

# Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

А.В.Тарасов<sup>✉1</sup>, К.В.Давтян<sup>1</sup>, О.Н.Миллер<sup>2</sup>, В.С.Шатахцян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 52

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

**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. Включены в исследование мужчины и женщины в возрасте 25 лет и более, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца. 243 пациента (после инвазивного лечения с достижением электрической изоляции устья ЛВ, подтвержденной в ходе операции) были рандомизированы путем конвертов на 4 группы и группу контроля. 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 1-й группе (верапамил) эффективность после 1-й операции составила 65,5% (n=40), во 2-й группе (пропafenон) – 70,96% (n=44), в 3-й группе (соталол) – 65% (n=39) и в группе контроля (без ААП) – 65% (n=39) соответственно. За 3 мес наблюдения во всех группах в среднем проводилось 11,52±10,905 медикаментозных кардиоверсий (n=243), в среднем 0,839±1,44 электрических кардиоверсий, и среднее количество госпитализаций за 3 мес наблюдения составило 0,654±0,74 случая.

**Заключение.** Антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде радиочастотной абляции (РЧА) устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения и повторные хирургические вмешательства. 22% больных имеют клиническую эффективность. Из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода РЧА устья ЛВ только пропafenон, снизив среднее количество электрических кардиоверсий, медикаментозных кардиоверсий и количество госпитализаций, связанных с рецидивами аритмии. Соталол достоверно уменьшил среднее количество госпитализаций, не снижая медикаментозных и электрических кардиоверсий в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, ранний послеоперационный период, антиаритмическая терапия, верапамил, пропafenон, соталол.

✉a730tv@yandex.ru

**Для цитирования:** Тарасов А.В., Давтян К.В., Миллер О.Н., Шатахцян В.С. Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 49–54.

## The efficacy of antiarrhythmic therapy in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation

A.V.Tarasov<sup>✉1</sup>, K.V.Davtyan<sup>1</sup>, O.N.Miller<sup>2</sup>, V.S.Shatakhtsyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Krasnyi pr-t, d. 52

**Goal.** Explore a comprehensive approach in monitoring and drug monotherapy with the evaluation of its effectiveness and safety of the following antiarrhythmic drugs (AAD): IC class – propafenone, III class – sotalol and class IV – verapamil, compared with the control group without the AAD, for the prevention of recurrence of atrial fibrillation (AF) and atrial tachyarrhythmias in the postoperative catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins (PV).

**Material and methods.** PRMF study (Prevention of recurrence of atrial tachyarrhythmias in the postoperative catheter wellhead isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation) is a prospective, comparative, open, randomized with a control group. Included in the study of men and women aged 25 years and over who suffer from symptomatic paroxysmal AF without structural heart disease. 243 patients (after invasive treatment to achieve electrical isolation mouth LP, confirmed during the operation) were randomized by envelope into 4 groups and control group. No significant differences in baseline characteristics: age, sex, duration of AF, the basic or comorbidities, echocardiography parameters and concomitant therapy, there were no between-group. Patients were 365 days.

**Results.** The following results were obtained in the PRMF study: in group 1 (verapamil) effectiveness after 1st surgery was 65.5% (n=40) in group 2 (propafenone) – 70.96% (n=44) in group 3 (sotalol) – 65% (n=39) and control group (no AAD) – 65% (n= 39), respectively. During 3 months of follow up in all groups was carried out by an average 11.52±10.905 cardioversions medication (n=243), an average of 0.839±1.44 electrical cardioversion and the average number of hospitalizations for 3 months follow-up was 0.654±0.74 cases.

**Conclusion.** Antiarrhythmic therapy in the postoperative period of radiofrequency ablation (RFA), the mouth of the LP does not affect the outcome of invasive therapy and repeated surgical intervention. 22% of patients have clinical efficacy. From AAD study significantly influenced the clinical course of early postoperative period of RFA mouth LP – only propafenone, reducing the average number of electrical cardioversion, pharmacological cardioversions and the number of hospitalizations associated with recurrent arrhythmias. Sotalol significantly reduced the mean number of hospitalizations, without lowering medication and electrical cardioversion in the early postoperative period of invasive treatment of AF.

**Key words:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation of the mouth of the pulmonary veins, the early postoperative period, antiarrhythmic therapy, verapamil, propafenone, sotalol.

✉a730tv@yandex.ru

**For citation:** Tarasov A.V., Davtyan K.V., Miller O.N., Shatakhtsyan V.S. The efficacy of antiarrhythmic therapy in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 49–54.

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, встре-

чающимся у 1–2% в общей популяции, более 3% у лиц старше 20 лет [1]. В большинстве случаев это симптомная и значимая аритмия, требующая терапии и выработки эф-

фективных стратегий лечения. ФП обуславливает возникновение каждого 5-го инсульта и связана с увеличением частоты случаев госпитализации, инвалидизации и летальных исходов [1, 2]. Лечение ФП в клинической практике традиционно считается непростой задачей в связи с многофакторной этиологией аритмии и комбинацией патогенетических механизмов [1]. В настоящее время существуют медикаментозные и инвазивные методы лечения ФП. После того как появились доказательства основной роли легочных вен (ЛВ) в индукции и поддержании ФП, одним из рекомендованных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП стала катетерная изоляция устьев ЛВ [3, 4], которая выполняется двумя катетерными методиками: радиочастотной аблацией (РЧА) и криобаллонной аблацией (КБА) [5, 6].

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, так как этот период осложняется частыми рецидивами предсердных тахиаритмий (ПТ) [5]. После циркулярной РЧА устьев ЛВ ПТ возникает у 29–45% больных в первые 3 мес наблюдения. После КБА устьев ЛВ рецидивы ПТ развиваются у 2,9–31% пациентов [6]. 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 [5, 7].

Использование антиаритмических препаратов (ААП) в раннем периоде после РЧА направлено на предупреждение симптомных, нередко гемодинамически значимых рецидивов ПТ и стабилизацию фона для электрического ремоделирования левого предсердия (ЛП) за счет подавления эктопических очагов воспалительного генеза и триггеров из «внелегочных» субстратов, поддерживающих электрическую нестабильность предсердий. На сегодняшний день известны ограниченные данные о том, как антиаритмическая терапия (ААТ) в ранний послеоперационный период влияет на эффективность и долгосрочный прогноз катетерной изоляции устья ЛВ [5].

Конкретных рекомендаций по ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время нет. Отсутствует и единое мнение по вопросу выбора 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 практической аритмологии.

Цель исследования – изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии ААП: IC класса – пропafenона, 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 послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ.

В данной публикации обсуждаются полученные результаты эффективности ААП: IC класса – пропafenона, 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 влияния их на клиническое течение послеоперационного периода: количество медикаментозных (МК), электрических кардиоверсий (ЭК) и количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца.

## Материал и методы

Исследование ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахиаритмий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с па-

роксизмальной 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, соответствовать всем критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 25 лет и старше, 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 из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда или другая выраженная органическая патология сердца, выполненные РЧА и КБА устьев ЛВ ранее, вне данного протокола, и непереносимость исследуемых препаратов.

## Методы исследования

1. Дневник пациента с контролем симптоматических нарушений ритма, количеством госпитализаций и методов купирования.
2. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма.
3. 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на визитах 1, 2, 3, 6 и 12-й месяц.
4. Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устья ЛВ 1/2 больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора (ИКМ) 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 проведенной процедуры.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4 равнозначные группы: 1-й группе был назначен ААП по классификации Vaughan Williams IV класса – верапамил 240 мг/сут, 2-й группе – ААП IC класса – пропafenон 450 мг/сут, 3-й группе – ААП III класса – соталол 160 мг/сут и 4-я группа контроля – без ААП.

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. Дизайн исследования ПРУФ представлен на рис. 1.

При статистической обработке результатов исследования 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,  $\chi^2$  Пирсона 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, трепетание предсердий – ТП и ПТ) длительностью более 30 с, зафиксированные на

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ПРУФ

Характеристика	1-я группа (n=61)	2-я группа (n=62)	3-я группа (n=60)	4-я группа (n=60)	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
Возраст, лет	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%)	0,98	0,98	0,98
Женщины	25 (40,98%)	27 (43,55%)	25 (41,67%)	24 (40,0%)	0,98	0,98	0,98
Аритмологический анамнез (длительность 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 ТП	15 (24,59%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	15 (25,0%)	0,96	0,96	0,96
<b>Коморбидность</b>							
Гипертоническая болезнь	51 (83,6%)	51 (82,26%)	49 (81,67%)	46 (76,67%)	0,82	0,82	0,82
ИБС (без ИМ)	4 (6,56%)	4 (6,45%)	4 (6,67%)	3 (5,00%)	0,97	0,97	0,97
ОНМК/ТИА	6 (9,84%)	7 (11,29%)	6 (10,00%)	5 (8,33%)	0,95	0,95	0,95
Сахарный диабет	7 (11,48%)	9 (14,52%)	8 (13,33%)	6 (10,0%)	0,71	0,68	0,71
<b>ХСН (класс NYHA)</b>							
I	10 (16,39%)	11 (17,74%)	9 (15,00%)	7 (11,67%)	0,80	0,80	0,80
II	1 (1,64%)	2 (3,23%)	2 (3,33%)	4 (6,67%)	0,12	0,12	0,12
<b>ЭхоКГ-параметры</b>							
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
<b>CHADS2VASc, баллы</b>							
1	27 (44,26%)	22 (35,48%)	21 (36,67%)	27 (45,0%)	0,99	0,99	0,99
2	21 (34,43%)	22 (35,48%)	23 (38,33%)	13 (21,67%)	0,29	0,29	0,29
3 и более	5 (8,2%)	7 (11,29%)	5 (8,33%)	8 (13,33%)	0,64	0,64	0,64
<b>Сопутствующая терапия</b>							
ИАПФ	16 (26,23%)	14 (22,58%)	15 (25,00%)	15 (25,0%)	0,97	0,97	0,97
Сартаны	34 (55,74%)	37 (59,68%)	33 (55,00%)	35 (58,33%)	0,94	0,94	0,94
Антагонисты кальция (амлодипины)	16 (26,23%)	13 (20,97%)	15 (25,00%)	14 (23,33%)	0,91	0,91	0,91
β-Адреноблокаторы	3 (4,92%)	5 (8,06%)	2 (3,33%)	9 (15,00%)	0,08	0,08	0,08
Статины	17 (27,87%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	18 (30,00%)	0,86	0,86	0,86
<b>ОАК</b>							
Варфарин	11 (18,03%)	13 (20,97%)	11 (18,33%)	9 (15,00%)	0,88	0,88	0,88
Дабигатран	3 (4,92%)	3 (4,84%)	3 (5,00%)	3 (5,00%)	0,96	0,96	0,96
Ривароксабан	45 (73,77%)	46 (74,19%)	46 (76,67%)	47 (78,33%)	0,77	0,77	0,77
Апиксабан	2 (3,28%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (1,67%)	0,26	0,26	0,26

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

имплантируемом подкожном кардиомониторе, ХМ-ЭКГ или ЭКГ в течение 1 года мониторинга;

- повторная РЧА устья ЛВ.
- Вторичными конечными точками считали:
- количество медикаментозных и электрических кардиоверсий;
  - количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца.

За период с ноября 2012 по октябрь 2015 г. из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП – катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ ГНИЦПМ после скрининга с учетом критериев включения и исключения, 243 пациента были рандомизированы путем конвертов, прошли 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±10,14 года) с аритмическим анамнезом 4,48±2,6 года. В 1-ю группу (верапамила) был рандомизирован 61 больной: 36 (59,02%) мужчин и 25 (40,98%) женщин, средний возраст – 55,77±11,24 года; 42 (68,85%) после РЧА и 19 (31,15%) после КБА, которым был рекомендован верапамил 240 мг/сут. Во 2-ю группу (пропафенон) были включены 62 больных: 35 (56,45%) мужчин и 27 (43,55%) женщин, средний возраст – 56,25±10,32 года; 42 (67,74%) после РЧА и 20 (32,26%) после КБА, которым был назначен

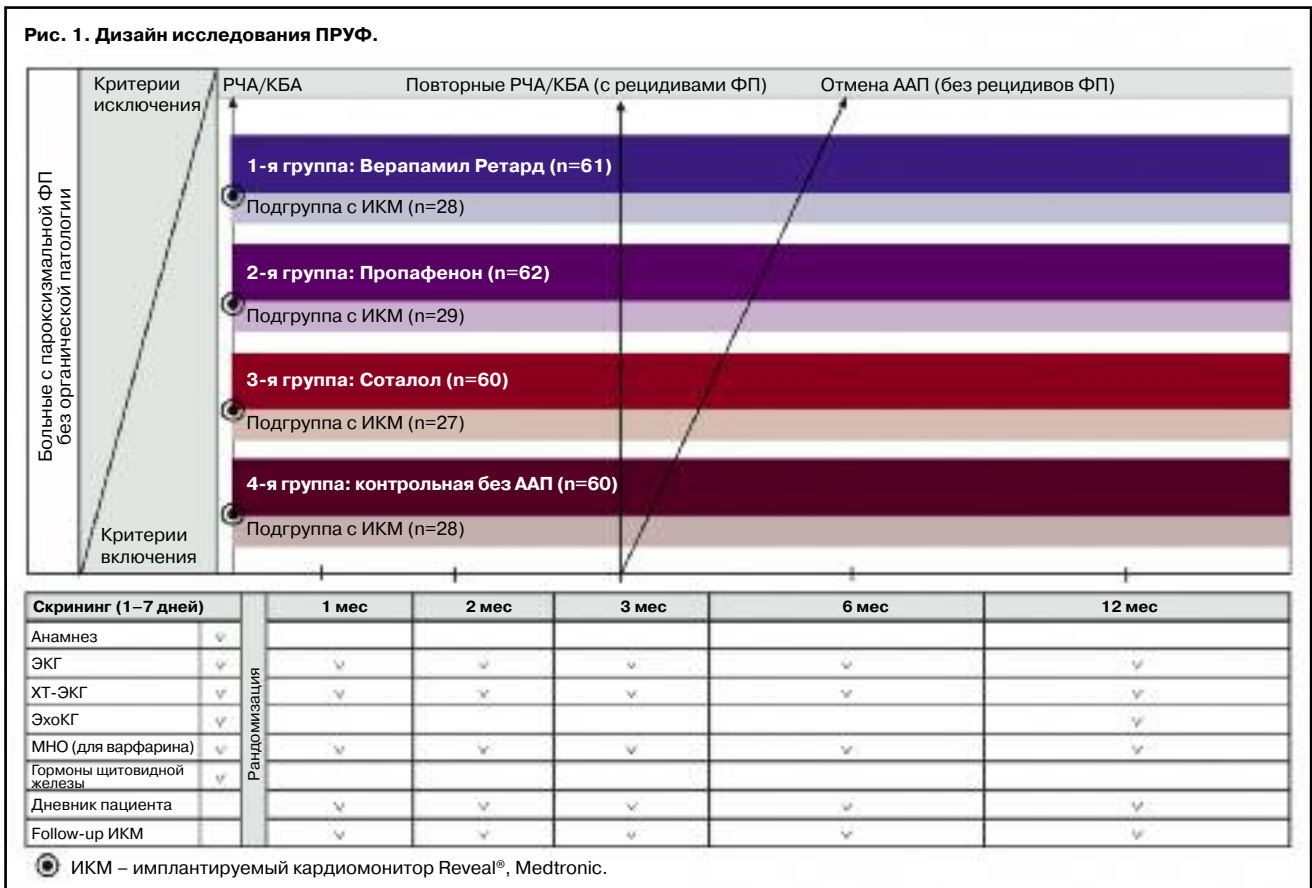
пропафенон 450–600 мг/сут. В 3-ю группу включены 60 пациентов: 35 (58,33%) мужчин и 25 (41,67%) женщин, средний возраст – 55,60±9,25 года; 41 (68,33%) после РЧА и 19 (31,67%) после КБА; был рекомендован соталол 80–160 мг/сут. В 4-ю группу – контрольную, без назначения ААП, рандомизированы 60 пациентов: 36 (60,00%) мужчин и 24 (40,00%) женщины, средний возраст 56,73±9,85 года; 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 эхокардиографии (ЭхоКГ) и сопутствующая терапия – между группами не было. Пациенты наблюдались минимально в течение 365 сут.

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

## 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 [5]. Однако большинство пациентов, перенесших РЧА, оставались на ААП в течение длительного периода для удержания синусового ритма, причем ранее данные ААП были неэффективными

Рис. 1. Дизайн исследования ПРУФ.



[8]. В исследовании ПРУФ 54 (22,2%) пациента продолжали прием ААП после раннего послеоперационного периода, которые предупреждали рецидивы ПТ (группа с клинической эффективностью РЧА), хотя до инвазивного лечения данные ААП были неэффективными.

ААП уменьшает число или продолжительность рецидива аритмии или возможно увеличивает частоту бессимптомных рецидивов ФП, снижая частоту сердечных сокращений во время пароксизма [9].

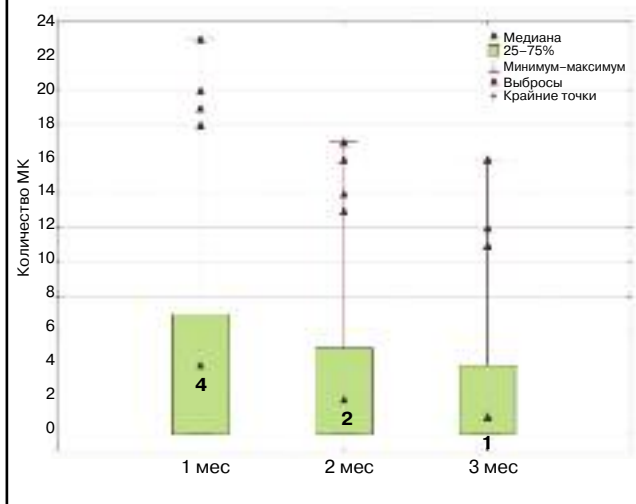
Широкое применение ААП в течение первых 2 мес после катетерной абляции снижает частоту ранних ПТ. Все полученные данные в сумме подтверждают эффективность краткосрочного назначения ААП сразу после абляции для снижения риска возникновения ранних рецидивов тахикардии, но не влияют на частоту рецидива ФП и других предсердных аритмий при долгосрочном наблюдении [10].

Согласно протоколу исследования ПРУФ, 243 пациента прошли наблюдение в полном объеме. Получены следующие результаты: эффективность инвазивного лечения – изоляция устья ЛВ после одного вмешательства составила в 1-й группе (верапамил) 65,5% (n=40), во 2-й группе (пропафенон) – 70,96% (n=44), в 3-й группе (соталол) – 65% (n=39) и в группе контроля (без ААП) – 65% (n=39) соответственно. Данный анализ эффективности проведен у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ, под эффективностью определялось отсутствие рецидивов ПТ (за исключением «слепого» периода), т.е. первые 3 мес наблюдения рецидивы ПТ допускались как результат воспалительного воздействия термического повреждения предсердной ткани и/или возбуждения автономной нервной системы сердца. Но после раннего послеоперационного периода по дневнику, на ХМ-ЭКГ и имплантируемой системе кардиомонитора пароксизмы ПТ должны отсутствовать после отме-

Таблица 2. Результаты эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после 1-й процедуры по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения

Группа по ААП	Абсолютная эффективность	Клиническая эффективность	Неэффективные	Повторная РЧА	Всего
1-я группа: верапамил	23	17	21	15	61
строк., %	37,70	27,87	34,43	25,59	
2-я группа: пропафенон	27	17	18	14	62
строк., %	43,55	27,42	29,03	22,58	
3-я группа: соталол	28	11	21	17	60
строк., %	46,67	18,33	35,00	28,33	
4-я группа без ААП	30	9	21	16	60
строк., %	50,00	15,00	35,00	26,66	
Всего	108	54	81	62 (25,51%)	243
Статистический метод	Статистики: группа по ААП (4) эффективность (4) (исследование ПРУФ). Условие включения: $v183=1$				
	$\chi^2$	ст. св.		p	
Пирсона	7,239408	cc=9		0,61221	
Манна-Уитни	8,141815	cc=9		0,51992	

**Рис. 2. Динамика медикаментозных кардиоверсий в раннем послеоперационном периоде.**



ны ААП на 3-м месяце наблюдения – абсолютная эффективность, или на фоне продолжения приема ААП – клиническая эффективность. Согласно последнему консенсусному документу по катетерной и хирургической абляции ФП HRS/EHRA/ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), термины «абсолютная (годовая) эффективность» – это свобода от ФП/ТП/ПТ при отсутствии ААТ в течение 12 мес после процедуры за исключением первых 3 мес после абляции устья ЛВ, и «клиническая (частичная) эффективность» – это 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 ААТ [5]. Неэффективность определялась при наличии рецидивов ПТ после раннего послеоперационного периода с отсутствием улучшения симптоматики аритмии, которые в большей части привели к повторной операции. Результаты эффективности представлены в табл. 2.

Значимых статистических различий по эффективности инвазивного лечения с учетом назначения разных групп ААП или без ААТ получено не было ( $p=0,51$ ), что указывает на отсутствие влияния ААТ на исходы инвазивного лечения. Полученные данные соответствуют мета-

анализу 8 проведенных рандомизированных исследований по применению ААП (I и III класса по классификации VaughanWilliams) в послеоперационном периоде РЧА устья ЛВ: рецидивы ПТ происходили в течение 1 года наблюдения в группе с ААП в среднем до 30,7% и в группе без ААП – до 33,8% (отношение шансов – 0,86, 95% доверительный интервал 0,71–1,06;  $p=0,15$ ) [11].

Однако были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству МК и 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 ( $n=243$ ), основная нагрузка применения фармакологической кардиоверсии была в первые 2 мес наблюдения и в 3-м месяце составила в среднем  $2,72 \pm 3,437$  МК ( $n=243$ ). Динамика МК в первые 3 мес наблюдения представлена на рис 2.

В первые 3 мес наблюдения 62 (25,51%) пациентам кардиоверсии не требовались (т.е., свобода от МК составила 25,51%), на 3-м месяце наблюдения 88 (36,21%) пациентов были свободны от МК ( $p=0,105$ ). Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) 2012 г. [2] и рекомендациям АНА/ACC/HRS (Atrial Fibrillation Guideline 2014) [12], для МК использовались ААП I класса, в основном пропafenон (IC класс), и реже ААП III класса – амиодарон. Учитывая данные рекомендации при пароксизме ФП у пациентов без структурных изменений сердца продолжительностью менее 7 дней, приоритет в купировании имеют ААП IC класса, в частности, флекаин и дилпропafenон (класс I, уровень A) [12]. Препаратом выбора был ААП IC класса – пропafenон, так как в исследование ПРУФ были включены больные с пароксизмальной ФП без структурных изменений сердца.

Пропafenон – это один из немногих ААП, фармакодинамика которого позволяет использовать его как парентерально, так и перорально [1, 12]. Данный ААП относится к блокаторам быстрых Na-каналов, оказывает прямое мембранстабилизирующее действие на кардиомиоциты, уменьшает максимальную скорость деполяризации, снижает амплитуду потенциала действия в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков. Пропafenон удлиняет время проведения по синотриальному узлу и предсердиям. Он не влияет или незначительно увеличивает скорректированное время восстановления функции сину-

сового узла, увеличивает эффективный рефрактерный период клеток АВ-узла. Пропафенон обладает дополнительными свойствами, значительно отличающимися его от препаратов IC класса. Наиболее характерной отличительной чертой является его структурное сходство с  $\beta$ -адреноблокаторами. Этот эффект пропафенона, по сравнению с пропранололом, выражен слабее и составляет 1/40 часть активности пропранолола, однако его  $\beta$ -адреноблокирующий эффект может быть клинически значимым [13].

В исследовании ПРУФ за 3 мес наблюдения в 1-й группе (получающие верапамил) было проведено в среднем  $13,24 \pm 10,77$  МК, в группе контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК соответственно ( $p=0,511$ ); во 2-й группе (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 3-й группе (соталол) среднее количество МК составило  $11,93 \pm 12,02$  МК в сравнении с группой контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК ( $p=0,665$ ). Из полученных результатов по среднему количеству МК в раннем послеоперационном периоде РЧА устья ЛВ значимых отличий у больных, принимающих верапамил и соталол, в сравнении с группой без ААП получено не было. Наименьшее среднее количество МК составило у больных, принимающих пропафенон ( $8,62 \pm 9,37$  МК), однако полученные отличия с группой контроля были статистически незначимыми ( $p=0,075$ ).

ЭК проводилась в случае нестабильной гемодинамики при рецидивах ПТ, устойчивых или резистентных к МК тахиаритмиях, согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ 2012 г. [2] и рекомендациям по лечению ФП и ТП АНА/ACC/HRS 2014 г. [12]. Под ЭК считалось проведение электроимпульсной терапии постоянным током и/или чреспищеводной электрической стимуляции, которая использовалась для купирования регулярных предсердных тахикардий (с регулярным предсердным циклом): пароксизмы типичного ТП, левопредсердного ТП и ритмичности ПТ.

59 (24,28%) пациентов нуждались в проведении ЭК за 1 мес наблюдения, на 3-м месяце количество ЭК сократилось и применялось у 51 (20,99%) больного;  $p=0,38$ . За 3 мес наблюдения было проведено в среднем  $0,839 \pm 1,44$  ЭК, к 3-му месяцу количество ЭК уменьшалось и в среднем составило  $0,127 \pm 0,42$  ЭК (за 1-й месяц наблюдения среднее количество ЭК –  $0,44 \pm 0,992$ ,  $p=0,003$ ). В 1-й 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 ( $p=0,607$ ), во 2-й группе (пропафенон) –  $0,40 \pm 1,03$  vs группа контроля  $0,91 \pm 1,31$  соответственно ( $p=0,0096$ ), что являлось статистически значимым отличием, и в 3-й группе (соталол) –  $1,033 \pm 1,52$  vs группа контроля  $0,91 \pm 1,31$  соответственно ( $p=0,152$ ).

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

## Заключение

1. В настоящем проспективном открытом рандомизированном исследовании впервые проведена оценка эффективности и безопасности различных групп ААП (IC,

III, IV класса по классификации Vaughan Williams) по сравнению с группой контроля без ААП для профилактики рецидивов ПТ в раннем и позднем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ под непрерывным мониторингом ЭКГ с помощью ИКМ для выявления асимптомных и симптомных ПТ и традиционной системы суточного мониторинга нарушений ритма и проводимости сердца – ХМ-ЭКГ.

2. Антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде РЧА устья ЛВ не влияет на исходы (эффективность) инвазивного лечения и на уменьшение повторных хирургических вмешательств соответственно.
3. 22% больных имеют клиническую эффективность и после инвазивного лечения продолжают прием ААП спустя 3 мес («слепого» периода), которая эффективна для предупреждения рецидивов ПТ.
4. Из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода РЧА 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 медикаментозных и электрических кардиоверсий в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

## Литература/References

1. 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. Eur Heart J. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (102; Прил. 3): 6–7, 61–76. / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO i VNOA, 2012. Ros. kardiolog. zhurn. 2013; 4 (102; Pril. 3): 6–7, 61–76. [in Russian]
3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation – a translational appraisal. Physiol Rev 2010.
4. Pappone E, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation. 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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Roux JF, Zado E, Callans DJ et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). Circulation 2009; 120 (12): 1036–40.
10. 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.
11. 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.
12. January CT, Wann S, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. J American College Cardiology. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
13. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., Беляева И.Е. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 8–18. / Miller O.N., Tarasov A.V., Dik I.S., Belyaeva I.E. Kupirovanie fibrillatsii predserdii na dogospital'nom i stacionarnom etapakh s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 8–18. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru

Давтян Карапет Владимирович – д-р мед. наук, зав. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ

Миллер Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и нефропатологией фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ

Шатацян Виктория Сергеевна – мл. науч. сотр. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ