

Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий в рамках исследования ПРУФ

Алексей Владимирович Тарасов*, Карапет Владимирович Давтян,
Сергей Юрьевич Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить эффективность антиаритмических препаратов (ААП): пропafenона, соталолола и верапамила для предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) и других предсердных тахикардий (ПТ) в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы. В проспективное сравнительное открытое рандомизированное исследование с контролем включены 243 пациента и разделены на 4 группы. Больным 1 группы (n=61) был назначен верапамил ретард 240 мг/сут, 2 группы (n=62) – пропafenон 450 мг/сут, 3 группы (n=60) – соталол 160 мг/сут. Пациентам 4 группы контроля (n=60) ААП не назначались. Для выявления аритмий в раннем послеоперационном периоде использовались дневник пациента, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и система подкожного кардиомонитора.

Результаты. За первые 3 мес послеоперационного периода в группе 2 зарегистрировано $8,62 \pm 9,37$ медикаментозных кардиоверсий против $13,24 \pm 10,77$ в группе 1 ($p=0,013$) и против $11,93 \pm 12,02$ в группе 3 ($p=0,123$). В группе 2 было проведено $0,40 \pm 1,03$ электрических кардиоверсий против $1,016 \pm 1,74$ в группе 1 ($p=0,024$) и против $1,033 \pm 1,52$ в группе 3 ($p=0,0096$). Также в группе 2 отмечено $0,447 \pm 0,57$ случаев госпитализаций против $0,684 \pm 0,73$ в группе 1 ($p=0,0012$) и против $0,592 \pm 0,67$ в группе 3 ($p=0,074$).

Заключение: В группе пропafenона выявлена лучшая клиническая эффективность для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде.

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

Для цитирования: Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю. Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий в рамках исследования ПРУФ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):18-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-18-24>

Comparison of Effectiveness of Antiarrhythmic Therapies in Postoperative Period of Pulmonary Vein Ostia Catheter Isolation for Prevention of Early Recurrences of Atrial Tachyarrhythmias in the PROOF Study

Aleksey V. Tarasov*, Karapet V. Davtyan, Sergey Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the effectiveness of antiarrhythmic drugs: propafenone, sotalol and verapamil for the prevention of recurrence of atrial fibrillation (AF) and other atrial tachyarrhythmias in the early postoperative period after pulmonary vein ostia catheter isolation in patients with paroxysmal AF.

Material and methods. Patients (n=243) were included into a prospective, comparative, open-label, randomized study with a control. They were 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. Patients of control Group 4 (n=60) did not receive antiarrhythmic drugs. Patient's diary, ECG, 24-hour Holter ECG monitoring, and percutaneous heart monitor were used to detect arrhythmias in the early postoperative period.

Results. During the first 3 months of postoperative period we registered 8.62 ± 9.37 pharmacological cardioversions in Group 2, 13.24 ± 10.77 in Group 1 ($p=0.013$), and 11.93 ± 12.02 in Group 3 ($p=0.123$). Besides we performed 0.40 ± 1.03 electrical cardioversions in Group 2, 1.016 ± 1.74 in Group 1 ($p=0.024$), and 1.033 ± 1.52 in Group 3 ($p=0.0096$). A number of hospitalizations was 0.447 ± 0.57 in Group 2, 0.684 ± 0.73 in Group 1 ($p=0.0012$), and 0.592 ± 0.67 in Group 3 ($p=0.074$).

Conclusion. Better clinical effectiveness for prevention of atrial tachyarrhythmias recurrence in the early postoperative period was found in the propafenone group.

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., Martsevich S.Yu. Comparison of Effectiveness of Antiarrhythmic Therapies in Postoperative Period of Pulmonary Vein Ostia Catheter Isolation for Prevention of Early Recurrences of Atrial Tachyarrhythmias in the PROOF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):18-24 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-18-24>

Received / Поступила: 13.02.2017

Accepted / Принята в печать: 20.02.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
a730tv@yandex.ru

Лечение фибрилляции предсердий (ФП) в клинической практике считается сложной задачей, в первую очередь – в связи с большим и разносторонним количеством причин, приводящих к структурной или электрофизиологической аномалии предсердной ткани и участием 3-х основных механизмов патогенеза аритмии: нарушение автоматизма как пускового, микро-риентри и триггерный как поддерживающий нарушение ритма [1]. Во-вторых, антиаритмическая терапия (ААТ) не всегда может повлиять на все механизмы аритмии, особенно с учетом неконтролируемых этиологических факторов, таких как артериальная гипертензия, кардиомиопатии, ночное апноэ и другие, которые активизируют индукцию аритмии [2]. Врачу приходится постоянно сталкиваться с решением выбора стратегии, методов лечения ФП, использование одного или сочетание нескольких антиаритмических препаратов (ААП) с нередко «ускользающим» эффектом и рисками получить различные экстракардиальные и проаритмические осложнения ААТ [1, 3].

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 [4], которая позволяет изолировать основной пусковой механизм патогенеза ФП – эктопическую активность из устьев ЛВ [5]. Одним из актуальных вопросов, связанных с катетерной изоляцией устья ЛВ, является ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ). После циркулярной радиочастотной абляции (РЧА) устьев ЛВ рецидивы ПТ наблюдаются у 29-45% больных в первые 3 мес наблюдения [6]. Механизмы патогенеза рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде имеют другие (новые) свойства, связанные с воспалительной реакцией предсердной ткани на термическое повреждение и возбуждение автономной нервной системы, поэтому реакция (эффект) ААП будет отличаться от дооперационного периода, а вероятность развития осложнений ААП будет только увеличиваться [1, 6].

В консенсусе о катетерной и хирургической абляции ФП (2007) в качестве медикаментозной терапии для предупреждения ранних рецидивов ПТ после абляции ФП рассматривался только амиодарон [7]. В консенсусе от 2012 г. предлагается к изучению более расширенный список антиаритмических препаратов (ААП): флекаинид, пропафенон, соталол, дофетилид или дронедазон [8].

Конкретных рекомендаций по выбору ААП с учетом эффективности и безопасности, длительности ААТ, подкрепленных рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), на сегодняшний день нет.

Цель исследования – в рамках исследования ПРУФ изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности в монотерапии ААП: IC класса (пропафенон), III класса (соталол) и IV класса (верапамил) 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.

В данной публикации обсуждается сравнение эффективности ААП по классификации Vaughan Williams: IC класса (пропафенон, Пропанорм, ПРО.МЕД. ЦС Прага), III класса (соталол) и IV класса (верапамил) для предупреждения рецидивов ФП и других ПТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

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

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте ≥ 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 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 (заполняется больным) с контролем симптоматических нарушений ритма, количеством госпитализаций и методов купирования.

2. Опросник пациента (заполняется врачом).

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

4. 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на визитах 1, 2, 3, 6 и 12 мес.

5. 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 Reveal® XT (Medtronic Inc., US).

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.

После 3-х мес наблюдения определялась эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной аблации устьев ЛВ, продолжение или отмена ААТ при условии отсутствия рецидивов ФП. Если больному было рекомендована повторная операция, все визиты повторялись снова, и пациент продолжал принимать исследуемый ААП минимум до 3-х мес после повторной операции. Наблюдение за больными осуществлялось не менее 365 сут (± 10 сут) после одной или двух (для пациентов, направленных на повторную РЧА по данному протоколу исследования) операций.

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.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Количественные признаки описаны в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми будут считаться отличия, для которых значение $p < 0,05$.

За период с ноября 2012 г. по октябрь 2015 г. из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП – катетерную аблацию устьев ЛВ в ГНИЦПМ, 251 пациент были рандомизированы путем конвертов после скрининга с учетом критериев включения и исключения, 112 пациентам в день рандомизации была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal XT, 8 больных выбыли из исследования досрочно: 3 – отозвали свое информированное согласие, 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 группу были рандомизированы 61 больной, которым был рекомендован верапамил ретард 240 мг/сут. Во 2 группу были включены 62 пациента, и назначен пропafenон (Пропанорм, ПРО.МЕД. ЦС Прага) 450-600 мг/сут. В 3 группу включены 60 пациентов, рекомендован соталол 80-160 мг/сут., а в группу 4 – контрольную (без назначения ААП) – 60 пациентов. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, основная или сопутствующая патология, риск тромбозомболических осложнений по шкале CHADS₂/VASc, параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия между группами не было.

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

Результаты и обсуждение

За год наблюдения после РЧА/КБА общая эффективность изоляции устья ЛВ (отсутствие рецидивов ПТ продолжительностью >30 секунд после 3-х мес наблюдения) после одного вмешательства составила 66,6% [$n=162$; 95% доверительный интервал (ДИ) 61-72%], 67,2% ($n=123$; 95% ДИ 60-74%) на фоне ААТ и 65% ($n=39$; 95% ДИ 52-76%) без ААТ ($p=0,75$). Эффективность в 1 группе (верапамил) составила – 65,5% ($n=40$; 95% ДИ 53-76%), в группе 2 (пропafenон) – 70,96% ($n=44$; 95% ДИ 59-81%) и в группе 3 (соталол) – 65% ($n=39$; 95% ДИ 52-76%), соответственно. У 81 (33,4%) пациента после 3-х мес наблюдения были выявлены ПТ, что указывало на неэффективность процедуры. Из них 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию: 15 (25,59%) из 1 группы, 14 (22,58%) – из 2 группы, 17 (28,33%) – из 3 группы и 16 (26,66%) из группы без ААТ. Значимых отличий по группам больных, направленных на повторную операцию, получено не было: 1 против 4 ($p=0,893$), 2 против 4 ($p=0,892$) и 3 против 4 ($p=0,837$).

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 три мес наблюдения во всех группах в среднем проведено $11,52 \pm 10,905$ медикаментозных кардиоверсий (МК). За 3 мес наблюдения в группе контроля (без ААП) было проведено $12,35 \pm 11,04$ МК против $13,24 \pm 10,77$ МК в 1 группе ($p=0,511$), $8,62 \pm 9,37$ МК в группе 2 ($p=0,075$) и $11,93 \pm 12,02$ МК в группе 3 ($p=0,665$). Наименьшее среднее количество МК составило у больных, принимающих пропafenон, однако

Table 1. Characteristics of the patients included in the PROOF study

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)
После РЧА, n (%)	43 (70,49)	42 (67,74)	40 (66,67)	38 (63,33)
После КБА, n (%)	18 (25,51)	20 (32,26)	20 (33,33)	22 (36,67)
Возраст, лет	55,77±11,23	56,25±10,31	55,60±9,25	56,73±9,85
Мужчины, n (%)	36 (59,02)	35 (56,45)	35 (58,33)	36 (60)
Аритмологический анамнез (длит. ФП), годы	4,59±2,34	4,38±2,47	4,36±2,59	4,48±2,99
Сочетание ФП и трепетания предсердий, n (%)	15(24,59)	17(27,42)	14(23,33)	15(25)
Коморбидность:				
Гипертоническая болезнь, n (%)	51(83,6)	51(82,26)	49(81,67)	46(76,67)
ИБС (без ИМ) , n (%)	4(6,56)	4(6,45)	4(6,67)	3(5)
ОНМК/ТИА, n (%)	6(9,84)	7(11,29)	6(10)	5(8,33)
Сахарный диабет, n (%)	7(11,48)	9(14,52)	8(13,33)	6(10)
ХСН (класс NYHA):				
I, n (%)	10(16,39)	11(17,74)	9(15)	7(11,67)
II, n (%)	1(1,64)	2(3,23)	2(3,33)	4(6,67)
ЭХО КГ параметры:				
Размер ЛП, мм	41,5±2,8	41,7±2,9	41,3±2,7	41,8±2,8
ФВ, %	60,13±4,64	59,8±6,56	59,78±6,18	58,55±5,96
CHADS₂/VASC, балл				
I, n (%)	27 (44,26)	22 (35,48)	21 (36,67)	27 (45)
II, n (%)	21 (34,43)	22 (35,48)	23 (38,33)	13 (21,67)
III и более, n (%)	5 (8,2)	7 (11,29)	5 (8,33)	8 (13,33)
Сопутствующая терапия:				
иАПФ, n (%)	16(26,23)	14(22,58)	15(25)	15(25)
Сартаны, n (%)	34(55,74)	37(59,68)	33(55)	35(58,33)
Антагонисты кальция (дигидропиридины), n (%)	16(26,23)	13(20,97)	15(25)	14(23,33)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	3(4,92)	5(8,06)	2(3,33)	9(15)
Статины, n (%)	17(27,87)	17(27,42)	14(23,33)	18(30)
Пероральные антикоагулянты:				
Варфарин, n (%)	11 (18,03)	13 (20,97)	11 (18,33)	9 (15)
Дабигатран, n (%)	3 (4,92)	3 (4,84)	3 (5)	3 (5)
Ривароксабан, n (%)	45 (73,77)	46 (74,19)	46 (76,67)	47 (78,33)
Апиксабан, n (%)	2 (3,28)	0 (0)	0 (0)	1 (1,67)
Для всех межгрупповых сравнений p<0,05 РЧА - радиочастотная абляция, КБА - криобаллонная абляция, ФП - фибрилляция предсердий, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ - инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА - острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ЭХО КГ - эхокардиография, ЛП - левое предсердие, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				

полученные отличия с группой контроля были статистически незначимыми ($p=0,075$; рис. 1).

Сравнение между исследуемыми ААП по среднему количеству МК за первых 3 мес выявило значимое различие между группами пропafenона и верапамила ($p=0,013$).

За первые 3 мес наблюдения во всех группах было проведено в среднем $0,839 \pm 1,44$ электрических кардиоверсий (ЭК). К 3 мес количество ЭК уменьшилось и составило $0,127 \pm 0,42$ ЭК ($0,44 \pm 0,992$ за первый мес наблюдения; $p=0,003$). В группе контроля среднее количество ЭК за 3 мес наблюдения составило $0,91 \pm 1,31$ против $1,016 \pm 1,74$ ЭК в 1 группе ($p=0,607$), $0,40 \pm 1,03$ в группе 2 ($p=0,0096$) и $1,033 \pm 1,52$ ЭК в 3 группе ($p=0,152$; рис. 2).

При сравнении по влиянию ААП на уменьшение ЭК, которая проводится при гемодинамически значимых или устойчивых ПТ, меньше кардиоверсий было на фоне приема пропafenона в сравнении с верапамилом ($p=0,024$) и соталолом ($p=0,0096$).

Среднее количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца, за первые 3 мес составило $0,654 \pm 0,74$ случаев. В группе контроля было $0,894 \pm 0,88$ госпитализаций против $0,684 \pm 0,73$ в 1 группе ($p=0,178$), $0,447 \pm 0,57$ во 2 группе ($p=0,0016$) и $0,592 \pm 0,67$ в группе 3 ($p=0,044$; рис. 3).

По среднему количеству госпитализаций за первых 3 мес значимо различались группы пропafenона и верапамила ($p=0,0012$).

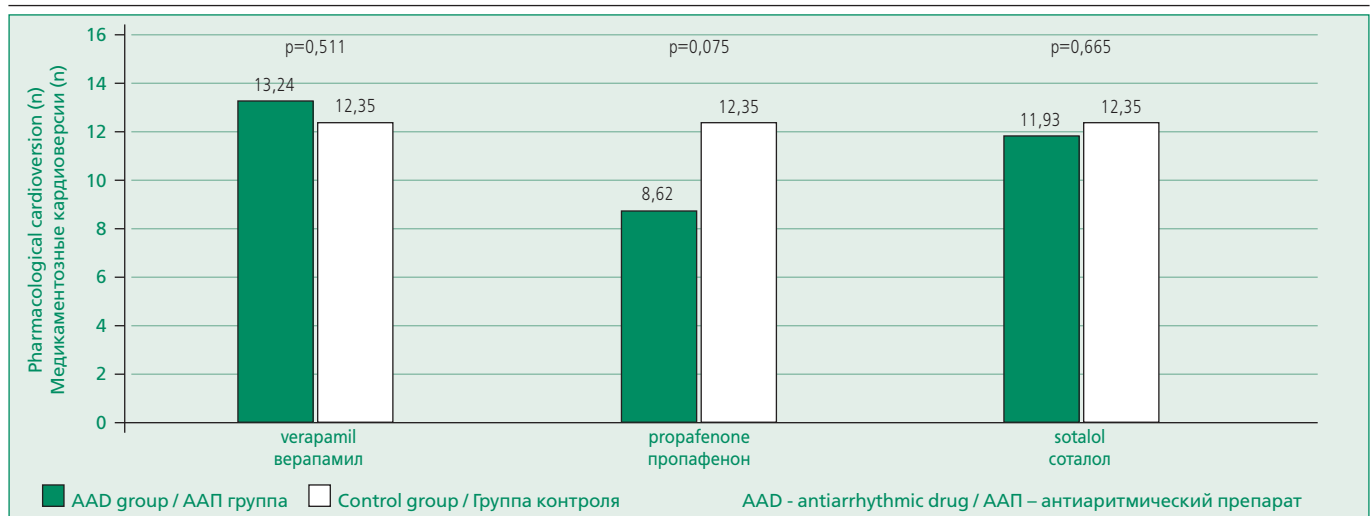


Figure 1. Average amount of pharmacological cardioversion associated with arrhythmias in the early postoperative period (3 months)

Рисунок 1. Среднее количество медикаментозных кардиоверсий, связанных с аритмией, в раннем послеоперационном периоде (3 мес)

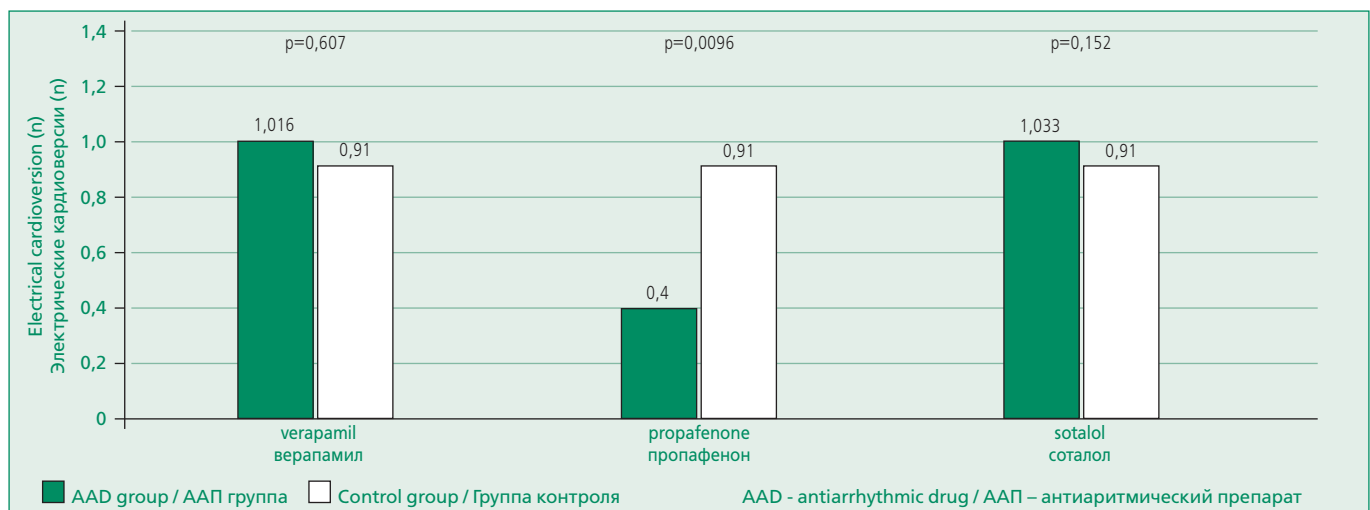


Figure 2. Average amount of electrical cardioversion associated with arrhythmias in the early postoperative period (3 months)

Рисунок 2. Среднее количество электрических кардиоверсий, связанных с аритмией, в раннем послеоперационном периоде (3 мес)

При сравнении между исследуемыми ААП значительно меньше госпитализаций было в группе пропafenона по сравнению с группой верапamила ($p=0,0012$).

Эффективность пропafenона в раннем послеоперационном периоде изоляции устьев ЛВ связана со свойством ААП IC класса – блокадой быстрых Na-каналов, удлинением времени проведения по синоатриальному узлу и предсердиям, прямого мембранстабилизирующего действия на кардиомиоциты, что очень важно во время воспалительного генеза аритмий за счет термического повреждения предсердной ткани. Пропafenон обладает дополнительными свойствами, значительно отличающими его от препаратов IC класса. Наиболее характерной отличительной чертой является его структурное сходство с бета-адреноблокаторами. Этот эффект про-

пafenона по сравнению с пропранололом выражен слабее и составляет 1/40 часть активности пропранолола, однако его бета-адреноблолирующий эффект клинически значим для подавления активации автономной нервной системы в раннем послеоперационном периоде РЧА [2]. Именно из-за данного дополнительного эффекта ААП IC класса лапаконитина гидробромид, который, наоборот, обладает бета-адреностимулирующим действием [10], оказывая активацию симпатической нервной системы и увеличивая частоту и, тем самым, симптомность ранних рецидивов, особенно с регулярным предсердным циклом, не является препаратом выбора первые 3 мес после инвазивного лечения.

Полученные результаты в нашей работе по эффективности инвазивного лечения (общая эффективность

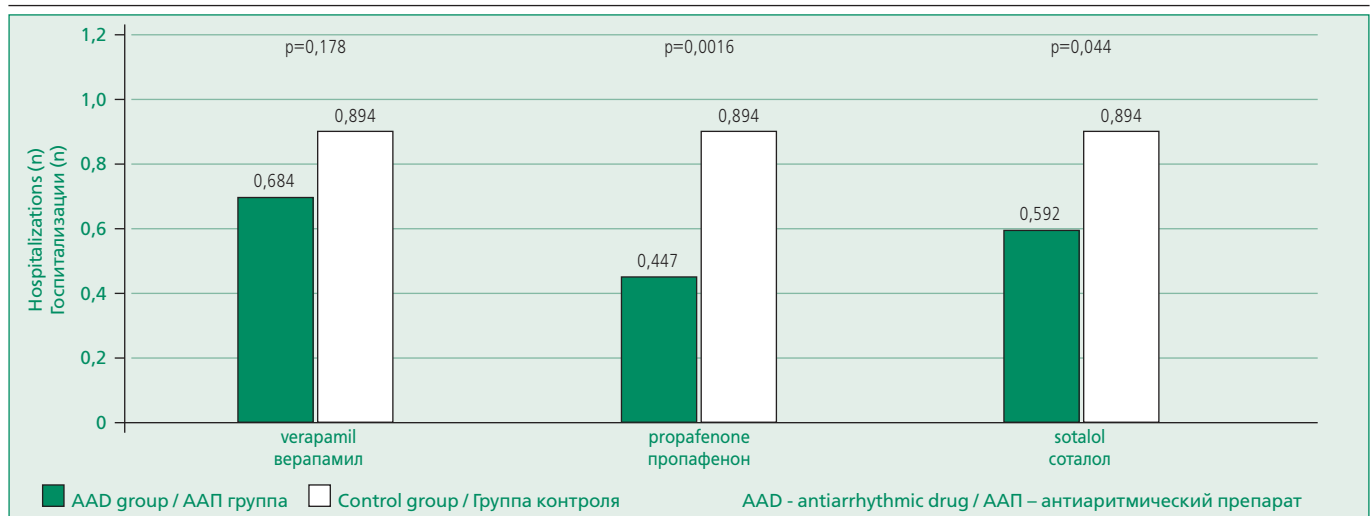


Figure 3. Average amount of hospitalizations associated with arrhythmias in the early postoperative period (3 months)
Рисунок 3. Среднее количество госпитализаций, связанных с аритмией, в раннем послеоперационном периоде (3 мес)

после одной процедуры 66,6%, после 2-х операций – 88,5%) сопоставимы с данными одного российского исследования (n=258), с учетом проведения непрерывного подкожного мониторинга нарушений ритма сердца с помощью аппарата Reveal XT, который позволил отслеживать все, включая асимптомные, аритмии. Годовая эффективность у больных с пароксизмальной формой ФП после одной РЧА составила 68%, после нескольких процедур РЧА устья ЛВ – 80% на фоне отсутствия ААТ [11]. По эффективности инвазивного лечения на фоне ААТ или без ААТ полученные нами данные в исследовании ПРУФ сопоставимы с мета-анализом 8-ми проведенных РКИ по применению ААТ в послеоперационном периоде после одной РЧА устья ЛВ. Рецидивы ПТ происходили 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]. В данных РКИ, которые проводились с применением различных классов ААП, в основном, IC и III класса по классификации Vaughan Williams, не было получено подтверждения существенного влияния ААТ в раннем послеоперационном периоде на снижение частоты рецидивов ФП после аблации, однако, сравнение по эффективности между ААП не проводилось. В исследованиях P. Turco (n=107) [13] и G. Wu (n=74) [14] применяли различные ААП: пропafenон, флекаинид, соталол и амиодарон. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMIO-CAT на 8 нед после операции назначался амиодарон в сравнении с группой плацебо (n=212), годовая эффективность операции в группе амиодарона составила 61%, в группе плацебо – 52%, что не было статистически значимым (p=0,18). Однако амиодарон значительно снизил (более чем в 2 раза) количество кардиоверсий в группе с персистирующей формой ФП

(p<0,001) и госпитализаций в данной группе, связанных с аритмией (p=0,004). В группе с пароксизмальной формой не было получено статистической разницы по кардиоверсиям (p=0,286) и госпитализациям (p=0,35) в раннем послеоперационном периоде [15].

В самом большом РКИ (n=2038) EAST-AF, где также не было получено доказательства влияния ААТ на исходы оперативного лечения (в группе ААТ эффективность 69,5%, в группе без ААТ – 67,8%, соответственно; p=0,38) были рекомендованы различные ААП, 73,8% ААП IC класса и только 5,2% – амиодарон для больных со сниженной систолической функцией ЛЖ или после перенесенного инфаркта миокарда [16]. В исследовании EAST-AF сравнение по эффективности между группами ААП также не проводилось. Нужно понимать высокие риски осложнений, которые могут развиваться на фоне амиодарона: как экстракардиальных, так и проаритмических побочных эффектов в раннем послеоперационном периоде. Так, в исследовании AMIO-CAT 7 пациентов (3%) преждевременно прервали прием исследуемого препарата, и 26 (24%) из группы амиодарона имели побочные эффекты [15]. Поэтому, из-за часто развивающихся побочных эффектов, амиодарон не является препаратом выбора для сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца [1]. Прием данного ААП обоснован в раннем послеоперационном периоде только для больных с органической патологией сердца и/или с затяжными персистирующими рецидивами ПТ. Следуя полученным выводам из исследования AMIO-CAT, он может применяться для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде у больных с персистирующей формой ФП для улучшения клинического течения раннего послеоперационного периода [8, 15].

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

При сравнении исследуемых ААП с группой контроля без ААТ: ААП IV класса верапамил значимо не повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода катетерной изоляции устьев ЛВ (ни на количество МК, ни на ЭК, уменьшив только количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца $p=0,178$). Полученные результаты указывают на низкий эффект верапамила для предупреждения ПТ, но за счет ритм-урежающего эффекта (влияние на рефрактерные периоды АВ соединения) верапамил улучшил переносимость аритмии, и тем самым уменьшил количество госпитализаций.

References / Литература

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. 2016;37(38):2893-962.
2. January C.T., Wann S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1-76.
3. Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal. 2013;4(102) suppl 3:6-76. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Российский Кардиологический Журнал. 2013; 4(102) приложение 3: 6-76].
4. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev. 2011;91(1):265-325.
5. 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.
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. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Heart Rhythm. 2007;4(6): 816-61.
8. Calkins H., Kuck K.H., 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.

About the Authors:

Aleksey V. Tarasov – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Roentgen-Surgical Treatment of Cardiac Arrhythmias, State Research Centre for Preventive Medicine

Karapet V. Davtyan – MD, PhD, Head of Laboratory of Roentgen-Surgical Treatment of Cardiac Arrhythmias, State Research Centre for Preventive Medicine

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

ААП III класса соталол в сравнении с группой контроля достоверно снизил количество госпитализаций, связанных с рецидивами аритмии без уменьшения количества МК и ЭК.

ААП IC класса пропафенон (Пропанорм, ПРО.МЕД. ЦС Прага) показал лучшую клиническую эффективность для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде, уменьшив, МК, достоверно снизив ЭК и госпитализации больных в сравнении с группой контроля. При сравнении между исследуемыми ААП пропафенон статистически достоверно снижает количество МК по сравнению с верапамилом ($p=0,013$), уменьшает необходимость в проведении ЭК по сравнению с верапамилом ($p=0,024$) и соталолом ($p=0,0096$), и количество госпитализаций в сравнении с верапамилом ($p=0,0012$) и соталолом без значимой разницы ($p=0,074$).

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by PRO.MED.CS Praha as, but it did not affect own opinion of the authors.

9. Tarasov A.V., Davtyan K.V., Martsevich S.Yu., Shatakhitsyan V.S. Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2016;15(5):43-9. (In Russ.) [Тарасов А.В., Давтян К.В., Марцевич С.Ю., Шатахитян В.С. Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика. 2016;15(5):43-9].
10. Sokolov S.F. Allapinin and modern approaches to the treatment of cardiac arrhythmias. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2012;(4):77. (In Russ.) [Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. Русский Медицинский Журнал. 2012;(4):77].
11. Elesin D.A., Romanov A.B., Turov A.N., et al. Radiofrequency ablation of paroxysmal and prolonged persistent atrial fibrillation: one-year follow-up with the use of continuous subcutaneous monitoring. Vestnik Aritmologii. 2011;63:5-11. (In Russ.) [Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н. и др. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования. Вестник Аритмологии. 2011;63:5-11].
12. Goldenberg G.R., 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:S112-5.
14. Wu G., Jiang H., Huang C., 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.
15. 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.
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.

Сведения об авторах:

Тарасов Алексей Владимирович – к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ГНИЦПМ

Давтян Карапет Владимирович – д.м.н., зав. лабораторией рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ГНИЦПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ