

На правах рукописи

**Тарасов  
Алексей Владимирович**

**Комплексный подход ведения пациентов после катетерной  
изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной  
формы фибрилляции предсердий**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на базе лаборатории рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук

Давтян Карапет Воваевич

доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

старший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент

Майков Евгений Борисович

руководитель отделения электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Артюхина Елена Александровна

**Ведущая организация:** ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.0216.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, стр.3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, стр.3) и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

## Список сокращений и условных обозначений

ААП	антиаритмический (-ие) препарат(-ы)
ААТ	антиаритмическая терапия
АВ	атриовентрикулярный (-ая, -ое)
ГБ	гипертоническая болезнь
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКМ	имплантируемый кардиомонитор
КБА	криобаллонная абляция
ЛЖ	левый желудочек
ЛВ	легочные вены
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
МК	медикаментозная кардиоверсия
ОАК	оральные антикоагулянты
ОШ	отношение шансов
ПТ	предсердная (-ые) тахиаритмия (-ии)
РКИ	рандомизированные клинические исследования
РЧА	радиочастотная абляция
СР	синусовый ритм
СУ	синусовый узел
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТП	трепетание предсердий
ТЭО	тромбоэмболические осложнения
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХМ-ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭК	электрическая кардиоверсия
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
ПРУФ	– Профилактика Рецидивов предсердных тахиаритмий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий
CHADS <sub>2</sub> VASc	– Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category
EHRA	– European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Наиболее распространенным наджелудочковым нарушением сердечного ритма является ФП (Сулимов В.А. и др., 2013). ФП встречается у 1-2% в общей популяции, > 3% у лиц > 20 лет (Bjorck S, et al., 2013; Naim M, et al., 2015). В большинстве случаев, это клинически симптомная с прогрессирующим течением аритмия, требующая медикаментозной терапии, и/или выработки других эффективных стратегий лечения.

Лечение ФП в клинической практике традиционно считают непростой задачей в связи с большим и разносторонним количеством причин, приводящих к структурной или электрофизиологической аномалии предсердной ткани и участием 3 основных механизмов патогенеза аритмии: патологического автоматизма, микро ри-ентри и триггерного (Голицын С.П. и др., 2010).

В настоящее время существуют медикаментозные и инвазивные методы лечения ФП. После того как появились доказательства основной роли ЛВ в индукции и поддержании ФП, одним из стандартизированных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП у больных без органической патологии сердца стала катетерная изоляция устьев ЛВ, которая направлена на устранение основного очага аритмии (Haissaguerre M, 1996; Rappone C, et al., 2000).

Эффективность катетерной аблации составляет от 66% до 89% и превышает эффективность ААТ, которая составляет от 16% до 58%, соответственно (Wilber DJ, et al., 2010; Calkins H, et al., 2012). Однако, одним из актуальных и неизученных вопросов, связанных с катетерной изоляцией устья ЛВ, является ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который составляет 3 мес. после процедуры, т.к. этот период осложняется частыми рецидивами ПТ независимо от используемой катетерной техники. После циркулярной РЧА устьев ЛВ эпизоды ПТ отмечают 29-68% больных в первые 3 мес. наблюдения (Julio J, et al., 2015).

Назначение ААП в раннем периоде после катетерной аблации направлено на предупреждение симптомных рецидивов ПТ и создание благоприятного фона для электрического ремоделирования ЛП. Однако, известны немногочисленные данные о том, как ААТ в раннем послеоперационном периоде влияет на эффективность и долгосрочный прогноз катетерной изоляции устья ЛВ (Ревишвили А.Ш., и др., 2015). В 2016 г. Goldenberg G.R. et al. представили результаты мета-анализа 8 РКИ по применению ААП (I и III класса по классификации Vaughan Williams) в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ и продемонстрировали, что ААТ не влияет на исходы инвазивного лечения ФП. Эффективность в группе с ААП в среднем составила 69,3% и в группе без ААП до 66,2% ( $p=0,15$ ), однако авторы мета-анализа указали основные ограничения данных РКИ: в группах сравнения были разные формы ФП: пароксизмальная, персистирующая и длительно персистирующая; не проводилась оценка эффективности влияния ААП на разные типы ПТ, на рецидивы ФП и рецидивы ПТ с регулярным циклом, которые в связи увеличением ЧСС обычно протекают с выраженной клинической симптоматикой; выявление аритмий осуществлялось стандартными методами мониторинга без учета асимптомных рецидивов ПТ, следует отметить, что в проведенном в 2011 г. исследовании Покушалова Е.А. и др., которые использовали ИКМ для оценки рецидивов ФП после РЧА, 13-15% пациентов имели асимптомную ФП.

Конкретных рекомендаций по выбору рационального ААП с учетом эффективности и безопасности для разных типов рецидивов ПТ, подкрепленных рандомизированными исследованиями, в настоящее время нет (Kirchhof P, et al., 2016).

**Цель исследования** – изучить особенности течения послеоперационного периода катетерной изоляции устьев ЛВ для лечения пароксизмальной формы ФП, а также эффективность и безопасность основных групп ААП в послеоперационном периоде у таких пациентов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту возникновения разных видов ПТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ и их динамику в отдаленные сроки.
2. Сравнить эффективность применения ААП пропafenона, соталола и верапамила для предупреждения рецидивов ФП и других видов ПТ в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП, определить необходимость назначения и клиническую значимость ААП в этом периоде путем сопоставления ААП и группы контроля без ААТ.
3. Изучить безопасность и проаритмогенные эффекты ААП пропafenона, соталола и верапамила, в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.
4. Определить сроки и критерии отмены ААП в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.
5. Определить влияние ААП пропafenона, соталола и верапамила на 12-месячную эффективность катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.
6. Оценить чувствительность и специфичность стандартных неинвазивных методов мониторинга аритмий в послеоперационном периоде изоляции устья легочных вен путем прямого сравнения с данными имплантированного устройства долгосрочного мониторинга ЭКГ.

**Научная новизна.** Данное исследование является первым в оценке эффективности и безопасности ААТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ у больных с пароксизмальной формой ФП с помощью длительного подкожного мониторинга ЭКГ.

Впервые проведен анализ эффективности ААТ и сравнение между ААП по влиянию на разные типы рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ с помощью стандартных методов мониторинга ЭКГ и имплантированного устройства долгосрочного мониторинга аритмических событий.

Впервые оценена 12-месячная эффективность катетерной изоляции устьев ЛВ после одной или двух процедур у пациентов с пароксизмальной формой ФП с учетом применения в раннем послеоперационном периоде ААТ: IС класса – пропafenона, III класса – соталола и IV класса – верапамила или без ААТ с использованием длительного подкожного мониторинга ЭКГ.

Впервые проведено сравнение стандартных методов мониторинга аритмий с ИКМ, позволяющим длительно и непрерывно мониторировать аритмические события для выявления асимптомных и симптомных послеоперационных рецидивов ПТ.

**Практическая значимость.** Полученные в исследовании данные о частоте разных типов рецидивов ПТ в течении динамического 12-ти месячного наблюдения с помощью стандартных методов мониторинга и имплантированного устройства долгосрочного мониторинга аритмических событий позволили определить время для прекращения назначения ААТ и решения вопроса необходимости повторных вмешательств.

Материалы исследования позволили сравнить эффективность и безопасность ААТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ для лечения пароксизмальной ФП и ее роль в клиническом течении раннего послеоперационного периода и исходы инвазивного лечения.

Проведенный анализ безопасности и эффективности влияния ААТ на разные типы рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде

катетерной изоляции устьев ЛВ дает основания рекомендовать рациональный ААП для улучшения клинического течения этого периода.

Установленная в ходе работы эффективность и безопасность антиаритмического препарата IC класса – пропafenона для профилактики рецидивов ФП в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ для лечения пароксизмальной ФП, является обоснованием для рекомендаций по его применению в целях улучшения клинического течения этого периода.

Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования тактики ведения больных в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ для лечения пароксизмальной формы ФП на амбулаторном этапе и в кардиологических стационарах для оказания медицинской помощи и лечебно-профилактических мероприятий.

На основании полученных результатов могут быть выработаны рекомендации по наблюдению и медикаментозной терапии в раннем и позднем послеоперационном периодах катетерной аблации устьев ЛВ.

**Внедрение.** Результаты работы внедрены в клиническую практику лаборатории рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

**Апробация диссертации** состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России 27 июня 2017 г.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 32 печатные работы в российских и зарубежных рецензируемых журналах, из них 14 – в изданиях рекомендованных ВАК России.

Основные положения диссертации и результаты исследования были доложены на V, VI и VII Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2013, 2015, 2017 гг), XI и XII Международном славянском Конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2014, 2016 гг), 4 ежегодной Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии:

споры и нерешенные вопросы» (Самара, 2015 г), 17 и 18 Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) и 9, 10 Всероссийском Конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Сочи, 2016г, Нижний Новгород, 2017г), 5 и 6 Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016, 2017 гг), Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» (Рязань, 2016 г), 14<sup>th</sup> Congress of the international Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology 2011 (Moscow, 2011), ESC Congress 2016 (Rome, Italy, 2016 г), Heart Rhythm Congress 2016 (San Francisco, California, USA, 2016), EHRA Europace Cardioslim 2017 (Vienna, Austria, 2017), ESC Congress 2017 (Barcelona, Spain, 2017 г).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 220 страницах компьютерной верстки. Указатель литературы состоит из 39 отечественных и 254 иностранных источников. Работа иллюстрирована 69 рисунками, 2 схемами и 19 таблицами.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Для решения поставленных задач было проведено исследование ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахиаритмий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий), которое является открытым, рандомизированным, одноцентровым, проспективным, сравнительным с использованием группы контроля. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России. Для участия в исследовании все пациенты подписали форму «Добровольного информированного согласия» на участие в нем и обработку персональных данных. В исследование последовательно включены 251 пациент. В полном

объеме закончили наблюдение 243 пациента: 142 (58,4%) мужчины и 101 (41,6%) женщина в возрасте 25-79 лет (средний возраст – 56,09±10,14 года), поступившие и обследованные в стационаре ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России с 05.11.2012 по 11.10.2015 гг., которым была выполнена 164 (67,49%) антральная РЧА устьев ЛВ и 79 (32,51%) – КБА устьев ЛВ.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП, прошедшие эффективную катетерную изоляцию устьев ЛВ.

Критерии исключения: перенесенный инфаркт миокарда или наличие нестабильных форм ИБС; синусовая брадикардия с ЧСС  $< 45$  в 1 мин., синдром слабости СУ, нарушения АВ-проводимости с наличием АВ-блокады 2-3 степеней, полная блокада ножек пучка Гиса; диаметр ЛП  $> 50$  мм по данным ЭхоКГ; гемодинамические пороки сердца, в т.ч. хирургически скорректированные; сердечная недостаточность с нарушением систолической функции ЛЖ – ФВ $<50\%$  по Симпсону; декомпенсированные заболевания щитовидной железы; прием ААП III класса – амиодарона за  $< 2$  мес. до включения, в связи с медленным периодом «вымывания» последнего; прием ААП IC класса – пропafenона, III класса – соталола и IV класса – верапамила за  $< 7$  сут. до оперативного лечения; тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования; выполненные РЧА и КБА устьев ЛВ для лечения ФП ранее, вне данного протокола; непереносимость ААП: верапамила, пропafenона, соталола; другие состояния и факторы, затрудняющие участие в исследовании.

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

## Технология катетерных аблаций

Техника РЧА устьев ЛВ. Венозный доступ осуществлен по методике Сельдингера. Доступ в ЛП выполнен трансептальной пункцией с применением внутрисердечного ЭхоКГ датчика «AcuNav» (Siemens). Процедура РЧА устьев ЛВ выполнялась по классической методике, предложенной М. Haissaguerre, с использованием диагностического многополюсного катетера Lasso (Biosense-WebsterInc, DiamondBar, CA). Антральная циркулярная изоляция устьев ЛВ выполнялась катетером с открытым ирригационным контуром при параметрах аблации: 44С, 35 Вт, скорость орошения 17 мл/мин, продолжительность аппликации в каждой точке 40 сек. Процедура ограничивалась циркулярной изоляцией ЛВ, дополнительные линии в ЛП не выполнялись.

Техника КБА устьев ЛВ. При КБА устьев ЛВ использовали криобаллон ArcticFront (Medtronic, USA) диаметром 28мм. Для регистрации электрической активности в ЛВ был использован диагностический катетер Achieve (Medtronic, USA). Продолжительность криоаппликации в каждой вене составила 300 сек, 2-3 аппликации в каждой вене (до достижения критериев изоляции). Конечной точкой циркулярной изоляции ЛВ была верификация блокады проведения атрио-венозной электрической активности.

После катетерной изоляции ЛВ 112 пациентам выполнена подкожная имплантация петлевого регистратора кардиограммы Reveal<sup>®</sup> XT (Medtronic Inc., USA) в левой парастернальной области. Параметры детекции ФП были автоматическими и основаны на анализе нерегулярного интервала R-R.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4 равнозначные группы: 1 группе был назначен ААП 4 класса по классификации Vaughan Williams – верапамил (240 мг/сут.), 2 группе – ААП 1С класса – пропafenон 450-600 мг/сут., 3 группе – ААП 3 класса – соталол 160 мг/сут. и 4 группа контроля – без ААП. Длительность назначения ААТ составляла минимум 3 мес. (90 сут.), при наблюдении абсолютной эффективности терапии исследуемый препарат

отменяли, если рецидивы аритмии сохранялись, ААТ продолжалась. С учетом проаритмических эффектов, гемодинамических особенностей и массы тела пациента допускалась коррекция дозы исследуемого препарата.

В запланированные дни визитов (1 мес., 2 мес., 3 мес., 6 мес., 12 мес.) больным было проведено: сбор анамнеза (дневник пациента), анализ ЭКГ на приступе и вне приступа аритмии, ХМ-ЭКГ для оценки эффективности и безопасности инвазивного лечения и ААТ и снятие показаний с имплантируемого подкожного монитора Reveal®. Наблюдение за больными осуществлялось 365 сут. (±10 сут.). На 3 мес. определялась эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной аблации устьев ЛВ, продолжение или отмена ААТ при условии отсутствия рецидивов ФП. Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 1.

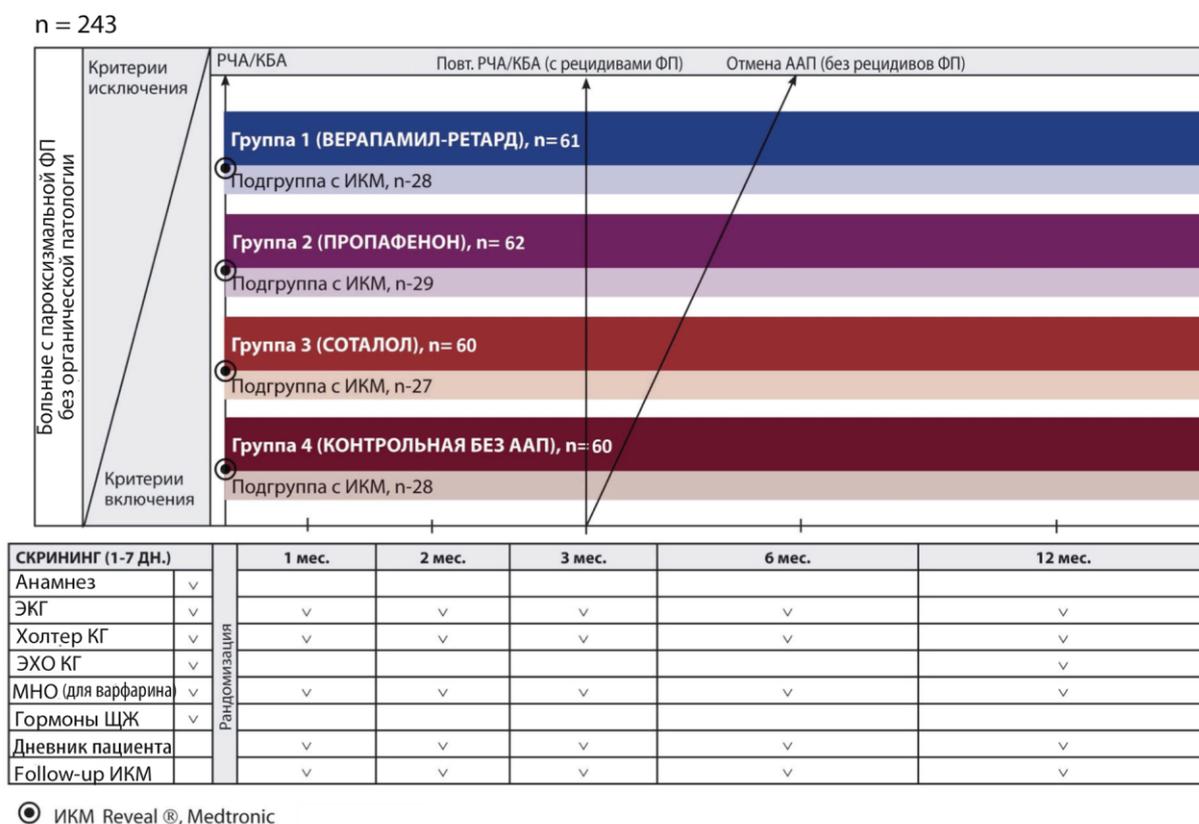


Рис.1 Дизайн исследования.

В 1 группу (верапамил) был рандомизирован 61 больной: 36 (59,02%) мужчин и 25 (40,98%) женщин, средний возраст – 55,77±11,24 лет; 42 (68,8%) после РЧА и 19 (31,2%) после КБА, которые получали верапамил 240 мг/сут.

Во 2 группу (пропафенон) включены 62 больных: 35 (56,4%) мужчин и 27 (43,6%) женщин, средний возраст –  $56,25 \pm 10,32$  лет; 42 (67,7%) после РЧА и 20 (32,3%) после КБА, которым был назначен пропафенон 450-600 мг/сут. В 3 группу включены 60 пациентов: 35 (58,3%) мужчин и 25 (41,7%) женщин, средний возраст –  $55,60 \pm 9,25$ ; 41 (68,3%) после РЧА и 19 (31,7%) после КБА; был назначен соталол 80-160 мг/сут. и в группу 4 – контрольную, без назначения ААП – 60 пациентов: 36 (60,0%) мужчин и 24 (40,0%) женщины, средний возраст  $56,73 \pm 9,85$ ; 39 (65,0%) после РЧА и 21 (35,0%) после КБА.

Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, сочетание ФП и ТП, основная или сопутствующая патология, риск ТЭО по шкале CHADS<sub>2</sub>VASc, параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия между группами не было.

Согласно последнему консенсусному документу по катетерной и хирургической аблации ФП HRS/EHRA/ECAS (Heart Rhythm Society / European Heart Rhythm Association / European Cardiac Arrhythmia Society) от 2017 г., эффективностью катетерной изоляции устья ЛВ считалось отсутствие рецидивов любых форм ПТ длительностью > 30 сек. после «слепого» периода (первые 3 мес.): после отмены ААП на 3 мес. наблюдения – абсолютная эффективность, на фоне продолжения приема ААП – клиническая эффективность.

Неэффективностью катетерной изоляции устья ЛВ считалось: частые и/или затяжные рецидивы ПТ после раннего послеоперационного периода (3 мес.) с определением самочувствия пациентом по результатам опросника, как – самочувствие без изменения или ухудшилось, чем до операции, приведшие к повторной операции РЧА или КБА.

#### Первичные и вторичные конечные точки

Для оценки эффективности инвазивного лечения, конечными первичными точками считали:

- развитие рецидивов ПТ (ФП, ТП и ПТ) длительностью  $> 30$  сек., зафиксированные на ИКМ, ХМ-ЭКГ или на ЭКГ, предоставленными больными после «слепого» периода (первые 3 мес.) в течение 1 года мониторинга, с или без повторной катетерной изоляции устья ЛВ;

Вторичными конечными точками считали:

- проведение МК и ЭК;
- госпитализация, связанная с нарушением ритма и проводимости сердца;
- развитие послеоперационных осложнений, проаритмических (пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS  $> 30$  сек., нарушения проводимости сердца – СА- или АВ-блокады, увеличение скорректированного интервала QT  $> 450$  мс) или других побочных эффектов исследуемых ААП.

#### Методы исследования

- дневник пациента (с ежедневным контролем симптоматических нарушений ритма, фиксацией количества приступов аритмии, метода купирования, оценки переносимости ААП и побочных эффектов ААП, госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца);
- опросник пациента (с оценкой эффективности оперативного вмешательства и учетом изменения общего состояния);
- ЭКГ в 12 отведениях (использовали 3-х канальный электрокардиограф АТ-1 компании Schiller Швейцария, на котором сигналы от всех 12 отведений ЭКГ обрабатываются одновременно, что обеспечивает непрерывную запись ЭКГ. Скорость записи 50 мм\сек, 0.05- 35 Гц);
- 24-часовое ХМ-ЭКГ (в исследовании использовали регистрирующее и аналитическое устройство для электрокардиографии по методу Холтера - электроды, регистрирующая часть и электрокардиоанализатор МТ-100 компании Schiller Швейцария);
- 112 больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal XT<sup>®</sup> (Medtronic Inc., USA) с возможностью фиксации пароксизмов

- ФП, регулярных ПТ, тахикардий с широкими комплексами QRS, периодов брадикардии с ЧСС < 40 уд./мин, асистолии (R-R > 3 сек);
- трансторакальная ЭхоКГ, состояние внутрисердечной гемодинамики оценивалось по данным ЭхоКГ обследования на ультразвуковом аппарате EnvisorHD (Phillips Inc., USA);

Статистическая обработка результатов. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel, пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA), программы MetaAnalyst Beta 3.13.

Количественные переменные описывались следующими статистиками: число пациентов, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения ( $\delta$ ), 25-ым и 75-ым процентилями, медиана (Me). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . При оценке соответствия показателей закону нормального распределения наряду со статистическими критериями были использованы Me, коэффициенты асимметрии и эксцесса, проводился графический анализ - построение диаграмм – ствол и листья. При сравнении качественных показателей использованы методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона, парный и непарный t-критерии Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена и Пирсона. При сравнительной оценке эффективности ААП для предупреждения рецидивов ФП и ПТ основным графическим методом анализа являлся метод вычисления ОШ и ДИ с последующим представлением данных в виде форест-плот. Также при

определении эффективности ААП за период наблюдения пациентов в исследовании рассчитывались кривые выживаемости методом Каплана-Мейера. Сравнение рецидивов ФП и ПТ проводилось по критерию логарифма рангов. При сравнительном анализе показателей безопасности ААП – количества госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца, количества ЭК и МК – использовались ОШ и ДИ в виде графиков форест-плот.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клинико-антропометрическая характеристика пациентов**

За период с 2012 по 2015 гг. из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП – катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, критериям включения и исключения соответствовали 343 пациента. В ходе скрининга из 343 пациентов, соответствовавших критериям включения и не имеющих критериев исключения, подписали согласие на установку ИКМ и/или на участие в исследовании 251 пациент. Успешно закончили наблюдение 243 пациента, 8 больных выбыли из исследования досрочно: 3 – отозвали свое информированное согласие по семейным обстоятельствам (переезд в другой город и др.) и 5 из-за нарушений протокола исследования. Из них 142 (58,4%) мужчины и 101 (41,6%) женщина в возрасте 25-79 лет (средний возраст –  $56,09 \pm 10,14$  года) с аритмическим анамнезом  $4,48 \pm 2,6$  года.

Все включенные в исследование пациенты имели пароксизмальную форму ФП: 97 (39,9%) максимальную продолжительность приступов ФП до 48 час. и 146 (60,0%) – затяжные приступы аритмии с максимальной продолжительностью до 7 сут. Из аритмологического анамнеза: у 61 (25,1%) пациента было сочетание ФП и ТП, что указывает на единые триггерные (пусковые) механизмы данных предсердных тахиаритмий, поэтому ТП относится к ассоциированным аритмиям с ФП. Все пациенты были

симптомными: 45 (18,5%) – соответствовали II классу по шкале EHRA 119 (48,9%) – III классу по шкале EHRA, 79 (32,5%) – IV классу и имели опыт лечения ААП, которые в большинстве случаев были неэффективными или малоэффективными.

### **Коморбидность**

Среди включенных в исследование пациентов наиболее распространенным хроническим сопутствующим заболеванием являлась ГБ – 197 (81,1%): 70 (28,8%) имели ГБ I степени; 123 (50,6%) – II степень и 4 (1,6%) – III степень. Подтвержденную ИБС в анамнезе, без инфаркта миокарда с ангиопластикой и стентированием коронарных артерий > 12 мес. до рандомизации и с отрицательным на момент включения нагрузочным тестом имели 15 (6,2%), включенных в исследование пациентов. У 46 (18,9%) пациентов были выявлены признаки хронической сердечной недостаточности: I ФК по NYHA – 37 (15,2%) и II ФК – 9 (3,7%) больных. 24 (9,9%) пациента в анамнезе переносили острое нарушение мозгового кровообращения/ТИА > 6 мес. до включения в исследование. Сахарный диабет имелся у 30 (12,3%) больных. Заболевания щитовидной железы в анамнезе (с наличием нормальных показателей гормонального фона) были определены: у 42 (17,3%) – в анамнезе имелся гипотиреоз, у 8 (3,2%) – гипертиреоз. Среднее значение риска ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc среди пациентов, включенных в исследование составляло 1,36 балла: у 41 (16,9%) – 0 балла; у 98 (40,3%) – 1 балл; у 79 (32,5%) – 2 балла; у 24 (9,9%) – 3 балла; у 1 (0,4%) – 4 балла. Сопутствующая медикаментозная терапия представлена в таблице 1.

По данным первичной ЭхоКГ, проводившейся для исключения органической патологии сердца, измерения полостей сердца: средний диаметр ЛП по короткой оси парастернального доступа, включенных в исследование пациентов составил  $41,6 \pm 2,83$  мм, средняя толщина МЖП –

11,31±1,48 мм и средняя систолическая функция ЛЖ (ФВ по Симпсону) – 59,57±5,87%.

Сопутствующая терапия

Таблица 1

<i>Группа препаратов</i>	<i>Количество пациентов</i>
иАПФ	60 (24,7%)
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (сартаны)	139 (57,2%)
Антагонисты кальциевых каналов (дигидропиридиновый ряд)	58 (23,9%)
β-адреноблокаторы	19 (7,8%)
Статины	66 (27,2%)
ОАК:	
Варфарин	44 (18,1%)
Новые ОАК	199 (81,9%)

### **Результаты, полученные в раннем послеоперационном периоде**

#### **Осложнения катетерной изоляции устьев ЛВ**

Проведение оперативного вмешательства у обследованных больных не сопровождалось развитием осложнений, приведших к летальному исходу. В тоже время были зарегистрированы серьезные нежелательные явления в виде ТЭО и гемотомпонады. В раннем постоперационном периоде у 2 (0,8%) пациентов развились осложнения в виде ТИА. У 1 (0,4%) пациента на 26 сут. наблюдения произошло ТЭО в виде тромбоэмболии легочной артерии, подтвержденное при мультиспиральной компьютерной томографии - ангиографии легких.

Частота геморрагических осложнений в виде гемоперикарда, развившегося в ходе инвазивного вмешательства (РЧА) была низкой и составила 0,8% (2 случая): в 1 случае потребовалась открытая торакальная хирургия. Также были зарегистрированы менее серьезные сосудистые осложнения (немассивное кровотечение в месте пункции сосуда, паховые гематомы, не потребовавшие хирургического вмешательства) у 13 (5,3%) пациентов. У 2 пациентов (0,8%) – отмечены проявления пареза

диафрагмального нерва, разрешившиеся спонтанно в течение нескольких недель после операции. Пациенты с вышеуказанными осложнениями продолжили наблюдение в полном объеме и благополучно завершили исследование.

### Оценка течения раннего послеоперационного периода

При анализе подгруппы с ИКМ (n=112), который позволял непрерывно фиксировать симптомные и асимптомные нарушения ритма сердца, на первом мес. наблюдения было выявлено, что только у 15 (13,4%) пациентов отсутствовали рецидивы ПТ, у 20 (17,86%) имелись рецидивы ФП, у 12 (10,7%) – регулярные ПТ и у 65 (58%) на ИКМ были зарегистрированы рецидивы ФП и регулярные ПТ. При сроке 2 мес.: у 17 (15,2%) отсутствовала аритмия, рецидивы ФП у 16 (14,2%), рецидивы регулярных ПТ – у 12 (10,7%) и сочетание ФП и регулярных ПТ – 67 (59,8%). На визите 3 мес.: у 24 (21,42%) пациентов аритмия отсутствовала, у 18 (16,1%) – ФП, у 10 (8,9%) – регулярные ПТ и у 60 (53,6%) сочетание ФП и ПТ с регулярным предсердным циклом (рисунок 2).

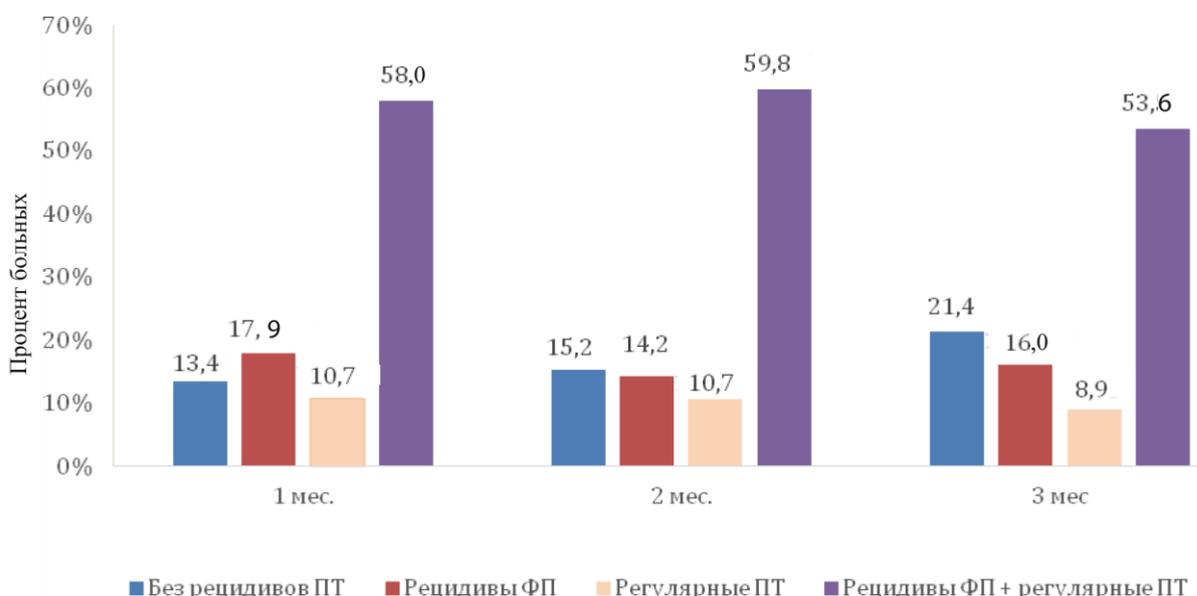


Рис. 2. Частота выявления рецидивов ФП и ПТ и отсутствие аритмии за 3 мес. наблюдения после операции по данным ИКМ (n=112).

При анализе дневников всех включенных в исследование пациентов (n=243) и представленных ЭКГ с нарушениями ритма на 1 мес. у 55 (22,6%) рецидивы ПТ отсутствовали, у 28 (11,5%) – рецидивы ФП, у 21 (8,6%) – только ПТ с регулярным циклом и у 139 (57,2%) сочетание разных типов ПТ. На 2 мес.: у 62 (25,5%) отсутствовала аритмия, рецидивы ФП фиксировались у 41 (16,9%), рецидивы регулярных ПТ – у 15 (6,2%) и сочетание ФП и регулярных ПТ – 125 (51,4%). На визите 3 мес.: у 84 (34,6%) пациентов аритмия отсутствовала, у 85 (34,9%) – ФП, у 7 (2,9%) – регулярные ПТ и у 67 (27,6%) сочетание ФП и ПТ с регулярным предсердным циклом (рисунок 3).

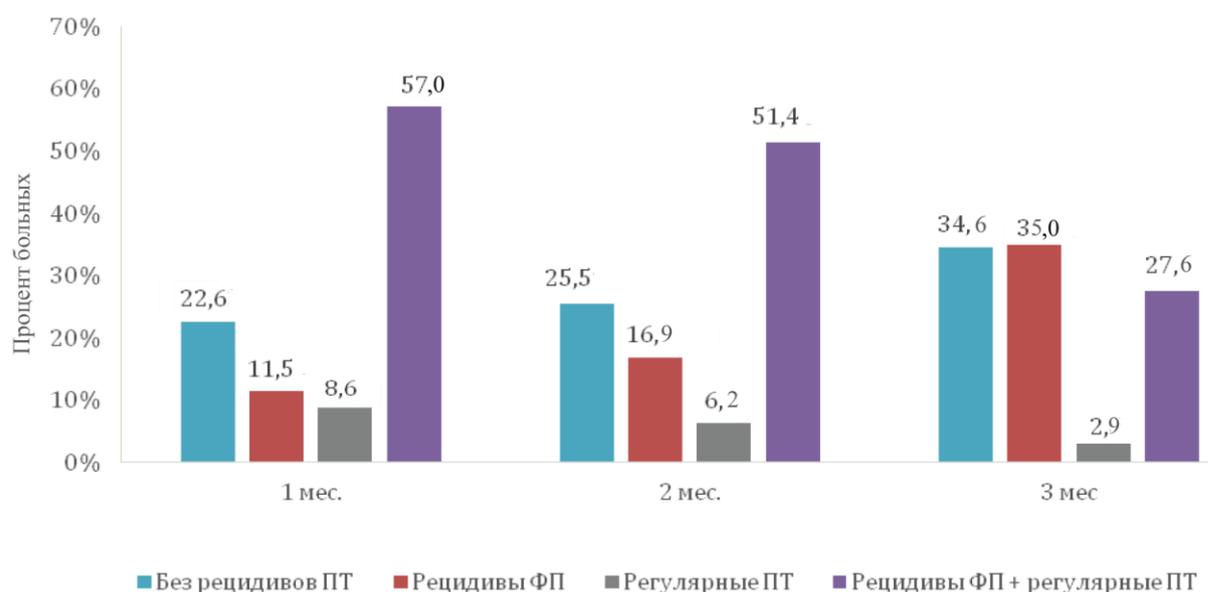


Рис. 3. Частота выявления рецидивов ФП и ПТ и отсутствие аритмии за 3 мес. наблюдения после операции по данным стандартных методов мониторингирования аритмических событий (n=243).

В ходе мониторингирования нарушений ритма сердца на ИКМ, ХМ-ЭКГ, ЭКГ и при анализе дневника пациента были получены следующие результаты: у 202 (83,1%) пациентов были зафиксированы рецидивы ПТ в раннем послеоперационном периоде и у 81 (40,1% от пациентов с ранними рецидивами ПТ) аритмия продолжалась более 3-х мес., что свидетельствовало о неэффективности операции. У 59,9% (n=121) пациентов от всех с ранними рецидивами ПТ после «слепого» послеоперационного

периода (3 мес.) сохранялся синусовый ритм, т.е., инвазивное лечение было эффективным и данные пароксизмы аритмии первые 3 мес. имели воспалительный генез и возникали за счет активации автономной нервной системы. У 81 (33,4%) пациента вмешательство было неэффективным, из них 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию.

### **Оценка эффективности ААТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ**

Среднее количество симптомных пароксизмов ФП за первые 3 мес. наблюдения у всех включенных в исследование (n=243) составило  $12,03 \pm 13,065$ , в группе 1 (верапамил)  $12,8 \pm 11,54$  vs группы контроля  $15,65 \pm 16,87$  ( $p=0,72$ ); в группе 2 (пропафенон)  $9,30 \pm 11,22$  vs группы контроля без ААТ  $15,65 \pm 16,87$  ( $p=0,032$ ) и в группе 3 (соталол) –  $10,46 \pm 11,19$  vs группы контроля  $15,65 \pm 16,87$  ( $p=0,10$ ), соответственно (рисунок 4). Значимые отличия с группой контроля по среднему количеству устойчивых пароксизмов ФП наблюдались только в группе больных, получавших пропафенон.

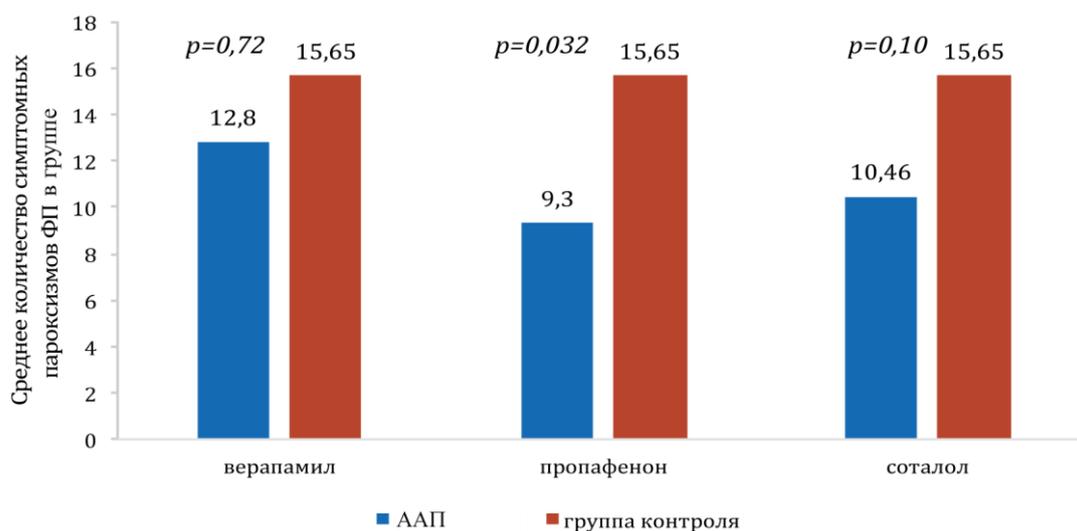


Рис. 4. Развитие устойчивых рецидивов ФП при применении различных ААТ и в группе контроля в раннем послеоперационном периоде.

При анализе данных ИКМ по показателю свободы от рецидивов ФП по группам в раннем послеоперационном периоде получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Численность больных, свободных от ФП в зависимости от ААП и сроков наблюдения в раннем послеоперационном периоде

Группы	n	Больные свободные от ФП n (%)		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
Группа 1 (верапамил)	28	6 (21,4%)	7 (25,0%)	6 (21,4%)
Группа 2 (пропафенон)	29	7 (24,1%)	10 (34,4%)	10 (34,4%)
Группа 3 (соталол)	27	10 (37,0%)	9 (33,3%)	11 (40,7%)
Группа 4 (без ААП)	28	7 (25,0%)	4 (14,2%)	7 (25,0%)
Сравнение групп ААП и группы контроля		$p_{1vs4} = 0,751$ $p_{2vs4} = 0,939$ $p_{3vs4} = 0,334$	$p_{1vs4} = 0,312$ $p_{2vs4} = 0,076$ $p_{3vs4} = 0,096$	$p_{1vs4} = 0,751$ $p_{2vs4} = 0,434$ $p_{3vs4} = 0,213$

При сравнении по свободе от рецидивов ФП в раннем послеоперационном периоде групп больных, принимающие ААП и группы контроля без ААП статистическое различие отсутствовало. ОШ и 95% ДИ свободы от рецидивов ФП при сравнении групп ААП и группы контроля (без ААП) представлены на рисунке 5.

Группы сравнения	Группа ААП		Группа контроля		Отношение шансов 95% ДИ ОШ
	События	Всего пациентов	События	Всего пациентов	
Верапамил vs без ААП (1 мес)	6	28	7	28	0,818 (0,236, 2,838)
Пропафенон vs без ААП (1 мес)	7	29	7	28	0,955 (0,286, 3,189)
Соталол vs без ААП (1 мес)	10	27	7	28	1,765 (0,554, 5,620)
Верапамил vs без ААП (2 мес)	7	28	4	28	2,000 (0,513, 7,800)
Пропафенон vs ААП (2 мес)	10	29	4	28	3,158 (0,855, 11,662)
Соталол vs без ААП (2 мес)	9	27	4	28	3 (0,796, 11,308)
Верапамил vs без ААП (3 мес)	6	28	7	28	0,818 (0,236, 2,838)
Пропафенон vs без ААП (3 мес)	10	29	7	28	1,579 (0,501, 4,977)
Соталол vs без ААП (3 мес)	11	27	7	28	2,063 (0,653, 6,510)

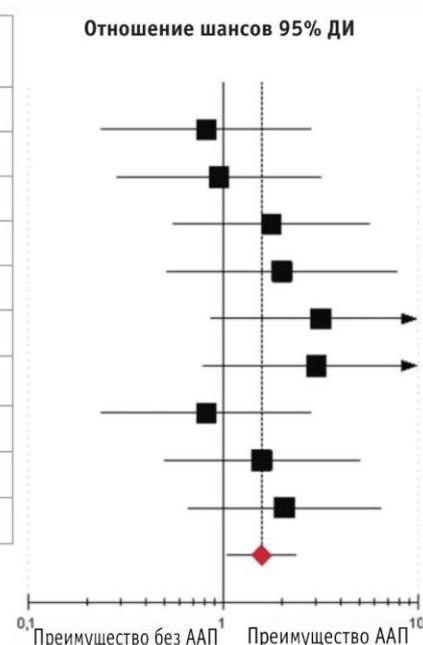


Рис. 5. ОШ и 95% ДИ свободы от рецидивов ФП при сравнении групп ААП и группы контроля в раннем послеоперационном периоде.

Среднее количество симптомных, устойчивых ПТ с регулярным предсердным циклом за 3 мес. наблюдения составило  $7,49 \pm 10,35$ : в группе 1 (верапамил)  $8,47 \pm 12,19$  vs группы контроля  $6,71 \pm 7,81$  ( $p=0,57$ ); в группе 2 (пропафенон)  $5,87 \pm 7,57$  vs группы контроля без ААП  $6,71 \pm 7,81$  ( $p=0,40$ ) и в группе 3 (соталол) –  $8,96 \pm 12,70$  vs группы контроля  $6,71 \pm 7,81$  ( $p=0,66$ ), соответственно (рисунок 6). Значимых отличий по среднему количеству ПТ с регулярным предсердным циклом в группах приема ААП по сравнению с группой контроля не получено.

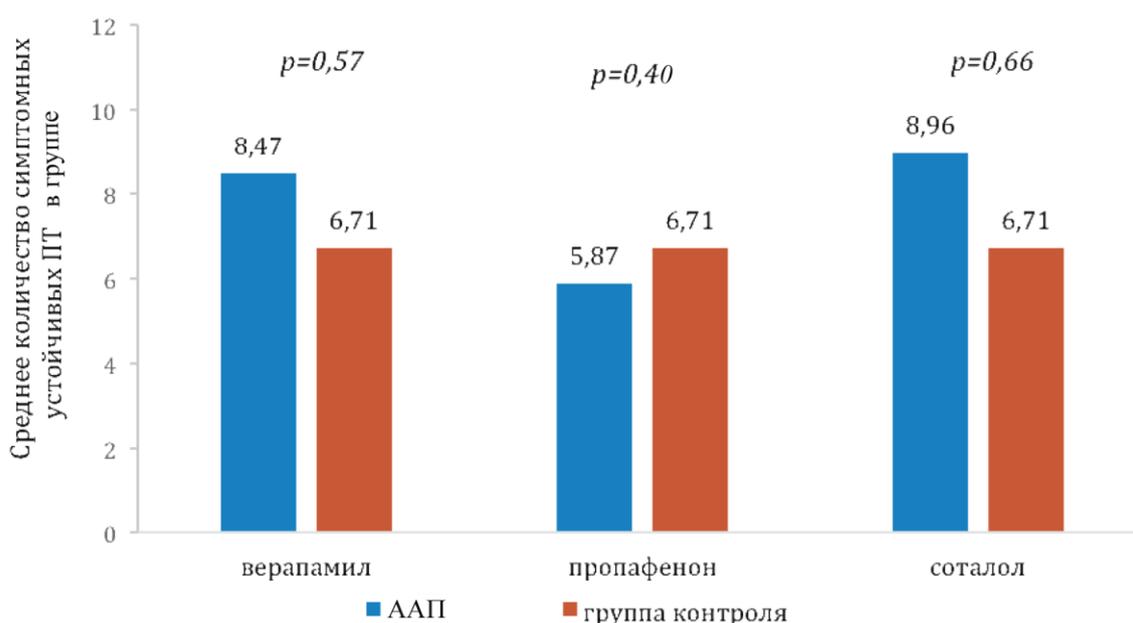


Рис. 6. Развитие устойчивых рецидивов ПТ с регулярным циклом при применении различных ААП и в группе контроля в раннем послеоперационном периоде.

При анализе данных ИКМ о свободе от рецидивов ПТ с регулярным предсердным циклом по группам наблюдения в раннем послеоперационном периоде получены следующие результаты (таблица 3). По показателю свободы от рецидивов регулярных ПТ в раннем послеоперационном периоде групп с ААП и группы контроля без ААП статистически значимые различия отсутствовали.

Таблица 3

Численность больных, свободных от ПТ с регулярным предсердным циклом в зависимости от ААП и сроков наблюдения в раннем послеоперационном периоде.

Группа	n	Больные свободные от ПТ n (%)		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
Группа 1 (верапамил)	28	7 (25,0%)	6 (21,4%)	8 (28,5%)
Группа 2 (пропафенон)	29	11 (37,9%)	8 (27,5%)	14 (48,2%)
Группа 3 (соталол)	27	7 (25,4%)	8 (29,6%)	11 (40,7%)
Группа 4 (без ААП)	28	11 (39,2%)	11 (39,2%)	11 (39,2%)
Сравнение групп ААП и группы контроля		$p_{1vs4} = 0,252$ $p_{2vs4} = 0,916$ $p_{3vs4} = 0,291$	$p_{1vs4} = 0,146$ $p_{2vs4} = 0,348$ $p_{3vs4} = 0,451$	$p_{1vs4} = 0,397$ $p_{2vs4} = 0,494$ $p_{3vs4} = 0,912$

ОШ и 95% ДИ показателя свободы от рецидивов ПТ с регулярным циклом в сравнении групп ААП vs группы 4 (без ААП) представлены на рисунке 7.

Группы сравнения	Группа ААП		Группа контроля		Отношение шансов 95% ДИ
	События	Всего пациентов	События	Всего пациентов	
Верапамил vs без ААП (1 мес)	7	28	11	28	0,515 (0,164, 1,616)
Пропафенон vs без ААП (1 мес)	11	29	11	28	0,944 (0,325, 2,744)
Соталол vs без ААП (1 мес)	7	27	11	28	0,541 (0,172, 1,704)
Верапамил vs без ААП (2 мес)	6	28	11	28	0,421 (0,130, 1,370)
Пропафенон vs без ААП (2 мес)	8	29	11	28	0,589 (0,193, 1,791)
Соталол vs без ААП (2 мес)	8	27	11	28	0,651 (0,212, 1,997)
Верапамил vs без ААП (3 мес)	8	28	11	28	0,618 (0,202, 1,889)
Пропафенон vs без ААП (3 мес)	14	29	11	28	1,442 (0,504, 4,128)
Соталол vs без ААП (3 мес)	11	27	11	28	1,063 (0,361, 3,126)

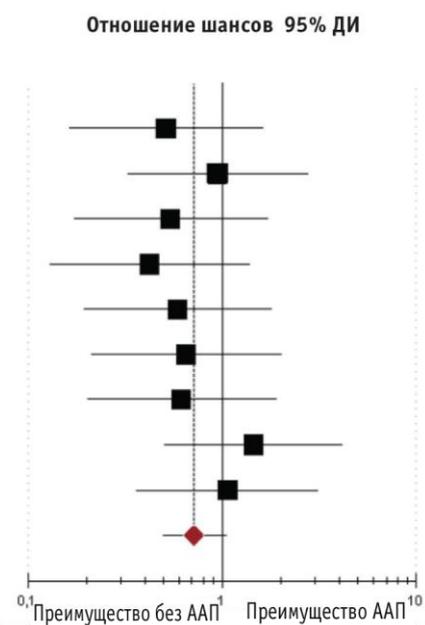


Рис. 7. ОШ и 95% ДИ свободы от рецидивов ПТ с регулярным циклом при сравнении групп ААП и группы контроля в раннем послеоперационном периоде.

## Оценка эффективности влияния ААТ на клиническое течение в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ

За 3 мес. наблюдения во всех группах в среднем проводилось  $11,52 \pm 10,905$  МК, основная нагрузка применения МК была первые 2 месяца наблюдения и к 3 мес. снизилась до  $2,72 \pm 3,437$  МК. Проведение МК в течение первых 3-х мес. наблюдения не требовалось 62 (25,5%) пациентам, т.е., свобода от МК составила 25,5%, на визите 3 мес. 88 (36,2%) пациента были свободны от МК ( $p=0,105$ ).

На рисунке 8 представлены ОШ и 95% ДИ свободы от МК при сравнении групп ААТ и группы контроля (без ААП).

Группы сравнения	Группа ААП		Группа контроля		Отношение шансов 95% ДИ	p
	События	Всего пациентов	События	Всего пациентов		
Верапамил vs без ААП (1 мес)	12	61	12	60	0,980 (0,401, 2,394)	0,964
Пропафенон vs без ААП (1 мес)	20	62	12	60	1,905 (0,833, 4,355)	0,127
Соталол vs без ААП (1 мес)	18	60	12	60	1,714 (0,740, 3,970)	0,208
Верапамил vs без ААП (2 мес)	17	61	14	60	1,269 (0,560, 2,880)	0,568
Пропафенон vs без ААП (2 мес)	26	62	14	60	2,373 (1,085, 5,190)	0,03
Соталол vs без ААП (2 мес)	16	60	14	60	1,195 (0,522, 2,734)	0,673
Верапамил vs без ААП (3 мес)	17	61	19	60	0,834 (0,382, 1,820)	0,648
Пропафенон vs без ААП (3 мес)	31	62	19	60	2,158 (1,032, 4,511)	0,041
Соталол vs без ААП (3 мес)	21	60	19	60	1,162 (0,544, 2,484)	0,699

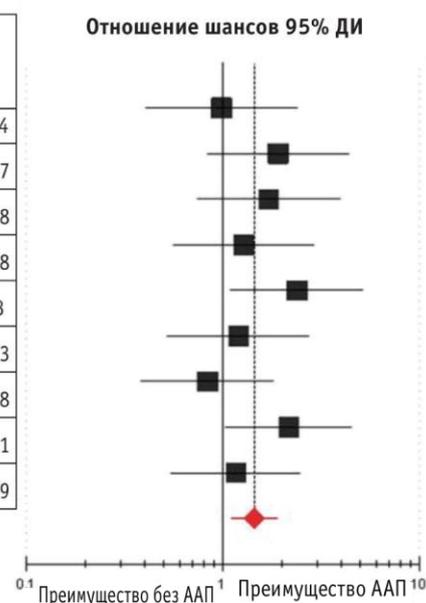


Рис. 8. ОШ и 95% ДИ свободы от МК в сравнение групп ААП vs группы контроля в раннем послеоперационном периоде.

Статистически достоверные различия по свободе от МК относительно контрольной группы были выявлены только в группе 2 (пропафенон) на визите мес. 2 и 3 ( $p=0,03$  и  $0,041$ ).

В исследовании ПРУФ за 3 мес. наблюдения в 1 группе ( верапамил) было проведено в среднем  $13,24 \pm 10,77$  МК, в группе контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК, соответственно ( $p=0,511$ ); в группе 2 (пропафенон) в

среднем  $8,62 \pm 9,37$  МК в сравнении с группой контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК ( $p=0,075$ ); и в группе 3 (соталол) среднее количество МК составило  $11,93 \pm 12,02$  МК в сравнении с группой контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК ( $p=0,665$ ) (рисунок 9).

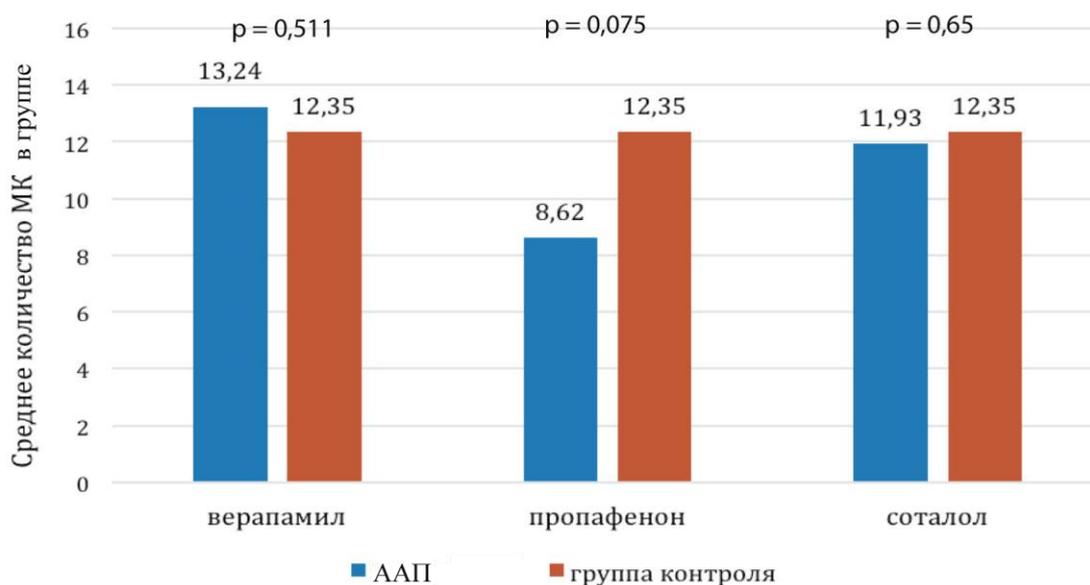


Рис. 9. Сравнение групп ААП с группой контроля по среднему количеству МК, связанных с аритмией в раннем послеоперационном периоде.

В течение 1 мес. наблюдения 59 (24,3%) пациентов нуждались в проведении ЭК. На сроке 3 мес. количество ЭК применялась для купирования аритмии у 51(21,0%) больного ( $p=0,38$ ). На рисунке 10 представлено ОШ и 95% ДИ свободы от ЭК при сравнении групп ААП и группы контроля (без ААП).

При сравнении группы контроля и групп ААП статистически достоверные различия по показателю свободы от ЭК были выявлены только в группе 1 (верапамил) на визите 1 ( $p=0,043$ ) и в группе 2 (пропafenон) на визите мес. 1 ( $p=0,001$ ).

Группы сравнения	Группа ААП		Группа контроля		Отношение шансов 95% ДИ	P
	События	Всего пациентов	События	Всего пациентов		
Верапамил vs без ААП (1 мес)	48	61	37	60	2,295 (1,027, 5,128)	0.043
Пропафенон vs без ААП (1 мес)	55	62	37	60	4,884 (1,902, 12,542)	0.001
Соталол vs без ААП (1 мес)	44	60	37	60	1,709 (0,789, 3,705)	0.174
Верапамил vs без ААП (2 мес)	45	61	47	60	0,778 (0,336, 1,799)	0.557
Пропафенон vs без ААП (2 мес)	55	62	47	60	2,173 (0,801, 5,895)	0.127
Соталол vs без ААП (2 мес)	45	60	47	60	0,830 (0,355, 1,937)	0.127
Верапамил vs без ААП (3 мес)	53	61	54	60	0,736 (0,239, 2,266)	0.593
Пропафенон vs без ААП (3 мес)	59	62	54	60	2,185 (0,521, 9,170)	0.285
Соталол vs без ААП (3 мес)	54	60	54	60	1,000 (0,303, 3,296)	1.0

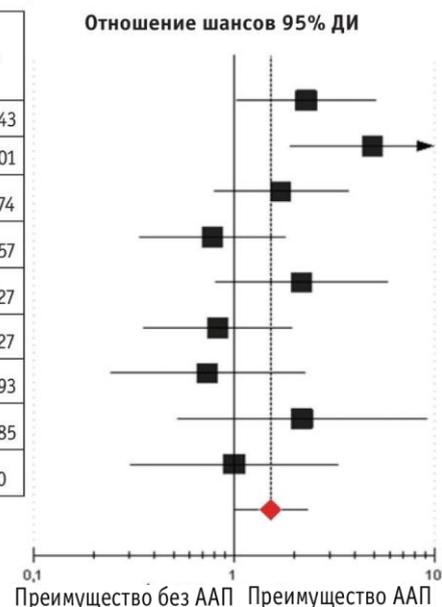


Рис. 10. ОШ и 95% ДИ свободы от ЭК при сравнении групп ААП и группы контроля в раннем послеоперационном периоде.

За 3 мес. наблюдения было выполнено в среднем  $0,839 \pm 1,44$  ЭК. За первый мес. наблюдения среднее количество ЭК составило  $0,44 \pm 0,992$ , к 3 мес. количество ЭК уменьшалось до  $0,127 \pm 0,42$  ЭК ( $p=0,003$ ) (рисунок 11).

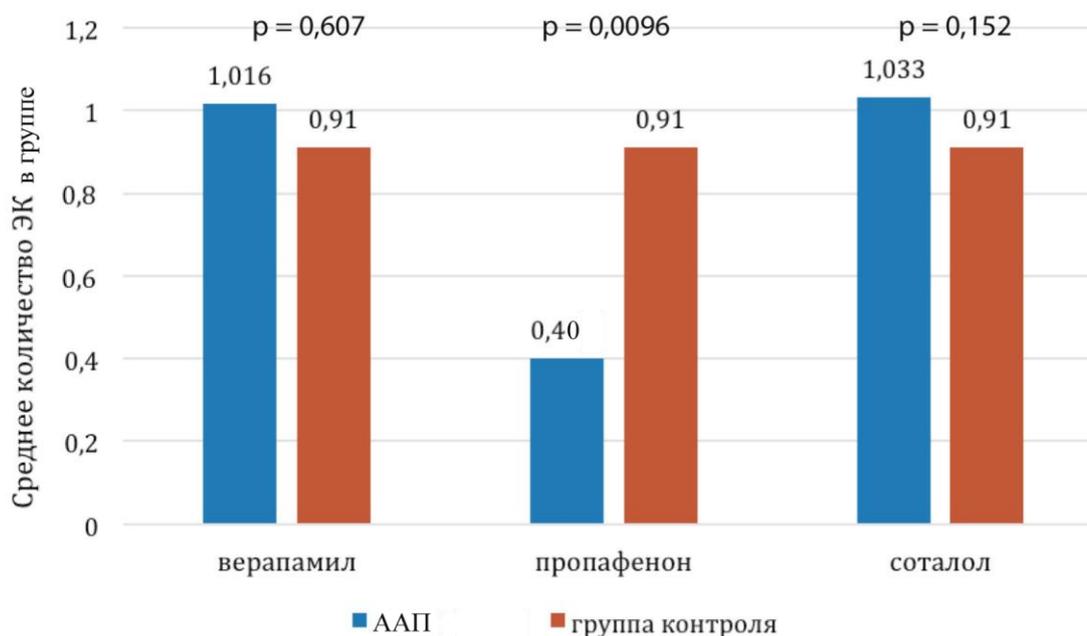


Рис. 11. Сравнение групп ААП и группы контроля по среднему количеству ЭК, связанных с аритмией в раннем послеоперационном периоде.

В 1 группе (верапамил) среднее количество ЭК за 3 мес. наблюдения составило  $1,016 \pm 1,74$  и в группе контроля без ААП  $0,91 \pm 1,31$  ( $p=0,607$ ).

В группе 2 (пропафенон) этот показатель составил  $0,40 \pm 1,03$ , что было достоверно ниже, чем в группе контроля  $0,91 \pm 1,31$  ( $p=0,0096$ ).

В 3 группе (соталол) среднее число ЭК составило  $1,033 \pm 1,52$ , что не отличалось от группы контроля  $0,91 \pm 1,31$  ( $p=0,152$ ).

Среднее количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца за 3 мес. наблюдения составило  $0,654 \pm 0,74$  случаев. В 1 группе (верапамил) этот показатель равнялся  $0,684 \pm 0,73$ , что не отличалось от группы контроля  $0,894 \pm 0,88$  ( $p=0,178$ ). Во 2 группе (пропафенон) количество госпитализаций составило  $0,447 \pm 0,57$  vs группы контроля без ААП  $0,894 \pm 0,88$  ( $p=0,0016$ ) и в группе 3 (соталола) –  $0,592 \pm 0,67$  vs группы контроля без ААП  $0,894 \pm 0,88$ , соответственно ( $p=0,044$ ) (рисунок 12). Таким образом, назначение пропафенона и соталола способствовало снижению числа госпитализаций.

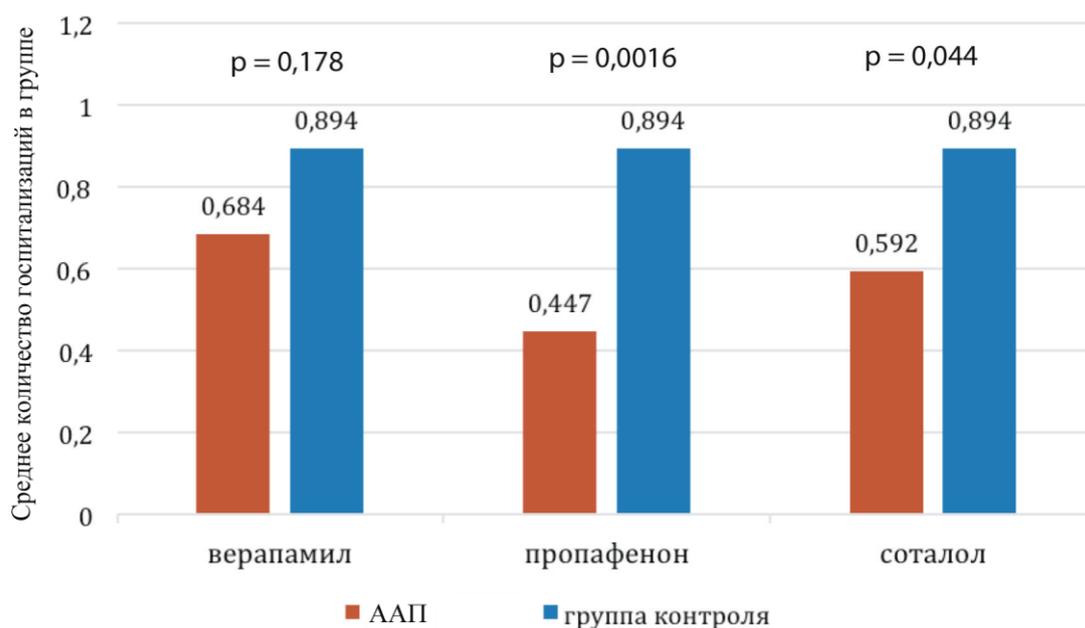


Рис. 12. Сравнение групп ААТ и группы контроля по среднему количеству госпитализаций, связанных с аритмией в раннем послеоперационном периоде.

## **Оценка безопасности применения ААТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ**

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 группе 1 (верапамил) по анализу дневников, на фоне приема исследуемого препарата: 4 (5,2%) пациента предъявляли жалобы на запоры, 3 (3,9%) – на диспепсические расстройства, которые не привели к отмене исследуемого ААП. В группе 2 (пропафенон) по анализу дневников на фоне приема исследуемого препарата: 2 (2,6%) пациента жаловались на «металлический» привкус после приема лекарственного средства и 4 (5,2%) – диспепсические расстройства, которые также не привели к отмене исследуемого ААП. В группе 3 (соталол) на фоне приема исследуемого препарата: 2 (2,6%) пациента жаловались на бессонницу, связанную с приемом препарата и 3 (3,9%) на обострение хронической обструктивной болезни легких, и только 1 (1,3%) пациенту из них на визите (2 мес.) был отменен исследуемый ААП в связи экстракардиальным побочным эффектом.

### **Проаритмические эффекты**

С учетом того, что 62 (из них 31 с ИКМ) больных были направлены на повторную операцию, и в дальнейшем они проходили все визиты заново, было оценено в общем 305 ранних послеоперационных периодов (первые 3 мес.) у 243 пациентов. Это позволило оценить эффективность инвазивного лечения после одной и двух операций на более большой выборке и определить безопасность исследуемых ААП в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ, т.к. пациенты после повторной

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

В ходе оценки 305 послеоперационных периодов на фоне приема исследуемых препаратов по анализу ЭКГ, значимого расширения комплекса QRS и удлинения скорректированного интервала Q-T зафиксировано не было. При анализе показателей ИКМ (n=143) всех послеоперационных периодов у пациентов после одной операции (n=112) и после 2-х операций (n=31) на визите 1 мес. у 15 (10,5%) больных были выявлены устойчивые пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS: в 1 группе (верапамил) 6 (17,1%), в группе 2 (пропафенон) 3 (8,3%), в группе (соталол) 5 (14,3%) и группе без ААТ – 1 (2,7%) (p=0,14). На визите 2 мес. – 14 (9,8%) больных имели устойчивые пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS: в 1 группе (верапамил) 5 (14,3%), в группе 2 (пропафенон) 4 (11,4%), в группе (соталол) 4 (11,4%) и группе без ААТ – 1 (2,7%), различия между группами не достоверны (p=0,28). На визите 3 мес. у 18 (12,6%) определялись устойчивые пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS в группе 1 – 5 (14,3%), в группе 2 – 2 (5,6%), в группе 3 – 7 (20,0%) и 4 группе – 4 (10,8%) при сравнении по группам (p=0,087).

При анализе результатов суточного ХМ-ЭКГ 305 ранних послеоперационных периодов (первые 3 месяца), у 22 пациентов регистрировались пароксизмы устойчивой тахикардии с широкими комплексами QRS. Распределение пациентов с пароксизмами устойчивой тахикардии с широкими комплексами QRS по группам в раннем послеоперационном периоде представлены в таблице 4.

Статистически достоверные различия по количеству пациентов с пароксизмами устойчивой тахикардии с широкими комплексами QRS в раннем послеоперационном периоде по данным ХМ-ЭКГ в группах ААТ относительно контрольной группы выявлено не было (p>0,05).

Таблица 4

Сравнение групп ААТ и контрольной группы по количеству пациентов с пароксизмами устойчивой тахикардии с широкими комплексами QRS по данным ХМ-ЭКГ

Группа	n	Пациенты с аритмией n (%)		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
Группа 1 (верапамил)	76	2 (2,6%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)
Группа 2 (пропафенон)	76	2 (2,6%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Группа 3 (соталол)	77	2 (2,5%)	2 (2,5%)	1 (1,2%)
Группа 4 (без ААП)	76	3 (3,9%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Сравнение групп ААП и группы контроля		p=0,87	p=0,57	p=0,30

Однако, имелись статистически значимые различия по выявлению пауз ритма на фоне приема ААП - соталола. При оценке результатов ИКМ на сроке наблюдения 1 мес. в группе 1 (верапамил) у 9 (25,7%) больных были выявлены паузы ритма > 3 сек., в группе 2 (пропафенон) у 5 (13,8%), в группе 3 (соталол) у 17 (48,6%) и в группе без ААП – 7 (18,9%), при сравнении группы ААП и группы без ААП (p=0,0052). На сроке 2 мес. в группе 1 (верапамил) у 7 (20,0%), в группе 2 (пропафенон) у 3 (8,3%), в группе 3 (соталол) у 12 (34,3%) и в группе без ААП – 7 (18,9%) (p=0,05), на сроке 3 мес. в группе 1 (верапамил) у 7 (20,0%) были выявлены паузы ритма > 3 сек., в группе 2 (пропафенон) у 2 (5,6%), в группе 3 (соталол) у 17 (48,6%) и в группе без ААП – 5 (13,5%), (p=0,007). Таким образом, значимо больше пауз ритма было зарегистрировано на фоне приема соталол по сравнению с другими группами.

При сравнении групп по количеству пациентов с паузами ритма в раннем послеоперационном периоде, выявленными при ХМ-ЭКГ (n=305) получены следующие данные (таблица 5).

Сравнение групп ААТ и контрольной группы по количеству пациентов с значимыми паузами ритма по данным ХМ-ЭКГ

Группа	n	Пациенты с паузами ритма n (%)		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
Группа 1 (верапамил)	76	6 (7,9%)	10 (13,1%)	3 (3,9%)
Группа 2 (пропафенон)	76	6 (7,9%)	6 (7,9%)	5 (6,6%)
Группа 3 (соталол)	77	14 (18,2%)	14 (18,2%)	12 (15,6%)
Группа 4 (без ААП)	76	7 (9,2%)	7 (9,2%)	5 (6,6%)
Сравнение групп ААП и группы контроля		p=0,09	p=0,05	p=0,007

Статистически достоверно больше пациентов со значимыми паузами ритма в раннем послеоперационном периоде по данным ХМ-ЭКГ было выявлено в группе 3 (соталол), как при сравнении с другими ААП, так и относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные указывают на отсутствие разницы между препаратами по частоте развития такого проаритмического эффекта, как усугубление пароксизмов тахикардии с широкими комплексами QRS в раннем послеоперационном периоде. Вместе с тем, определено наличие статистически значимых различий между ААП по частоте развития нарушения автоматизма (синоатриальные блокады и синус-арест). Указанные нарушения проводимости сердца наиболее часто наблюдались при приеме соталола.

### **Оценка эффективности катетерной изоляции устьев ЛВ для лечения пароксизмальной формы ФП на фоне применения ААТ в раннем послеоперационном периоде**

При анализе непрерывной автоматической регистрации нарушений ритма сердца по данным ИКМ, была выявлена высокая активность рецидивов ПТ начиная с 3-7 сут. после РЧА и «затуханием» индукции аритмии к 8-10 нед. послеоперационного периода. Эта закономерность

наглядно продемонстрирована на рисунке 13, где видно, что к 2-му мес. прекращаются аритмические события и далее в течение года не индуцируются. На данном рисунке представлен пример анализа графиков событий нарушений ритма сердца и частоты желудочковых сокращений у пациентки Д. в течении 12 мес. с автоматическим выстраиванием, заданным алгоритмом ИКМ.

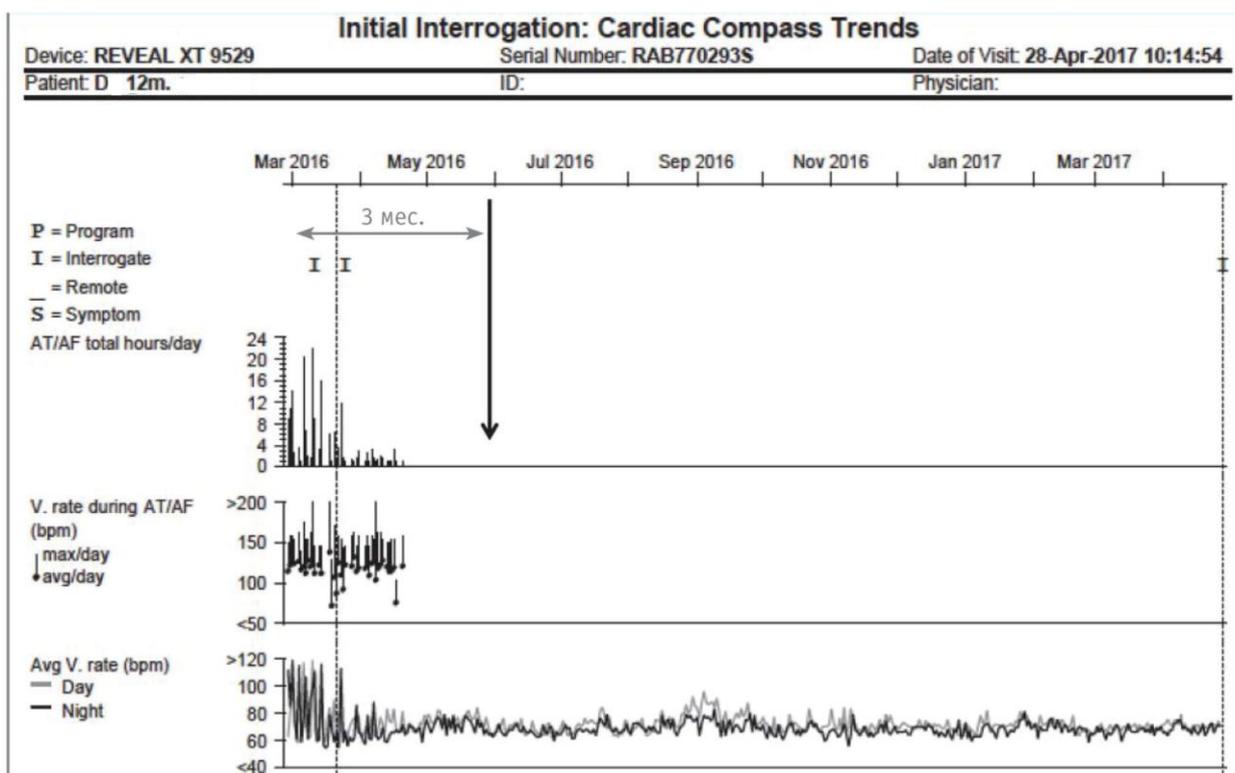


Рис. 13. 12-месячный тренд аритмологических событий у пациента с абсолютной эффективностью инвазивного лечения ФП (респондер). Верхний график представляет общее количество пароксизмов ПТ, где вертикальные маркеры олицетворяют аритмическое событие, а высота линии – продолжительность приступа, на среднем графике представлена максимальная и средняя ЧСС во время приступа ПТ и на нижнем графике – тренд средней ЧСС.

Общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6% (n=162, 95% ДИ- 61-72%), на фоне ААТ 67,2% (n=123, 95% ДИ- 60-74%) и 65% (n=39, 95% ДИ- 52-76)% в группе контроля без ААТ (p=0,75).

Эффективность в 1 группе (верапамил) составила – 65,5% (n=40), 95% ДИ 53-76%, в группе 2 (пропафенон) – 70,96% (n=44), 95% ДИ 59-81% и в группе 3 (соталол) – 65% (n=39), 95% ДИ 52-76%, соответственно.

Данный анализ эффективности проведен у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ. Ранняя эффективность (отсутствие аритмии первые 3 мес. и далее) после одной процедуры составила: 16,9% (n=41) от всех включенных пациентов и 25,3% от пациентов с эффективной операцией.

Общая 12-месячная 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), распределение результатов эффективности по группам исследуемых ААП в сравнение с группой контроля после одной и двух операций представлено на рисунках 14 и 15.

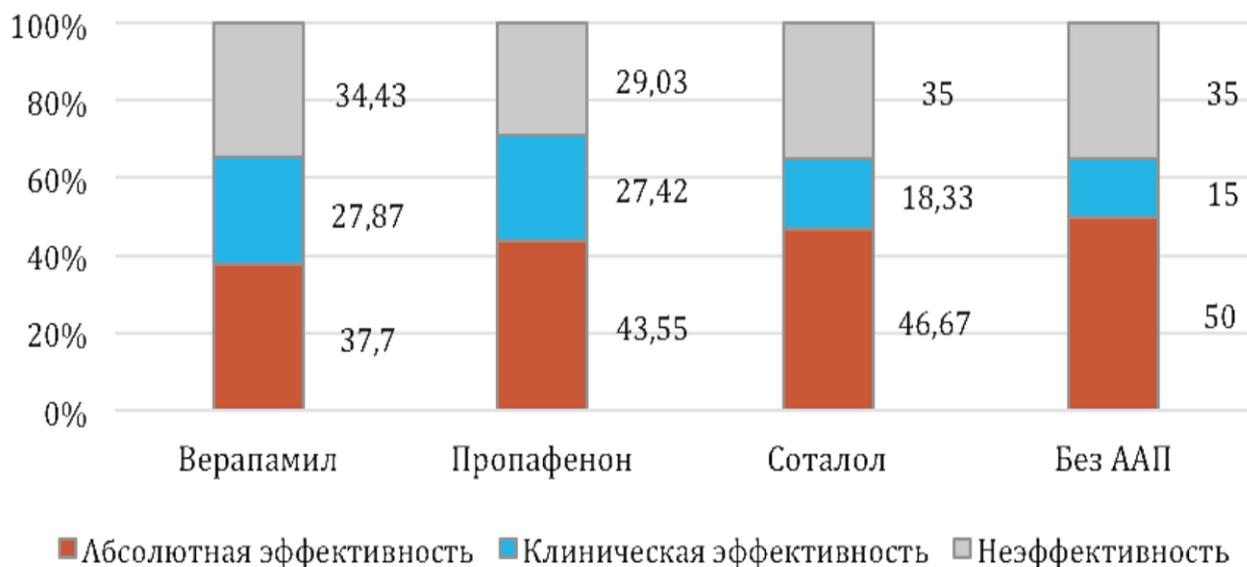


Рис. 14. Эффективность изоляции устьев ЛВ после одного вмешательства в зависимости от ААП и в группе контроля.

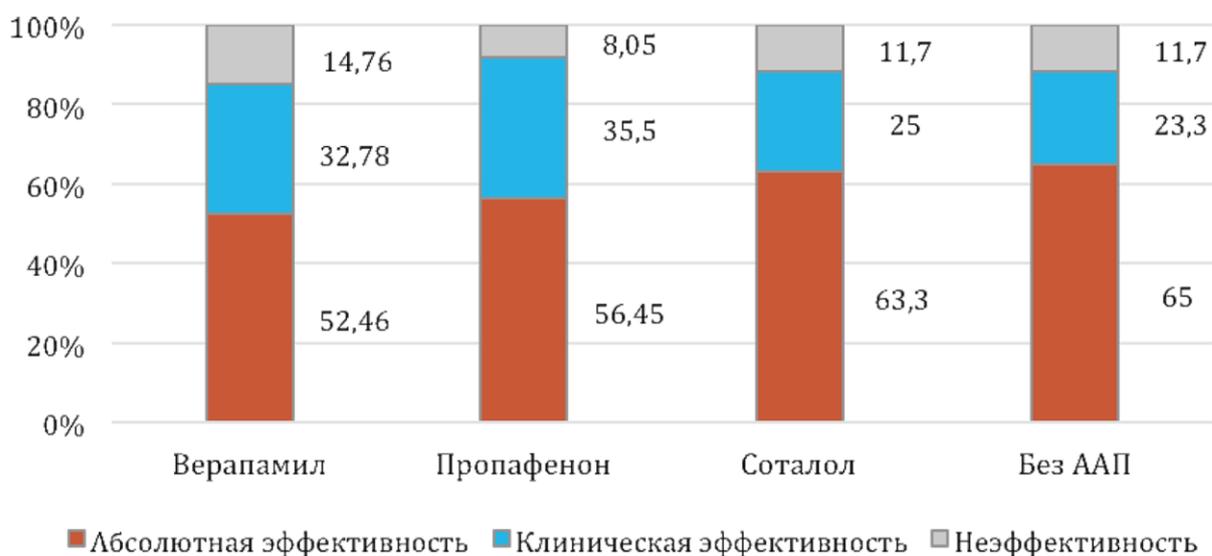


Рис. 15. Эффективность изоляции устьев ЛВ после двух вмешательств в зависимости от ААП и в группе контроля.

### **Оценка методов мониторингирования ЭКГ по верификации симптомных и асимптомных послеоперационных аритмий и рецидивов ФП в послеоперационном периоде изоляции устья ЛВ путем сравнения с данными имплантированного устройства долгосрочного мониторинга ЭКГ**

С учетом того, что чувствительность ИКМ к регистрации (обнаружению) пароксизмов нарушений ритм и проводимости сердца высокая, а специфичность данного метода мониторингирования проверялась врачом кардиологом-аритмологом (врач визуализировал каждый сохраненный эпизод в виде электрограммы активированный пациентом или в автоматическом режиме, дифференцировал тахикардию и заносил в протокол исследования, как скорректированные фрагменты аритмии и далее для сравнения учитывались только скорректированные эпизоды аритмии), тем самым, специфичность метода становилась максимальной, поэтому за «золотой стандарт» из методов мониторингирования ЭКГ для определения послеоперационных рецидивов был определен ИКМ. Было проведено сравнение данных ИКМ со стандартными методами мониторингирования

(фиксирования) аритмий (многофакторный анализ включал данные ХМ-ЭКГ, дневника пациента, задокументированное ЭКГ во время приступа аритмии).

Определение чувствительности и специфичности стандартных методов мониторинга аритмий рассчитывалась по методу Crosstabs.

### **Чувствительность и специфичность стандартных методов мониторинга аритмий к выявлению рецидивов регулярных ПТ**

На визите **1 мес.** чувствительность стандартных методов мониторинга аритмий к выявлению пароксизмов регулярных ПТ составила 85,5%, специфичность – 80,6%. Ложноположительные результаты составляли – 19,4%, ложноотрицательные – 14,5%.

Точность метода на визите 1 мес. – 68,3% (показатель рассчитывался по формуле: (чувствительность + специфичность) / (n) \* 100% = точность метода).

На визите **2 мес.** чувствительность составила 75,9%, специфичность – 93,9%. Ложноположительные результаты – 6,1%, ложноотрицательные – 24,1%. Точность метода – 69,9%.

На визите **3 мес.** чувствительность составила 52,9%, специфичность – 97,7%. Ложноположительные результаты – 2,3%, ложноотрицательные – 47,1%. Точность метода – 62%.

На визите **6 мес.** чувствительность составила 25,0%, специфичность – 98,4%. Ложноположительные результаты – 1,6%, ложноотрицательные – 75,0%. Точность метода – 25,4%.

На визите **12 мес.** чувствительность составила 31,3%, специфичность – 98,4%. Ложноположительные результаты – 1,6%, ложноотрицательные – 68,8%. Точность метода – 53,3%.

### **Чувствительность и специфичность стандартных методов мониторинга аритмий к выявлению рецидивов ФП**

На визите **1 мес.** чувствительность стандартных методов мониторинга аритмий к выявлению рецидивов ФП составила 87,8%, специфичность – 96,7%. Ложноположительные результаты – 3,3%, ложноотрицательные – 12,2%. Точность метода – 76%.

На визите **2 мес.** чувствительность составила 90,2%, специфичность – 100,0%. Ложноположительные результаты – 0%, ложноотрицательные – 9,8%. Точность метода – 78,2%.

На визите **3 мес.** чувствительность составила 83,3%, специфичность – 100,0%. Ложноположительные результаты – 0%, ложноотрицательные – 16,7%. Точность метода – 75,4%.

На визите **6 мес.** чувствительность составила 54,2%, специфичность – 89,1%. Ложноположительные результаты – 10,9%, ложноотрицательные – 45,8%. Точность метода – 59%.

На визите **12 мес.** чувствительность составила 69,2%, специфичность – 100,0%. Ложноположительные результаты – 0%, ложноотрицательные – 30,8%. Точность метода – 69,6%.

### **Заключение**

В результате проведенного открытого, рандомизированного, проспективного, одноцентрового, сравнительного исследования с применением стандартных методов мониторинга ЭКГ и имплантированного устройства, позволяющего непрерывно мониторировать аритмические события, определена частота рецидивов ПТ и их долгосрочная динамика в послеоперационном периоде катетерной изоляции устье ЛВ для лечения больных с пароксизмальной формой ФП. На основании анализа динамики индукции рецидивов ПТ определены сроки для прекращения назначения ААТ и решения вопроса о необходимости повторных вмешательств. В первые 3 мес. выявлены частые рецидивы ПТ, при непрерывном мониторинге ЭКГ до 83% пациентов имеют устойчивые пароксизмы ПТ, но к 3 мес. активность аритмий спадает, и 60% пациентов с ранними рецидивами ПТ далее имеют устойчивый СР. В связи с этим через 3 мес. после инвазивного вмешательства при отсутствии рецидивов ПТ рекомендовано отменить ААТ или при продолжении аритмии, рассмотреть вопрос о повторной катетерной изоляции устьев ЛВ и/или продолжении

назначения ААП. Эффективность катетерной изоляции устье ЛВ после одной процедуры составила 66,6%, после двух операций – 88,5% при этом 29% пациентов продолжили прием ААП после окончания «слепого» периода с положительным эффектом на терапию.

Рецидивы ПТ в ряде случаев были настолько клинически значимыми, что 15% пациентов чувствовали себя хуже, чем до оперативного лечения, в среднем в 65% случаях больные нуждались в госпитализации или обращении за медицинской помощью, 75% пациентов прибегали к МК и 24,28% нуждались в ЭК, т.к. аритмия носила устойчивый характер, имела выраженную симптоматику и/или протекала с ухудшением гемодинамики.

Полученные результаты сравнения ААТ с группой контроля подтверждают необходимость назначения ААП в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ, поскольку это достоверно улучшает клиническое течение этого периода. ААТ предотвращает индукцию пароксизмов ФП, но только 1 из исследуемых ААП, препарат IC класса – пропafenон достоверно снизил среднее количество рецидивов ФП, необходимость проведения МК и ЭК, а также количество госпитализаций, связанных с нарушениями ритма и проводимости с хорошим профилем безопасности. ААП III класса – соталол достоверно снизил количество госпитализаций, связанных с рецидивами аритмии без уменьшения количества МК и ЭК. Наряду с этим, при приеме соталола чаще возникал проаритмический эффект – подавление автоматизма СУ с образованием значимых пауз ритма, что снижает его профиль безопасности в раннем послеоперационном периоде. ААП IV класса - верапамил не повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода катетерной изоляции устьев ЛВ, в частности - на количество МК, ЭК и госпитализации, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца в сравнении с группой контроля, несмотря на удовлетворительный профиль безопасности. Ни один из исследуемых ААП не снижал вероятность развития ПТ с

регулярным предсердным циклом, ААТ не повлияла также на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ после одного и двух вмешательств. Не было отмечено статистически значимых различий по эффективности операции между ААТ и группой контроля.

Таким образом, показана эффективность ААТ в отношении клинического течения раннего послеоперационного периода без влияния на исходы инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП.

В ходе определения чувствительности и специфичности стандартных методов мониторинга послеоперационных рецидивов ПТ по сравнению с непрерывной регистрацией аритмических событий с помощью ИКМ, были получены следующие результаты: в первые 2 мес. после катетерной абляции устьев ЛВ, рецидивы ПТ с регулярным предсердным циклом сопровождались высокой ЧСС на фоне воспаления и в результате этого в большинстве случаев были симптомными – чувствительность стандартных методов составляло 75,9-85,5%. К 3 мес. воспалительные явления прекращались и чувствительность стандартных методов мониторинга аритмий снизилось до 52,9%. К 6 мес. чувствительность составляла 25,0%; к 12 мес. – 31,3%, т.е. регулярные ПТ большей частью переходили в асимптомные ПТ. При этом специфичность стандартных методов мониторинга аритмических событий на всех визитах была высокой (80,6-98,4%). Пароксизмы ФП в большинстве случаев в раннем послеоперационном периоде хорошо регистрировались стандартными методами мониторинга ЭКГ (чувствительность 83,3-90,2%). Но к 6 мес. чувствительность несколько снизилась и составила 54,2%, на сроке 12 мес. - 69,2%, пароксизмы ФП становились более асимптомными.

Результаты анализа чувствительности и специфичности стандартных методов мониторинга аритмических событий указывают на значимую роль использования ИКМ в диагностике повторных рецидивов ФП после катетерной абляции устьев ЛВ, что позволяет объективно оценить эффективность операции. ИКМ существенно повышает точность

регистрации эпизодов ПТ, особенно в случаях, когда аритмия является асимптомной.

## **Выводы**

1. При проведении катетерной изоляции устьев легочных вен частота возникновения ранних послеоперационных аритмий составляет 83,1%, что приводит к ухудшению самочувствия у 15,6% пациентов в течение первого месяца наблюдения. При этом 59,9% пациентов в отдаленные сроки послеоперационного периода сохраняют стойкий синусовый ритм.
2. Прием антиаритмической терапии улучшает клиническую картину раннего послеоперационного периода катетерной изоляции устьев легочных вен. Статистически достоверно повлиял на клиническое течение пропafenон, снизив среднее количество электрических кардиоверсий ( $p < 0,05$ ) и количество госпитализаций ( $p < 0,05$ ), связанных с рецидивами аритмии. Соталол статистически достоверно уменьшил среднее количество госпитализаций ( $p < 0,05$ ). Исследуемые антиаритмические препараты влияют на профилактику рецидивов фибрилляции предсердий, но ни один из них не подтвердил свою эффективность для предупреждения регулярных предсердных тахикардий в раннем послеоперационном периоде изоляции устьев легочных вен.
3. Пропафенон и верапамил показали удовлетворительный профиль безопасности в раннем послеоперационном периоде, который не отличался от группы контроля, у соталола достоверно чаще возникал проаритмический эффект - нарушение автоматизма со значимыми паузами ритма.
4. Антиаритмические препараты в раннем послеоперационном периоде должны назначаться при симптомных аритмиях с последующей отменой и решением вопроса о необходимости повторного вмешательства к 3 месяцу наблюдения.
5. Антиаритмическая терапия в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья легочных вен не влияет на исходы инвазивного

лечения вне зависимости от класса антиаритмического препарата и количества вмешательств. Эффективность после одной операции составляет 67,2%, 95% ДИ 60-74% на фоне антиаритмической терапии и 65%, 95% ДИ 52-76% без антиаритмической терапии ( $p=0,75$ ) и после двух вмешательств спустя 12 месяцев после последней процедуры на фоне антиаритмической терапии – 88,55%, 95% ДИ 83-92% и без антиаритмической терапии – 88,33%, 95% ДИ 78-94% ( $p=0,83$ ).

6. Специфичность стандартных методов мониторингирования аритмических событий (электрокардиограммы, холтеровского мониторингирования электрокардиограммы) в периоде послеоперационного наблюдения сохраняется на высоком уровне – 80,6-100% при регулярных и нерегулярных рецидивах предсердных тахиаритмий. При этом, чувствительность стандартных методов в раннем послеоперационном периоде и при нерегулярных и регулярных рецидивах предсердных тахиаритмий составляет 52,9-90,2% в виду повышенного тонуса симпатoadреналовой системы. Однако в поздние сроки чувствительность резко снижается при регулярных предсердных тахиаритмиях до 25,0-31,3% и при нерегулярных рецидивах предсердных тахиаритмиях до 54,2-69,2%.

### **Практические рекомендации**

1. Назначение антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий должно быть рекомендовано для улучшения клинического течения этого периода у пациентов с нерегулярными предсердными тахиаритмиями (рецидивами фибрилляции предсердий).
2. С целью улучшения клинического течения раннего послеоперационного периода катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий в первую очередь рекомендован антиаритмический препарата IC класса - пропafenон.

Препаратом второй линии терапии является антиаритмический препарат III класса – соталол.

3. Назначение соталола в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен должно осуществляться с осторожностью у пациентов с изначальной склонностью брадикардии или дисфункцией синусового узла, так как на данном препарате чаще возникают нарушения автоматизма синусового узла.

4. Пароксизмы предсердных тахиаритмий, возникающие первые 3 месяца после катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий не должны быть расценены как предикторы неэффективности процедуры и являться показанием для повторной операции.

5. К 3 месяцу наблюдения рекомендована отмена антиаритмической терапии с оценкой эффективности процедуры и решения вопроса дальнейшей тактики лечения.

6. Методом выбора контроля эффективности оперативного вмешательства и эффективности антиаритмической терапии является имплантируемый подкожный монитор электрокардиограммы, который позволяет более достоверно оценить эффективность проведенного лечения.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

#### ***Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК:***

1. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Дощицин В.Л. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал 2011; Т. 90. № 4, С 53-68.
2. Тарасов А.В., Миллер О.Н., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Дощицин В.Л. Выбор антиаритмической терапии у пациентов с

диастолической дисфункцией левого желудочка, осложненной фибрилляцией предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; Т. 10. № 8, С 66-73.

3. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Махинова М.М. Результаты применения пропafenона в раннем послеоперационном периоде катетерной радиочастотной изоляции устья легочных вен для предупреждения ранних предсердных тахиаритмий. CardioСоматика 2015; №2, С 47-52.
4. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Шатахцян В.С. Сравнение пропafenона и соталола в профилактике ранних послеоперационных аритмий у пациентов с фибрилляцией предсердий после катетерной изоляции устьев легочных вен. Клиническая геронтология 2016; Т.22. № 7-8, С 31-38.
5. 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 [Кардиология] 2016; Т. 18. №10, С 8–18.
6. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Марцевич С.Ю., Шатахцян В.С. Профилактика предсердных тахиаритмий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; Т. 15. № 5, С 43-49.
7. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Миллер О.Н., Шатахцян В.С. Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Consilium medicum [Профилактическая медицина] 2016; Т.18. №12, С 49-54.
8. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Шатахцян В.С., Котвицкий А.Д. Рациональная антикоагулянтная терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при проведении катетерной изоляции устьев легочных вен. Вестник аритмологии 2016; №86, С 26-31.

9. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Марцевич С.Ю., Шатахцян В.С. Оценка эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне применения антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде (исследование ПРУФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; Т.16. № 1, С 46-53.
10. **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 тахиаритмий. Consilium medicum [Кардиология] 2017; Т.19. №1, С 81-87.
11. **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 тахиаритмий в рамках исследования ПРУФ. Рациональная фармакотерапия и кардиология 2017; Т.13. № 1, С 18-24.
12. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Шатахцян В.С. Эффективность антиаритмической терапии для разных типов рецидивов предсердных тахиаритмий в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2017; Т. 10. № 2, С 70-77.
13. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Марцевич С.Ю. Неблагоприятные прогностические факторы эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без органической патологии сердца (исследование ПРУФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; Т. 16. № 2, С 39-45.
14. Миллер О.Н., **Тарасов А.В.**, Павенко Е.Н. Препараты 1-й линии для купирования фибрилляции предсердий у пациентов с минимальными структурными изменениями сердца. Consilium medicum [Кардиология] 2018; Т. 20. №1, С 66-69.

***Статьи в нерецензируемых научных журналах:***

15. **Тарасов А.В.** Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium medicum [Кардиология] 2014; Том16. №10, С 44-49.
16. Davtyan K., Shatakhtsyan V., Poghosyan H., Deev A., **Tarasov A.** Radiofrequency versus Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation: An Evaluation Using ESG, Holter Monitoring, and Implantable Loop Recorders to Monitor Absolute and Clinical Effectiveness. BioMed Research International 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/3629384>.

***Тезисы:***

17. Pozdnyakov Y.M., **Tarasov A.V.**, Belonosova S.V. Abilities of Holter ECG monitoring in outpatient practice in patients after radio frequency ablation // 14<sup>th</sup> Congress of the international Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology 2011, 26-28 April 2011. Moscow; P 151-152.
18. Miller O., **Tarasov A.**, Pozdnyakov U., Luchinsky S., Doschitsyn V., Reynbakh O. Evaluation of propafenone effectiveness and safety for the management of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction// European Heart Journal 2011 № 32/ Abstract Supplement; P 928-929.
19. Reynbakh O., **Tarasov A.**, Pozdnyakov U., Blagonravov M. Role vagal tone in initiation of paroxysmal atrial fibrillation// European Journal of Medical Research 2011/ Vol 16/ Supplement I; P 14.
20. Reynbakh O., **Tarasov A.**, Pozdnyakov U. Autonomic nervous system disorders and paroxysmal atrial fibrillation// International Journal of Clinical Nutrition 2011/ Vol 22; P 58-59.
21. **Тарасов А.В.**, Рейнбах О.А. Роль вагусного тонуса в индукции фибрилляции предсердий. Материалы 13-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 5-го Всеросс. Конгресса «Клиническая электрокардиология», 25-26 апреля 2012, г. Калининград. 2012; С 82-83.

22. Miller O., **Tarasov A.**, Reynbakh O., Luchinsky S., Pozdnyakov U., Doschitsyn V. Positive impact of antiarrhythmic therapy on left ventricle diastolic function in patient with atrial fibrillation// Circulation/ Poster Presentations From the WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY Scientific Sessions 2012; P – 107.
23. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Харлап М.С. Результаты радиочастотной изоляции устья легочных вен и послеоперационное антиаритмическое ведение пациентов с фибрилляцией предсердий. Материалы Пятого Всероссийского съезда аритмологов, 13-15 июня 2013. Анналы аритмологии 2013; № 2, Москва; С 100.
24. Miller O., **Tarasov A.**, Reynbakh O., Pozdnyakov U., Luchinsky S., Doschitsyn V., Dik I., Belyaeva I. Positive dynamics of left ventricle diastolic function parameters with effective antiarrhythmic treatment in patients with atrial fibrillation// European Journal of Heart Failure 2013, Vol. 15 Suppl. 1; P 245.
25. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В. Сравнение пропafenона и соталола в профилактике рецидивов предсердных тахиаритмий в раннем послеоперационном периоде катетерной радиочастотной изоляции устья легочных вен. Сборник тезисов 17-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 9-го Всероссийского Конгресса «Клиническая электрокардиология», 27-28 апреля 2016, г. Сочи – М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2016, С 47.
26. Reynbakh O., **Tarasov A.**, Davtyan K. Effectiveness of propafenone in early post-procedural period of pulmonary veins antrum isolation for atrial fibrillation // Heart Rhythm 2016, Vol.13, № 5, May. Supplement 2016; PO05-215 S 512-513.
27. **Tarasov A.V.**, Reynbakh O., Davtyan K.V. Comparison of propafenone and sotalol effectiveness in prevention of atrial tachyarrhythmias in early

postablation period of atrial fibrillation // European Heart Journal, 2016 (37), Abstract Supplement; 685.

28. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Марцевич С.Ю. Эффективность катетерной изоляции устьев легочных вен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне применения антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде. Сборник тезисов 18-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 10-го Всероссийского Конгресса «Клиническая электрокардиология», 26-27 апреля 2017, г. Нижний Новгород – М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017, С 65.
29. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Марцевич С.Ю. Сравнение эффективности антиаритмической терапии для профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен. Материалы VII Всероссийского съезда аритмологов. 1-3 июня 2017, г. Москва, С 42-43.
30. **Тарасов А.В.**, Давтян К.В., Марцевич С.Ю. Влияние антиаритмической терапии на эффективность катетерной изоляции устьев легочных вен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Материалы VII Всероссийского съезда аритмологов. 1-3 июня 2017, г. Москва, С 163-164.
31. **Tarasov A.V.**, Reynbakh O., Davtyan K.V., Martsevich S.Y. Antiarrhythmic drugs in blanking period after catheter ablation of atrial fibrillation do not change effectiveness of the procedure but add clinical benefit//Europace 2017, (19) (suppl 3); 356. doi: 10.1093/ehjci/eux159.006.
32. **Tarasov A.V.**, Reynbakh O., Davtyan K.V., Martsevich S.Y. Comparison of antiarrhythmic drugs clinical effect during early post procedural after atrial fibrillation ablation //European Heart Journal, 2017 (38), Abstract. Suppl. 581.