

Рациональная антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен с учетом ее эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий

А.В.Тарасов^{✉1}, К.В.Давтян¹, О.Н.Миллер²

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 52
✉52a730tv@yandex.ru

Исследование PROOF является проспективным сравнительным открытым рандомизированным с использованием группы контроля. Цель исследования – изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии антиаритмическими препаратами (ААП): пропранололом, соталолом и верапамилем – в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов предсердных тахикардий (ПТ) в раннем и последующем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

Материалы и методы исследования: дневник пациента, электрокардиография, холтеровское мониторирование; для выявления асимптомных аритмий была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal[®] (Medtronic). В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования были включены 243 пациента (средний возраст 56,09±10,14 года), которые разделены на 4 равнозначные группы: 1-й группе (n=61) был назначен Верапамил ретард 240 мг/сут, 2-й (n=62) – пропранолон 450 мг/сут, 3-й – (n=60) соталол 160 мг/сут; 4-я – группа контроля (n=60) без ААП.

Результаты. Общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6%: 67,2% на фоне протекторной антиаритмической терапии (ААТ) и 65% без ААТ (p=0,75). У 81 (33,4%) пациента эффект достигнут не был, из них 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию. Общая эффективность инвазивного лечения после двух вмешательств составила 88,5%: на фоне ААТ – 88,55% и без ААТ – 88,33% (p=0,83). В 1-й группе среднее количество электрических кардиоверсий за 3 мес наблюдения составило 1,016±1,74 (p=0,607), во 2-й – 0,40±1,03 (p=0,0096), что являлось статистически значимым отличием, и в 3-й – 1,033±1,52 (p=0,152). Среднее количество госпитализаций за 3 мес составило 0,654±0,74 случая. В 1-й группе 0,684±0,73 (p=0,178), во 2-й (пропранолон) – 0,447±0,57 vs группа контроля без ААП 0,894±0,88 (p=0,0016), в 3-й (соталол) – 0,592±0,67 (p=0,044). Пропранолон и верапамил показали удовлетворительный профиль безопасности ААТ в раннем послеоперационном периоде, который не отличался от группы контроля, однако у соталола достоверно чаще (p<0,05) возникал проаритмический эффект – нарушение автоматизма с значимыми паузами ритма.

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, уменьшив количество медикаментозных и электрических кардиоверсий и достоверно снизив количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма сердца. Рациональным ААП в данном периоде с учетом эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов ПТ является ААП IC-класса – пропранолон.

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

Для цитирования: Тарасов А.В., Давтян К.В., Миллер О.Н. Рациональная антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен с учетом ее эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 81–87.

Original Research

Rational antiarrhythmic therapy in postoperative period of pulmonary vein ostia catheter isolation according to the efficacy and safety, for prevention of early recurrences of atrial tachyarrhythmias

A.V.Tarasov^{✉1}, K.V.Davtyan¹, O.N.Miller²

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

²Novosibirsk State Medical University. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52
✉a730tv@yandex.ru

Abstract

The PROOF study is a randomized, prospective, open, comparative trial with the control group. The aim of the study is to investigate the complex approach in management and treatment and to estimate the efficacy and safety of antiarrhythmic drugs (AAD) monotherapy: propafenone, sotalol and verapamil in comparison with the control group of patients without AAD application for prevention of recurrences of atrial tachyarrhythmias (ATA) in the early and following postoperative periods of pulmonary vein (PV) ostia catheter isolation (LV).

Material and methods: Patients' diary, electrocardiography, 24-hour Holter ECG monitoring and percutaneous heart monitor – Reveal (Medtronic) were used to detect asymptomatic arrhythmias. 243 patients (mean age 56.09±10.14 years) were included according to the design of a randomized study. They are divided into 4 groups. Patients of Group 1 (n=61) received verapamil retard 240 mg/day, Group 2 (n=62) – propafenone 450 mg/day, Group 3 (n=60) – sotalol 160 mg/day, Group 4 – control group (n = 60) without AAD application.

Results. The overall effectiveness of PV ostia isolation after one surgery was 66.6%: 67.2% – on applying protective antiarrhythmic drugs (AAD) and 65% – without AAD ($p=0.75$). The treatment was ineffective in 81 (33.4%) patients and 62 (25.5%) patients among them were offered repeat surgery. The overall effectiveness of invasive treatment after two manipulations was 88.5%: 88.55% – on applying AAD and 88.33% – without AAD ($r = 0.83$). During the first 3 months of the observation we registered 1.016 ± 1.74 median number of electrical cardioversions in Group 1 ($p=0.607$), 0.40 ± 1.03 – in Group 2 ($p=0.0096$) (statistically significant difference) and 1.033 ± 1.52 – in Group 3 ($p=0.152$). The median number of hospitalizations during 3 months was 0.654 ± 0.74 cases. The number of hospitalizations was 0.684 ± 0.73 in Group 1 ($p=0.178$), 0.447 ± 0.57 – in Group 2 (propafenone), 0.592 ± 0.67 – in Group 3 (sotalol) ($p=0.044$) and 0.894 ± 0.88 – in control group (without AAD) ($p=0.0016$). Propafenone and verapamil showed satisfactory safety profile of AAD application in the early postoperative period, but the result did not differ from the control group, however, in sotalol Grope we registered statistically significant increase of number of proaritm effects – disorders of automatism associated with significant pauses in rhythm.

Conclusion. AAD in postoperative period of PV ostia catheter isolation do not effect on the outcomes of invasive treatment after one or two surgeries, but can effect on the clinical course of postoperative period, by reducing the number of medication and electrical cardioversions and the number of hospitalizations, associated with irregular heart rhythm. We showed that propafenone was the rational AAD IC-class during that period, according to the efficiency and safety for prevention of early recurrence of ATA.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins, the early postoperative period, verapamil, propafenone, sotalol, PROOF study.

For citation: Tarasov A.V., Davtyan K.V., Miller O.N. Rational antiarrhythmic therapy in postoperative period of pulmonary vein ostia catheter isolation according to the efficacy and safety, for prevention of early recurrences of atrial tachyarrhythmias. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 81–87.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной наджелудочковой тахикардией, для которой характерно хаотическое сокращение предсердий, что ведет к нарушению механической и физиологической функции последних, прогрессу диастолической, а затем и систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), в связи с чем обусловлен высокий риск тромбоэмболических осложнений и развитие или усугубление сердечной недостаточности [1]. Лечение ФП в клинической практике считается сложной задачей, врачу приходится постоянно сталкиваться с решением выбора стратегии, методов лечения ФП, использованием одного или сочетания нескольких антиаритмических препаратов (ААП) с нередко «ускользающим» эффектом и рисками получить различные экстракардиальные и проаритмические осложнения антиаритмической терапии (ААТ) [1, 2].

После того как появились доказательства основной роли легочных вен (ЛВ) в индукции и поддержании ФП, одним из рекомендованных радикальных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП стала катетерная абляция устьев ЛВ [3], которая позволяет изолировать основной пусковой механизм патогенеза ФП – эктопическую активность из муфт устьев ЛВ. Если данный механизм доминирующий и предсердная эктопия находится в пределах устьев ЛВ, операция будет эффективной [4]. Последние проспективные рандомизированные исследования подтвердили эффективность инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП и превосходство данного метода над ААТ в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективе с лучшими результатами для пациентов без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [5, 6]. В метаанализе, включающем 63 исследования, где изучались результаты эффективности и безопасности катетерной радиочастотной абляции (РЧА) устьев ЛВ и ААТ, эффективность 1 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 – 77% (95% ДИ 73–81%) и в группе ААТ – 52% (95% ДИ 47–57%) [7]. Однако вследствие воспалительной реакции, обусловленной термическим повреждением предсердной ткани, нарушения функции автономной нервной системы сердца и/или «прорыва» проведения в зоне изоляции устья ЛВ ранний послеоперационный период осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ), вне зависимости от методики абляции и используемых технологий. В связи с чем как минимум в раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев применяется ААТ [8]. Использование ААП в послеоперационном периоде РЧА направлено на

предупреждение ранних рецидивов ПТ – нередко симптомных, гемодинамически значимых для стабилизации электрического ремоделирования ЛП. С учетом развития новых патогенетических факторов аритмии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ на сегодняшний день известны ограниченные данные о рациональной ААТ для эффективной и безопасной профилактики ПТ в данном периоде. Отсутствует и единое мнение по вопросу выбора и длительности применения ААТ [5].

Цель исследования – изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии ААП: IC-класса – пропafenона (Пропанорм, ПРО. МЕД ЦС Прага), 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 послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ.

Материал и методы

Исследование ПРУФ (PROOF) – 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 «Добровольное информированное согласие» 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 ≥ 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 из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или другая выраженная органическая патология сердца, выполненные РЧА и криобаллонная абляция (КБА) устьев ЛВ ранее вне данного протокола и непереносимость исследуемых препаратов.

Материал, методы и дизайн исследования ПРУФ подробно освещались в предыдущих публикациях [9].

Методы исследования

1. Дневник пациента с контролем симптоматических нарушений ритма, количеством госпитализаций и методов купирования (заполняется больным).
2. Опросник пациента (заполняется врачом).

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 ₁₋₄	p ₂₋₄	p ₃₋₄
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
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, 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	0,91	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 (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 трепетания предсердий	15	24,59	17	27,42	14	23,33	15	25,0	0,96	0,76	0,8
<i>Коморбидность</i>											
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
<i>ХСН (класс NYHA)</i>											
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
<i>ЭхоКГ, параметры</i>											
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
<i>CHADS₂VASc, баллы</i>											
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
<i>Сопутствующая терапия</i>											
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-Блокаторы	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
<i>ОАК</i>											
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, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки, ОАК – оральная антикоагулянт, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

3. Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма.
4. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) 24 ч на визитах 1–3, 6 и 12-й мес.
5. Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устья ЛВ 1/2 больных 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 IV класса по классификации Vaughan Williams – Верапамил ретард 240 мг/сут, 2-й – ААП IC-класса – пропафенон 450 мг/сут, 3-й – ААП III класса – соталол 160 мг/сут и 4-я группа контроля – без ААП. Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут (±10 сут) после одной или двух (для пациентов, направленных на повторную РЧА по данному протоколу исследования) операций.

На 3-м месяце наблюдения определялись эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной абляции устьев ЛВ, продолжение или отмена ААТ при условии отсутствия рецидивов ФП. Если больному была рекомендована повторная операция, все визиты повторялись снова и пациент продолжал принимать ис-

следуемый ААП минимум до 3 мес после повторной операции.

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 международного нормализованного отношения для больных, принимающих варфарин.

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, χ^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, трепетания предсердий и предсердных тахикардий) продолжительностью более 30 с, зафиксированных на ИКМ, ХМ-ЭКГ или ЭКГ в течение 1 года мониторинга;
 - повторную РЧА устья ЛВ.
- Вторичными конечными точками считали:
- количество медикаментозных кардиоверсий (МК) и ЭК;
 - количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца;
 - развитие проаритмических или других побочных эффектов исследуемых ААП.

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 «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, 251 пациент был рандомизирован путем конвертов после скрининга с учетом критериев включения и исключения, 8 больных выбыли из исследования досрочно: 3 – отозвали 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 пациента 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 – $56,09 \pm 10,14$ года) с аритмическим анамнезом $4,48 \pm 2,6$ года. В 1-ю группу (верапамил) был рандомизирован 61 больной: 36 (59,02%) мужчин и 25 (40,98%) женщин, средний возраст – $55,77 \pm 11,24$ года, которым был рекомендован Верапамил ретард 240 мг/сут. Во 2-ю группу (пропафенон) были включены 62 больных: 35 (56,45%) мужчин и 27 (43,55%) женщин, средний возраст – $56,25 \pm 10,32$ года, 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 – $55,60 \pm 9,25$ года, был рекомендован соталол 80–160 мг/сут. В 4-ю группу – контрольную, без назначения ААП – включены 60 пациентов: 36 (60,00%) мужчин и 24 (40,00%) женщины, средний возраст – $56,73 \pm 9,8$ года. Значимых различий в базовых характеристиках (пол, возраст, длительность ФП, сочетание ФП и ТП, основная или сопутствующая патология, риск тромбоемболических осложнений по шкале CHADS₂VASc, параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия) между группами не было.

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

Рис. 1. Фрагмент ЭКГ на ИКМ Reveal®.

а – начало пароксизма тахикардии с широкими комплексами QRS с частотой сердечных сокращений – ЧСС 222 в минуту. б – устойчивый пароксизм тахикардии с широкими комплексами QRS с ЧСС 207 в минуту и продолжительностью 1 мин 38 с.



Результаты и обсуждение

Согласно протоколу исследования ПРУФ 243 пациента прошли наблюдение в полном объеме. Были получены следующие результаты: 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 ААП и 65% ($n=39$, 95% ДИ 52–76%) без ААП ($p=0,75$). У 81 (33,4%) пациента эффект не отмечен, из них 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию: 15 (25,59%) из 1-й группы, 14 (22,58%) – из 2-й, 17 (28,33%) – 3-й и 16 (26,66%) из 4-й – без ААП. Достоверных статистических отличий в группах больных, направленных на повторную операцию, получено не было: 1 vs 4 ($p=0,893$), 2 vs 4 ($p=0,892$) и 3 vs 4 ($p=0,837$). Эффективность в 1-й группе (верапамил) составила 65,5% ($n=40$, 95% ДИ 53–76%), во 2-й (пропафенон) – 70,96% ($n=44$, 95% ДИ 59–81%) и в 3-й (соталол) – 65% ($n=39$, 95% ДИ 52–76%) соответственно. Данный анализ эффективности проведен у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ; под эффективностью определялось отсутствие рецидивов ПТ, за исключением «слепого» периода (первые 3 мес), но после раннего послеоперационного периода по дневнику, на ХМ-ЭКГ и ИКМ пароксизмы ПТ должны отсутствовать: после отмены ААП на 3-м месяце наблюдения – абсолютная эффективность, на фоне продолжения приема ААП – клиническая эффективность. С учетом того, что 62 пациента были направлены на повторную операцию и проходили все визиты заново, было оценено в общем 305 ранних послеоперационных периодов (первые 3 мес) на 243 больных, это позволило оценить эффективность инвазивного лечения после одной и двух операций и на более широкой выборке определить безопасность исследуемых ААП в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ, так как пациенты после по-

вторной операции продолжали принимать тот же ААП, который был выбран на рандомизации.

Общая эффективность инвазивного лечения больных с пароксизмальной формой ФП после двух 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%), $p=0,83$.

За 3 мес наблюдения во всех группах в среднем проводилось $11,52 \pm 10,905$ МК (n=243). В 1-й группе (верапамил) было проведено $13,24 \pm 10,77$ МК, в группе контроля (без ААП) – $12,35 \pm 11,04$ МК соответственно ($p=0,511$), во 2-й (пропафенон) $8,62 \pm 9,37$ МК в сравнении с группой контроля (без ААП) – $12,35 \pm 11,04$ МК ($p=0,075$), в 3-й (соталол) – $11,93 \pm 12,02$ 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 во всех группах было проведено в среднем $0,839 \pm 1,44$ ЭК, к 3-му месяцу количество ЭК уменьшалось и составило $0,127 \pm 0,42$ (за 1-й месяц наблюдения 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 (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 (соталол) – $1,033 \pm 1,52$ vs группа контроля $0,91 \pm 1,31$ ($p=0,152$).

Среднее количество госпитализаций за 3 мес 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 (пропафенон) $0,447 \pm 0,57$ vs группа контроля без ААП $0,894 \pm 0,88$ ($p=0,0016$), в 3-й (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 группе, получающей пропафенон и соталол, в сравнении с группой контроля. Подробное описание оценки эффективности ААП, полученное в исследовании ПРУФ, было представлено в предыдущих публикациях [10].

Безопасность ААТ оценивалось по рискам развития побочных эффектов на фоне приема ААП. Побочные эффекты ААТ были разделены на экстракардиальные (переносимость ААП, негативное влияние препаратов на функции

других систем организма человека) и проаритмические (отрицательное влияние ААП на проводящую систему сердца или индукцию новых аритмий).

Экстракардиальные эффекты: в 1-й группе (верапамил) по анализу дневников 4 (5,2%) пациента предъявляли жалобы на запоры, 3 (3,94%) – на диспепсические расстройства, которые не привели к отмене исследуемого ААП, во 2-й (пропафенон) – 2 (2,63%) пациента жаловались на «металлический» привкус после приема лекарственного средства и 4 (5,2%) – на диспепсические расстройства, которые также не привели к отмене исследуемого ААП, в 3-й (соталол) – 2 (2,59%) пациента жаловались на бессонницу, связанную с приемом препарата, и 3 (3,89%) – на обострение хронической обструктивной болезни легких, и только 1 (1,29%) больному из них на визите (2-й месяц) был отменен исследуемый ААП в связи с экстракардиальным побочным эффектом.

Проаритмические эффекты исследуемых ААП оценивались с помощью следующих методов обследования: ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ИКМ Reveal®. Проаритмическими эффектами считались:

- развитие пауз ритма, обусловленных синоатриальной или атриовентрикулярной блокадой;
- удлинение интервалов Q–T более 450 мс и расширение комплекса QRS более чем на 25% от исходного значения QRS;
- развитие устойчивых пароксизмов тахикардии с широкими комплексами QRS. Данные проаритмические эффекты и экстракардиальные осложнения мониторировались с учетом возможных вариантов их развития на определенных классах ААП [11].

В ходе оценки 305 послеоперационных периодов на фоне приема исследуемых препаратов по анализу ЭКГ значимого расширения комплекса QRS и удлинения корригированного интервала Q–T зафиксировано не было. При анализе результатов ИКМ (n=143) на визите в 1-й месяц у 15 (10,49%) больных были выявлены устойчивые пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS (рис. 1, а, б): в 1-й группе (верапамил) – 6 (17,14%), во 2-й (пропафенон) – 3 (8,33%), в 3-й (соталол) – 5 (14,29%), в 4-й (без ААТ) – 1 (2,7%), $p=0,14$. На визите во 2-й месяц 14 (9,8%) больных имели устойчивые пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS, при сравнении по группам $p=0,28$. На визите в 3-й месяц у 24 (16,78%) пациентов определялись устойчивые пароксизмы тахикардии

с широкими комплексами QRS: в 1-й группе – 5 (14,29%), во 2-й – 2 (5,56%), в 3-й – 8 (22,86%) и 4-й – 9 (24,32%) при сравнении по группам $p=0,087$. На визите в 6-й месяц у 12 (11%), $p=0,40$ и визите в 12-й месяц у 13 (11,92%) при сравнении по группам $p=0,79$. Значимых отличий по развитию тахикардий с широкими комплексами QRS в группах исследуемых ААП в сравнении с контрольной группой без ААТ получено не было. Также и при проведении ХМ-ЭКГ разницы по выявлению устойчивых пароксизмов тахикардии с широкими комплексами QRS получено не было.

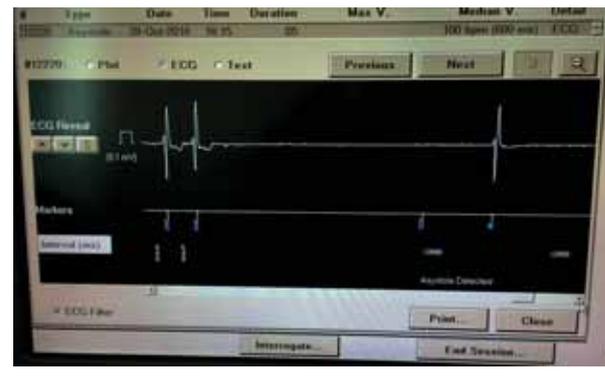
Однако статистическая разница была получена по выявлению пауз ритма на фоне исследуемого ААП (соталол). При оценки результатов ИКМ на 1-м месяце наблюдения ($n=143$) в 1-й группе у 9 (25,71%) пациентов были выявлены паузы ритма более 3 с, во 2-й – у 5 (13,89%), в 3-й – у 17 (48,57%) и в группе без ААТ – 7 (18,92%) соответственно ($p=0,00515$). На 2-м месяце также в группе соталола было выявлено 12 (34,29%) $p=0,05$, на 3-м месяце – 17 (48,57%), $p=0,007$ значимо больше пауз ритма по сравнению с другими группами. Полученные данные показывают отсутствие разницы по развитию проаритмического эффекта, такого как усугубление реинтри тахикардий и прежде всего развитию реинтри желудочковых тахикардий (пароксизмов тахикардии с широкими комплексами QRS) в раннем послеоперационном периоде, но определяют наличие статистической разницы между ААП по развитию нарушения автоматизма (синоатриальные блокады и синус-арест) на фоне приема соталола в раннем послеоперационном периоде изоляции устья ЛВ (рис. 2).

Данные нашей работы по эффективности инвазивного лечения на фоне ААТ или без ААТ сопоставимы с данными метаанализа 8 проведенных рандомизированных контролируемых исследований по применению ААТ (I и III класса 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, $p=0,15$) [12]. Данные исследования проводились с применением различных классов ААП, но в основном IC- и III класса, однако сравнения между ААП не проводилось. В исследованиях P.Turco [13] и G.Wu [14] применяли различные ААП IC-класса и III класса, в исследовании S.Darkner (AMIO-CAT trial) назначался амиодарон [15], в исследовании M.Nayashi [16] только флекаинид. В самом большом исследовании – $n=2038$ – K.Kaitani (EAST-AF) были рекомендованы различные ААП, в 73,8% ААП IC-класса и только 5,2% амиодарон для больных со сниженной систолической функцией ЛЖ или после перенесенного ИМ [17]. В других представленных исследованиях амиодарон назначался только больным с персистирующей формой ФП [12]. Нужно учитывать высокие риски осложнений, как экстракардиальные, так и проаритмические побочные эффекты, которые нередко развиваются на фоне приема амиодарона [11], из-за чего он не является препаратом выбора для сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца [1]. Поэтому данный ААП обоснован в раннем послеоперационном периоде только для больных с органической патологией сердца и/или с затяжными персистирующими рецидивами ПТ.

Заключение

Как видно из полученных результатов, ААТ не повлияла на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ после одного и двух вмешательств, и статистической разницы по эффективности операции на фоне ААТ или без ААТ получено не было. Однако в исследовании ПРУФ были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству МК и ЭК, а также количеству госпитализаций,

Рис 2. Фрагмент ЭКГ на ИКМ Reveal® (синус-арест с паузой ритма 5 с).



связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца, что доказывает клиническую значимость ААП в раннем послеоперационном периоде.

Из полученных нами данных ААП IV класса верапамил не повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода катетерной изоляции устьев ЛВ (ни на количество МК, ЭК и госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца в сравнении с группой контроля), несмотря на удовлетворительный профиль безопасности. ААП III класса соталол достоверно снизил количество госпитализаций, связанных с рецидивами аритмии, без уменьшения количества МК и ЭК, однако на данном ААП чаще возникал проаритмический эффект – подавление автоматизма синусового узла с образованием значимых пауз ритма, что снижает его профиль безопасности в раннем послеоперационном периоде. ААП IC-класса пропранолон показал лучшую клиническую эффективность для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде, уменьшив МК, достоверно снизив ЭК и госпитализации больных с хорошим профилем безопасности.

Выводы

ААТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций. Эффективность после одной операции – 67,2% (95% ДИ 60–74%) на фоне ААТ и 65% (95% ДИ 52–76%) без ААТ ($p=0,75$) и после двух вмешательств на фоне ААТ – 88,55% (95% ДИ 83–92%), и без ААТ – 88,33% (95% ДИ 78–94%), $p=0,83$.

Прием ААТ улучшает клиническую картину раннего послеоперационного периода катетерной аблации устьев ЛВ, и из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение только пропранолон, 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 ЭК и МК в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

Пропранолон и верапамил показали удовлетворительный профиль безопасности ААТ в раннем послеоперационном периоде, который не отличался от группы контроля, однако у соталола достоверно чаще ($p<0,05$) возник проаритмический эффект – нарушение автоматизма с значимыми паузами ритма.

Рациональным ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ с учетом эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов ПТ является ААП IC-класса – пропранолон (Пропанорм, ПРО, МЕД ЦС Прага).

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. / Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Russian Cardiological Journal 2013; 4 (102), app. 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 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. 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.
 8. 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.
 9. Тарасов А.В., Давтян К.В., Марцевич С.Ю., Шатахцян 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. / Tarasov A.V., Davtyan K.V., Martsevich S.Yu., Shatakhtsyan V.S. 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 [in Russian]
 10. 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. / Tarasov A.V., Davtian K.V., Miller O.N., Shatakhtsian V.S. Effektivnost' antiaritmicheskoi terapii v rannem posleoperatsionnom periode kateternoi izoliatsii ust'ev legochnykh dlia lecheniia paroksizmal'noi formy fibrillatsii predserdii. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 49–54. [in Russian]
 11. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. / Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. [in Russian]
 12. 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.
 13. 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: S112–115.
 14. 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 Caniol 2008; 36: 7.
 15. Darcner S, Chen X, Hansen J et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdaron after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). Eur Heart J 2014; 35: 3356–64.
 16. Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK et al. Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation. Europace 2014; 16: 1160–7.
 17. 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.

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 профпатологией фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ