

# Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю., Шатахцян В. С.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной монотерапии с оценкой ее эффективности и безопасности следующими антиаритмическими препаратами (ААП): IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила, по сравнению с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) и предсердных тахикардий (ПТ) в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

**Материал и методы.** Исследование ПРУФ является проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием группы контроля. Включены в исследование мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца. 243 пациента были рандомизированы путем конвертов на 4 группы исследуемых препаратов и группу контроля после инвазивного лечения с достижением электрической изоляции устья ЛВ, подтвержденной в ходе операции. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, основная или сопутствующая патология, параметры эхокардиографии и сопутствующая терапия, между группами не было. Пациенты наблюдались 365 дней.

**Результаты.** В исследовании ПРУФ получены следующие результаты: в группе 1 (верапамил) эффективность после первой опера-

ции составила 65,5% ( $n=40$ ), в группе 2 (пропафенон) — 70,96% ( $n=44$ ), в группе 3 (соталол) — 65% ( $n=39$ ) и в группе контроля (без ААП) — 65% ( $n=39$ ), соответственно. Основные результаты исследования будут представлены в следующих публикациях.

**Заключение.** Впервые дана оценка эффективности и безопасности различных классов ААП для профилактики рецидивов ФП и ПТ в раннем и позднем послеоперационном периодах катетерной изоляции устья ЛВ с помощью имплантируемого подкожного кардиомонитора для выявления асимптомных и симптомных ПТ и традиционной системы суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, криобаллонная абляция устьев легочных вен, ранние рецидивы предсердных аритмий, антиаритмическая терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 43–49  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-43-49>

Поступила 26/08-2016

Принята к публикации 14/09-2016

## Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation

Tarasov A. V., Davtyan K. V., Martsevich S. Yu., Shatakhitsyan V. S.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia

**Aim.** To study a complex approach in observation and medication monotherapy with assessment of its effectiveness and safety, with the following antiarrhythmic drugs (AAD): IC class propafenone, III class sotalol, IV class verapamil, — comparing to the controls without AAD, for prevention of atrial fibrillation (AF) recurrent, as atrial tachyarrhythmia (AT) in postoperation period of catheter isolation of the pulmonary veins ostia (PV).

**Material and methods.** The study PRUF is prospective, comparison, open-label, randomized, with control group. Males and females included, at the age  $\geq 25$  y., having symptomatic paroxysmal AF without organic pathology of the heart. 243 patients were randomized to 4 groups according the drugs studied and invasive management group with achieved successful isolation of the PV ostia, confirmed during operation. There were no significant differences in baseline characteristics: sex, age, duration of AF, main disease and comorbidities, echocardiography parameters and concomitant therapy. Follow-up lasted for 365 days.

**Results.** PRUF study provided the following results: in group 1 (verapamil) effectiveness after first operation was 65,5% ( $n=40$ ), in group 2 (propafenone) — 70,96% ( $n=44$ ), in group 3 (sotalol) — 65% ( $n=39$ ) and the controls (no AAD) — 65% ( $n=39$ ), respectively. Main results of the study will be presented in further publications.

**Conclusion.** First time, the assessment of efficacy and safety provided, of different AAD classes for prevention of AF and AT episodes in earlier and later post-operation periods of catheter PV ostia, with implanted subcutaneous cardio monitor for symptomatic and asymptomatic AT, and traditional 24-hour monitoring system by Holter.

**Key words:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins ostia, cryoballoon ablation of pulmonary veins ostia, early recurrent of atrial arrhythmias, antiarrhythmic therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 43–49  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-43-49>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 799-18-33

e-mail: a730tv@yandex.ru

[Тарасов А. В.\* — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца, Давтян К. В. — д.м.н., зав. лабораторией, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Шатахцян В. С. — м.н.с. лаборатории].

ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, АВ — атриовентрикулярная, ВНОА — Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, ИПК — имплантируемый подкожный кардиомонитор, КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МНО — международное нормализованное отношение, ПРУФ — Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий, ПТ — предсердные тахикардии, РЧА — радиочастотная абляция, СА — синоatriальная, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ECAS — European Cardiac Arrhythmia Society (Европейское общество нарушений сердечного ритма), EHRA — European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма), HRS — Heart Rhythm Society (Общество нарушений сердечного ритма).

## Введение

Лечение фибрилляции предсердий (ФП) в клинической практике традиционно считается непростой задачей. Это действительно так — в связи с большим количеством причин и механизмов патогенеза аритмии, различием в методах лечения и выборе одного или сочетания нескольких антиаритмических препаратов (ААП) с частой “ускользающей” эффективностью антиаритмической терапии (ААТ) и возможностью получения различных экстракардиальных и проаритмических осложнений [1, 2].

В настоящее время существуют медикаментозные и инвазивные методы лечения ФП. Одним из стандартизированных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП у больных без органической патологии сердца является катетерная изоляция устьев легочных вен (ЛВ), которая направлена на устранение основного очага этой аритмии [3, 4]. Изоляция ЛВ выполняется двумя катетерными методиками: радиочастотной абляцией (РЧА) и криобаллонной абляцией (КБА) [5].

Одним из актуальных и неизученных вопросов, связанных с катетерной изоляцией устья ЛВ, является ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который составляет 3 мес. после процедуры, т.к. этот период осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ) и наблюдаются независимо от используемой катетерной техники РЧА или КБА. После циркулярной РЧА устьев ЛВ ПТ наблюдаются у 29-45% больных в первые 3 мес. наблюдения [6]. После КБА устьев ЛВ рецидивы ПТ развиваются у 2,9-31% пациентов [7]. Причины рецидивов ПТ — воспалительная реакция, обусловленная термическим повреждением предсердной ткани; нарушение функции автономной нервной системы сердца; “прорыв” проведения в зоне изоляции устья ЛВ и/или наличие триггеров, расположенных вне устья ЛВ [8].

Использование ААП в раннем периоде после РЧА направлено на предупреждение симптомных рецидивов ПТ и создание благоприятного фона для электрического ремоделирования левого предсердия (ЛП) за счет подавления эктопических очагов воспалительного генеза и триггеров из “внелегочных” субстратов, поддерживающих электрическую нестабильность предсердной ткани. Известны ограниченные данные о том, как ААТ в ранний послеоперационный период влияет на эффективность и долгосрочный прогноз катетерной изоляции устья ЛВ [9].

В консенсусе о катетерной и хирургической абляции ФП 2007г в качестве медикаментозной терапии для предупреждения ранних рецидивов ПТ после абляции ФП рассматривался только амиодарон [10]. В консенсусе от 2012г предлагается к изучению расширенный список ААП: флекаинид, пропафенон, соталол, дофетилид или дронедазон [5]. Конкретных рекомендаций по ААП, подкрепленных рандомизированными исследованиями в настоящее время нет. Отсутствует единое мнение по вопросу необходимости назначения ААП (стратегия “ритм-контроль”) в ранний послеоперационный период или использования только стратегии “частота-контроль”; не решен вопрос о выборе ААП с учетом типа ПТ и длительности терапии после инвазивного вмешательства. Поэтому тактика ведения пациентов и ААТ для предупреждения рецидивов ПТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время является одним из приоритетных направлений в практической кардиологии.

Цель исследования — изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов ФП и/или развития новых ПТ в раннем и позднем послеоперационных периодах катетерной изоляции устьев ЛВ.

Для достижения поставленных целей в работе предполагается решить следующие задачи:

— Сравнить диагностические методы верификации ранних симптомных и асимптомных послеоперационных аритмий и рецидивов ФП в послеоперационном периоде для определения и выбора дальнейшей тактики ведения пациентов путем имплантации устройств долгосрочного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ).

— Сравнить эффективность ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила для предупреждения рецидивов ФП и других ПТ в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП и определить необходимость назначения ААП в данном периоде путем сопоставления ААП и группы контроля без ААТ.

— Изучить безопасность и проаритмогенные эффекты ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

— Определить сроки и критерии отмены ААП для предупреждения рецидивов ФП в раннем послеоперационном периоде после радиочастотной изоляции устьев ЛВ и после криобаллонной изоляции устья ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

— Определить 3-, 6-, 12-месячную эффективность катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП на основании традиционных методов мониторингирования ЭКГ и длительного подкожного мониторингирования ЭКГ с учетом использования в раннем послеоперационном периоде ААП: IC класса — пропafenона, III класса — соталола и IV класса — верапамила.

## Материал и методы

Исследование ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий) является проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием группы контроля. Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму “Добровольного информированного согласия” на участие в нем и соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП.

Критериями включения в исследование являлись:

- Мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной, как минимум, к двум ААП, подтвержденной на ЭКГ или при Холтеровском мониторингировании ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и длительностью  $> 30$  сек, согласно классификации Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) 2012г [1].

- Наличие показаний к проведению катетерной абляции устьев ЛВ для лечения ФП, согласно клиническим рекомендациям ВНОА, 2013г [4].

- Достижение конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двунаправленного блока проведения в зоне воздействия, документированного при дифференциальной стимуляции из различных отделов предсердий, согласно консенсусному документу по катетерной и хирургической абляции ФП HRS/EHRA/ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), 2012г [5].

- Прием и переносимость антикоагулянтной терапии, применяемой, как минимум, за 3 нед. до рандомизации (при условии приема варфарина целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0).

- Информированное согласие и другие разрешения, требуемые локальным распоряжением.

Критериями исключения из исследования являлись:

- перенесенный инфаркт миокарда или наличие нестабильных форм ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром и его варианты);
- синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС)  $< 45$  в 1 мин, синдром слабости синусового узла, нарушения атриовентрикулярной (АВ)-проводимости с наличием АВ-блокады 2-3 степеней, полная блокада ножек пучка Гиса;
- диаметр ЛП  $> 50$  мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) по короткой оси парастернального доступа;
- гемодинамические пороки сердца, в т.ч. хирургически скорректированные;
- сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) — фракция выброса (ФВ)  $< 50\%$  по Симпсону;
- декомпенсированные заболевания щитовидной железы;
- прием ААП III класса — амиодарон за  $< 2$  мес. до включения, в связи с медленным периодом “вымывания” последнего;

- прием ААП IC класса — пропafenон, III класса — соталол и IV класса — верапамил за  $< 7$  сут. до оперативного лечения;

- тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования;

- выполненные РЧА и КБА устьев ЛВ для лечения ФП ранее, вне данного протокола;

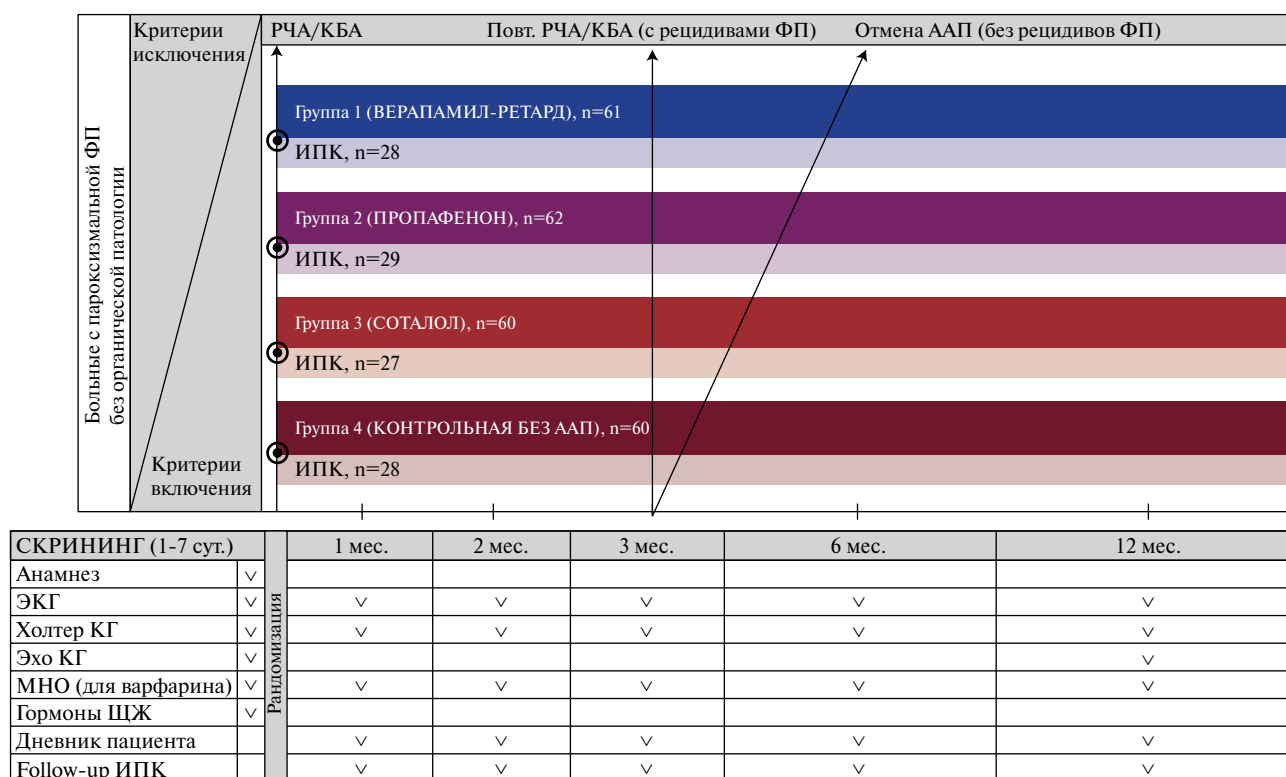
- непереносимость ААП: верапамила, пропafenона, соталола;

- другие состояния и факторы, включая лабораторные данные, затрудняющие участие в исследовании.

Дневник пациента с ежедневным контролем симптоматических нарушений ритма, с фиксацией количества приступов аритмии, длительности приступа, метода купирования, оценки эффективности терапии и инвазивного лечения, переносимости ААП и побочных действий ААП, количества госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца. Методы купирования аритмии разделялись на: а) приступ аритмии прекратился самостоятельно; б) для купирования пароксизма аритмии потребовалось принять и/или ввести ААП — фармакологическая кардиоверсия; в) для восстановления ритма потребовалась нефармакологическая кардиоверсия — куда входила электрическая кардиоверсия и чреспищеводная электрическая стимуляция.

ЭКГ в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма. Тахикардии дифференцировались на ФП, узкокомплексные тахикардии с регулярным предсердным циклом: ПТ, левопредсердное трепетание предсердий (ТП) и типичное ТП, и тахикардии с широкими комплексами QRS. Нарушение проводимости и проаритмические эффекты оценивались по интервалам R-R, P-Q, QRS, Q-T: появление синусовой брадикардии, синоатриальные (СА)-блокады (нарушение СА-проводимости); изменению ширины комплекса QRS (нарушение внутрижелудочковой проводимости); удлинению интервала P-Q (нарушение проводимости по АВ-соединению).

24-часовое ХМ-ЭКГ с оценкой следующих параметров: неустойчивые пароксизмы ПТ (длительность  $> 3$



⊙ ИПК — имплантируемый подкожный кардиомонитор.

Рис. 1 Дизайн исследования ПРУФ.

Примечание: ЩЖ — щитовидная железа.

комплексов QRS до 30 сек), устойчивые пароксизмы ПТ >30 сек, длительность устойчивых форм аритмий, тахикардии с широкими комплексами QRS (неустойчивые и устойчивые), нарушение проводимости с паузами ритма >2,5 сек (СА- и АВ-блокады).

Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторингирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устья ЛВ 1/3 больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal® (Medtronic) (ИПК) с фиксацией пароксизмов ФП, регулярных ПТ, тахикардий с широкими комплексами QRS, периодов брадикардии с ЧСС <40 уд./мин, асистолии (R-R >3 сек) и % времени всех ПТ за период наблюдения.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на скрининге и на визите мес. 12. Первичная ЭхоКГ была необходима для исключения органической патологии сердца, измерения полости сердца (диаметр ЛП по короткой оси парастерального доступа), размеров толщины стенок сердца — толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), и оценить систолическую функцию ЛЖ — ФВ по Симпсону, с учетом критериев отбора пациентов в исследование. На 12 мес. наблюдения была выполнена контрольная ЭхоКГ для изучения динамики показателей объемов, толщины стенок сердца и систолической функции ЛЖ после инвазивного лечения.

Дизайн исследования. Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 1.

К моменту включения в исследование пациента на ЭКГ или ХМ-ЭКГ должен быть зарегистрирован

устойчивый эпизод ФП длительностью >30 сек. Больные должны иметь показания к проведению катетерной РЧА или КБА устья ЛВ согласно клиническим рекомендациям ВНОА 2013г. При этом в течение 7 сут. до включения в исследование пациентом не должна быть использована ААТ в виде верапамила, пропафенона и/или соталолола. На этапе скрининга собирали анамнез основного и/или сопутствующих заболеваний, аритмологический анамнез — длительность ФП, сочетание ФП и ТП, форма ФП, частота приступов аритмии, их переносимость по шкале симптомов ФП, предложенной ЕНРА, методы купирования приступов, опыт применения ААП и их эффективность и безопасность, оценивалась сопутствующая терапия и определены баллы риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub>VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) согласно рекомендациям диагностики и лечения ФП РКО, ВНОА и АССХ, 2012г. На скрининге были проанализированы ЭКГ и ЭхоКГ с определением первичных показателей до инвазивного лечения: диаметр ЛП по короткой оси парастерального доступа, толщина МЖП и ФВ ЛЖ.

Если пациент соответствовал критериям включения и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА или КБА устья ЛВ, после эффективно проведенной процедуры.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4

равнозначные группы: 1 группе был назначен ААП по классификации Vaughan Williams класс 4 — верапамил (240 мг/сут.), 2 группе — ААП класс 1С — пропафенон 450 мг/сут., 3 группе — ААП класс 3 — соталол 160 мг/сут. и 4 группа контроля — без ААП. Длительность назначения ААТ составляла минимум 3 мес. (90 сут.), при наблюдении абсолютной эффективности терапии, исследуемый препарат отменяли, если рецидивы аритмии сохранялись, ААТ продолжалась. С учетом проаритмических эффектов, гемодинамических особенностей и массы тела пациента допускалась коррекция дозы исследуемого препарата.

В запланированные дни визитов (1 мес., 2 мес., 3 мес., 6 мес., 12 мес.) больным было проведено: сбор анамнеза (дневник пациента), анализ ЭКГ на приступе и вне приступа аритмии, ХМ-ЭКГ для оценки эффективности и безопасности инвазивного лечения и ААТ и снятие показаний с ИПК. Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут. ( $\pm 10$  сут.).

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем целевого значения МНО для больных, принимающих варфарин.

На 3 мес. определялась эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной абляции устьев ЛВ, продолжение или отмена ААТ при условии отсутствия рецидивов ФП.

На визите 12 мес. всем пациентам проводилась повторная ЭхоКГ с определением следующих показателей: диаметр ЛП по короткой оси парастерального доступа, толщина МЖП и % ФВ ЛЖ.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу STATISTICA 10.0. Количественные признаки будут описаны в виде  $m \pm SD$ . Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Пирсона  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Статистически значимыми будут считаться отличия, для которых значение  $p < 0,05$ .

Первичные и вторичные конечные точки. Для оценки эффективности и безопасности исследуемых ААП после катетерной изоляции устья ЛВ, конечными первичными точками считали:

- развитие рецидивов ПТ (ФП, ТП и ПТ) длительностью  $> 30$  сек, зафиксированные на имплантируемом подкожном кардиомониторе, ХМ-ЭКГ или на ЭКГ, предоставленными больными в течение 1 года мониторингования, приведшие к повторной операции;
- повторная РЧА устья ЛВ;
- побочные и проаритмогенные эффекты ААТ: увеличение приступов аритмии на фоне его приема, пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS  $> 30$  сек, нарушения проводимости сердца — СА- или АВ-блокады, увеличение скорректированного интервала QT  $> 450$  мс.

Вторичными конечными точками считали:

- отсутствие улучшения состояния пациента по дневнику наблюдения;
- количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца;
- количество медикаментозных и электрических кардиоверсий.

За период с ноября 2012 по октябрь 2015гг из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП — катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ “ГНИЦПМ”, критериям включения и исключения соответствовали 343 пациента. Остальные пациенты имели критерии исключения — прием исследуемых препаратов  $< 7$  сут. до планируемой операции, проведенные РЧА ранее, вне данного протокола, непереносимость исследуемых препаратов и др., или в ходе операции не была получена полная электрическая изоляция устья ЛВ. В ходе скрининга из 343 пациентов в связи с трудностью соблюдения визитов наблюдения (часть больных проживает в других регионах России) и/или отказа на имплантацию устройства мониторинга ЭКГ подписали согласие на установку ИПК и на участие в исследовании 251 пациент. Рандомизация путем конвертов на 4 группы исследуемых препаратов и группу контроля осуществлялась после инвазивного лечения в первый день. Обязательным условием включения в исследование было достижение электрической изоляции устья ЛВ с подтвержденной в ходе операции блокадой входа и выхода электрической активности ЛВ. В ходе исследования из 251 больного успешно закончили наблюдение 243 пациента, 8 больных выбыли из исследования досрочно: 3 — отзывали свое информированное согласие по семейным обстоятельствам (переезд в другой город и др.) и 5 — не соблюдали визиты и методы исследования, поэтому были исключены из протокола. 243 пациентам, прошедшим наблюдение согласно протоколу исследования — 164 (67,49%) была проведена антральная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) — КБА устья ЛВ, т.е. 2:1, соответственно. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25-79 лет (средний возраст —  $56,09 \pm 10,14$  года) с аритмическим анамнезом  $4,48 \pm 2,6$  года. В 1 группу (верапамила) были рандомизированы 61 больной: 36 (59,02%) мужчины и 25 (40,98%) женщины, средний возраст —  $55,77 \pm 11,24$  лет; 42 (68,85%) после РЧА и 19 (31,15%) после КБА, которые получали верапамил 240 мг/сут. Во 2 группу (пропафенон) были включены 62 больных: 35 (56,45%) мужчин и 27 (43,55%) женщин, средний возраст —  $56,25 \pm 10,32$  лет; 42 (67,74%) после РЧА и 20 (32,26%) после КБА, которым был назначен пропафенон 450-600 мг/сут. В 3 группу включены 60 пациентов: 35 (58,33%) мужчин и 25 (41,67%) женщин, средний возраст —  $55,60 \pm 9,25$ ; 41 (68,33%) после РЧА и 19 (31,67%) после КБА; был назначен соталол 80-160 мг/сут. и в группу 4 — контрольную, без назначения ААП — 60 пациентов: 36 (60,00%) мужчин и 24 (40,00%) женщины, средний возраст  $56,73 \pm 9,85$ ; 39 (65,00%) после РЧА и 21 (35,00%) после КБА. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, сочетание ФП и ТП, основная или сопутствующая патология, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS2VASc, параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия, между группами не было. Пациенты наблюдались минимально в течение 365 сут. (1 год).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Все группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, показателям ЭхоКГ, аритмологическому анамнезу, наличию сопутствующей патологии и терапии.

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	1 группа (n=61)	2 группа (n=62)	3 группа (n=60)	4 группа (n=60)	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
Возраст, годы	55,77±11,23	56,25±10,31	55,60±9,25	56,73±9,85	p <sub>1-4</sub> =0,96	p <sub>2-4</sub> =0,99	p <sub>3-4</sub> =0,94
Мужчины	36 (59,02%)	35 (56,45%)	35 (58,33%)	36 (60,0%)	p <sub>1-4</sub> =0,98	p <sub>2-4</sub> =0,98	p <sub>3-4</sub> =0,98
Женщины	25 (40,98%)	27 (43,55%)	25 (41,67%)	24 (40,0%)	p <sub>1-4</sub> =0,98	p <sub>2-4</sub> =0,98	p <sub>3-4</sub> =0,98
Аритмологический анамнез (длительность ФП), годы	4,59±2,34	4,38±2,47	4,36±2,59	4,48±2,99	p <sub>1-4</sub> =0,99	p <sub>2-4</sub> =0,98	p <sub>3-4</sub> =0,97
Сочетание ФП и ТП	15 (24,59%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	15 (25,0%)	p <sub>1-4</sub> =0,96	p <sub>2-4</sub> =0,96	p <sub>3-4</sub> =0,96
Коморбидность:							
Гипертоническая болезнь	51 (83,6%)	51 (82,26%)	49 (81,67%)	46 (76,67%)	p <sub>1-4</sub> =0,82	p <sub>2-4</sub> =0,82	p <sub>3-4</sub> =0,82
ИБС (без ИМ)	4 (6,56%)	4 (6,45%)	4 (6,67%)	3 (5,00%)	p <sub>1-4</sub> =0,97	p <sub>2-4</sub> =0,97	p <sub>3-4</sub> =0,97
ОНМК/ТИА	6 (9,84%)	7 (11,29%)	6 (10,00%)	5 (8,33%)	p <sub>1-4</sub> =0,95	p <sub>2-4</sub> =0,95	p <sub>3-4</sub> =0,95
Сахарный диабет	7 (11,48%)	9 (14,52%)	8 (13,33%)	6 (10,0%)	p <sub>1-4</sub> =0,71	p <sub>2-4</sub> =0,68	p <sub>3-4</sub> =0,71
ХСН (класс NYHA):							
I	10 (16,39%)	11 (17,74%)	9 (15,00%)	7 (11,67%)	p <sub>1-4</sub> =0,80	p <sub>2-4</sub> =0,80	p <sub>3-4</sub> =0,80
II	1 (1,64%)	2 (3,23%)	2 (3,33%)	4 (6,67%)	p <sub>1-4</sub> =0,12	p <sub>2-4</sub> =0,12	p <sub>3-4</sub> =0,12
ЭхоКГ параметры:							
Размер ЛП, мм	41,5±2,8	41,7±2,9	41,3±2,7	41,8±2,8	p <sub>1-4</sub> =0,96	p <sub>2-4</sub> =0,99	p <sub>3-4</sub> =0,80
ФВ ЛЖ, %	60,13±4,64	59,8±6,56	59,78±6,18	58,55±5,96	p <sub>1-4</sub> =0,53	p <sub>2-4</sub> =0,70	p <sub>3-4</sub> =0,72
CHADS <sub>2</sub> /VASc, балл							
I балл	27 (44,26%)	22 (35,48%)	21 (36,67%)	27 (45,0%)	p <sub>1-4</sub> =0,99	p <sub>2-4</sub> =0,99	p <sub>3-4</sub> =0,99
II балла	21 (34,43%)	22 (35,48%)	23 (38,33%)	13 (21,67%)	p <sub>1-4</sub> =0,29	p <sub>2-4</sub> =0,29	p <sub>3-4</sub> =0,29
III и более баллов	5 (8,2%)	7 (11,29%)	5 (8,33%)	8 (13,33%)	p <sub>1-4</sub> =0,64	p <sub>2-4</sub> =0,64	p <sub>3-4</sub> =0,64
Сопутствующая терапия:							
ИАПФ	16 (26,23%)	14 (22,58%)	15 (25,00%)	15 (25,0%)	p <sub>1-4</sub> =0,97	p <sub>2-4</sub> =0,97	p <sub>3-4</sub> =0,97
Сартаны	34 (55,74%)	37 (59,68%)	33 (55,00%)	35 (58,33%)	p <sub>1-4</sub> =0,94	p <sub>2-4</sub> =0,94	p <sub>3-4</sub> =0,94
Антагонисты кальция (амлодипины)	16 (26,23%)	13 (20,97%)	15 (25,00%)	14 (23,33%)	p <sub>1-4</sub> =0,91	p <sub>2-4</sub> =0,91	p <sub>3-4</sub> =0,91
β-адреноблокаторы	3 (4,92%)	5 (8,06%)	2 (3,33%)	9 (15,00%)	p <sub>1-4</sub> =0,08	p <sub>2-4</sub> =0,08	p <sub>3-4</sub> =0,08
Статины	17 (27,87%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	18 (30,00%)	p <sub>1-4</sub> =0,86	p <sub>2-4</sub> =0,86	p <sub>3-4</sub> =0,86
ОАК:							
Варфарин	11 (18,03%)	13 (20,97%)	11 (18,33%)	9 (15,00%)	p <sub>1-4</sub> =0,88	p <sub>2-4</sub> =0,88	p <sub>3-4</sub> =0,88
Дабигатран	3 (4,92%)	3 (4,84%)	3 (5,00%)	3 (5,00%)	p <sub>1-4</sub> =0,96	p <sub>2-4</sub> =0,96	p <sub>3-4</sub> =0,96
Ривароксабан	45 (73,77%)	46 (74,19%)	46 (76,67%)	47 (78,33%)	p <sub>1-4</sub> =0,77	p <sub>2-4</sub> =0,77	p <sub>3-4</sub> =0,77
Апиксабан	2 (3,28%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (1,67%)	p <sub>1-4</sub> =0,26	p <sub>2-4</sub> =0,26	p <sub>3-4</sub> =0,26

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ОАК — оральные антикоагулянты.

## Результаты и обсуждение

Последние проспективные, рандомизированные исследования подтвердили превосходство инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП над ААП в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективе с лучшими результатами для пациентов без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [10, 6]. Однако большинство пациентов, перенесших РЧА, оставались на ААП в течение длительного периода для удержания синусового ритма, причем ранее данные ААП были неэффективными [11].

ААП обычно используются после аблации в течение ~3–6 мес. Существует предположение, что механизм ФП в этот период может отличаться от типичной аритмии пациента [12]. ААТ может либо уменьшать число или продолжительность рецидива аритмии или увеличивать частоту бессимптомных рецидивов ФП, снижая ЧСС во время пароксизма [13].

Другим возможным объяснением эффективности ААП в послеоперационном периоде является то, что аритмии, повторяющиеся после аблации, чаще были регулярными ПТ по сравнению с аритмиями до РЧА и, следовательно, могли иметь различную реакцию на ААТ [13]. Широкое применение ААП в течение первых 2 мес. после катетерной аблации снижает частоту ранних ПТ. Все полученные данные в сумме подтверждают эффективность краткосрочного назначения ААП сразу после аблации для снижения риска возникновения ранних рецидивов тахикардии, но не влияют на частоту рецидива ФП и других предсердных аритмий при долгосрочном наблюдении [13].

В исследовании ПРУФ получены следующие результаты: в 1 группе (верапамил) — эффективность составила 65,5% (n=40), в группе 2 (пропафенон) — 70,96% (n=44), в группе 3 (сotalол) — 65% (n=39) и в группе контроля (без ААП) — 65% (n=39), соответственно. Данный анализ эффек-

Таблица 2

Результаты эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной процедуры по результатам ИПК, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения

Группа по ААП	Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной процедуры по результатам ИПК, ХМ-ЭКГ и дневника пациента				
	Абсолютная эффективность	Клиническая эффективность	Неэффективные	Поздняя неэффективность	Всего по стр.
1-верапамил	23	17	20	1	61
строк. %	37,70%	27,87%	32,79%	1,64%	
2-пропафенон	27	17	17	1	62
строк. %	43,55%	27,42%	27,42%	1,61%	
3-соталол	28	11	21	0	60
строк. %	46,67%	18,33%	35,00%	0,00%	
4-без ААП	30	9	21	0	60
строк. %	50,00%	15,00%	35,00%	0,00%	
Всего	108	54	79	2	243

тивности проведен у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ, и под абсолютной эффективностью определялось полное отсутствие рецидивов ПТ, за исключением “слепого” периода, клиническая эффективность — отсутствие рецидивов ПТ на фоне применения ААТ в течение всего периода наблюдения. Неэффективность определяли при наличии рецидивов ПТ после раннего послеоперационного периода с отсутствием улучшения симптоматики аритмии, которые привели к повторной операции. Поздняя неэффективность — появление или учащение аритмии после 6 мес. наблюдения. Результаты эффективности представлены в таблице 2.

Все полученные основные результаты будут представлены в последующих публикациях.

## Заключение

В настоящем проспективном, открытом, рандомизированном исследовании впервые дана оценка эффективности и безопасности различных групп ААП (IC, III, IV класса по классификации Vaughan Williams) по сравнению с группой контроля без ААТ для профилактики рецидивов ПТ в раннем и позднем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ под непрерывным мониторингом ЭКГ с помощью ИПК для выявления асимптомных и симптомных ПТ и традиционной системы суточного мониторингирования нарушений ритма и проводимости сердца по Холтеру.

Настоящая работа представляет предварительные результаты законченного исследования ПРУФ, и является началом серии публикаций законченного исследования.

## Литература

1. Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Russ J Cardiol 2013; 4(102), Suppl. 3: 6-7, 61-76. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Российский кардиологический журнал 2013; 4(102), приложение 3: 6-7, 61-76).
2. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. Physiol Rev 2010.
3. Pappone E, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation Carlo. Circulation 2000; 102: 2619-28.
4. RNSA Clinical guidelines for the electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of antiarrhythmic devices, 2011, 3rd edition. MAKSS Press, Moscow, 2013: 355-7. Russian (Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению антиаритмических устройств ВНОА, 2011, 3-е издание. Москва: МАКС Пресс, 2013: 355-7).
5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace 2012; 14(4): 528-606.
6. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). Eur Heart J 2006; 27(2): 216-21.
7. Julio J, Chierchia G-B, Chierchia C, et al. Regular atrial tachycardias following vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a comparison between the cryoballoon and radiofrequency techniques. J Interv Card Electrophysiol 2015; 42: 161-9.
8. Roux JF, Zado E, Callans DJ, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). Circulation 2009; 120(12): 1036-40.
9. Goldenberg GR, Burd D, Lodzinski P, et al. Antiarrhythmic therapy as an adjuvant to promote post pulmonary vein isolation success — a meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2016; 21: 98-109.
10. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Heart Rhythm 2007; 4(6): 816-61.
11. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005; 293(21): 2634-40.
12. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4(1): 11-4.
13. Rordorf R, Savastano S, Gandolfi E, et al. Pharmacological therapy following catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2012; 13(1): 9-15.