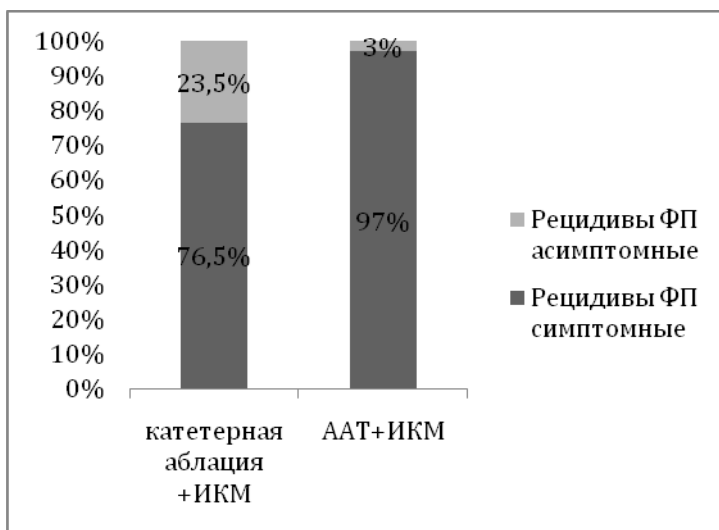


Рисунок 4.5. Рецидивы симптомных и асимптомных ФП у нереспендеров в группе катетерная абляция + ИКМ и группе ААТ + ИКМ.

ААТ – антиаритмическая терапия; ИКМ – имплантируемый кардиомонитор; ФП – фибрилляция предсердий.

Резюме

Состояние ритма не соответствует симптомам пациента в отношении фибрилляции предсердий, что проявляется у 70% пациентов после катетерной абляции и 22% после ААТ. Бессимптомная ФП чаще встречается у пациентов в группе катетерной абляции (23,5%) по сравнению с группой пациентов, получающих ААТ (3%), что может быть связано с индуцированными абляцией изменениями в характере аритмии или вегетативном статусе [102]. Субъективная оценка симптомов пациентами в отношении аритмии не соответствует истинному состоянию ритма сердца и не может быть использована для оценки эффективности лечения. Кроме того, наши данные показывают, что пациенты продолжали испытывать симптомы даже при отсутствии существенных рецидивов аритмии. Таким образом, «симптомы, о которых сообщают пациенты» – это вряд ли надежное средство (чувствительность 53%), чтобы судить о клиническом статусе пациента и несколько более надежное в плане оценки эффективности лечения пероральными антикоагулянтами.

4.4. Оценка количества осложнений после катетерной аблации и ААТ

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 аблации, что было достоверно меньше ($p=0,02$) (Таблица 4.3).

Таблица 4.3. Структура осложнений в обеих группах.

Осложнения	Все пациенты n=92 (%)	ААТ+ИКМ (n=46)	РЧА ФП+ ИКМ (n=46)	P*
Общее количество осложнений	14 (15%)	11 (24%)	3 (6,5%)	($p=0,02$)
Побочное действие ААТ :	11 (12%)	11 (24%)	-	-
Кордарониндуцированный гипотиреоз	4 (4,3%)	4 (8,7%)		
Кордарониндуцированный тиреотоксикоз	2 (2,2%)	2 (4,3%)	-	-
Значимая брадикардия на фоне приема кордарона,	2 (2,2%)	2 (4,3%)	-	-

требующая отмены препарата				
Значимая брадикардия на фоне приема соталола, требующая отмены препарата	3 (3,2%)	3 (6,5%)		
Гемоперикард	1 (1,1%)	-	1 (2,2)	-
Гематомы в местах пункций при повторных вмешательствах	2 (2,2%)	-	2 (4,3%)	

Резюме

Метод радиочастотной изоляции ЛВ является безопасным методом лечения ФП в связи с наименьшим количеством осложнений (6,5%) по сравнению с побочными действиями антиаритмических препаратов (24%).

Глава 5. Обсуждение полученных результатов

Проведенные ранее исследования показали, что пароксизмальная фибрилляция предсердий естественным образом прогрессирует в персистирующую, а далее в постоянную в 15–30% случаев в течение 1–3 лет [1; 8; 11; 36; 68; 110]. Даже если ФП носит идиопатический характер, прогрессирование ФП можно наблюдать в 2% случаев в течение первого года [62]. Как можно более ранний выбор стратегии контроля ритма – прием антиаритмических препаратов (ААП) или проведение катетерной аблации – позволяет затормозить прогрессирование ФП [132]. В Руководстве под эгидой HRS/EHRA/ESC в области лечения ФП катетерная аблация рассматривается как метод первой линии выбора наряду с антиаритмической терапией (ААТ).

Катетерная аблация в лечении пациентов с пароксизмальной ФП продемонстрировала достаточно высокую эффективность [23, 69, 93, 17,127]. Однако данные, касающиеся долгосрочного наблюдения после катетерной аблации, весьма ограничены [17; 23; 127]. Средняя эффективность операции по данным ряда авторов составляет от 45% до 75% [24]. В свою очередь, эффективность ААТ составляет не более 30–50% в течение первого года наблюдения [24; 27; 73].

На сегодняшний день одной из серьезных проблем, стоящих перед исследователями в этой области, явилась значительная вариабельность в определении эффективности процедуры. Хотя большинство исследователей определяют эффективность как свободу от симптоматических эпизодов ФП в отсутствие антиаритмической лекарственной терапии, в нескольких исследованиях было однозначно показано, что бессимптомные эпизоды ФП у пациентов с симптоматической ФП встречаются весьма часто [61]. Вторая серьезная проблема перед исследователями в этой области связана с большим числом методов, используемых для оценки наличия бессимптомных эпизодов ФП, а также – в случае, если пациент сообщает о

«симптоматической ФП», – с определением того, действительно ли связаны возникшие ощущения с ФП с истинными пароксизмами ФП [76]. И наконец, еще одна проблема связана с тем, что результат аблации ФП нельзя представить просто как «успех» или «отсутствие успеха», поскольку есть разница между «клиническим успехом» и полной элиминацией ФП.

В трех проведенных исследованиях, в которых сравнивали результаты катетерной аблации ФП, полученные на основе широко используемого критерия «свобода от рецидивирующих эпизодов симптоматической ФП», с более объективной оценкой сердечного ритма независимо от симптомов, оказалось, что если конечные точки исследования основываются на симптоматике, то истинные показатели успеха катетерной аблации ФП оказываются значительно завышенными [78; 92; 112]. В исследованиях, где были приняты во внимание документально зафиксированные бессимптомные рецидивы ФП, показатель успеха катетерной аблации ФП снизился с 70% до 50% [61]. Подобные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований [78; 92; 112], в которых использовались «прерывистые» методы мониторинга ЭКГ: была установлена обратная зависимость между продолжительностью и интенсивностью мониторинга ЭКГ и успехом катетерной аблации ФП. Успешность одной процедуры аблации может оказаться ниже, чем ожидалось, при использовании системы непрерывного мониторинга аритмии для послеоперационного наблюдения. В Консенсусе по применению радиочастотной аблации по HRS/ENRA/ECA отмечается, что под эффективностью процедуры подразумевают «снижении числа эпизодов ФП более чем на 70% по данным устройств детекции нарушений ритма сердца» [23].

В большинстве исследований, в которых сравнивалась эффективность антиаритмической терапии и радиочастотной аблации, в качестве конечной точки рассматривалось только наличие рецидивов ФП. Оценка эффективности в проводимых исследованиях анализировалась по данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ, а любой зарегистрированный

пароксизм предсердной тахикардии, длящийся более 30 секунд через 3 месяца после начала терапии, считался рецидивом. Успех катетерной абляции ФП обычно определяется как отсутствие рецидива в течение всего периода наблюдения. Недавний мета-анализ 31 исследования, включивший 2800 пациентов, показал, что успешность однократной процедуры катетерной абляции всех типов ФП составила от 50% до 72% [23]. В исследовании, посвященном оценке эффективности катетерной абляции у пациентов с пароксизмальной формой ФП по данным ИКМ в течение 1-го периода, процент сохранения синусового ритма после операции составил 68% [3; 104].

В нашем исследовании мы впервые с помощью устройства непрерывного мониторинга ЭКГ провели сравнительную оценку количества респондеров и нереспондеров после катетерной абляции и ААТ в качестве терапии первой линии, что для нас являлось вторичной конечной точкой. Для определения респондеров мы использовали «пороговый интервал», подробно описанный в раннее проведенном исследовании [3; 104]. Пациенты, достигшие по данным ИКМ процента ФП более 0,5, считались нереспондерами. По результатам проведенного нами исследования установлено, что радиочастотная катетерная абляция приводит к более высокому проценту сохранения синусового ритма по сравнению с антиаритмической терапией (63 и 28,3% соответственно).

Однако стоит отметить, что целью лечения является не только полное устранение пароксизмов ФП (так как определенный процент рецидивов ФП в целом остается), но и приостановление прогрессирования ФП, что должно вести к снижению рисков тромбоэмболических осложнений и риска смерти. В исследовании TRENDS было продемонстрировано, что продолжительность пароксизмов ФП более 5,5 часов в день в два раза увеличивает риск инсульта [47].

Учитывая, что в результате применения антиаритмической терапии и катетерной абляции мы продолжаем сталкиваться с рецидивами ФП,

наиболее актуальным на сегодняшний день являлся вопрос, какая из этих двух методик в большей степени способна приостановить прогрессирование ФП, что и явилось первичной конечной точкой нашего исследования.

По результатам проведенных исследований процент прогрессирования ФП в течении первого года варьирует от 8% до 22%, в зависимости от методики мониторинга ритма [37, 46, 67; 68, 89; 108]. В исследовании RECORD было установлено, что выбор тактики контроля ритма с помощью ААТ предотвращает прогрессирование ФП от пароксизмальной формы до постоянной в течение 1-го года наблюдения [26]. В другом крупном наблюдательном исследовании, где проводилась оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с впервые возникшей ФП, было показано, что применение антиаритмической терапии IC и III классов замедляет прогрессирование ФП. Прогрессирование от пароксизмальной до персистирующей формы составило 15% в течение первого года наблюдения. Там же было отмечено, что выбор более агрессивной стратегии контроля ритма имеет преимущество перед препаратами для контроля ЧСС (β -блокаторы) в замедлении прогрессирования ФП. Однако применение антиаритмической терапии сопряжено с побочными эффектами и осложнениями в результате их приема, что в некоторых случаях ограничивает проведение агрессивной ритм-контролирующей терапии [36].

Rappone и соавторы впервые в своей работе продемонстрировали влияние радиочастотной абляции на снижение прогрессирования ФП [96]. В своем исследовании, в которое было включено 106 пациентов с впервые выявленной ФП, 56 пациентам была назначена антиаритмическая терапия первой линии. В 11 случаях была выполнена радиочастотная изоляция легочных вен. В данной группе рецидивов фибрилляции предсердий спустя 5 лет обнаружено не было. Однако в группе антиаритмической терапии у 16 пациентов ФП стала носить постоянный характер, а у 8 пациентов ФП прогрессировала до персистирующей к периоду наблюдения 5 лет. В данном исследовании впервые было высказано предположение, что радиочастотная

абляция способна остановить прогрессирование ФП. Было выявлено, что наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, а также большие размеры предсердий и возраст пациентов являются независимыми факторами прогрессирования ФП. Однако нарушение ритма оценивалось с помощью краткосрочной записи ЭКГ, что явилось ограничением данного исследования.

В другом исследовании также было описано снижение прогрессирования ФП после катетерной абляции у пациентов с пароксизмальной формой ФП и неэффективной медикаментозной терапией. Сохранение синусового ритма после первой процедуры составило 46,6%. Однако в этом исследовании пациентам с рецидивами ФП проводилось 2 и более процедур и была выбрана агрессивная тактика контроля синусового ритма. В результате только у 2,4% пациентов ФП приобрела постоянный характер, что также говорит о возможности предотвращения ФП путем радиочастотной изоляции легочных вен [94].

В исследовании под руководством Jongnarangsin, в котором проводилась оценка влияния ААТ и катетерной абляции у пациентов с пароксизмальной ФП на прогрессирование аритмии до персистирующей формы в течении 2 лет наблюдения, было выявлено, что 55% из группы катетерной абляции имели синусовый ритм к концу периода наблюдения, что было в разы больше по сравнению с группой медикаментозной терапии, где процент сохранения синусового ритма составил 9%. Частота прогрессирования ФП до персистирующей формы составила 0,6% в год в группе радиочастотной абляции, что было гораздо меньше, чем в группе медикаментозной терапии – 9% в год [65]. Однако проведенное исследование имеет свои ограничения, так как является ретроспективным и нерандомизированным, а контрольная группа взята из другого исследования [37].

Необходимо отметить, что существенным ограничением всех вышеприведенных исследований, посвященных оценке прогрессирования

ФП, является использование «прерывистого мониторинга». Применяемые в настоящее время различные методы мониторинга, такие как амбулаторное 24-часовое холтеровское мониторирование, транс-телефонная передача ЭКГ, 7-дневная холтеровская запись и 30-дневная запись событий, продемонстрировали чувствительность в плане обнаружения рецидивов ФП после катетерной аблации в диапазоне от 31% до 71%, а отрицательную прогностическую значимость – от 21% до 65% [52]. Именно по этим причинам большое значение на сегодняшний день придается разработке объективного метода для определения бремени ФП.

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 мониторирования ритма сердца, что нашло отражение в Рекомендациях по лечению ФП под эгидой HRS/ENRA/ECA 2016 г. и Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation 2012 г. [23; 73]. ИКМ позволяет объективно оценить процент возникновения ФП и продолжительность приступов за длительный период наблюдения и является наиболее эффективным методом в выявлении асимптомных эпизодов, которые могут быть упущены из виду при использовании «прерывистого» метода мониторинга [57; 104].

Наше исследование является первым, в котором предпринята попытка сравнения антиаритмической медикаментозной терапии и катетерной аблации как терапии первой линии в плане снижения прогрессирования ФП с использованием объективного метода контроля – имплантируемых кардиомониторов. В качестве конечной точки мы использовали процент ФП по отношению к синусовому ритму по данным устройства длительного мониторирования ЭКГ, который фиксировался при каждом контрольном визите пациента. За основу оценки прогрессирования ФП мы взяли процент ФП более 30%, определяемый устройством непрерывного мониторирования ЭКГ. Данная цифра выбрана в связи с тем, что наличие у пациента 30% ФП

за период наблюдения 6 месяцев в сумме дает около 1 месяца ФП, что в разы больше 7 дней [6]. Достижение процента ФП 30% и более расценивалось нами как прогрессирование ФП и являлось конечной точкой нашего исследования.

По результатам проведенного исследования нами установлено, что катетерная абляция снижает вероятность риска прогрессирования ФП на 63% по сравнению с ААТ у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Процент прогрессирования пароксизмальной до персистирующей формы ФП значительно ниже после выполнения катетерной абляции по сравнению с антиаритмической терапией и составляет 4,3% и 28,3%, соответственно. Данные результаты были получены с помощью ИКМ, что свидетельствует о высокой точности полученных результатов.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами другого исследования, в котором принимали участие 154 пациента с рецидивом ФП после первичной катетерной абляции, и которые были рандомизированы на две группы: первая группа – 77 пациентов, которым была выполнена повторная катетерная абляция, и вторая группа – 77 пациентов, у которых была выбрана тактика контроля синусового ритма с помощью ААТ. По результатам 3-х лет наблюдения в группе повторной катетерной абляции было меньше пациентов, у которых развилась персистирующая ФП, в сравнении с группой антиаритмической терапии, что составило 4% против 23% соответственно [5; 106].

Важным на сегодняшний день остается выявление факторов риска прогрессирования ФП, от чего напрямую будет зависеть дальнейшая тактика ведения пациента. Так, в крупном исследовании, где оценивались предикторы прогрессирования ФП, было отмечено, что при наличии высокого риска прогрессирования ФП нужно отдавать предпочтение контролю ЧСС, а не агрессивному контролю ритма, а также лечению сопутствующей патологии [37].

Выявлением предикторов прогрессирования ФП занимались

различные авторы. Результаты проведенных исследований Danish Study, Abe (Osaka), European Heart Survey, RECORD-AF [10; 18; 26; 37] показали, что прогрессирование в целом зависит от возраста пациентов и периодов наблюдения, но, по подсчетам, превышает 77% пациентов с персистирующей ФП к 14 годам наблюдения. Приблизительно у 5% пациентов ежегодно пароксизмальная форма фибрилляции предсердий трансформируется в персистирующую и длительно персистирующую. В исследовании CARAF было установлено, что трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую наблюдалось в 8,6% случаев, а к концу наблюдения составило 24,7%. В этом же исследовании оценивались детерминанты прогрессии ФП и было выявлено, что с прогрессированием ФП независимым образом связаны такие факторы, как основное заболевание сердца (аортальный стеноз и митральная регургитация), размеры левого предсердия и пожилой возраст. Однако в этом одномерном анализе не предполагались поправки на потенциальные искажающие факторы, не изучался вклад каждого фактора в процесс прогрессирования ФП и использовался метод «прерывистого мониторинга», что является ограничением этого исследования [68].

В настоящий момент мы располагаем результатами наиболее крупного исследования, представляющего оригинальные данные, касающиеся характеристик и прогнозов для пациентов, у которых происходит прогрессирование пароксизмальной в более стойкие формы ФП. По данным представленного исследования, сердечная недостаточность, перенесенный инсульт или ТИА, ХОБЛ, гипертензия и возраст оказались независимыми предикторами прогрессирования ФП. На основе предикторов прогрессирования ФП в проведенном исследовании разработана методика стратификации риска для оценки вероятности прогрессирования ФП у больных с пароксизмальной ФП: индекс НАТСН. По результатам этого исследования у 15% пациентов, получающих ААТ, к концу наблюдения произошло прогрессирование ФП. Прогрессирование ФП наблюдалось в

большей степени у пациентов, набравших по шкале НАТСН > 5 баллов. В этом исследовании было высказано мнение, что при наличии высокого риска прогрессирования ФП по шкале НАТСН > 5 баллов, необходимо сосредоточить усилия на лечении основного и сопутствующих заболеваний с целью снижения прогрессирования ФП [37].

В проведенном нами исследовании индекс НАТСН не был независимым предиктором прогрессирования ФП до персистирующей формы, однако это может быть связано тем, что пациентов с оценкой по шкале НАТСН выше 2 баллов было не так много, что является ограничением данной оценки.

В нашем исследовании было объективно подтверждено, что продолжительность анамнеза фибрилляции предсердий более 5 лет, наличие артериальной гипертензии, а также процент ФП более 4,5% по данным устройства длительного мониторинга ЭКГ являются независимыми предикторами прогрессирования ФП.

В проведенном нами исследовании было также выявлено, что процент ФП более 4,5% по данным устройства длительного мониторинга ЭКГ является фактором, указывающим на прогрессирование ФП. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенного исследования, где оценивались отдаленные результаты катетерной аблации и было выявлено, что процент фибрилляции предсердий более 4,5% по данным имплантируемых кардиомониторов в первые 3 месяца после процедуры является значимым предиктором неэффективности в отдаленном периоде [105].

Таким образом, при отборе пациентов на первичную процедуру катетерной аблации по поводу фибрилляции предсердий предпочтительнее наличие анамнеза аритмии менее 5 лет и 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.

Обычно фибрилляция предсердий ассоциируется с рядом таких симптомов, как приступы учащенного аритмичного сердцебиения, «перебои» в работе сердца, одышка, боли в области сердца, пресинкопальные и синкопальные состояния.

Большинство проведенных ранее исследований, нацеленных на изучение эффективности аблации по поводу ФП, основываются на собственных оценках пациентов, сообщавших о симптоматических рецидивах. Однако в результате проводимой антиаритмической терапии почти у трети пациентов отмечается бессимптомное течение фибрилляции, что в свою очередь может быть связано с последствиями проведенного оперативного лечения, которое стирает симптоматику и приводит к трансформации симптомной фибрилляции предсердий в бессимптомную [52; 104; 107]. Это наблюдение основывается на нескольких исследованиях, которые показали, что бессимптомные эпизоды чрезвычайно часто встречаются у пациентов с симптоматическими эпизодами ФП, что в особенности проявляется после катетерной аблации. Также необходимо отметить, что у пациентов без рецидивов ФП могут возникать симптомы, указывающие на возможную аритмию [56; 103; 107; 113].

Степень соответствия симптомов действительно имеющейся ФП до настоящего времени оставалась неизвестной.

Во многих исследованиях была отмечена слабая корреляция между симптомами и эпизодами ФП, и не только потому, что рецидивы могут быть бессимптомными, но и потому, что симптомы не всегда связаны с эпизодами аритмии. Отсутствие симптомов не исключает риск развития осложнений, а напротив, повышает риск смертности от тромбоэмболий и инсультов в 2,5 раза по сравнению с симптомными формами [21].

Ситуации, когда пациенты самостоятельно заявляют о возникновении симптомов, не всегда соответствуют рецидивам ФП [126], и последние исследования показали, что ведение периода наблюдения с опорой на сведения о симптомах, предоставляемые самими пациентами, должно быть

пересмотрено и заменено на длительное мониторирование ЭКГ с целью установки рецидивов ФП с большей достоверностью [103]. Существующие на сегодняшний день «прерывистые» методы мониторирования ЭКГ имеют значительные ограничения в долговременной оценке ритма в связи с их низкой чувствительностью, которая прямо пропорциональна частоте возникающих приступов [52], а бессимптомные рецидивы ФП и вовсе зачастую остаются недооцененными [126].

В нашем исследовании впервые была проведена сравнительная характеристика соответствия симптомов, предоставляемых пациентами, состоянию ритма после катетерной аблации и ААТ путем анализа данных ИКМ. Выявлено, что состояние ритма не соответствует симптомам пациента в отношении фибрилляции предсердий, что проявляется у 70% пациентов после катетерной аблации и 22% после ААТ. Полученные нами данные сопоставимы с ранее проведенным исследованием под руководством Е.А. Покушалова и соавторов, где использование ИКМ с целью оценки рецидивов ФП показало, что только в 32% симптомы пациентов были связаны с ФП, а во всех остальных случаях регистрировался синусовый ритм или предсердная экстрасистолия, а у 13% пациентов ФП и вовсе носила асимптомный характер [104].

Бессимптомная ФП по результатам нашего исследования чаще встречается у пациентов в группе катетерной аблации (23,5%) по сравнению с группой пациентов, получающих ААТ (3%), что совпадает с результатами исследования DISCERN AF, где было показано, что отношение асимптомных к симптомным пароксизмам увеличилось с 1,1 до 3,7 после катетерной аблации [128]. Ранее уже сообщалось о снижении перцепции симптомов ФП после аблации; [102] возможно, это происходит из-за эффекта плацебо, применения препаратов, которые замедляют проводимость в AV-узле, либо в силу индуцированных аблацией изменений в характере аритмии или вегетативном тоне.

Кроме того, наши данные показывают, 8 (27%) из 29 пациентов без рецидивов ФП после РЧА продолжали испытывать симптомы даже при отсутствии существенных рецидивов аритмии. Таким образом, «симптомы, о которых сообщают пациенты» – это вряд ли надежное средство (чувствительность 53%), чтобы судить о клиническом статусе пациента, и несколько более надежное в плане оценки эффективности лечения пероральными антикоагулянтами.

Таким образом, можно констатировать, что стратегия последующего наблюдения после аблации, основанная лишь на наличии или отсутствии симптомов, вероятно, должна быть признана неудовлетворительной, поскольку не является показателем эффективности процедуры в отношении рецидивов ФП, а также не может обеспечить принятия надлежащих решений по некоторым важным вопросам, таким как лечение антикоагулянтами у пациентов, проходящих процедуру катетерной аблации. Также наши результаты позволяют предположить, что успешность одной процедуры аблации может оказаться ниже, чем ожидалось, при использовании системы непрерывного мониторинга аритмии для послеоперационного наблюдения.

Этот вывод может оказаться клинически значимым в плане применения антиаритмических препаратов и лечения антикоагулянтами, особенно после катетерной аблации. Современные руководства указывают на то, что ведение пациента в постаблационном периоде должно включать мониторинг ритма, а не основываться на симптоматике, поскольку наличие симптомов не является показателем оценки эффективности процедуры в отношении рецидивов ФП [23; 103; 105].

Прием антиаритмических препаратов зачастую связан с побочными действиями, которые могут быть небезопасными для пациента. 10% составляют осложнения, связанные с проаритмогенным действием, из которых из 2% составляют тахиаритмии типа *torsades de pointes*, приводящие к жизнеугрожающим состояниям. Наиболее часто встречаются побочные эффекты со стороны щитовидной железы на фоне приема кордарона –

гипотиреоз или тиреотоксикоза. В нашем исследовании прием кордарона пришлось прекратить у 4 (8,7%) пациентов в связи с развитием кордарониндуцированного гипотиреоза, у 2 (4,3%) — тиреотоксикоза и у 2 (4,3%) — выраженной брадикардии, что сопоставимо с данными литературы [4; 36]. Еще одно осложнение, вызванное приемом кордарона – это фотодерматоз, который встречается в 20% случаев при длительном его приеме [7]; у наших пациентов данное осложнение не наблюдалось.

Большинство антиаритмических препаратов уменьшают частоту сердечных сокращений за счет влияния на функцию синоатрального узла и воздействия на проводящую систему, вызывая осложнения в виде АВ-блокады и СА-блокады, в некоторых случаях приводя и к sinus arrest, что может потребовать незамедлительной отмены или коррекции ААТ. Все вышеперечисленное может наблюдаться при применении β -блокаторов, соталекса, пропанорма и кордарона. В нашем исследовании в связи с симптомной брадикардией пришлось отменить соталол у 3 пациента (6,5%) и пропанорм у 2 пациента (4,3%). Двое (4,3%) пациентов при приеме пропанорма отмечали слабость и головокружение, что потребовало отмены препарата. В целом осложнения, связанные с приемом ААТ, были выявлены у 11 пациентов, что составило 24%.

Радиочастотная изоляция УЛВ является инвазивной процедурой, что влечет за собой определенные риски. В крупном проспективном исследовании, посвященном эффективности и анализу осложнений катетерной аблации, выполненном под руководством R. Cappato, распространенность осложнений составила около 4,5%, среди которых тампонада сердца составила 1,3% [28]. В нашем исследовании тампонада произошла у 1 пациента, что составило 2,2 % от всех выполненных процедур, которая успешно разрешилась с помощью пункции перикарда по Марфану. Гематомы в местах пункций имелись у 2 пациентов, что составило 4,3%. Резюмируя вышеизложенное, отметим, что количество побочных эффектов от применения антиаритмических препаратов гораздо больше и составляет

24% по сравнению с частотой осложнений в группе катетерной аблации – 6,5%, что говорит в пользу катетерной аблации, которая очевидно несет меньше рисков, чем побочное действие антиаритмических препаратов.

На сегодняшний день по данным Руководства по ведению пациентов с ФП под эгидой HRS/EHRA/ESC от 2016 г. катетерная аблация рассматривается в качестве метода первой линии вместе с антиаритмической терапией в лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП [73]. Частота рецидивов ФП значительна у пациентов, получающих ААТ, и эффективность ААТ в первый год составляет не более 30-50%. Катетерная аблация на сегодняшний день так же полностью не избавляет пациентов от рецидивов ФП. С учетом того, что при естественном течении со временем пароксизмальная форма ФП стремится перейти в персистирующую, а далее в постоянную форму, тем самым увеличивая риски тромбоэмболических осложнений, нарастания сердечной недостаточности и повышения процента смертности, чрезвычайно актуальным является поиск выбора тактики ведения пациента, способной притормозить прогрессирование ФП.

В проведенном нами исследовании, где мы впервые сравнивали катетерную аблацию и антиаритмическую терапию как метод первой линии в предотвращении прогрессирования ФП, было доказано, что катетерная аблация по сравнению с антиаритмической предотвращает прогрессирование ФП.

Ограничения исследования

Хотя имплантируемые подкожные мониторы позволяют определять бремя ФП в течение длительного периода времени, существуют и ограничения: специфичность менее 100% за счет мышечных потенциалов, предсердной и желудочковой экстрасистолии, а также ограниченный объем памяти устройства, в силу чего электрограмму за некоторый предшествующий период нельзя восстановить, чтобы проверить правильность поставленного диагноза.

В исследовании не делалась поправка на изменение образа жизни и применение медикаментозной терапии по поводу сопутствующей патологии (артериальной гипертензии, сахарного диабета), что, возможно, могло повлиять на эффективность того или иного метода лечения.

Для подтверждения эффективности катетерной аблации и антиаритмической терапии требуется более крупное рандомизированное исследование с более длительным сроком наблюдения. В настоящее время ведутся исследования, которые призваны ответить на вопрос, способна ли современная ритм-контролирующая терапия, включая катетерную аблацию, антиаритмическую терапию и комбинированную терапию, привести к снижению частоты серьезных сердечно-сосудистых событий (например, исследования EAST – AFNET 4 «Раннее начало лечения фибрилляции предсердий с целью профилактики инсульта» и CABANA «Катетерная аблация против антиаритмической лекарственной терапии при фибрилляции предсердий»), которые, возможно, дадут окончательный ответ на вопрос о том, какая стратегия лечения ФП является более эффективной в предотвращении прогрессирования ФП.

Выводы

1. Катетерная аблация 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 аблации 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 аблации 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 аблации 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.

Список сокращений и условных обозначений

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

ЭКГ – электрокардиография

ЭФИ – электрофизиологическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиография

ACC – Американская коллегия кардиологов

AHA – Американская ассоциация сердца

ESC – Европейское общество кардиологов

Список литературы

1. Бокерия, Л.А. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревешвили // Вестник аритмологии. – 2006. – N 45. – С. 5–16.
2. Бокерия, Л.А. Фибрилляция предсердий: новые подходы к интервенционному лечению / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревешвили // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – N 1. – С. 4–8.
3. Елесин, Д.А. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторинга / Д.А. Елесин, А.Б. Романов, А.Н. Туров и др. // Вестник аритмологии. 2011. – N 63. – С. 5–11.
4. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 1998. – 640 с.
5. Лосик, Д.В. Прогрессирование фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение повторной катетерной абляции и медикаментозного метода лечения / Д.В. Лосик, А.Б. Романов, В.В. Шабанов и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, N 2. – С. 84–92.
6. Сердечная, Е.В. Эпидемиология фибрилляции предсердий / Е.В. Сердечная, С.В. Юрьева, Б.А. Татарский и др. // Экология человека. – 2006. N 11. – С. 48–52.
7. Сулимов, В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко, С.В. Попов, А.Ш. Ревешвили, Ю.В. Шубик. – Санкт-Петербург, 2011.
8. Фонякин, А.В. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, З.А. Суслина // Кардиология. – 2002. – Т. 42, N 7. –

С. 4–6.

9. Шабанов, В.В. Определение оптимального подхода в лечении пациентов с ранними рецидивами фибрилляции предсердий после первой процедуры абляции / В.В. Шабанов, А.Б. Романов, С.Н. Артеменко и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17, N 1. – С. 39–43.
10. Abe, Y. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal averaged electrocardiography: a prospective study / Y. Abe, M. Fukunami, T. Yamada et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, N 8. – P. 2612–2616.
11. Aboaf, A.P. Paroxysmal atrial fibrillation: a common but neglected entity / A.P. Aboaf, P.S. Wolff // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156, N 4. – P. 362–367.
12. Ahmed, S. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial / S. Ahmed, M. Rienstra, H.J. Crijns et al. // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300, N 15. – P. 1784–1792.
13. Alboni, P. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach / P. Alboni, G.L. Botto, N. Baldi et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, N 23. – P. 2384–2391.
14. Al-Khatib, S.M. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review / S.M. Al-Khatib, N.M. Allen LaPointe, R. Chatterjee et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 160, N 11. – P. 760–773.
15. Amit, G. Efficacy and safety of ablation for patients with non-paroxysmal atrial fibrillation / G. Amit, A.J. Adler, O.O. Owolabi, et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – N. 11. – Art. No.: CD012088.
16. Arbelo, E. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association / E. Arbelo, J. Brugada, G. Hindricks et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. Vol. 35, N 22. P. 1466–1478.
17. Arentz, T. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the

treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study / T. Arentz, R. Weber, G. Burkle et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 24. – P. 3057–3063.

18. Arya, A. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients / A. Arya, G. Hindricks, P. Sommer et al. // *Europace*. – 2010. – Vol. 12, N 2. P. 173–180.

19. Bertaglia, E. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation / E. Bertaglia, G. Stabile, G. Senatore et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 28, N 5. – P. 366–371.

20. Boersma, L.V. Atrial fibrillation catheter ablation vs. surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial / L.V. Boersma, M. Castella, W. van Boven et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, N 1. – P. 23–30.

21. Botto, G.L. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events / G.L. Botto, L. Padeletti, M. Santini et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 20, N 3. – P. 241–248.

22. Calkins, H. HRS/ EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, J. Brugada, D.L. Packer et al. // *Heart Rhythm. Res.* 2007. – Vol. 4, N 6. – P. 816–861.

23. Calkins, H. 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, end- points, and research trial design / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato, et al. // *Europace*. – 2012. – Vol. 14, N 4. P. 528–606.

24. Calkins, H. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or

- radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses / H. Calkins, M.R. Reynolds, P. Spector et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2, N 4. P. 349–361.
25. Callans, D. Asymptomatic atrial fibrillation in symptomatic patients / D. Callans // *J. Cardiovasc. Electrophiol.* – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 925–926.
26. Camm, A.J. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). / A.J. Camm, G. Breithardt, H. Crijns et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 5. – P. 493–501.
27. Camm, A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al. // *Europace.* – 2010. – Vol. 12, N 10. – P. 1360–1420.
28. Cappato, R. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation / R. Cappato, H. Calkins, S.A. Chen et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3, N 1. – P. 32–38.
29. Chatterjee, S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis / S. Chatterjee, P. Sardar, E. Lichstein et al. // *PACE.* – 2013. – Vol. 36, N 1. P. 122–133.
30. Chugh, S.S. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / S.S. Chugh, J.L. Blackshear, W.K. Shen et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, N 2. – P. 371–378.
31. Connolly, S.J. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation / S.J. Connolly, A.J. Camm, J.L. Halperin et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, N 24. – P. 2268–2276.
32. Nielsen, J.C. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation / J.C. Nielsen, A. Johannessen, P. Raatikainen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, N 17. – P. 1587–1595.

33. Cox, J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation / J.L. Cox, T.E. Canavan, R.B. Schuessler et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol. 101, N 3. – P. 406–426.
34. Dagues, N. Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation. Implications for patient follow-up / N. Dagues, H. Kottkamp, C. Piorkowski et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 139, N 3. – P. 305–306.
35. Darkner, S. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial) / S. Darkner, X. Chen, J. Hansen et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 47. – P. 3356–3364.
36. De Vos, C.B. Progression of atrial fibrillation in the REGistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: Clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy / C.B. De Vos, G. Breithardt, A.J. Camm et al. // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 163, N 5. – P. 887–893.
37. De Vos, C.B. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis / C.B. De Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, N 8. – P. 725–731.
38. Eckstein, J. Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria / J. Eckstein, S. Verheule, N.M. de Groot et al. // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 97, N. – P. 435–451.
39. Eitel, C. Performance of an implantable automatic atrial fibrillation detection device: impact of software adjustments and relevance of manual episode analysis / C. Eitel, D. Husser, G. Hindricks et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13, N 4. – P. 480–485.
40. Fetsch, T. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial / T. Fetsch, P. Bauer, R. Engberding et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, N 16. – P. 1385–1394.

41. Flaker, G.C. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Demographic Features and Prognostic Information From the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study / G.C. Flaker, K. Belew, K. Beckman et al. // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149, N 4. – P. 657–663.
42. Freemantle, N. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation / N. Freemantle, C. Lafuente-Lafuente, S. Mitchell et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13, N 3. – P. 329–345.
43. Friberg, L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosenqvist // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 8. – P. 967–975.
44. Fuster, V. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / V. Fuster, L.E. Ryden, D.S. Cannom et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, N 10. – P. e269–367.
45. Gaita, F. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon / F. Gaita, J.F. Leclercq, B. Schumacher et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, N 9. – P. 961–968.
46. Gianfranchi, L. Determinants of development of permanent atrial fibrillation and its treatment / L. Gianfranchi, M. Brignole, C. Menozzi et al. // *Europace.* – 1999. – Vol. 1, N 1. – P. 35–39.
47. Glotzer, T.V. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk. The TRENDS Study / T.V. Glotzer, E.G. Daoud, D.G. Wyse et al. // *Circ. Arrhythmia Electrophysiol. Res.* – 2009. – Vol. 2, N 5. – P. 474–480.
48. Go, A.S. 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 / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 285, N. – P. 2370–2375.

49. Goldschlager, N. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007 / N. Goldschlager, A.E. Epstein, G.V. Naccarelli et al. // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4, N 9. – P. 1250–1259.

50. Gronefeld, G.C. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study / G.C. Gronefeld, J. Lilienthal, K.H. Kuck et al. // Eur. Heart J. –2003. – Vol. 24, N 15. – P. 1430–1436.

51. Haissaguerre, M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre, P. Jais, D.C. Shah et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, N 10. – P. 659–666.

52. Hanke, T. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: Up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device / T. Hanke, E.I. Charitos, U. Stierle et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 120, 11 Suppl. – P. 177–184.

53. Hart, R.G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146, N 12. – P. 857–867.

54. Heeringa, J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D.A. van der Kuip, A. Hofman et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 949–953.

55. Herrera Siklody, C. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study / C. Herrera Siklody, T. Deneke, M. Hocini et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, N 7. – P. 681–688.

56. Hindricks, G. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence / G. Hindricks,

- C. Piorowski, H. Tanner et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, N 3. – P. 307–313.
57. Hindricks, G. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial / G. Hindricks, E. Pokushalov, L. Urban et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3, N 2. – P. 141–147.
58. Hohnloser, S.H. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation / S.H. Hohnloser, H.J. Crijns, M. van Eickels et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 7. – P. 668–678.
59. Hoyt, H. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors / H. Hoyt, A. Bhonsale, K. Chilukuri et al. // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8, N 12. – P. 1869–1874.
60. Hylek, E.M. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation / E.M. Hylek, A.S. Go, Y. Chang et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, N 11. – P. 1019–1026.
61. Israel, C.W. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care / C.W. Israel, G. Gronefeld, J.R. Erlich et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, N 1. – P. 47–52.
62. Jahangir, A. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study / A. Jahangir, V. Lee, P.A. Friedman et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 24. – P. 3050–3056.
63. Jared, B.T. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score / B.T. Jared, H.T. May, T.L. Bair et al. // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10, N 9. – P. 1272–1277.
64. Jones, D.G. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure / D.G. Jones, S.K. Haldar, W. Hussain et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, N 18. – P. 1894–1903.

65. Jongnarangsin, K. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation / K. Jongnarangsin, A. Suwanagool, A. Chugh et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 23, N 1. – P. 9–14.
66. Karch, M.R. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies / M.R. Karch, B. Zrenner, I. Deisenhofer et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, N 22. – P. 2875–2880.
67. Kato, T. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study / T. Kato, T. Yamashita, K. Sagara et al. // *Circ. J.* – 2004. – Vol. 68, N 6. – P. 568–572.
68. Kerr, C.R. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation / C.R. Kerr, K.H. Humphries, M. Talajic et al. // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149, N 3. – P. 489–496.
69. Khaykin, Y. Pulmonary vein antrum isolation for treatment of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease or prior open heart surgery / Y. Khaykin, N.F. Marrouche, W. Saliba et al. // *Heart Rhythm.* – 2004. – Vol. 1, N 1. – P. 33–39.
70. Kirchhof, P. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial / P. Kirchhof, D. Andresen, R. Bosch et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, N 9838. – P. 238–246.
71. Kirchhof, P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 22. – P. 2803–2817.
72. Kirchhof, P. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial

fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation' / P. Kirchhof, J. Bax, C. Blomstrom-Lundquist et al. // *Europace*. – 2009. – Vol. 11, N 7. – P. 860–885.

73. Kirchhof, P. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // *Europace*. – 2016. – Vol. 12. – P. 42–52.

74. Kirchhof, P. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation / P. Kirchhof, M.R. Franz, A. Bardai et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, N 2. – P. 143–149.

75. Kirchhof, P. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference / P. Kirchhof, G.Y. Lip, I.C. Van Gelder et al. // *Europace*. – 2012. – Vol. 14, N 1. – P. 8–27.

76. Klemm, H.U. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation / H.U. Klemm, R. Ventura, T. Rostock et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17, N 2. – P. 146–150.

77. Knecht, S. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy / S. Knecht, C. Oelschlager, T. Duning et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, N 17. – P. 2125–2132.

78. Kottkamp, H. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? / H. Kottkamp, H. Tanner, R. Kobza et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, N 4. – P. 869–877.

79. Krijthe, B.P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 35. – P. 2746–2751.

80. Lafuente-Lafuente, C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation / C. Lafuente-Lafuente, M.A. Longas-Tejero, J.F. Bergmann et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – N 5. – P. CD005049.
81. Lee, G. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center / G. Lee, P.B. Sparks, J.B. Morton et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, N. – P. 163–168.
82. Lellouche, N. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation / N. Lellouche, P. Jaïs, I. Nault et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19, N 6. – P. 599–605.
83. Levy, S. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists / S. Levy, M. Maarek, P. Coumel et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, N 23. – P. 3028–3035.
84. Lip, G.Y. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score / G.Y. Lip, L. Frison, J.L. Halperin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 173–180.
85. Lloyd-Jones, D.M. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D.M. Lloyd-Jones, T.J. Wang, E.P. Leip et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, N 9. – P. 1042–1046.
86. Miyasaka, Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M.E. Barnes, B.J. Gersh et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, N 2. – P. 119–125.
87. Mont, L. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent

atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study) / L. Mont, F. Bisbal, A. Hernandez-Madrid et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 501–507.

88. Naccarelli, G.V. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, N 11. – P. 1534–1539.

89. Nieuwlaat, R. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / R. Nieuwlaat, M.H. Prins, J.Y. Le Heuzey et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, N 9. – P. 1181–1189.

90. Noheria, A. Catheter ablation vs. anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review / A. Noheria, A. Kumar, J.V. Jr. Wylie et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168, N 6. – P. 581–586.

91. Oral, H. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation / H. Oral, B.P. Knight, M. Ozaydin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, N 1. – P. 100–104.

92. Oral, H. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation / H. Oral, S. Veerareddy, E. Good et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 920–924.

93. Ouyang, F. Complete isolation of the left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation / F. Ouyang, D. Bänsch, S. Ernst et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, N 15. – P. 2960–2968.

94. Ouyang, F. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up / F. Ouyang, R. Tilz, J. Chun et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, N 23. – P. 2368–2377.

95. Pappone, C. Atrial fibrillation progression and management: a 5-year prospective follow-up study / C. Pappone, A. Radinovic, F. Manguso et al. // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5, N 11. – P. 1501–1507.

96. Pappone, C. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study / C. Pappone, S. Rosanio, G. Augello et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, N 2. – P. 185–197.
97. Pappone, C. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study / C. Pappone, G. Vicedomini, G. Augello et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4, N 6. – P. 808–814.
98. Pathak, R.K. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study / R.K. Pathak, M.E. Middeldorp, D.H. Lau et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, N 21. – P. 2222–2231.
99. Pedersen, O.D. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy / O.D. Pedersen, H. Bagger, N. Keller et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 3. – P. 292–296.
100. Philippart, R. Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score in patients with ‘non-valvular atrial fibrillation’ and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project / R. Philippart, A. Brunet-Bernard, N. Clementy et al. // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, N 28. – P. 1822–1830.
101. Pison, L. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation / L. Pison, M. La Meir, J. van Opstal et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 1. – P. 54–61.
102. Pokushalov, E. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: 12 months' follow-up through implantable loop recorder / E. Pokushalov, A. Romanov, A. Cherniavsky et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40, N 2. – P. 405–411.
103. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G. et al. Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous

monitoring / E. Pokushalov, A. Romanov, G. Corbucci et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, N 4. – P. 369–375.

104. Pokushalov, E. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study / E. Pokushalov, A. Romanov, G. Corbucci Corbucci et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4, N 6. – P. 823–831.

105. Pokushalov, E. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? / E. Pokushalov, A. Romanov, G. Corbucci et al. // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, N 9. – P. 1375–1379.

106. Pokushalov, E. Progression of Atrial Fibrillation After a Failed Initial Ablation Procedure in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Comparison of Drug Therapy Versus Reablation / E. Pokushalov, A. Romanov, Mirko De Melis et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 754–760.

107. Pontoppidan, J. Symptomatic and Asymptomatic Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Ablation and the Impact on Quality of Life / J. Pontoppidan, J.C. Nielsen, S.H. Poulsen et al. // *PACE.* – 2009. – Vol. 32, N 6. – P. 717–726.

108. Ruigomez, A. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK / A. Ruigomez, S. Johansson, M.A. Wallander et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2005. – N 5. – P. 20.

109. Sakamoto, H. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation / H. Sakamoto, M. Kurabayashi, R. Nagai et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, N 10. – P. 1045–1056.

110. Scardi, S. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up / S. Scardi, C. Mazzone, C. Pandullo et al. // *Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 137, N 4 Pt. 1. – P. 686–691.

111. Seet, R.C. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause // R.C. Seet,

P.A. Friedman, A.A. Rabinstein // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, N 4. – P. 477–486.

112. Senatore, G. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation / G. Senatore, G. Stabile, E. Bertaglia et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, N 6. – P. 873–876.

113. Shah, A.N. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence / A.N. Shah, S. Mittal, T.C. Sichrovsky et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19, N 7. – P. 666–667.

114. Singh, B.N. Dronedaronе for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter / B.N. Singh, S.J. Connolly, H.J. Crijns et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, N 10. – P. 987–999.

115. Singh, B.N. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation / B.N. Singh, S.N. Singh, D.J. Reda et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N 18. – P. 1861–1872.

116. Singh, S.N. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure / S.N. Singh, R.D. Fletcher, S.G. Fisher et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, N 2. – P. 77–82.

117. Stewart, S. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole et al. // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 113, N. – P. 359–364.

118. Stewart, S. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole et al. // *Heart*. – 2001. – Vol. 86, N 5. – P. 516–521.

119. Stewart, S. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996 / S. Stewart, K. MacIntyre, M.M. MacLeod et al. // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, N 8. – P. 693–701.

120. Takigawa, M. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation / M. Takigawa, A. Takahashi, T. Kuwahara et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 267–273.
121. Tanner, H. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors / H. Tanner, K. Makowski, L. Roten et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13. – P. 646–653.
122. Thrall, G. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review / G. Thrall, D. Lane, D. Carroll et al. // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, N 5. – P. 448. e1–e19.
123. Tzou, W.S. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation / W.S. Tzou, F.E. Marchlinski, E.S. Zado et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 237–242.
124. Van Gelder, I.C. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation / I.C. Van Gelder, L.M. Haegeli, A. Brandes et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13, N 11. – P. 1517–1525.
125. Van Gelder, I.C. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies / I.C. Van Gelder, D.G. Wyse, M.L. Chandler et al. // *Europace.* – 2006. – Vol. 8, N 11. – P. 935–942.
126. Vasamreddy, C.R. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation / C.R. Vasamreddy, D. Dalal, J. Dong et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17, N 2. – P. 134–139.
127. Verma, A. Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients / A. Verma, A. Natale // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, N 8. – P. 1214–1222.
128. Verma, A. Discerning the Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Episodes of Atrial Fibrillation Before and After Catheter Ablation (DISCERN AF)

/ A. Verma, J. Champagne, J. Sapp et al. // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173, N 2. – P. 149–156.

129. Waldo, A.L. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol / A.L. Waldo, A.J. Camm, H. deRuyter et al. // Lancet. – 1996. – Vol. 348, N 9019. – P. 7–12.

130. Wann, L.S. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L.S. Wann, A.B. Curtis, C.T. January et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 123, N 1. – P. 104–123.

131. Wazni O. Catheter ablation for atrial fibrillation / O. Wazni, B. Wilkoff, W. Saliba // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, N 24. – P. 2296–2304.

132. Wazni, O.M. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial / O.M. Wazni, N.F. Marrouche, D.O. Martin et al. // JAMA. – 2005. – Vol. 293, N 21. – P. 2634–2640.

133. Wilber, D.J. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial / D.J. Wilber, C. Pappone, P. Neuzil et al. // JAMA. – 2010. – Vol. 303, N 4. – P. 333–340.

134. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22, N 8. – P. 983–988.

135. Wolf, P.A. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study / P.A. Wolf, E.J. Benjamin, A.J. Belanger et al. // Am. Heart J. – 1996. – Vol. 131, N. – P. 790–795.

136. Ziegler, P.D. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias / P.D. Ziegler, J.L. Koehler, R. Mehra // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3, N 12. – P. 1445–1452.