

Оценка эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне применения антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде (исследование ПРУФ)

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 терапии с оценкой эффективности и безопасности монотерапии антиаритмическими препаратами (ААП): пропafenона, соталола и верапамила в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов предсердных тахикардий в раннем и последующем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

Материал и методы. В соответствии с рандомизацией путем конвертов, и дизайна исследования были включены 243 пациента 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25-79 лет (средний возраст — 56,09±10,14 года) с аритмическим анамнезом 4,48±2,6 года и разделены на 4 равнозначные группы: 1 группе (n=61) был назначен ААП по классификации Vaughan Williams класс 4 — верапамил ретард 240 мг/сут., 2 группе (n=62) — ААП класс 1C — пропafenон 450 мг/сут., 3 группе (n=60) — ААП класс 3 — соталол 160 мг/сут. и 4 группа контроля (n=60) — без ААП. Наблюдение осуществлялось минимально 365 сут. (±10 сут.). Методы исследования: дневник пациента, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и половине больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal® (Medtronic).

Результаты. Общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6% (n=162, 95% доверительный интервал (ДИ) 61-72%), 67,2% (n=123, 95% ДИ 60-74%) на фоне антиаритмической терапии (ААТ) и 65% (n=39, 95% ДИ 52-76%) без ААТ (p=0,75). У 81 (33,4%) пациента ААТ была неэффективной, из которых 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию. Общая эффек-

тивность инвазивного лечения после 2 вмешательств составила 88,5% (n=215, 95% ДИ 84-92%), на фоне ААТ — 88,55% (n=183, 95% ДИ 83-92%) и без ААТ — 88,33% (n=53, 95% ДИ 78-94%) (p=0,83). Были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству медикаментозных и электрических кардиоверсий, а также количеству госпитализаций, связанных с аритмией. Среднее количество госпитализаций за 3 мес. составило 0,654±0,74 случая. В 1 группе 0,684±0,73 vs группы контроля без ААП — 0,894±0,88 (p=0,178), во 2 группе (пропafenон) — 0,447±0,57 vs группы контроля — 0,894±0,88 (p=0,0016) и в группе 3 (соталол) — 0,592±0,67 vs группы контроля — 0,894±0,88, соответственно (p=0,044).

Заключение. ААТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций, однако влияет на клиническое течение постоперационного периода, уменьшая количество медикаментозных и электрических кардиоверсий и достоверно снижая количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устьев легочных вен, ранний послеоперационный период, верапамил, пропafenон, соталол, исследование ПРУФ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 46–53
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-46-53>

Поступила 18/01-2017

Принята к публикации 19/01-2017

Assessment of the efficacy of catheter isolation of pulmonary veins ostia for treatment of paroxysmal atrial fibrillation with antiarrhythmic therapy in early post-surgery period (the PRUF study)

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

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

Aim. To address the complex approach to observation and medication therapy with assessment of efficacy and safety of monotherapy by antiarrhythmic drugs (AAD): propafenone, sotalol, verapamil in comparison with non-AAD controls, for prevention of recurrent atrial tachyarrhythmias in early and later post-operation time of catheter isolation of pulmonary veins ostia.

Material and methods. Randomized by “envelope” method, and by the design of the study, 243 patients included, 142 (58,44%) males and 101

(41,56%) females, age 25-79 y.o. (mean — 56,09±10,14 y.o.) with anamnesis of 4,48±2,6 years, and selected to 4 similar groups: 1 gr. (n=61) prescribed AAD by Vaughan Williams class 4 — verapamil retard 240 mg/day, 2 gr. (n=62) — AAD class 1C — propafenone 450 mg/day, 3 group (n=60) — AAD class 3 — sotalol 160 mg/day, and 4 control group (n=60) — non-AAD. Follow-up lasted from 365 days (±10 days). Study methods: patient diary, ECG, Holter ECG, and half of the patients underwent implanting of subcutaneous monitor Reveal® (Medtronic).

*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 рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Шатахцян В. С. — м.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца].

Results. Total efficacy of ostium isolation after one procedure was 66,6% (n=162, 95% confidence interval (CI) 61-72%), 67,2% (n=123, 95% CI 60-74%) at the background of antiarrhythmic therapy, and 65% (n=39, 95% CI 52-76) non-AAD (p=0,75). In 81 (33,4%) patients AAD was non-effective, of whom 62 (25,5%) were operated second time. After two procedures, total efficacy reached 88,5% (n=215, 95% CI 84-92%), with AAD — 88,55% (n=183, 95% CI 83-92%) and non-AAD — 88,33% (n=53, 95% CI 78-94%) (p=0,83). There were differences in groups during early post-operation period by the number of medicational and electrical cardioversions, as by the number of hospitalizations related to arrhythmia. Mean number of hospitalizations in 3 months was 0,654±0,74 cases. In group 1 it was 0,684±0,73 vs controls non-AAD — 0,894±0,88 (p=0,178), group 2 (propafenone) — 0,447±0,57 vs controls — 0,894±0,88 (p=0,0016)

and in group 3 (sotalol) — 0,592±0,67 vs controls — 0,894±0,88, resp. (p=0,044).

Conclusion. AAD in post-operation therapy of catheter isolation of pulmonary veins ostia does not influence the outcomes of invasive treatment after one or two operations, however influences clinical course of post-operation period, decreasing the number of medication and electrical cardioversions and significantly decreasing the number of hospitalizations related to cardiac arrhythmias.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins ostia, early post-operation period, verapamil, propafenone, sotalol, PRUF study.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 46–53
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-46-53>

ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, ДИ — доверительный интервал, КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — медикаментозная кардиоверсия, МНО — международное нормализованное отношение, ПТ — предсердные тахикардии, РКИ — рандомизированное, клиническое исследование, РЧА — радиочастотная абляция, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭК — электрическая кардиоверсия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ПРУФ (PROOF) — Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным наджелудочковым нарушением сердечного ритма, для которого характерно хаотическое сокращение предсердий, в связи с чем связаны риск тромбоэмболических осложнений с исходом в ишемический инсульт, и нарушение работы сердца, приводящее к систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и цереброваскулярной недостаточности [1]. ФП встречается у 1-2% людей в общей популяции, >3% у лиц >20 лет [2]. В большинстве случаев, это клинически симптомная, с прогрессирующим течением аритмия, требующая медикаментозной терапии и/или выработки других эффективных стратегий лечения. Лечение ФП в клинической практике традиционно считается непростой задачей с длительным применением антиаритмической терапии (ААТ), которая подавляет, но не устраняет триггерные очаги аритмии [2]. После того как появились доказательства основной роли легочных вен (ЛВ) в индукции и поддержании ФП, одним из инвазивных подходов радикального лечения ФП стала катетерная изоляция устьев ЛВ [3, 4], которая выполняется с помощью двух катетерных методов: радиочастотной абляции (РЧА) и криобаллонной абляции (КБА) [5].

Эффективность катетерной абляции составляет от 66% до 89%, и превышает эффективность ААТ, которая составляет от 16% до 58%, соответственно [5, 6]. Однако, вследствие воспалительной реакции, обусловленной термическим повреждением ткани предсердий, нарушения функции автономной нервной системы сердца и/или “прорыва” проведения в зоне изоляции устья ЛВ, ранний послеоперационный период осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ), в связи с чем в большинстве случаев используется ААТ [7]. Поэтому одним из актуальных вопросов тактики веде-

ния больных в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ является определение возможного влияния ААТ на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ и выбор эффективного антиаритмического препарата (ААП) в раннем послеоперационном периоде для предупреждения симптомов, нередко гемодинамически значимых рецидивов ПТ, и для стабилизации электрического ремоделирования левого предсердия (ЛП) за счет подавления эктопических очагов воспалительного генеза и триггеров из “внепочечных” субстратов, поддерживающих электрическую нестабильность предсердий, которая в свою очередь, может повлиять на исходы инвазивного лечения [5, 7].

Конкретных рекомендаций по выбору ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время нет. Отсутствует также единое мнение по вопросу необходимости назначения и длительности ААТ с учетом типа ПТ. Поэтому изучение стратегии ААТ для предупреждения рецидивов ПТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время является одним из приоритетных направлений в клинической аритмологии.

Цель исследования — изучить комплексный подход в наблюдении, ведении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности 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 других ПТ в раннем и последующем послеоперационных периодах катетерной изоляции устьев ЛВ.

В представленной публикации обсуждаются полученные результаты общей эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной и двух процедур, оценка влияния ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила

на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП при применении их в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Исследование ПРУФ (PROOF) (Профилактика Рецидивов предсердных тахикаррий 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, соответствовать всем критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте ≥ 25 лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП и с достижением конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двунаправленного блока проведения в зоне воздействия.

Критериями исключения: перенесенный инфаркт миокарда или другая выраженная органическая патология сердца, выполненные РЧА и КБА устьев ЛВ ранее вне данного протокола и непереносимость исследуемых препаратов.

Материал, методы и дизайн исследования ПРУФ подробно освещались в предыдущих публикациях [8].

Методы исследования

- Дневник пациента (заполняется больным) с контролем симптоматических нарушений ритма сердца, количеством госпитализаций и методов купирования.

- Опросник пациента (заполняется врачом) с определением количества и длительности приступов аритмии, методов восстановления и субъективной оценкой пациентом эффективности оперативного лечения на каждом визите.

- Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма.

- 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на визитах 1, 2, 3, 6 и 12 мес.

- Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устьев ЛВ половине больных была имплантирована система под кожного кардиомониторатора Reveal® (Medtronic).

Дизайн исследования

Если пациент соответствовал критериям включения, и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА или КБА устьев ЛВ, после эффективно выполненной 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 ретард 240 мг/сут., 2 группе — ААП класс IC — пропафенон 450 мг/сут., 3 группе — ААП класс 3 — соталол 160 мг/сут. и 4 группа контроля — без ААП. Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут. (± 10 сут.).

Для определения эффективности катетерной изоляции устья ЛВ считалось отсутствие рецидивов ПТ длительностью > 30 сек (кроме первых 3 мес.) и субъективное улучшение самочувствия пациента по результату опросника. Как неэффективную катетерную изоляцию устья ЛВ рассматривали при частых и/или затяжных рецидивах ПТ после раннего послеоперационного периода (3 мес.) с определением самочувствия пациента по результатам опросника: самочувствие без изменения или ухудшилось по сравнению с дооперационным периодом, приведшее к повторному вмешательству (РЧА или КБА).

Все пациенты получали базисное медикаментозное лечение по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем целевого значения международного нормализованного отношения для больных, принимающих варфарин.

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

За период с 11.2012г по 10.2015г из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП — катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ “ГНИЦПМ” 243 пациента были рандомизированы путем конвертов после скрининга с учетом критериев включения и исключения, которые прошли наблюдение согласно протоколу исследования — 164 (67,49%) была выполнена предсердная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) — КБА устья ЛВ — 2:1, соответственно. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщины 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, которым был рекомендован верапамил ретард 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, которым был рекомендован соталол 80-160 мг/сут. 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 трепетание предсердий (ТП), основная или сопутствующая патология, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) и сопутствующая терапия, между группами не было. Пациенты наблюдались минимально в течение 365 (± 10) сут.

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

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ПРУФ

Характеристика	1 группа (n=61)	2 группа (n=62)	3 группа (n=60)	4 группа (n=60)	P ₁₋₄	P ₂₋₄	P ₃₋₄
После РЧА	43 (70,49%)	42 (67,74%)	40 (66,67%)	38 (63,33%)	0,4	0,59	0,67
После КБА	18 (25,51%)	20 (32,26%)	20 (33,33%)	22 (36,67%)	0,4	0,59	0,67
Возраст, годы	55,77±11,23	56,25±10,31	55,60±9,25	56,73±9,85	0,96	0,99	0,94
Мужчины	36 (59,02%)	35 (56,45%)	35 (58,33%)	36 (60,0%)	0,91	0,7	0,82
Женщины	25 (40,98%)	27 (43,55%)	25 (41,67%)	24 (40,0%)	0,91	0,7	0,82
Аритмологический анамнез (длит. ФП), годы	4,59±2,34	4,38±2,47	4,36±2,59	4,48±2,99	0,99	0,98	0,97
Сочетание ФП и трепетания предсердий	15 (24,59%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	15 (25,0%)	0,96	0,76	0,8
Коморбидность:							
Гипертоническая болезнь	51 (83,6%)	51 (82,26%)	49 (81,67%)	46 (76,67%)	0,33	0,49	0,5
ИБС (без ИМ)	4 (6,56%)	4 (6,45%)	4 (6,67%)	3 (5,00%)	0,64	0,73	0,7
ОНМК/ТИА	6 (9,84%)	7 (11,29%)	6 (10,00%)	5 (8,33%)	0,77	0,61	0,70
Сахарный диабет	7 (11,48%)	9 (14,52%)	8 (13,33%)	6 (10,0%)	0,71	0,68	0,61
ХСН (класс NYHA):							
I	10 (16,39%)	11 (17,74%)	9 (15,00%)	7 (11,67%)	0,53	0,35	0,63
II	1 (1,64%)	2 (3,23%)	2 (3,33%)	4 (6,67%)	0,18	0,38	0,39
ЭхоКГ параметры:							
Размер ЛП, мм	41,5±2,8	41,7±2,9	41,3±2,7	41,8±2,8	0,96	0,99	0,80
ФВ, %	60,13±4,64	59,8±6,56	59,78±6,18	58,55±5,96	0,53	0,70	0,72
CHADS ₂ /VASc, балл							
I	27 (44,26%)	22 (35,48%)	21 (36,67%)	27 (45,0%)	0,91	0,28	0,37
II	21 (34,43%)	22 (35,48%)	23 (38,33%)	13 (21,67%)	0,14	0,1	0,06
III и более	5 (8,2%)	7 (11,29%)	5 (8,33%)	8 (13,33%)	0,37	0,73	0,38
Сопутствующая терапия:							
иАПФ	16 (26,23%)	14 (22,58%)	15 (25,00%)	15 (25,0%)	0,88	0,76	1,0
Сартаны	34 (55,74%)	37 (59,68%)	33 (55,00%)	35 (58,33%)	0,77	0,88	0,74
Антагонисты кальция (амлодипины)	16 (26,23%)	13 (20,97%)	15 (25,00%)	14 (23,33%)	0,71	0,79	0,8
β-адреноблокаторы	3 (4,92%)	5 (8,06%)	2 (3,33%)	9 (15,00%)	0,063	0,22	0,06
Статины	17 (27,87%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	18 (30,00%)	0,8	0,75	0,39
ОАК:							
Варфарин	11 (18,03%)	13 (20,97%)	11 (18,33%)	9 (15,00%)	0,66	0,39	0,63
Дабигатран	3 (4,92%)	3 (4,84%)	3 (5,00%)	3 (5,00%)	0,98	0,97	1,0
Ривароксабан	45 (73,77%)	46 (74,19%)	46 (76,67%)	47 (78,33%)	0,56	0,61	0,9
Апиксабан	2 (3,28%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (1,67%)	0,59	0,5	0,5

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового, ОАК — оральные антикоагулянты.

Результаты и обсуждение

Согласно протоколу исследования ПРУФ 243 пациента прошли наблюдение в полном объеме. Были получены следующие результаты: у 202 (83,1%) пациентов ПТ рецидивировали в раннем послеоперационном периоде и у 81 (40,1% от пациентов с ранними рецидивами ПТ) аритмия продолжалась >3 мес., что привело к неэффективности операции. 59,9% (n=121) пациентов от всех с ранними рецидивами ПТ после “слепого” послеоперационного периода (3 мес.) сохраняли синусовый ритм, т.е. инвазивное лечение было эффективным и данные пароксизмы аритмии первые 3 мес. были воспалительного генеза и/или за счет активации автономной нервной системы. Следовательно, пароксизмы ПТ в течение первых 3 мес. с момента аблации

не свидетельствуют о неэффективности процедуры. Полученные данные полностью соответствуют проведенным рандомизированным, клиническим исследованиям (РКИ), и, несмотря на то, что ранние рецидивы ПТ могут являться независимыми предикторами неэффективности инвазивного лечения, их возникновение не требует повторного вмешательства первые 3 мес., поскольку при дальнейшем наблюдении синусовый ритм сохранялся у 60% этих пациентов [5, 9].

Общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6% (n=162, 95% ДИ 61-72%), 67,2% (n=123, 95% ДИ 60-74%) на фоне ААТ и 65% (n=39, 95% ДИ 52-76%) без ААТ (p=0,75). 81 (33,4%) пациент были неэффективными, из которых 62 (25,5%) были направлены на повторную опе-

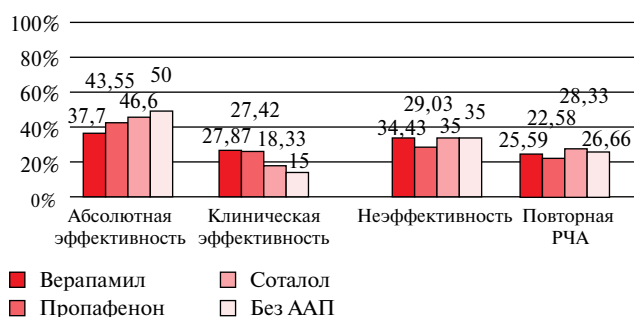


Рис. 1 Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной процедуры по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения. Примечание: ИКМ — имплантируемый кардиомонитор.

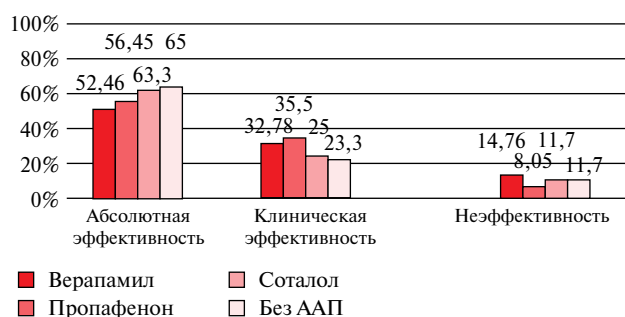


Рис. 2 Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после двух процедур по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения. Примечание: ИКМ — имплантируемый кардиомонитор.

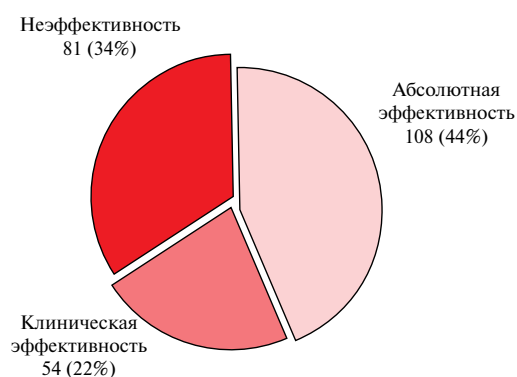


Рис. 3 Общая эффективность после одной РЧА, n=243.



Рис. 4 Общая эффективность после двух РЧА, n=243.

рацию. Эффективность в 1 группе (верапамил) составила — 65,5% (n=40, 95% ДИ 53-76%), в группе 2 (пропафенон) — 70,96% (n=44, 95% ДИ 59-81%) и в группе 3 (соталол) — 65% (n=39, 95% ДИ 52-76%), соответственно. Оценка эффективности проведена у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ; под эффективностью подразумевали отсутствие рецидивов ПТ, за исключением “слепого” периода (первых 3 мес.), но после раннего послеоперационного периода по дневнику, на ХМ-ЭКГ и имплантируемой системе кардиомонитора пароксизмы ПТ должны отсутствовать: после отмены ААП на 3 мес. наблюдения — абсолютная эффективность, на фоне продолжения приема ААП — клиническая эффективность. Ранняя эффективность (отсутствие аритмии первые 3 мес. и далее) после одной процедуры составила: 16,9% (n=41) от всех включенных пациентов и 25,3% от пациентов с эффективной операцией.

Общая эффективность инвазивного лечения больных с пароксизмальной формой ФП после двух вмешательств составила 88,5% (n=215, 95% ДИ 84-92%), на фоне ААП — 88,55% (n=183, 95% ДИ 83-92%) и без ААП — 88,33% (n=53, 95% ДИ 78-94%) (p=0,83). Распределение результатов эффективно-

сти по группам исследуемых ААП в сравнение с группой контроля после одной и двух операций представлено на рисунках 1 и 2.

Эффективность инвазивного лечения ФП определялась согласно последнему консенсусному документу по катетерной и хирургической абляции ФП HRS/ENRA/ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), термины: абсолютная (годовая) эффективность — это свобода от ФП/ТП/ПТ при отсутствии ААП в течение 12 мес. после процедуры за исключением первых 3 мес. после абляции устья ЛВ, т.е. первые 3 мес. наблюдения рецидивы ПТ допускались как результат воспалительного воздействия термического повреждения ткани предсердия и/или возбуждения автономной нервной системы сердца; ранняя эффективность — отсутствие рецидивов ПТ, включая первые 3 мес. наблюдения; клиническая (частичная) эффективность — снижение количества пароксизмов ФП или продолжительность ФП (%) по данным устройства, позволяющего оценить бремя ФП, более чем на 75% по сравнению с исходным значением на фоне ранее неэффективной ААП [5]. Общие результаты эффективности инвазив-

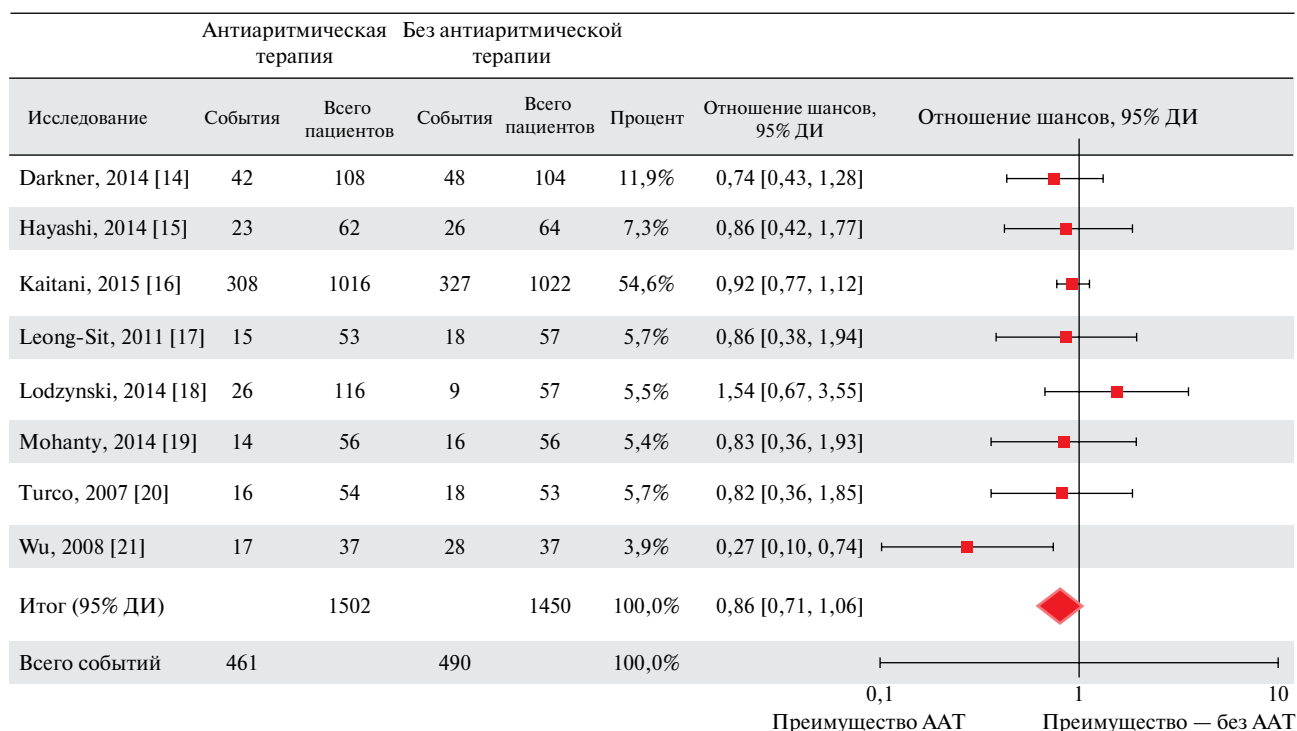


Рис. 5 Общий эффект терапии ААП на исходы РЧА [14-21].

ного лечения после одной и двух процедур представлены на рисунках 3 и 4.

Как показали полученные результаты, ААП не повлияла на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ после одной и двух вмешательств, и статистическая разница результатов эффективности операции отсутствовала на фоне ААП или без ААП. Однако в исследовании ПРУФ были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству медикаментозных (МК) и электрических кардиоверсий (ЭК), а также количеству госпитализаций, связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца. За 3 мес. наблюдения во всех группах в среднем проводилось $11,52 \pm 10,905$ МК ($n=243$). За 3 мес. наблюдения в 1 группе (верапамил) проведено в среднем $13,24 \pm 10,77$ МК, в группе контроля (без ААП) — $12,35 \pm 11,04$ МК, соответственно ($p=0,511$); в группе 2 (пропафенон) в среднем $8,62 \pm 9,37$ МК в сравнении с группой контроля (без ААП) — $12,35 \pm 11,04$ МК ($p=0,075$); и в группе 3 (соталол) среднее количество МК составило $11,93 \pm 12,02$ МК в сравнении с группой контроля (без ААП) — $12,35 \pm 11,04$ МК ($p=0,665$). Наименьшее среднее количество МК составило у больных, принимающих пропафенон ($8,62 \pm 9,37$ МК), однако полученные отличия с группой контроля были статистически незначимыми ($p=0,075$).

За 3 мес. наблюдения было выполнено в среднем $0,839 \pm 1,44$ ЭК, к 3 мес. количество ЭК уменьшилось и в среднем составило $0,127 \pm 0,42$ ЭК;

за первый месяц наблюдения среднее количество ЭК — $0,44 \pm 0,992$ ($p=0,003$). В 1 группе (верапамил) среднее количество ЭК за 3 мес. наблюдения составило $1,016 \pm 1,74$ и в группе контроля без ААП — $0,91 \pm 1,31$, соответственно ($p=0,607$), в группе 2 (пропафенон) — $0,40 \pm 1,03$ vs группы контроля — $0,91 \pm 1,31$, соответственно ($p=0,0096$), что являлось статистически значимым отличием, и в 3 группе (соталол) — $1,033 \pm 1,52$ vs группы контроля — $0,91 \pm 1,31$, соответственно ($p=0,152$).

Среднее количество госпитализаций за 3 мес. составило $0,654 \pm 0,74$ случаев. В 1 группе (верапамил) — $0,684 \pm 0,73$ vs группы контроля без ААП — $0,894 \pm 0,88$ ($p=0,178$), во 2 группе (пропафенон) — $0,447 \pm 0,57$ vs группы контроля без ААП — $0,894 \pm 0,88$ ($p=0,0016$) и в группе 3 (соталол) — $0,592 \pm 0,67$ vs группы контроля без ААП — $0,894 \pm 0,88$, соответственно ($p=0,044$). Статистически значимые отличия по среднему количеству госпитализаций были в группе, получающих пропафенон и соталол в сравнении с группой контроля.

Последние проспективные, рандомизированные исследования подтвердили эффективность инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП и превосходство этого метода над ААП в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективах с лучшими результатами для пациентов без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [5, 6, 10]. В мета-анализе РКИ эффективность лечения пароксизмальной формы ФП составила 77,8% в группе аблации и 23,3% в конт-

рольной группе. Катетерная изоляция устья ЛВ снижает вероятность рецидива ФП на 71% (относительный риск 0,29) [11]. В другом мета-анализе (63 исследования) изучались результаты эффективности и безопасности РЧА и ААТ [12]. Эффективность одной процедуры без ААТ составила 57% (95% доверительный интервал (ДИ) 50-64%), эффективность после 2 операций без ААТ составила 71% (95% ДИ 65-77%), эффективность повторных РЧА на фоне ААТ составила 77% (95% ДИ 73-81%) и эффективность в группе ААТ — 52% (95% ДИ — 47-57%).

Полученные результаты в настоящей работе сопоставимы с данными мета-анализа 8 выполненных РКИ (рисунок 5) по применению ААП I и III классов по классификации Vaughan Williams в послеоперационном периоде одной РЧА устья ЛВ: рецидивы ПТ происходили в течение года наблюдения в группе с ААП в среднем до 30,7% и в группе без ААП до 33,8% (отношение шансов — 0,86, 95% ДИ 0,71-1,06, $p=0,15$) [13].

В многоцентровое, рандомизированное исследование EAST-AF (Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation) были включены 2038 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, после выполнения катетерной изоляции легочных вен. Пациенты на протяжении 90 сут. принимали ААП I или III класса, контрольная группа составила 1022 пациента. При анализе годовой эффективности существенной разницы между группами получено не было (69,5 и 67,8%, ОР 0,93; 95% ДИ 0,79-1,09; $p=0,38$) [16].

В небольшом рандомизированном исследовании 5A (Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation) с участием 110 пациентов с пароксизмальной формой ФП, после катетерной изоляции устья ЛВ на протяжении 6 нед. пациенты одной группы принимали ААП, другой — нет. Количество рецидивов значительно снижалось на фоне приема ААП, однако 6-месячные результаты наблюдения разницы между группами не показали — 72% и 68%, соответственно ($p=0,84$) [17].

Влияние амиодарона на отдаленные результаты РЧА пароксизмальной и персистирующей формы ФП представлены в рандомизированном исследовании AMIO-CAT (Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CAThether ablation for atrial fibrillation). Были включены 212 пациентов после катетерной РЧА, пациенты на протяжении 8 нед. в первой группе принимали амиодарон, в второй — плацебо. Конечных точек (рецидив аритмии) в первой группе достигли 39% пациентов, в группе плацебо 48% ($p=0,18$). Таким образом, амиодарон помогает снизить количество рецидивов ФП, но после прекращения приема ААП на 6-месячном визите различия между группами отсутствовали [14].

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что использование ААП в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции ЛВ способствует улучшению клинической эффективности процедуры, особенно в “слепом периоде”, благодаря подавлению симптомной и гемодинамически значимой аритмии, однако не оказывает существенного влияния на абсолютную годовую эффективность.

В раннем послеоперационном периоде изоляции устья ЛВ на фоне воспалительного воздействия термического повреждения ткани предсердия и/или возбуждения автономной нервной системы сердца, часто возникают симптомные рецидивы аритмии. Улучшить клиническую картину у этой категории пациентов помогает ААП [22]. По истечению “слепого периода” вновь возникающие рецидивы должны быть расценены как неэффективность процедуры, дальнейшую тактику лечения следует выполнять с учетом клинической картины, субъективных ощущений пациента. При симптомных рецидивах возможно выполнение повторной процедуры катетерной изоляции ЛВ. При удовлетворительной переносимости аритмии на фоне приема ААП, может быть предложена тактика медикаментозного лечения.

Таким образом, 83,1% пациента имели рецидивы ПТ в раннем послеоперационном периоде, и у 40,1% пациентов с ранними рецидивами ПТ аритмия продолжалась >3 мес., что привело к неэффективности операции, однако 59,9% пациентов от всех с ранними рецидивами ПТ после “слепого” послеоперационного периода сохранили синусовый ритм.

ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций. Эффективность, т.е., отсутствие рецидивов ПТ после 3 мес. после РЧА, после одной операции: 67,2% (95% ДИ 60-74%) на фоне ААП и 65% (95% ДИ 52-76%) без ААП ($p=0,75$) и после двух вмешательств на фоне ААП — 88,55% (95% ДИ 83-92%) и без ААП — 88,33% (95% ДИ 78-94%) $p=0,83$.

ААП не влияет на эффективность самой процедуры, однако улучшает клиническую картину послеоперационного периода, уменьшая количество МК и ЭК и достоверно снизив количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма сердца.

Из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода аблации устья ЛВ только пропафенон, снизив среднее количество ЭК ($p<0,05$), МК ($p=0,075$) и количество госпитализаций ($p<0,05$), связанных с рецидивами аритмии. Соталол достоверно уменьшил среднее количество госпитализаций ($p<0,05$), не снижая МК и ЭК в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

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. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 Esc Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. European Heart J. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial brillation — a translational appraisal. Physiol Rev 2010; 11: 45-9.
4. 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.
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. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303(4): 333-40.
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. Tarasov AV, Davtyan KV, Martsevich SYu, et al. Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 43-9. Russian (Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю., Шатахян В. С. Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(5), 43-9).
9. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28(5): 366-71.
10. Packer D, Irwin J, Champagne J. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. JACC 2010; 55: E3015-6.
11. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, et al. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2010; 11(6): 408-18.
12. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2(4): 349-61.
13. 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.
14. Darcner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). Eur Heart J 2014; 35: 3356-64.
15. Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK, et al. Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation. Europace. 2014; 16: 1160-7.
16. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, et al. EAST-AF trial investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-EF) trial. Eur Heart J 2016; 37(7): 610-8.
17. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up Study: six-month follow-up study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 11-4.
18. Lodzinski P, Kiliszek M, Piatkowska A, et al. Does a blanking period after pulmonary vein isolation impact long-term results? Results after 55 months of follow-up. Cardiol J 2014; 21: 384-91.
19. Mohanty S, Di Biase L, Mohanty P, et al. Effect of periprocedural amiodaron on procedural outcome in patients with longstanding persistent atrial fibrillation undergoing extended pulmonary vein untrum isolation: results from a randomized study (SPESULATE). Heart Rhythm 2015; 12: 477-83.
20. Turco P, De Simone A, La Rocca V, et al. Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: S112-5.
21. Gang WU, Hong JIANG, Cong-xin HUANG, et al. Effects of early postoperative antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation recurrence in the circumferential ablation of pulmonary vein. Chin J Canliol. 2008; 36: 7.
22. 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.