

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Хамидзода Манижа Абдухалил

**Сравнительная эффективность антиаритмических
препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции
предсердий у больных без структурной патологии сердца**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Царегородцев Дмитрий Александрович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Фибрилляция предсердий у больных без структурной патологии сердца.....	12
1.2. Влияние фибрилляции предсердий на качество жизни.....	14
1.3. Проблемы выбора лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при отсутствии структурной патологии сердца	19
1.4. Антиаритмические препараты IC класса у пациентов с фибрилляцией предсердий при отсутствии структурной патологии сердца	21
1.5. Катетерная изоляция устьев легочных вен при фибрилляции предсердий у лиц без структурной патологии сердца	29
1.6. Сравнение эффективности медикаментозного и хирургического методов лечения фибрилляции предсердий у больных без структурной патологии сердца	32
1.7. Проблема оценки эффективности терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий	35
1.8. Применение портативных регистраторов электрокардиограммы в скрининге и наблюдении за пациентами с фибрилляцией предсердий	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов	41
2.2. Дизайн исследования	46
2.3. Методики обследования и лечения пациентов.....	53
2.3.1. Методика проведения электрокардиографии.....	53
2.3.2. Методика регистрации электрокардиограммы при помощи портативного кардиомодуля.....	53
2.3.3. Методика проведения суточного мониторирования электрокардиограммы	55
2.3.4. Методика проведения эхокардиографии	58
2.3.5. Методика антиаритмической терапии	59
2.3.6. Методики проведения радиочастотной и криобаллонной изоляции устьев легочных вен.....	60
2.3.7. Методика оценки качества жизни	62
2.4. Методы статистической обработки результатов.....	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
3.1. Сравнение эффективности и безопасности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной фибрилляции предсердий.....	66

3.1.1. Анализ результатов дальнейшего подбора антиаритмических препаратов IC класса при неэффективности первично назначенного препарата	68
3.2. Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий	70
3.2.1. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием эффекта антиаритмических препаратов IC класса	70
3.2.2. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта лапаконитина гидробромида	74
3.2.3. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорида	77
3.2.4. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта пропafenона	81
3.3. Сравнение эффективности антиаритмических препаратов IC класса и катетерных методов изоляции устьев легочных вен при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий у больных без структурной патологии сердца	85
3.4. Влияние терапии антиаритмическими препаратами IC класса на качество жизни пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сравнении с катетерной изоляцией устьев легочных вен	88
3.5. Преимущества использования портативного кардиомодуля при наблюдении за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий	96
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	102
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	111
4.1. Анализ сравнения эффективности антиаритмических препаратов IC класса	114
4.2. Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса	118
4.3. Качество жизни у больных с фибрилляцией предсердий на фоне терапии антиаритмическими препаратами IC класса	122
4.4. Сравнение эффективности антиаритмических препаратов IC класса и катетерной изоляции легочных вен при фибрилляции предсердий у больных без структурной патологии сердца	122
4.5. Использование технологий мобильного здравоохранения в наблюдении за пациентами с фибрилляцией предсердий	125
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	131

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность фибрилляции предсердий (ФП) обусловлена увеличением смертности, риска развития сердечной недостаточности, инсультов и снижением качества жизни (КЖ) пациентов [54,61]. Тактика контроля ритма позволяет снизить выраженность симптоматики ФП, повысить толерантность к физическим нагрузкам и предотвратить ремоделирование предсердий [54,61,178]. В настоящее время спектр методов лечения ФП достаточно широк, что обуславливает необходимость выбора не только между доступными антиаритмическими препаратами (ААП), но и между медикаментозной и хирургической тактикой.

Примерно в 6-30 % случаев ФП развивается у пациентов без видимых сердечно-сосудистых заболеваний [154]. Согласно действующим рекомендациям, при пароксизмальной форме ФП у больных с отсутствием структурной патологии сердца в качестве терапии первой линии рекомендуется использование ААП IC класса, соталола либо выполнение катетерной изоляции устьев легочных вен (КИ ЛВ) [54,61]. ААП IC класса в России представлены лапаконитина гидробромидом (Ал) (аллапинином, аллафорте), пропafenоном (П), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлоридом (Э) (этацизином). Различия в спектре ААП IC класса, доступных в Российской Федерации и странах Европы и Америки, не позволяют в полной мере ориентироваться на результаты зарубежных исследований, в связи с чем применение в клинической практике этих лекарственных средств при пароксизмальной форме ФП у больных с отсутствием структурной патологии сердца основывается на ограниченных данных по эффективности и безопасности. Имеющиеся исследования на эту тему малочисленны, и, в подавляющем большинстве случаев, включают пациентов с различной структурной патологией сердца [58,37,27,48,50,33,142,136,67,137,178]: эффективность и безопасность П, в основном, оценивались в работах 1990-2000-х гг [33,136,67,137,178], Ал и Э изучались в редких отечественных исследованиях [58,37,27,48,50]. Исследований, в которых проводилось бы прямое сопоставление эффективности и безопасности всех трех препаратов данной группы при пароксизмальной ФП, не проводилось. В связи с тем, что критерии выбора ААП IC класса не разработаны, в настоящее время у больных с пароксизмальной ФП при отсутствии структурной патологии сердца выбор препарата чаще всего осуществляется эмпирически, исходя из предпочтений и опыта врача [18].

Безусловно, в настоящее время при определении тактики ведения пациентов с ФП нельзя не учитывать получившие широкое распространение методики КИ ЛВ [54,61], которые продемонстрировали более высокую эффективность в профилактике рецидивов ФП по сравнению с ААТ [186,96,170]. Соответственно, и научные исследования по изучению эффективности и безопасности лекарственной терапии не могут не учитывать альтернативные (в данном случае хирургические) возможности лечения.

У больных без структурной патологии сердца важным аспектом любого вида лечения является его влияние на КЖ пациентов. Преимущество должен иметь тот метод, который при равной антиаритмической эффективности приводит к более выраженному повышению КЖ. Согласно литературным данным, ФП влияет на снижение КЖ, а назначение ААТ или проведение КИ ЛВ приводит к его улучшению [42,96,97,168]. Вместе с тем, имеющиеся данные по влиянию ААТ или КИ ЛВ на КЖ, как правило, не учитывают различий в эффективности этих методик, а также включают широкий спектр ААП с различным механизмом действия [42,96,97,168]. Целенаправленных исследований по изучению влияния на КЖ пациентов ААП IC класса, применяемых в РФ (Ал, Э и П), при ФП не проводилось.

Другой актуальной проблемой, имеющей большое значение как с клинической точки зрения, так и с позиции финансовых затрат здравоохранения, является амбулаторное наблюдение за больными, получающими ААП, в задачи которого входит своевременное выявление и купирование рецидивов ФП, коррекция профилактической ААТ. В настоящее время, благодаря развитию методов «цифрового здравоохранения» и внесению соответствующих изменений в законодательную базу, появилась возможность дистанционного наблюдения за пациентами с ФП [39]. Однако применение портативных кардиомодулей (ПКМ) для самостоятельной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), хорошо зарекомендовавших себя для скрининга нарушений ритма [62], практически не изучено в качестве метода длительного наблюдения за пациентами с ФП.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы выбора антиаритмического препарата IC класса у больных с ФП при отсутствии структурной патологии сердца, а данные по эффективности, доступных на отечественном рынке фармпрепаратов, представлены лишь исследованиями 2000-2010х гг с включением пациентов с различной патологией сердца.

В научной литературе описаны результаты целого ряда исследований по оценке влияния КИ ЛВ и ААТ на качество жизни пациентов с ФП, однако в данных работах не учитывались

имеющиеся в арсенале отечественных врачей препараты IC класса лапаконитина гидробромид и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид. Также ограничено и количество исследований по сравнению различных методов наблюдения за пациентами с ФП.

Цели и задачи

Цель исследования: оптимизация применения антиаритмических препаратов IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность и безопасность антиаритмической терапии Ал, П и Эт у пациентов с пароксизмальной ФП и отсутствием структурной патологии сердца при наблюдении в течение 12 месяцев.
2. Выявить предикторы эффективности терапии Ал, П и Эт для удержания синусового ритма в течение 12 месяцев и обосновать выбор первоначальной тактики лечения у пациентов с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца.
3. Сравнить эффективность антиаритмической терапии ААП IC класса и КИ ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца.
4. Сравнить динамику КЖ у пациентов с пароксизмальной формой ФП и отсутствием структурной патологии сердца при хорошем антиаритмическом эффекте, достигнутом с помощью ААП IC класса и КИ ЛВ.
5. Изучить преимущества использования отечественного портативного КМ ECG DONGLE в сравнении с традиционными методами наблюдения за больными с пароксизмальной формой ФП.

Научная новизна

1. Впервые у больных с пароксизмальной формой ФП и отсутствием структурной патологии сердца в проспективном исследовании проведено прямое сравнение эффективности и безопасности всех трех представленных в РФ ААП IC класса: лапаконитина гидробромид, пропафенон и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорида, включая изучение их влияния на КЖ.

2. Впервые у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца выполнена комплексная оценка прогностической значимости для удержания синусового ритма в течение 12 месяцев с помощью ААП IC класса неинвазивных электрофизиологических показателей: мощности замедления (DC) и ускорения (AC) синусового ритма, турбулентности ритма сердца (TRC) и микровольтной альтернации зубца Т (МАЗТ). Продemonстрировано, что DC более 5 мс может использоваться как критерий выбора ААП IC класса с вагolitической активностью.

3. Впервые у больных без структурной патологии сердца продемонстрировано, что при отсутствии рецидивов ФП в течение 12 месяцев, достигнутого с помощью хирургического или лекарственного методов лечения, с точки зрения динамики КЖ, КИ ЛВ имеет преимущество над ААП IC класса.

4. Впервые показаны преимущества использования отечественного портативного КМ в сравнении с традиционными методами наблюдения при амбулаторном наблюдении за пациентами с пароксизмальной формой ФП в виде снижения частоты вызовов бригад СМП и экстренных госпитализаций, связанных с рецидивом ФП.

Личный вклад

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, наборе материала для исследования, статистической обработке, анализе данных и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Впервые при пароксизмальной форме ФП у пациентов без структурной патологии сердца продемонстрирована сопоставимая эффективность ААП IC класса, которая составляет 30-44% в сроки наблюдения до 6 мес и 26-44% в течение 12 мес. Впервые установлено, что в этой группе пациентов частота возникновения побочных эффектов, требующих отмены препарата, у

ААП IC класса сопоставима и составляет 7,7-13%, а исключение органической патологии позволяет избежать желудочковых проаритмий.

2. Впервые предложен алгоритм выбора ААП IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий с использованием неинвазивных электрофизиологических показателей DC и МАЗТ.

3. Впервые продемонстрировано, что терапия ААП IC класса, эффективная в течение 12 месяцев, приводит к улучшению ряда физических и психических показателей КЖ у больных с пароксизмальной формой ФП, однако не позволяет достичь уровня КЖ лиц без ФП в анамнезе.

4. Впервые предложено использовать для длительного дистанционного наблюдения за пациентами с пароксизмальной ФП отечественный портативный КМ ECG DONGLE.

5. Впервые показано, что на фоне ААТ или после КИ ЛВ ложная самодиагностика рецидива ФП свойственна 37% больным без структурной патологии сердца.

6. Впервые показано, что у больных с симптомными пароксизмами ФП регистрация ЭКГ с частотой 1 раз в неделю с помощью портативного КМ позволяет дополнительно зарегистрировать 15,4% пароксизмов ФП, протекающих бессимптомно.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность ААП IC класса Ал, П и Э при пароксизмальной форме ФП при наблюдении в течение 12 мес за пациентами без структурной патологии сердца сопоставима ($p=0,373$) и составляет 42,3% для Ал, 44% для П и 26,2% для Э. Эффективность ААП IC класса в течение 12 мес достоверно ниже эффективности КИ ЛВ (38% против 69%, $p<0,001$).

2. Динамика КЖ у пациентов с пароксизмальной ФП и отсутствием структурной патологии сердца при наличии антиаритмического эффекта зависит от выбранного метода лечения: после эффективной ААТ препаратами IC класса в течение 12 месяцев достоверно улучшаются некоторые показатели КЖ, а после эффективной КИ ЛВ физические и психические компоненты КЖ достигают уровня КЖ лиц без ФП.

3. У пациентов с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца показатель DC является независимым предиктором эффективности терапии Ал и Э и может использоваться для выбора первого ААП.

4. У пациентов с пароксизмальной ФП при отсутствии структурной патологии сердца использование портативного КМ при длительном наблюдении за пациентами позволяет снизить частоту вызовов СМП и экстренных госпитализаций, связанных с рецидивом ФП.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, 7, 13, 14 пунктам паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации доложены на Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциалы» (Томск, 2022 год), XXV Ежегодной Сессии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» (Москва, 2022 год), XV Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2023 год), VI терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Казань, 2023 год), Конференции «XI Захарьинские чтения» (Москва, 2023 год).

Внедрение результатов исследования

Методика выбора оптимальной тактики лечения на основе оценки ДС, дистанционного наблюдения за пациентами с использованием портативного кардиомодуля внедрена в учебный и лечебный процесс факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова и кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 1 статья в журнале, входящем в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень

ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, PubMed, Scopus, а также 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 тезис - на зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения и 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материалы и методы, результаты лечения, данные по качеству жизни у пациентов с ФП и его динамике, результаты применения портативного КМ (ПКМ), обсуждение результатов исследования; выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения А. Диссертация написана на русском языке в объеме 154 страниц, иллюстрирована 43 таблицами, 23 рисунками. В списке литературы указаны 194 источников литературы, из них 60 отечественных и 134 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Фибрилляция предсердий у больных без структурной патологии сердца

Фибрилляция предсердий (ФП) продолжает оставаться актуальной проблемой медицины, ее клиническая значимость обусловлена влиянием на заболеваемость, смертность, качество жизни (КЖ) пациентов, разнообразием подходов к лечению и повышением нагрузки на систему здравоохранения [54,61].

По данным отчета Американской ассоциации сердца (American Heart Association) за 2019 год, распространенность ФП среди взрослого населения составляет от 2% до 4% [110]. С возрастом распространенность ФП увеличивается и достигает 3,8% среди людей старше 60 лет и 9% после 80 лет [54]. Согласно данным исследования Lippi G и соавт. [82], в 1997 году было зарегистрировано 22,169 млн случаев ФП в мире, в 2007 году – 28,533 млн, в 2017 году - 35,574 млн случаев. Соответственно, распространенность ФП в 2017 году увеличилась на 33% и 17% по сравнению с 1997г. и 2007г., соответственно. По данным проспективного когортного исследования Peters SAE и соавт., ФП чаще встречается среди мужского населения [153]. Согласно данным Nesheiwat Z и соавт., ФП более распространено среди «белого» населения [151]. ФП редко встречается у детей и молодых людей, в этой возрастной группе она чаще всего связана со структурной патологией сердца.

Помимо сердечно-сосудистой патологии (клапанные пороки, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь), важное значение имеют и некардиальные причины и факторы риска ФП - сахарный диабет, хронические заболевания почек, хроническая обструктивная болезнь легких, обструктивное апноэ сна, ожирение, курение, употребление алкоголя и др. [54,123,61,132,154,72]. В то же время, при выборе тактики лечения принципиальное значение имеет разделение пациентов по наличию или отсутствию структурной патологии сердца [54,61].

Термин «структурная патология» был введен в клиническую практику Leon M. в 2000-х гг [174]. К структурной патологией сердца относят «различные анатомические и патологические состояния приобретенного или врожденного характера, касающиеся миокарда, перикарда, клапанного аппарата и крупных сосудов сердца» [174]. В настоящее время аритмии, возникшие в отсутствие какой-либо структурной патологии сердца и без связи с патологией других органов, нередко обозначают термином «идиопатические», то есть аритмии без определенной этиологии.

В зарубежных работах часто используется термин «изолированная» (lone) ФП [149]. Пациенты с идиопатической ФП составляют от 1,6 до 30% от общего числа больных с ФП. Цифры разнятся в зависимости от возраста включенных в исследование пациентов и использованных критериев диагностики изолированной ФП [149]. Истинную распространенность идиопатической пароксизмальной формы ФП сложно оценить в связи с тем, что в 5-35% случаев ФП протекают бессимптомно [122,180].

Зачастую понятия «аритмия, возникшая у пациентов без структурной патологии сердца» и «аритмия идиопатическая» используются как синонимы, при том, что они не являются в полной мере взаимозаменяемыми [45]. При определении аритмии как идиопатической прежде всего имеется ввиду неясность ее происхождения, то есть в данном случае речь идет об этиологии заболевания. Однако ФП, например, у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, при нормальной фракции выброса левого желудочка, отсутствии гипертрофии миокарда и зон гипокинеза нельзя отнести к идиопатической. При этом в данном случае можно говорить о ФП без структурной патологии сердца. Впрочем, и в том, и в другом случае подход к лечению ФП будет аналогичным [54,61]: именно от отсутствия структурной патологии сердца зависит дальнейшая тактика ведения пациентов как в том, так и в другом случае.

По некоторым данным, риск развития тромбоэмболических осложнений, хронической сердечной недостаточности (ХСН), смертности у больных с идиопатической ФП не отличается от общей популяции больных с ФП [139,117,184,149]. Например, в Парижском проспективном исследовании у мужчин среднего возраста идиопатическая ФП ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности [117]. Вместе с тем, было высказано предположение о том, что у пациентов с пароксизмальной ФП без структурной патологии сердца смертность ниже, чем при других формах ФП, в связи с низким риском тромбоэмболических осложнений. В исследовании Scardi S и соавт 145 пациентов с идиопатической ФП наблюдались на протяжении 10 лет, среди них у 96 пациентов была пароксизмальная форма ФП, у 49 – постоянная форма. По итогам наблюдения, в группе с постоянной формой ФП риск развития смерти, ишемических инсультов, других системных эмболий, инфаркта миокарда, ХСН был значительно выше, чем в группе с пароксизмальной формой ФП [135].

Однако по мере старения у больных с идиопатической до того ФП появление другой кардиальной патологии может в значительной степени влиять на долгосрочный прогноз [139,134]. В исследовании Martin Osranek и соавт. 46 пациентов с изначально идиопатической ФП наблюдались на протяжении 30 лет. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с ЛП менее 32мл/м² ФП имела доброкачественное течение, в отличие от пациентов с дилатацией ЛП более 32 мл/м², у которых выживаемость из-за развития инсультов, инфарктов миокарда, ХСН была значительно ниже [131]. Однако необходимо отметить, что в данных работах при включении

пациентов в исследования [79,139,117,134,184,131,149] не проводилось строгого исключения структурной патологии сердца.

Таким образом, даже у больных без очевидной структурной патологии сердца, ФП может влиять на прогноз, хотя многие нюансы этой проблемы еще нуждаются в уточнении. Вторым важным аспектом, требующим активного терапевтического подхода у больных с ФП при отсутствии структурной патологии, является влияние аритмии на КЖ пациентов [156,103].

1.2. Влияние фибрилляции предсердий на качество жизни

Жалобы пациентов, характерные для ФП, варьируют в широком диапазоне от отсутствия симптомов (примерно в трети случаев) до болей в грудной клетке и синкопальных эпизодов [54,65,61]. Наиболее характерными считаются учащенное неритмичное сердцебиение, утомляемость, головокружение, одышка, боли в грудной клетке и тревога во время ФП [61]. При этом больные с пароксизмальной формой ФП чаще всего предъявляют жалобы в виде приступов учащенного неритмичного сердцебиения, в то время как у больных с постоянной формой ФП жалобы менее специфичны [175]. По данным мета-анализа 2005 года, именно из-за плохой переносимости ФП больные обращаются за медицинской помощью, а симптомность ФП является показанием для назначения ААТ, ритм урежающих препаратов или проведения хирургического вмешательства [169]. Таким образом, «симптомность» является важным аспектом при выборе тактики лечения [54,61]. Следовательно, в каждом случае целью врача является не только диагностика ФП, но и выявление связи между имеющимися у больного симптомами, в том числе неспецифическими, и ФП [61].

Широкое распространение получила предложенная в 2010 году шкала оценки симптомов ФП EHRA, которая во многом сходна с разработанной в 2006 году шкалой CCS-SAF [164,61]. Шкала EHRA относится лишь к тому моменту, когда пациенты ощущают аритмию. Согласно последним рекомендациям, шкалу симптомов EHRA следует использовать в клинической практике для оценки состояния пациента и принятия решения по поводу тактики лечения ФП [54,61].

В то же время, имеющиеся шкалы для оценки симптомности пароксизмальной ФП, как правило, характеризуют «физическую» переносимость приступа. В отличие от этого КЖ, которое можно измерить количественно, позволяет более широко оценивать проблемы пациента, обусловленные нарушением ритма сердца, так как включает в себя оценку не только физических ощущений больного, но и влияния аритмии на психические и социальные аспекты жизни. Таким

образом, КЖ может являться более чувствительным инструментом для оценки значимости симптомов и эффективности проводимой терапии [45].

В последние десятилетия при проведении медицинских исследований все чаще обращается внимание на показатели КЖ в качестве конечных точек [109] дополнительно к традиционным клиническим исходам [61]. КЖ является полезным инструментом не только для оценки симптомов, но и для коррекции лечения и реабилитации больных [61]. Несмотря на огромное число исследований по КЖ, не стихают концептуальные и методологические споры не только о способах оценки, но и о самом понятии КЖ. В медицине КЖ представляет собой меру восприятия и оценки функциональных возможностей и продолжительности жизни с учетом влияния болезней, травм, лечения и жизненных установок [129,144]. Другими словами, КЖ позволяет оценить влияние болезни и методов лечения на способность человека жить полноценной жизнью.

Согласно результатам ряда исследований, КЖ у больных с ФП ниже, чем у сопоставимых по полу и возрасту здоровых волонтеров [164,127,99]. Dorian P и соавт. провели сравнение КЖ больных с ФП с КЖ здоровых добровольцев, пациентов с ИБС и больных с ХСН. КЖ больных с ФП оказалась ниже КЖ здоровых добровольцев и, по крайней мере, так же снижено, как и КЖ больных с ИБС и ХСН [183]. По данным McCabe PJ, у пациентов с ФП может нарушаться не только физическое состояние, но и психическое равновесие, что может проявляться в виде повышенной тревожности, депрессии, что может потенциально приводить к увеличению заболеваемости, смертности и затратам здравоохранения [145]. В исследовании Guédon-Moreau L и соавт. было доказано, что у больных с неконтролируемой ФП (два и более симптомных пароксизма в течение последних 6 месяцев) КЖ ниже, чем у пациентов с контролируемой ФП (один или отсутствие пароксизмов в течение последних 6 мес) [156]. Кроме того, в данном исследовании на фоне терапии флекаинидом КЖ у больных с неконтролируемой ФП стало соответствовать КЖ больных с контролируемой ФП.

Несмотря на то, что у больных с идиопатической ФП в периоды между приступами могут отсутствовать какие-либо симптомы, опыт перенесенных пароксизмов может накладывать определенные ограничения на повседневную активность пациентов. Rafael Peinado и соавт. провели сравнение показателей КЖ у больных с пароксизмальной (126 пациентов), персистирующей (144 пациента) и постоянной (66 пациентов) формой ФП [191]. Исходно КЖ у больных с разными формами ФП значимо не различалось за исключением психологического компонента, по которому лучшие показатели регистрировались у пациентов с постоянной формой ФП. В исследовании было доказано, что симптомные рецидивы ФП за предшествующий год коррелируют со снижением КЖ вне зависимости от формы ФП, а в группе больных с пароксизмальной ФП количество экстренных госпитализаций в связи с

кардиальной патологией ассоциировалось с более низкими показателями КЖ. Авторы делают вывод о том, что у больных с длительным анамнезом ФП, особенно с постоянной формой, течение болезни более гладкое в связи с более редкими симптомными эпизодами ФП. В связи с этим среди пациентов данной группы менее выражена тревога, а КЖ этих пациентов выше за счет психологических компонентов [191]. Согласно данным Singh SN и соавт, имеется обратная корреляционная связь между КЖ и частотой экстренных госпитализаций по поводу рецидива ФП [158].

Аналогичное исследование по сравнению КЖ у пациентов с постоянной и пароксизмальной формой ФП было проведено Муромкиной А.В. и соавт. [21]. Однако в данной работе, КЖ, оцениваемое при помощи опросника SF-36, у больных с постоянной формой ФП, наоборот, было достоверно хуже за счет физического компонента КЖ. В работе Петровой Г.А. и соавт [5] на выборке из 141 пациента с ФП оценивалось влияние стратегий контроля ритма (86 больных) и контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) (60 больных) на КЖ пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП. Исходное КЖ больных, которым назначались ААП, было достоверно выше, чем у пациентов из группы контроля ЧСС. Спустя 6 мес от момента включения в исследование в обеих группах не было выявлено достоверной разницы в показателях КЖ по сравнению с исходными результатами. По мнению авторов, на физический компонент КЖ больных с ФП влияют такие факторы, как пол, исходное физическое состояние, более или менее активное наблюдение лечащим врачом, на психический компонент – пол, исходное психологическое состояние, состав семьи.

В работе Корнелюк О.М. [17] исследовалось влияние пароксизмов ФП на КЖ после РЧА ЛВ. В исследование были включены 36 пациентов, которым была выполнена РЧА ЛВ, период наблюдения составил 6 мес. КЖ рассчитывалось при помощи опросника WHOQOL-BREF. В группе с неэффективной РЧА КЖ было достоверно ниже, чем в группе с достигнутым антиаритмическим эффектом.

Важно отметить, что в большинстве исследований по оценке КЖ включались больные с симптомной ФП, либо с непереносимостью/неэффективностью ААТ, либо леченые при помощи КИ ЛВ [164,99]. Таким образом, недостаточно изучены влияние ФП на ежедневную активность у менее тяжелых или асимптомных пациентов, а также динамика КЖ при доказанной эффективности ААТ. При этом по данным систематического обзора Thrall G и соавт., а также исследования Savelieva I и соавт., КЖ у трети больных с бессимптомной ФП ниже, чем в контрольной группе добровольцев с синусовым ритмом [163,161]. Еще одним значимым фактором, осложняющим оценку КЖ у пациентов с ФП, является влияние основного сердечно-сосудистого заболевания, оказывающего самостоятельное влияние на самооценку здоровья пациентом и затрудняющего выделение непосредственно «аритмического вклада». В этом

смысле больные с нарушениями ритма и отсутствием структурной патологии сердца являются удобной моделью оценки значимости для КЖ именно аритмии.

Другой проблемой в исследованиях по КЖ у больных с ФП является выбор наиболее адекватного опросника. В связи с тем, что на КЖ больных с ФП влияет множество факторов (неприятные ощущения учащенного сердцебиения, как следствие этого тревожность, снижение толерантности к нагрузкам, малоподвижный образ жизни, снижение когнитивных функций, в том числе вследствие перенесенных асимптомных инсультов), идеальный инструмент для оценки КЖ должен учитывать все перечисленные аспекты [162]. Использование опросников в клинических исследованиях имеет свои плюсы и минусы [162]. К минусам можно отнести субъективность оценки состояния как самим пациентом, так и лечащим врачом. Вторым недостатком является то, что клиницисты редко используют данные опросников в ходе наблюдения за больным и его лечения. В-третьих, у пациентов с пароксизмальной ФП результаты опроса могут варьировать в зависимости от времени проведения теста, его совпадения с пароксизмом ФП. Кроме того, у больных с ФП возникновение симптомов, подозрительных на рецидив ФП, не всегда соответствует действительному возникновению пароксизма ФП. Таким образом для того, чтобы увеличить клиническую значимость данных по КЖ, необходим выбор правильных методов оценки.

Для оценки КЖ разработано более 50 опросников, наиболее значимыми из которых являются: SF-36, SF-12, WHOQOL-BREF, QLQ, EORTC, C-30, а также EQ 5D. Как следствие, возникают трудности с сопоставлением результатов разных исследований, так как их авторы при оценке КЖ у пациентов с ФП редко используют одни и те же варианты анкетирования [162]. Опросники по оценке КЖ делятся на два класса: неспецифические и специфические для конкретной нозологии. Первые составлены для использования в больших популяциях среди пациентов с разными заболеваниями, вторые оценивают КЖ при определенной патологии [162]. К неспецифическим опросникам относят Medical Outcome Study Short-Form Health Survey (MOS-SF 36, также известный как SF-36) [193], его сокращенная версия Short Form Health Survey (SF-12) [194] и опросник Euro Quality of Life (EuroQoL/EQ-5D) [75]. Преимуществом неспецифических опросников является то, что они валидизированы и широко используются во многих странах, просты в применении и неоднократно применялись в исследованиях у больных с ФП, что позволяет получать сопоставимые результаты. Например, широко используемый опросник SF-36 [162] валидизирован для репрезентативных выборок в США, Франции, Италии и Австралии. Валидизация опросника SF-36 в России проходила в рамках многоцентрового исследования КЖ «Мираж» [29]. Главным же недостатком неспецифических опросников является то, что они оценивают не ФП-ассоциированные симптомы, а общее состояние здоровья больного и его активность, которые у больных пожилого возраста в значительной степени

определяются сопутствующей патологией и демографическими особенностями [64]. Также валидизированным для РФ является опросник «Оценка качества жизни Европейской группы» (EuroQOL - EQ - 5D) [1] с визуально-аналоговой шкалой. В первую часть опросника входят 5 доменов: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия, во вторую – 100-бальная визуально-аналоговая шкала субъективного измерения состояния здоровья. Домены оцениваются по трем уровням: «отсутствие проблемы», «имеются некоторые проблемы» или «выраженные проблемы».

Главным преимуществом опросников, разработанных для ФП (Atrial Fibrillation Quality of Life (AF-QoL) [190], QoL in AF (QLAF) [189] и Quality of Life of Atrial Fibrillation (AFQLQ) [64,125]), является их специфичность: выявление именно тех аспектов КЖ, на которые влияет ФП. Кроме того, при их использовании повышается чувствительность к изменениям в КЖ больных. В клинических испытаниях данные опросники имеют большую статистическую ценность [171]. Однако в настоящее время необходимо больше исследований для валидации данных инструментов оценки КЖ в разных клинических ситуациях, а также у пациентов разного возраста, этнической принадлежности, среди разных социально-экономических групп [171]. Несмотря на использование в ряде отечественных исследований некоторых анкет, разработанных для пациентов с ФП [15,8], они не были валидизированы для популяции РФ. Таким образом, для получения корректных и сопоставимых результатов на настоящий момент не утратило своей актуальности использование неспецифических опросников, прошедших апробацию и валидизацию в РФ.

Работы по изучению КЖ у пациентов с ФП при отсутствии структурной патологии сердца немногочисленны. В исследовании Kupper N и соавт. [187] проводилось оценка КЖ у 159 пациентов с ФП без сопутствующей патологии сердца за исключением гипертонической болезни (ГБ). КЖ рассчитывалось при помощи неспецифических и специфических опросников при включении в исследование и в динамике через 6, 12, 18 мес. Полученные данные сравнивали со средними показателями по популяции. По результатам исследования, показатели КЖ, рассчитанные как по неспецифическим, так и по специфическим опросникам, были достоверно ниже у пациентов с ФП на протяжении всего периода наблюдения.

В исследовании Lane DA и соавт. [118] оценивалась динамика КЖ у 70 пациентов с ФП без структурной патологии сердца на протяжении 12 мес после постановки диагноза. Для оценки КЖ использовали опросник SF-36. По шкале жизненная активность было зарегистрировано достоверное улучшение через 6 мес от начала исследования, однако также было выявлено достоверное снижение показателей по шкале общее здоровье через 12 мес по сравнению с исходными показателями и показателями через 6 мес. По остальным шкалам достоверных различий зарегистрировано не было. Предикторами ухудшения показателей по шкале общее

здоровье являлось количество симптомов, которые пациенты связывали с ФП, предиктором улучшения являлось «более глубокое понимание своего состояния и проводимой терапии».

В исследовании Stefan Lönnerholm и соавт [99], где изучалось влияние операции Лабиринт на КЖ пациентов с ФП и неэффективностью ААП, 80% составляли больные без структурной патологии сердца. Исходные показатели КЖ у пациентов с ФП были достоверно ниже, чем в общей популяции Швеции. После хирургического вмешательства было зарегистрировано достоверное улучшение по всем шкалам за исключением шкалы Боли, причем через 6 и 12 мес от проведения вмешательства показатели КЖ пациентов сравнялись с общепопуляционными значениями КЖ.

Таким образом, в настоящее время имеются свидетельства существенного снижения физических и психических компонентов КЖ при пароксизмальной форме ФП, включая больных без структурной патологии сердца. Следовательно, улучшение КЖ в этой группе пациентов должно являться важной целью при выборе метода лечения.

1.3. Проблемы выбора лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при отсутствии структурной патологии сердца

Согласно последним Европейским рекомендациям, в терапии больных ФП следует придерживаться алгоритма ABC «Atrial fibrillation Better Care» («Больше внимания к ФП»), где А (anticoagulation/avoid stroke) – это антикоагулянтная терапия/профилактика инсультов, В (better symptom management) – эффективный контроль симптомов, С (cardiovascular and comorbidity optimization) – сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания [61].

Для эффективного контроля симптомов предложены две тактики ведения больных с ФП: **контроль ритма**, когда с целью поддержания синусового ритма используются ААП или катетерная абляция; **контроль частоты сердечных сокращений**, когда назначают препараты, замедляющие проводимость хаотичных импульсов через атриовентрикулярное соединение с целью снижения частоты желудочковых сокращений [54,61]. Несмотря на данные об отсутствии преимуществ того или иного подхода в снижении смертности у больных с ФП [63], выбор тактики контроля ритма у пациентов с ФП имеет такие преимущества, как повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение выраженности симптоматики, предотвращение ремоделирования предсердий [142]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2020г. [61], стратегия контроля ритма показана пациентам с симптомной

ФП для улучшения КЖ. У больных без структурной патологии в качестве первой линии рекомендованы ААП IC класса пропafenон и флекаинид (уровень рекомендаций I, класс доказательности A). Уровень рекомендаций к приему соталола у этих пациентов ниже - IIb, класс доказательности A. Альтернативой медикаментозной ААТ является КИ ЛВ, которая рекомендована при неэффективности/непереносимости ААП I или III классов для уменьшения симптомных рецидивов ФП пациентам с пароксизмальной ФП (I, A), персистирующей ФП без больших факторов риска рецидива (I, A) или персистирующей ФП с большими факторами риска рецидива ФП (I,B). Однако у части больных с пароксизмальной формой ФП КИ ЛВ может быть рассмотрена в качестве терапии первой линии (IIa, B) как альтернатива ААП I и III классов с учетом предпочтений пациента, пользы и риска. Помимо уменьшения симптоматики к целям КИ ЛВ в некоторых группах больных с ФП относятся обратное ремоделирование ЛЖ при высокой вероятности тахикардия-индуцированной кардиомиопатии (I,B) и возможность обойтись без имплантации электрокардиостимулятора при сочетании ФП с эпизодами брадикардии или симптомными паузами ритма в момент купирования ФП (IIa,C). Положительная роль дополнительных линий абляции вне ЛВ (зоны с низкой амплитудой, фрагментированная активность, эктопические фокусы, роторы) в настоящее время считается не до конца установленной (IIb,B). Торакоскопическая абляция и гибридные хирургические процедуры при пароксизмальной форме ФП рассматриваются только при неэффективности ААП и КИ ЛВ (IIa,B). Как первичная хирургическая методика этот метод рекомендован только при неэффективности как минимум одного ААП у больных с персистирующей симптомной ФП и факторах риска рецидива (IIb,C).

Рекомендации Российского кардиологического общества 2023г., в основном, сходны с Европейскими рекомендациями. В них дополнительно заостряется внимание на возможности применения наравне с пропafenоном, препаратов IC класса, не зарегистрированных на территории стран Европы и Америки: лапаконитина гидробромида (аллапинин, аллафорте) и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорида (этализин) [54].

Таким образом, согласно действующим рекомендациям, выбор тактики лечения необходимо проводить с учетом нескольких факторов:

- 1) Симптомность аритмии. Согласно рекомендациям, целью ААТ является снижение бремени симптомов, вызванных ФП. Однако если в лечении больных с симптомной ФП врач располагает достаточно четкими рекомендациями по использованию ААП либо инвазивных методик, то в случае бессимптомной ФП вопрос об проведении контроля ритма и используемых методах остается открытым;

2) Эффективность ААП. Согласно принципам ААТ, указанным в рекомендациях, клинически эффективным может считаться не только ААП, полностью устраняющий пароксизмы ФП, но даже тот, который уменьшит их количество, симптоматику и улучшит КЖ;

3) Факторы, ассоциированные с рецидивом ФП. Эти факторы включают в себя размер ЛП, длительность анамнеза ФП, возраст пациента, нарушение функции почек, наличие субстрата по данным магнитно-резонансной томографии [61].

4) Предпочтения пациента. В рекомендациях четко указано, что именно пациенту необходимо определиться между проведением длительной ААТ и КИ ЛВ;

Таким образом, в реальной клинической практике в РФ при выборе препарата для профилактики рецидивов ФП у больных с пароксизмальной формой и отсутствием структурной патологии сердца врачу предстоит отдать предпочтение одному из трех лекарственных средств: Э, Ал или П (флекаинид в РФ не зарегистрирован). При этом необходимо учитывать современные возможности хирургического лечения ФП, прежде всего, КИ ЛВ. Безусловно, выбор в пользу того или иного метода лечения должен быть сделан на основании сведений о его эффективности и безопасности в сравнении с альтернативными подходами.

1.4. Антиаритмические препараты IC класса у пациентов с фибрилляцией предсердий при отсутствии структурной патологии сердца

При анализе имеющихся литературных данных о механизмах действия, эффективности и безопасности ААП IC класса необходимо учитывать, что если в случае с П мы можем опираться на доказательную базу, полученную как в РФ, так и в других странах, то сведения об Ал и Э целиком базируются на отечественных исследованиях.

Все препараты IC класса существенно не влияют на потенциал действия, при этом значительно уменьшают максимальную скорость деполяризации [3,80].

Механизм действия Э связан с угнетением быстрого натриевого тока внутрь клетки в 0 фазе трансмембранного потенциала действия. Под его влиянием замедляется медленный входящий кальциевый ток и тормозится восстановительный процесс быстрых натриевых каналов клеточных мембран [3]. Э повышает эффективный рефрактерный период и замедляет проведение импульса в предсердиях, атриовентрикулярном узле, системе Гиса–Пуркинье и в миокарде желудочков; угнетает аномальный автоматизм в деполяризованных волокнах Гиса–Пуркинье. Механизм действия Ал основан на замедлении проведения импульсов по проводящей системе предсердий, в системе Гиса–Пуркинье, уменьшении эффективного рефрактерного периода в предсердиях, атриовентрикулярном соединении и желудочках [3]. **Ал, как и другие ААП IC**

класса, обладает способностью резко блокировать натриевый ток в фазу быстрой деполяризации, что приводит к замедлению скорости деполяризации и проводимости в миокарде и других тканях с быстрым ответом и, как следствие, замедлением проведения импульса и снижением возбудимости в проводящей системе сердца [14]. **П** в кардиомиоцитах блокирует Na^+ каналы, бета-адренорецепторы, а также обладает свойствами антагониста кальциевых каналов [102]. Для препарата характерен мембраностабилизирующий эффект. Он удлиняет время восстановления синусового узла, увеличивает время проведения импульса в синусовом узле, в системе Гиса–Пуркинье, а также в незначительной степени в дополнительных путях при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта [3].

При выборе конкретного ААП необходимо брать в учет не только непосредственное действие препарата на каналы мембраны кардиомиоцита, но и ряд других его свойств, в том числе вегетотропное действие. В частности **П** наряду с мембраностабилизирующим эффектом обладает и бета-блокирующими свойствами [13,182], тогда как **Э** и **Ал** являются холинолитиками [28,56], что влияет как на эффективность терапии, так и на спектр побочных эффектов. На фоне приема **Э** возможно развитие таких побочных эффектов, как диспептические явления, неврологическая симптоматика (головокружение, онемение губ, языка, ухудшение зрения), дисфункция синусового узла, а к наиболее частым побочным эффектам, по данным Соколова С.Ф. и соавт., относят головокружение (10%) и головную боль (16%) [48]. Авторы отмечают, что в большинстве случаев они имеют преходящий характер, а отмена препарата необходима лишь в 4-5,1% случаев [23,48]. Прием **Ал** может сопровождаться головокружением, диплопией, синусовой тахикардией [3,46,47]. В работе Соколова С.Ф. и соавт. самым частым побочным эффектом на фоне приема **Ал** было развитие головокружения и нарушения координации (9%) [48]. При лечении **П** чаще всего возникает слабость, головокружение, ухудшение зрения, потеря аппетита, тревога [80]. В работе Shih-Huang Lee и соавт. на фоне терапии **П** побочные эффекты, несовместимые с дальнейшим приемом препарата, были зарегистрированы у 5% пациентов (выраженное головокружение и дисфункция желудочно-кишечного тракта), 25% больных смогли продолжить терапию **П**, несмотря на развитие желудочно-кишечных и неврологических расстройств (головокружение, нарушения зрения и невралгии), появления металлического привкуса и общей слабости [82]. Отдельного обсуждения требует вопрос о проаритмогенных эффектах ААП IC класса, что существенно лимитирует применение данной группы лекарственных средств.

Большая часть исследований по применению ААП IC класса у больных с ФП была проведена до публикации результатов исследования CAST и, как следствие, в данные работы включались пациенты, страдающие ИБС или другой структурной патологией сердца. Так в исследованиях Sharon C. Reimold и соавт. [157] и Antman EM и соавт. [186] часть больных

страдала ИБС, ХСН, пороками сердца, в исследовании Lee SH соавт. [82] – ИБС и кардиомиопатиями. Также больные с различной патологией сердца включались в этот период и в отечественные исследования эффективности Ал, Э [58,57]. Позже ряд отечественных ученых стремились расширить границы применения ААП IC класса за счет включения в исследования их эффективности и безопасности пациентов с так называемой «умеренной структурной патологией». Так в исследовании ПРОМЕТЕЙ в группе П у 15% пациентов была диагностирована ИБС, у 16% – дилатационная кардиомиопатия [33]. В исследовании Соколова С.Ф. и колл. [48] часть больных с ФП, получавших терапию Ал и Э, страдали стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом, пороками сердца. По-прежнему неясно, в какой степени эффективность и безопасность, полученные в ранних работах, могут быть перенесены на «целевую» для данных препаратов группу – пациентов без структурной патологии сердца. После публикации результатов исследования CAST интерес к препаратам IC класса в целом заметно снизился, в связи с этим исследования, выполненные у больных с ФП без структурной патологии сердца, единичны, особенно в части прямого сравнения нескольких лекарственных препаратов этой группы.

В 2007 г. были опубликованы результаты исследования Павлова Е.Г. по сравнению эффективности комбинированной терапии Э с другими ААП у пациентов с рецидивирующей ФП [27]. В исследование включались больные с неэффективностью ранее назначенных ААП, имеющие на момент включения синусовый ритм. Критериями исключения были ИБС, включая инфаркт миокарда и прогрессирующую стенокардию/стенокардию напряжения 3-4 ФК, гемодинамически значимые пороки сердца, ХСН 4 ФК. Пациенты были разделены на 2 группы: больным из 1 группы назначалась монотерапия β -блокаторами, соталолом или амиодароном и при неэффективности стартовой ААТ дополнительно назначался Э, пациенты 2 группы получали комбинацию Э с вышеуказанными ААП. Период наблюдения составил 6 мес. В первую группу вошло 85 пациентов, во вторую - 65 пациентов. ААТ считалась эффективной при отсутствии рецидивов ФП в течение 1 мес и более. В двух группах сравнивалось время удержания синусового ритма, измеряемого в неделях. В группе монотерапии время удержания синусового ритма составило $8 \pm 7,5$ недель, в группе комбинированной терапии – $15,2 \pm 9,2$ недели ($p < 0,001$). За 6 мес наблюдения во 2 группе было зарегистрировано 8 случаев развития атриовентрикулярной блокады 1 степени (макс PQ 300 мсек) и 1 случай атриовентрикулярной блокады 2 степени. Таким образом, и в этом исследовании исключалась лишь «грубая органическая патология», а Э использовался преимущественно в виде комбинированной терапии.

В исследовании Сычева О.С. и колл [50] по оценке эффективности Э у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП проводилось исключение структурной патологии сердца с помощью Эхо-КГ и тредмил-теста. В исследование было включено 182 пациента, которые затем

были рандомизированы в группы Э или плацебо. Период наблюдения составил 6 мес. На фоне терапии Э было отмечено достоверное снижение частоты рецидивирования ФП от исходного 1 раз в $4,0 \pm 1,2$ дня до 1 раза в $11,8 \pm 0,6$ дней через 1 мес и 1 раза в $12,0 \pm 0,7$ дней через 6 мес, однако достоверность снижения частоты рецидивирования авторами не указана. Также на фоне приема Э через 1 и 6 мес от начала терапии было отмечено уменьшение длительности пароксизмов ФП на 58%.

Эффективность Ал и Э сравнивалась в работе Соколова С.А. и соавт [48], где продемонстрирована более высокая эффективность и лучшая переносимость Ал при коротком сроке наблюдения. Критерием включения в исследование была ФП с давностью анамнеза не менее 1 года и частотой рецидивирования не менее 1 раза в неделю либо с продолжительностью пароксизмов более 24 часов. Период наблюдения составил 3 мес. Первичными конечными точками были отсутствие антиаритмического эффекта и развитие проаритмического эффекта или непереносимости ААП. Контроль эффективности терапии проводился при помощи ХМ ЭКГ. Э был назначен 38 пациентам, Ал – 33 пациентам. В группе Э у 11 (28,9%) было отмечено проаритмическое действие Э ($p < 0,0001$): в 3 случаях было зарегистрировано возрастание частоты рецидивирования ФП, в 1 случае – затяжной характер пароксизма, в 3 случаях – также отмечался затяжной характер приступов и неэффективность привычных методов купирования пароксизма, в 4 случаях - трепетание предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений (проведение 1:1). Несмотря на снижение частоты рецидивирования ФП, у 3 пациентов Э был отменен в связи с выраженной головной болью и тошнотой. В группе Ал случаев непереносимости препарата зарегистрировано не было. Ал был отменен у 2 пациентов в связи жалобами на непереносимые головокружения и нарушения координации. Также у 1 одного больного с отсутствием антиаритмического эффекта прием Ал сопровождался умеренными головокружениями. Антиаритмический эффект Э и Ал через 3 мес сохранялся у 12 (31,6%) и 29 (87,9%) пациентов, соответственно ($p = 0,013$). Кроме того, в исследование сравнивалось время дожития до первого пароксизма ФП на фоне терапии по методу Каплана-Майера: было выявлено достоверное расхождение кривых Ал и Э ($p < 0,0001$).

Больше данных имеется по эффективности П. В вышеупомянутом исследовании ПРОМЕТЕЙ [33] П назначался для поддержания синусового ритма. Период наблюдения составил 9 мес. Эффективность терапии оценивали при помощи суточного мониторирования ЭКГ через 1, 3 и 9 мес от включения в исследование. Синусовый ритм сохранялся у 161 (74%), 130 (60%) и 98 (45%) пациентов через 1, 3 и 9 мес, соответственно. На фоне длительного приема П у 8 (3,6%) пациентов возникли диспепсические явления, у 5 (2,3%) – головокружения, также было зарегистрировано удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS в пределах нормы у 7 (3,2%) и 8 (3,6%) пациентов, соответственно. В 2000 году были опубликованы результаты

проспективного рандомизированного исследования Kochiadakis G. и соавт [67] по сравнению эффективности П, соталола и амиодарона и у больных с рецидивирующей ФП. В исследование было включено 146 пациентов с симптомной ФП. Конечными точками были рецидив ФП либо возникновение ПЭ, требовавших отмены ААП. П был назначен 64 пациентам, из которых рецидив ФП был зарегистрирован у 24 (37,5%) пациентов при сроке наблюдения 2,5-3 года. У 1 пациента на фоне приема П развилась гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая отмены ААП. В рандомизированном исследовании Shih-Huang Lee и соавт. сравнивалась эффективность П и соталола у пациентов с пароксизмами ФП, возникающими более двух раз в неделю. Критерием эффективности ААП считалось снижение частоты рецидивирования ФП на 75% и более. Эффективность П и соталола достоверно не различалась и составила 79% и 76% ($p=0,85$), соответственно [82].

Таким образом, в связи с ограниченным количеством исследований, разнородностью методов контроля и критериев достижения антиаритмического эффекта (от полного устранения до снижения частоты рецидивирования и уменьшения длительности пароксизмов), разными сроками наблюдения довольно сложно оценить и сопоставить истинную эффективность П, Ал и Э у пациентов с ФП при отсутствии структурной патологии сердца, а тем более, основывать на этих данных выбор препарата у конкретного больного.

Безусловный интерес представляют попытки прогнозирования эффективности ААП у больных с ФП [9,38,7,41,44,32]. В качестве предполагаемых предикторов анализировались как клиничко-anamnestические, так и инструментальные показатели (преимущественно неинвазивные электрофизиологические и эхокардиографические). Так в исследовании Курбанова Р.Д. и колл [7] пациенты, у которых прием П позволил уменьшить частоту рецидивов ФП более, чем на 70%, были достоверно моложе, имели исходно меньшие значения кардио-торакального индекса, объема левого предсердия (ЛП) и толщины межжелудочковой перегородки (тМЖП). В работе Сыркина А.Л. и колл [32] была изучена возможность применения фильтрованного зубца Р (FiP) для прогнозирования эффективности ААП, в том числе Ал, у больных с пароксизмальной формой ФП. По результатам исследования, при $FiP \geq 130$ мс после восстановления ритма последующая ААТ оказывалась неэффективной с чувствительностью 84% и специфичностью 68%. В исследовании Трегубова А.В. [53] предиктором рецидива ФП на фоне ААТ явилась более высокая исходная частота эпизодов неустойчивой предсердной тахикардии при ХМ. Рахматуллин Ф.К. и колл. предложено использование скорости восстановления механической систолы ЛП после спонтанного купирования ФП. При отсроченном восстановлении, учитывая низкую эффективность монотерапии, авторы рекомендуют применение комбинаций Ал или П с соталолом [2].

Однако наиболее часто внимание исследователей было обращено на показатели вегетативного баланса, что обосновано, во-первых, выделением «адренергической» и «вагусной» форм ФП [71], а во-вторых, различным влиянием ААП на вегетативную нервную систему [2,44]. Так, например, в исследовании Сетынь Т.В и колл [44] ваготония, диагностированная с помощью оценки пяти показателей ВРС явилась предиктором рецидива ФП у больных с ИБС, принимавших бета-адреноблокаторы. В работе Корнелюк И.В. и колл [38] предиктором рецидива ФП явилось увеличение ВРС на фоне препаратов с бета-блокирующим эффектом. Что касается ААП IC класса, то в данном исследовании предикторы их эффективности выявлены не были в связи с небольшим числом пациентов, с успехом принимавших П или Э. Рыбаковой Т.А. и колл [41] обращено внимание на связь рецидивов ФП со снижением показателей ВРС в динамике на фоне приема Ал. При этом пациенты, которым назначался данный препарат, исходно характеризовались преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы. В вышеупомянутой работе Ф. К. Рахматуллова и соавт. [2] предложено при выборе между Ал и П учитывать характер изменений автоматической функции синусового узла и атриовентрикулярной проводимости при выполнении «медикаментозной денервации сердца» в рамках чреспищеводного электрофизиологического исследования. Было выполнено обследование 75 пациентов с адренергической и 62 пациентов с вагусной ФП. У больных как с адренергической, так с вагусной ФП при непосредственном и волнообразном восстановлении механической систолы и эффективного рефрактерного периода (ЭРП) ЛП после восстановления синусового ритма была эффективна как монотерапия П или Ал, так и комбинированная терапия данных ААП с соталолом. При восстановлении ЭРП ЛП в течение второго часа, а механической систолы ЛП в течение третьего часа была эффективна только комбинация П или Ал с соталолом.

Таким образом, результаты ранее проведенных исследований весьма разнородны, получены на ограниченных выборках, включающих больных как со структурной патологией сердца, так и без таковой. Вероятно, поэтому они не нашли применения в клинической практике. Кроме того, возможно, что применяемый ранее способ оценки вегетативного дисбаланса, основанный на изучении вариабельности ритма сердца (ВРС), не является оптимальным для прогнозирования эффекта ААП. За последние десятилетия спектр методов изучения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы значительно расширился в связи с появлением новых методик: турбулентности ритма сердца (TRC), мощности замедления (deceleration capacity) (DC) и мощности ускорения сердечного ритма (acceleration capacity) (AC) [19,40].

В отличие от стандартного отклонения интервалов NN (SDNN), традиционного показателя ВРС, имеющего наибольшую доказательную базу в исследованиях по стратификации риска фатальных событий и являющегося, по сути, интегральным показателем вегетативного

баланса, показатели DC/AC позволяют оценивать тонус парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы независимо друг от друга. А. Вауер и соавт. на основании анализа клинических исходов более чем 2000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было предложено использовать DC для стратификации риска общей, сердечно-сосудистой смертности, а позже и внезапной смерти у данной категории пациентов [91]. Значение DC менее 2,6 мс соответствовало высокому риску смерти в течение 2-х лет, 2,6- 4,5 мс - среднему, а более 4,5 мс – низкому риску в данной когорте больных [49,113,146].

Термин «турбулентность ритма сердца» (TRC) был введен в 1999 г. G. Schmidt и соавторами для описания краткосрочных колебаний продолжительности синусового цикла, следующих за желудочковой экстрасистолой [112]. Как в научных исследованиях, так и в практической деятельности, главным образом из параметров TRC используются TO (turbulence onset — начало турбулентности), который отражает учащение синусового ритма, возникающее вслед за экстрасистолой, и TS (turbulence slope — наклон турбулентности), который представляет собой замедление синусового ритма после его учащения [111]. В настоящее время не разработано общепринятых стандартов нормальных значений TRC. Вместе с тем по результатам ранее проведенных крупных исследований по стратификации риска у больных после острого инфаркта миокарда были предложены пограничные значения, которые используются для оценки риска сердечно-сосудистой и внезапной сердечной смерти: значения $TO < 0\%$ и $TS \geq 2,5$ мс/RR считаются нормальными, а $TO > 0\%$ и $TS < 2,5$ мс/RR — патологическими [173,112].

Возможность использования DC как предиктора эффективности КИ ЛВ изучалась в двух работах [115,141], продемонстрировавших связь более высоких значений DC с увеличением риска рецидивов ФП. В исследовании Chen Z и соавт у больных с $DC < 4,8$ мс была достоверно выше вероятность успешной РЧА ЛВ [141]. В исследовании Calborean PA и соавторов у больных с $DC \geq 7,0$ мс частота рецидивирования ФП после КБИ ЛВ была достоверно выше. Что касается работ по изучению возможностей использования DC/AC, TRC как предикторов эффективности ААП, данной проблеме посвящено лишь одно исследование, в котором при попытке прогнозирования эффекта Э у больных с разными аритмиями, включая 19 больных с ФП, использовались среди прочих показатели DC и TRC. И хотя не было выявлено достоверных различий в значениях DC в группах с положительным антиаритмическим эффектом и без него, на фоне приема Э авторами было выявлено достоверное увеличение средних значений DC [24].

В данной работе авторами также изучалась возможность прогнозирования антиаритмического эффекта Э по исходным значениям микровольтной альтернации зубца Т (мА3Т), оцениваемой при ХМЭКГ. Альтернация зубца Т впервые была описана в 1908 году [114] как параметр, который отражает колебания амплитуды и формы зубца Т в последовательных

сердечных циклах. Значительно позже в 1982 году была обнаружена мАЗТ, отражающая колебания зубца Т на микровольтном уровне [192].

В дальнейшем основные исследования были направлены на выявление взаимосвязи между величиной мАЗТ и развитием желудочковых аритмий [108]. В единственной работе, посвященной использованию мАЗТ с целью прогнозирования эффекта ААТ, Царегородцевым Д.А. и соавт. [24] было показано, что максимальная мАЗТ за сутки выше 29 мкВ и мАЗТ в утренние часы выше 10 мкВ предсказывали эффективность Э с чувствительностью 79,4% и 67,6% и специфичностью 75% и 83,3%, соответственно. Однако в данном исследовании группа пациентов без структурной патологии, в которой проводился анализ, включала не только пациентов с ФП, но и с частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией, предсердной тахикардией.

Таким образом, имеются основания для продолжения поиска методов прогнозирования эффективности ААП IC, включая неинвазивные электрофизиологические показатели такие, как DC/AC, TPC и мАЗТ.

Что касается **динамики КЖ на фоне ААП IC класса**, то основными проблемами работ такого рода являются:

- суммарная оценка эффективности ААТ, нередко представленной всем спектром используемых в клинической практике антиаритмиков;

- оценка динамики КЖ в группе, получающей ААП, в целом, без разделения на больных с достигнутым и недостигнутым эффектом. Таким образом, полученные результаты могут быть скомпрометированы за счет тех лиц, у которых ФП сохраняется, несмотря на проводимую терапию.

Так, в субисследовании AFFIRM (the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) сравнивалось КЖ 845 пациентов с рецидивирующей ФП: 425 пациентов из группы ритм урежающей терапии и 420 пациентов из группы контроля ритма. КЖ оценивалось исходно, а затем через 2 мес, 1, 2, 3 и 4 года после включения в исследование [160]. В группе контроля ритма помимо ААП IC класса (П, флекаинид, морицизин) пациентам назначали амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол. В обеих группах были зарегистрированы улучшения показателей физического компонента КЖ через 2 мес и через 1 год от начала терапии, но через 4 года показатели вернулись на исходный уровень. Положительная динамика по показателям психического компонента носила стойкий характер и регистрировалась на протяжении всех 4-х лет наблюдения в обеих группах.

В 2019 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования CAPTAF (Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation), где изучалось влияние ААТ П, амиодароном, соталолом, флекаинидом и

дизопирамидом на КЖ пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП [96]. Период наблюдения составил 4 года. КЖ оценивали при помощи опросника SF-36. Через 4 года от начала терапии ААТ было зарегистрировано статистически достоверное улучшение по шкалам Физическое функционирование, Психическое здоровье, Эмоциональное функционирование, Ролевое функционирование и Жизнеспособность [96].

По данным упомянутого выше исследования Guedon-Moreau L и соавт. [120], на фоне терапии флекаинидом частота рецидивирования ФП снизилась с ≥ 2 пароксизмов за последние 6 мес до ≤ 1 , что привело к улучшению показателей КЖ. Таким образом, можно сделать вывод, что ААТ, включающая и ААП IC класса, улучшает КЖ больных с ФП. Однако исследований по целенаправленному изучению влияния на КЖ ААП IC класса, применяемых в РФ (Ал, Э и П), не проводилось.

1.5. Катетерная изоляция устьев легочных вен при фибрилляции предсердий у лиц без структурной патологии сердца

На данный момент известно, что ЛВ имеют уникальную архитектуру и электрофизиологические свойства, способствующие возникновение триггерной активности и re-entry, инициирующих возникновение ФП [117,95,154]. Haissaguerre M и соавт. впервые выявили фокусы эктопической активности из предсердных кардиомиоцитов в ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП [179]. В конце XX века было проведено несколько исследований, доказавших связь между количеством предсердных экстрасистол и риском возникновения ФП [124,70,179], при этом фокусом возникновения предсердных экстрасистол, запускающих ФП, в 89-94% случаев являются устья ЛВ. Особенно важна роль предсердных экстрасистол из ЛВ в качестве триггера ФП у больных без структурной патологии сердца, хотя по-прежнему неясно, снижает ли риск возникновения ФП профилактическая медикаментозная терапия экстрасистолии [124,179].

Основными методиками КИ ЛВ, широко применяемыми в клинической практике, являются радиочастотная (РЧА) и криобаллонная изоляция (КБИ) [4,11]. **Эффективность РЧА** изучена в целом ряде отечественных и зарубежных исследований. В ретроспективном исследовании Jindong Chen и соавт. [77] оценивалась эффективность РЧА у пациентов моложе 35 лет без структурной патологии сердца: через 12 мес у пациентов с пароксизмальной ФП эффективность РЧА составила 64,7%, у пациентов с не-пароксизмальной ФП – 58,3%. В аналогичном исследовании Buiatti A. и соавт по оценке эффективности РЧА у пациентов с

идиопатической ФП эффективность первичной РЧА составила 78% при среднем периоде наблюдения 458 дней [81]. В работе Недбайкина А.М. по изучению отдаленных результатов РЧА у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП рецидивы не возникали в течение 6-12 мес у 169 пациентов из 245 пациентов (69%) [22].

КБИ ЛВ с момента появления в 2010 году стала активно внедряться в клиническую практику [11]. В отличие от РЧА при КБИ воздействие на окружающие ткани происходит путем понижения их температуры ниже -50°C , что связано с переходом жидкого азота в газообразное состояние [89,166]. При этом кристаллы льда, образующиеся из внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, приводят к деструкции клеток и повреждению микроциркуляторного русла. В исследовании Wójcik MB и соавт. эффективность КБИ у 103 пациентов с пароксизмальной формой идиопатической ФП составила 94% через 6 мес, 91% - через 1 год и 77% - через 5 лет [86]. В ретроспективном исследовании De Regibus V и соавт оценивалась эффективность КБИ ЛВ криобаллонами второго поколения у больных с пароксизмальной формой ФП без структурной патологии сердца [176]: КБИ оказалось эффективной у 92% пациентов, период наблюдения составил в среднем 13 мес.

Было проведено не одно исследование по сравнению эффективности и безопасности РЧА и КБИ. В рандомизированное исследование FIRE AND ICE (Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation) по сравнению РЧА и КБИ было включено 750 пациентов с симптомной ФП рефрактерной к ААП [90]. Частота достижения конечной точки в виде рецидива предсердной тахикардии, приема ААП и повторной КИ ЛВ в течение 12 мес в группах КБИ и РЧА была сопоставима и составила 34,6% и 35,9%, соответственно. В рандомизированном исследовании Andrade J.G. и соавт. у 346 пациентов с пароксизмальной ФП, рефрактерной к ААП, сравнивалась эффективность РЧА с четырех- и двухминутной КБИ. Всем пациентам были имплантированы петлевые регистраторы ЭКГ, период наблюдения составил 12 мес. В течение этого времени предсердные тахикардии не рецидивировали у 53,9%, 52,2%, и 51,7% в группах РЧА, четырех- и двухминутной КБИ, соответственно, симптомные предсердные тахикардии отсутствовали у 79,1%, 78,2%, и 73,3% пациентов [89]. Осложнения изоляции ЛВ развились у 3 пациентов в ходе РЧА (2,6%), 6 пациентов в ходе 4-х минутной КБИ (5,2%) и у 7 пациентов в ходе 2-х минутной КБИ (6%). Самыми распространёнными осложнениями стали перикардит (3 пациента) и повреждение диафрагмального нерва (3 пациента). Различия между группами по эффективности и безопасности оказались статистически незначимыми. Схожие результаты были получены в работе Шевченко Ю.Л. и соавт [11] по сравнению эффективности РЧА и КБИ у больных с пароксизмальной формой ФП: через 1 год рецидивы ФП отсутствовали у 66% и 67% в группах РЧА и КБИ ЛВ.

Ряд исследований был посвящен сравнению эффективности КИ ЛВ у больных с наличием и отсутствием структурной патологии сердца. Хотя критерии отнесения в группу «идиопатической» ФП в исследованиях различались и не всегда соответствовали более широкому понятию «ФП у лиц без структурной патологии», в целом результаты этих работ свидетельствуют о большей эффективности процедуры в данной группе. Так в исследовании Calvo N и соавт. 107 спортсменам с изолированной ФП была выполнена РЧА [89]. Идиопатичность ФП определялась как отсутствие артериальной гипертензии, патологии щитовидной железы, отсутствия клинических и эхокардиографических признаков сердечной и легочной патологии. У 74% пациентов была пароксизмальная форма ФП. В течение 1 года у 59% пациентов ФП не рецидивировала. Namdar M и соавт. оценили эффективность КБИ у 18 больных с идиопатической ФП как терапию первой линии [126]. Период наблюдения составил 14 ± 9 мес после окончания слепого периода в 2 мес. За данный промежуток времени симптомные пароксизмы ФП не регистрировались у 16 пациентов (89%). В исследовании Boho A и соавт. было проведено сравнение эффективности КБИ ЛВ у пациентов с идиопатической и неидиопатической ФП [74]. В исследование было включено 208 пациентов, рефрактерных к ААТ. Конечной точкой являлось отсутствие любых предсердных аритмий продолжительностью более 30 сек после слепого периода в 3 мес. Предсердные тахикардии не рецидивировали через 1 и 3 года в группе с идиопатической ФП у 85,2 % и 70,4 % пациентов, в группе с неидиопатической ФП у 64,6 % и 39,9% пациентов ($p=0,021$). Более того, эффективность КБИ у больных с идиопатической ФП была еще выше при сравнении частоты рецидивирования только пароксизмов ФП: у больных с идиопатической ФП пароксизмы ФП не рецидивировали через 1 и 3 года, соответственно, у 95,7 % и 82 % пациентов, в группе с неидиопатической ФП – у 72,6 % и 47 % пациентов ($p=0,022$). Также сравнение эффективности РЧА у больных с идиопатической и неидиопатической ФП было проведено в исследовании Khaykin Y и соавт. [172]. Исследователи определяли идиопатическую ФП как ФП у пациентов младше 75 лет, без структурной патологии сердца, без факторов риска по шкале CHADS₂, с диаметром ЛП менее 40 мм. Из включенных в исследование 458 пациентов, только 60 (13%) соответствовали вышеуказанным критериям «идиопатической» ФП, остальные 398 пациентов были отнесены в группу неидиопатической ФП. Рецидив ФП после окончания слепого периода в 3 мес был зарегистрирован у 43% пациентов с идиопатической ФП и 50% с неидиопатической ФП, разница оказалась недостоверной.

1.6. Сравнение эффективности медикаментозного и хирургического методов лечения фибрилляции предсердий у больных без структурной патологии сердца

В настоящее время известны результаты целого ряда исследований по сравнению эффективности и безопасности ААТ и КИ ЛВ при ФП. Так в рандомизированное исследование АРАФ (Radiofrequency Catheter Ablation and Antiarrhythmic Drug Therapy) по сравнению эффективности ААТ (флекаинида, соталола и амиодарона) и РЧА у больных с пароксизмальной ФП было включено 198 пациентов с давностью ФП не менее 6 мес и частотой рецидивирования ФП на протяжении последних 6 мес не менее двух эпизодов в месяц, по данным транстелефонного мониторингирования ЭКГ [168]. В исследовании первичной конечной точкой было отсутствие пароксизмов ФП и предсердных тахикардий, также учитывались осложнения РЧА, побочные эффекты ААП, прогрессирование аритмии и динамика КЖ. 5% больных наблюдались в течение трех лет, 95% - в течение четырех лет. Эффективность РЧА за 4 года составила 72,7%, ААТ – 56,5% с учетом 44 пациентов, перешедших в группу РЧА. Если не учитывать межгрупповые переходы, то доля пациентов с отсутствием рецидивов ФП в группе ААТ и в группе РЧА через 12 мес составила 32% и 88%, через 4 года – 12,1% и 72,7%, соответственно. В группе ААТ у 19 пациентов (19,2%) ФП прогрессировала в постоянную форму, в группе РЧА – у 1 пациента (1%). В группе РЧА у 3% пациентов развилась гематома, у 1% - транзиторная ишемическая атака, у 1% - перикардиальный выпот, не требовавший проведения перикардиоцентеза. В группе медикаментозной терапии побочное действие флекаинида было связано с расширением комплекса QRS у 10% пациентов, соталола - с развитием у 11% пациентов снижения потенции, на фоне приема амиодарона в 15% случаев было отмечено развитие брадикардии, не требовавшей вмешательства, в 19% случаев – дисфункции щитовидной железы, в 2% - фотосенсибилизации.

В многоцентровом рандомизированном исследовании CABANA (Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) сравнивалась эффективность РЧА и лекарственной терапии ФП. В группе медикаментозной терапии 88,4% пациентов получали ААП, остальные – ритм урежающую терапию, 27,5% пациентов в дальнейшем перешли в группу РЧА. В комбинированную конечную точку были включены общая и сердечно-сосудистая смертность, инвалидизирующий инсульт, массивные кровотечения, госпитализации в связи с патологией сердечно-сосудистой системы и рецидив ФП. По результатам исследования, у РЧА не было преимуществ над медикаментозной терапией в частоте достижения комбинированной конечной точки [95]. В группе ААТ самыми частыми побочными эффектами были дисфункция щитовидной железы (1,6%), желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (0,8%),

гипотензия (0,3%), аллергические реакции (0,6%), дисфункция желудочно-кишечного тракта (0,3%) и печеночная недостаточность/дисфункция (0,3%). Осложнения в группе РЧА были зарегистрированы у 6,9% пациентов. Для оценки частоты рецидивирования ФП в группах РЧА и медикаментозной терапии был проведен отдельный анализ, куда было включено 1240 пациентов из основного исследования [170]. Для контроля эффективности терапии у данных пациентов проводился дистанционный мониторинг ЭКГ при помощи специального ЭКГ-записывающего монитора с функцией длительного ХМЭКГ. По результатам анализа терапии, доля пациентов с положительным эффектом (отсутствие рецидивов ФП) была достоверно больше в группе РЧА, чем в группе лекарственной терапии, и составила через 12 мес от окончания 90-дневного слепого периода 62% и 40% соответственно [170].

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании STOP AF (Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front pivotal trial) сравнивалась эффективность КБИ с суммарной эффективностью П, флекаинида и соталола у 245 больных с симптомной пароксизмальной (78%) и персистирующей (22%) ФП с 2 эпизодами ФП в течение последних 3 месяцев, рефрактерной к по крайней мере к одному ААП [87]. Эффективность КБИ через 12 мес была значительно выше, чем суммарная эффективность ААТ, и составила 69,9% и 7,3%, соответственно ($p < 0,001$).

Было проведено несколько исследований по сравнению КИ ЛВ и АПП **в качестве терапии первой линии** у больных с пароксизмальной формой ФП [166,167]. В рандомизированном многоцентровом исследовании RAAFT-2 (Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation) 127 пациентов с симптомной рецидивирующей ФП без предшествовавшего опыта приема ААП были распределены в группу РЧА (66 пациентов) и в группу ААТ (61 пациент) [166]. Критериями исключения являлись ФВ менее 40%, диаметр ЛП более 5,5 см, гипертрофия ЛЖ более 15 мм, пороки сердца, ИБС или кардиохирургические вмешательства в предшествовавшие 6 мес, РЧА в анамнезе, а также противопоказания к приему варфарина и/или гепарина. По истечении периода наблюдения в 12 мес у 54,5% пациентов из группы РЧА и 72,1% пациентов из группы ААТ были зарегистрированы пароксизмы предсердных тахикардий, а симптомные пароксизмы предсердной тахикардии - у 47% и 59% пациентов соответственно. В исследовании Jens Cosedis Nielsen и соавт. сравнивалось бремя ФП у 294 пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ААТ П, флекаинидом, соталолом, амиодароном и РЧА ЛВ [165]. Через 3, 6, 12 и 18 мес от начала терапии бремя ФП не различалось между группами, через 24 мес бремя ФП в группе РЧА составило 9%, что было достоверно меньше, чем в группе ААТ – 18%. В исследовании J.G. Andrade и соавт. сравнивалась эффективность КБИ и ААТ флекаинидом, П, соталолом и дронедароном как терапии первой линии [83]. Для контроля эффективности терапии всем

пациентам были имплантированы кардиомониторы. Спустя 12 мес от окончания слепого периода рецидивы предсердной тахикардии регистрировались у 66 пациентов из 152 в группе КБИ (42,9%), в группе ААТ у 101 пациента из 49 пациентов (67,8%). Симптомные предсердные тахикардии рецидивировали у 17 пациентов (11%) из группы РЧА и 39 пациентов (26,2%) в группе ААТ. Аналогичные результаты были получены в двух других многоцентровых рандомизированных исследованиях [88,167]. В оба исследования включались лишь высокосимптомные пациенты, в большинстве своем (98%) с пароксизмальной формой ФП. КБИ продемонстрировало высокую противорецидивную эффективность: устойчивые предсердные аритмии не рецидивировали в группе КБИ у 74,6%-82% пациентов, в группе ААТ - 45%-67,6% пациентов.

Более высокая эффективность КИ ЛВ по сравнению с ААТ продемонстрирована и в отечественных исследованиях. Так в работе Симонян А.А. и соавт. за 2 года наблюдения увеличение «бремени ФП» на 30% и более, по данным имплантированного кардиомонитора, было зарегистрировано у 27(58,7%) пациентов, принимавших ААП IC, II и III классов (II, соталол, бета-блокаторы или амиодарон) и у 10 (21,7%) пациентов после выполнения РЧА [26]. В исследовании Селюцкого С.И. и колл [42], проводилось сравнение результатов медикаментозной терапии и РЧА у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП у 130 больных, преимущественно со структурной патологией сердца, ХСН и снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%. Через 12 мес наблюдения устойчивый синусовый ритм регистрировался у 75% пациентов в группе РЧА и у 40% больных в группе медикаментозной терапии. При этом необходимо отметить, что в группе консервативной терапии основной акцент сделан на лечение ХСН, а ААП IC или III класса получали лишь 23% пациентов.

В некоторых исследованиях помимо оценки антиаритмического эффекта обращалось внимание на динамику КЖ у пациентов с ФП после КИ ЛВ [42,89,96,85,97,168,68,119]. Так в исследовании SABANA, куда было включено 2204 пациента с симптомной пароксизмальной и персистирующей ФП, КЖ оценивали при помощи опросников Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life (AFEQT) и Mayo AF-Specific Symptom Inventory (MAFSI). Через 12 мес после РЧА было отмечено улучшение по всем трем шкалам опросника AFEQT (симптомность, повседневная активность, отношение к лечению) и по общему баллу, рассчитанному по обоим опросникам [97]. В исследовании CARTAF на выборке из 155 пациентов изучалось влияние КИ ЛВ и ААП на КЖ пациентов с ФП (79 пациентов в группе КИ ЛВ, 76 пациентам были назначены ААП). Спустя 12 мес от окончания слепого периода в группе КИ ЛВ было зарегистрировано достоверное улучшение по шкале Общее здоровье. По шкалам Физическое функционирование, Психическое здоровье, Эмоциональное функционирование, Ролевое функционирование и Жизнеспособность положительная динамика была зарегистрирована в обеих группах, но разница была выше в

группе КИ ЛВ. В обеих группах не было выявлено положительной динамики по шкалам Боли и Социальное функционирование [96]. В исследовании АРАФ [168] в группе РЧА через 4 года после процедуры была зарегистрирована достоверная положительная динамика по всем шкалам опросника SF-36, в то время как в группе ААТ достоверное улучшение было зарегистрировано лишь по шкалам Физическое функционирование, Общее здоровье, Жизненная активность, Социальное функционирование, по общим психическому и физическому компонентам здоровья. В вышеупомянутом исследовании С.И. Селюцкого и соавт. [42] также проводилось оценка влияния РЧА и ААТ на КЖ. В обеих группах у пациентов с положительным эффектом было выявлено улучшение как психического ($p < 0,001$), так и физического ($p < 0,001$) компонентов КЖ по данным опросника SF-36.

Таким образом, можно считать доказанным фактом более высокую эффективность КИ ЛВ по сравнению с медикаментозным лечением ФП. Однако вышеописанные исследования по прямому сравнению эффективности КИ ЛВ и ААТ включали как больных с идиопатической ФП, так и пациентов с органической патологией сердца. Спектр применяемых лекарственных препаратов в них также был весьма многообразен, нередко включая как препараты первой линии (некоторые ААП IC класса), так и амиодарон, соталол, а в некоторых случаях – ритм урежающую терапию. Результаты сравнения динамики КЖ при консервативной и хирургической тактике лечения также требует уточнения.

1.7. Проблема оценки эффективности терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Безусловно, на цифры эффективности любого метода лечения влияет сам способ оценки этой эффективности. Применение различных критериев и сроков наблюдения за больными с ФП очень сильно затрудняет сопоставление результатов различных исследований. Это касается как критериев эффективности (полное устранение ФП, уменьшение бремени ФП, полное устранение всех предсердных тахикардий, субъективное улучшение пациента), так и критериев рецидива ФП (продолжительность эпизода, способ его регистрации на ЭКГ).

Эти проблемы связаны:

- с чрезвычайно высоким разнообразием субъективных ощущений в момент пароксизма даже у конкретного пациента, не говоря уже о популяции больных с ФП в целом, что с одной стороны, не позволяет пациенту выявить рецидив аритмии в случае ее бессимптомного характера, а с другой стороны, за ФП могут быть приняты самые разнообразные ощущения со

стороны сердца, обусловленные как другими видами нарушений ритма (экстрасистолия, синусовая тахикардия), так и не имеющие связи с сердечной деятельностью.

- трудностью полного устранения ФП, что нашло отражение в действующих рекомендациях, где к эффективному лечению относят снижение бремени симптомов, связанных с ФП, не устранение, а уменьшение рецидивов ФП [54,61]

- необходимость обязательной регистрации рецидива ФП на ЭКГ выдвигает вопросы как к способу, так и к вероятности такой фиксации аритмии. Чем больше шансов зарегистрировать ФП с помощью выбранной методики, тем больше вероятность определения истинной эффективности выбранного метода лечения, но тем меньше эта эффективность будет в сравнении с использованием менее чувствительного способа наблюдения. В исследовании CAPTAF было проведено сравнение двух методов контроля терапии [96]. Всем пациентам был имплантирован кардиомонитор и выполнено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Эффективность терапии, полученная по результатам ХМЭКГ, составила в группе КИ ЛВ 83,6%, в группе ААТ – 77%, по результатам имплантированного кардиомонитора – 22,7% и 17,6%, соответственно. В исследовании Packer DL и соавт. [87], где для контроля эффективности использовалось транстелефонное мониторирование ЭКГ, эффективность ААТ составила 7,3%, а КБИ – 69,9%. Транстелефонное мониторирование ЭКГ использовали и в исследовании АРАФ: эффективность в группах ААТ и РЧА составила 12,1% и 72,7%, соответственно [168].

В настоящее время условно «золотым стандартом» оценки эффективности лечения ФП можно считать применение имплантируемых петлевых регистраторов, однако инвазивность и высокая стоимость данного метода делает малодоступной применение методики вне научных исследований. Возможным компромиссом могло бы стать использование самостоятельной регистрации пациентами ЭКГ с помощью портативных устройств и применение технологий «мобильного здравоохранения».

1.8. Применение портативных регистраторов электрокардиограммы в скрининге и наблюдении за пациентами с фибрилляцией предсердий

Пароксизмальная форма ФП нередко характеризуется короткими эпизодами тахикардии, продолжительность которых не позволяет зарегистрировать аритмию на традиционной ЭКГ [62]. В данной ситуации и в случае бессимптомной ФП это может приводить к несвоевременной постановке диагноза. Согласно Европейским рекомендациям 2020 года, периодический скрининг ФП следует проводить у больных старше 65 лет (класс рекомендаций I, уровень доказательности

В) при помощи измерения пульса и регистрации ЭКГ, а пациентам старше 75 лет или лицам с высоким риском развития инсульта следует проводить систематический ЭКГ-скрининг ФП (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [61]. В рекомендациях перечислены различные технологии скрининга ФП с указанием их специфичности и чувствительности: измерение пульса с чувствительностью и специфичностью в 87-97% и 70-81%, соответственно, уступает по этим параметрам автоматическому измерению АД с чувствительностью 93-100%, специфичностью 86-92%, одноканальной регистрации ЭКГ – 94-98% и 76-95%, приложениям для смартфонов -91,5-98,5% и 91,4-100%, «умным» часам – 97-99% и 83-94%. Новые цифровые технологии и сенсорные устройства имеют хороший потенциал для проведения дифференциальной диагностики и контроля аритмий. В 2021 году был опубликован Консенсус экспертов Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии по контролю аритмий с помощью технологий цифрового здравоохранения, где обобщен опыт, накопленный в этой сфере [62]. В документе отдельно выделен компонент цифрового здравоохранения - мобильное здравоохранение, которое, по определению Всемирной организации здравоохранения, является «медицинской клинической практикой и практикой общественного здравоохранения, основанной на данных мобильных устройств, включая мобильные телефоны, мониторы, персональные цифровые помощники и другие беспроводные устройства» [62].

Внедрение в клиническую практику разных стран передачи результатов электрокардиографии при помощи телефонной связи началось еще во второй половине XX века, когда специальными устройствами оснащались медицинские центры или выездные бригады СМП. [55,181]. Уже в то время исследователи пришли к выводу, что внедрение таких технологий снижает затраты системы здравоохранения на выезд служб экстренной помощи и частоту необоснованных госпитализаций [55,181]. Новые возможности в данном направлении появились с разработкой портативных приборов для самостоятельной регистрации ЭКГ пациентами. В настоящее время создано большое число различных устройств для регистрации 1-2 отведений ЭКГ с возможностью сохранения данных и/или их передачи по сети Интернет [60,94,62]. Безусловно, позитивные результаты от применения устройств для самостоятельной регистрации ЭКГ могут быть получены только лишь при обеспечении их доступности (в том числе финансовой) в виде потребительского товара [62].

По механизму работы технологии мобильного здравоохранения можно разделить на несколько групп. В первую группу входят автономные портативные устройства с возможностью регистрации ЭКГ в 1 или нескольких отведениях и сохранения записи в памяти прибора. Ко второй группе относятся приборы, работающие на базе смартфонов. Как правило, эти приборы широко доступны и просты в эксплуатации. Как и в предыдущем случае, регистрация ЭКГ

инициируется пациентом при возникновении жалоб. При регистрации ЭКГ с помощью смартфона у пациентов есть возможность онлайн передачи данных лечащему врачу. Кроме того, выделяют технологии на базе умных часов и носимые сенсорные патчи. Данные устройства позволяют регистрировать ЭКГ лишь в 1 отведении: в первом случае регистрация ЭКГ инициируется пациентом, а во втором случае происходит длительная регистрация ЭКГ [62].

В настоящее время проведено более 500 исследований по оценке точности скрининга нарушений ритма сердца с применением технологий мобильного здравоохранения, в которых основное внимание уделяется ранней диагностике ФП в различных группах населения [94,152,62]. В исследовании Anczykowski J и соавторов [94] по наблюдению за 790 пациентами с жалобами, подозрительными на нарушение ритма сердца, при помощи событийного регистратора ЭКГ продемонстрирована эффективность теле-ЭКГ в диагностике симптомных аритмий. В 23% случаев регистрировалась синусовая тахикардия, в 19% - желудочковая экстрасистолия, в 14% - ФП, в 9% - суправентрикулярная тахикардия, 5% - синусовая брадикардия, 2% - синусовая аритмия, 1% - АВ блокада 2 степени. В исследовании Ю.М. Петросяна и соавт. [60] скрининг ФП проводился в группе лиц с факторами риска ФП (пожилой возраст, отягощенная наследственность, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, обструктивное апноэ сна и заболевания щитовидной железы) и в группе профилактического осмотра. Контроль ритма сердца проводили при помощи устройства MyDiagnostic1001R. В группе риска ФП была диагностирована у 24,8% пациентов, в контрольной группе – 4,9%. В исследовании Femke Kaasenbrood и соавт [152] сравнивались традиционный скрининг ФП с дополнительным использованием прибора, регистрирующего ЭКГ в одном отведении у больных старше 65 лет. Между двумя группами не было выявлено различий в частоте регистрации впервые выявленной ФП: в группе с использованием устройства ФП была зарегистрирована у 1,43% пациентов, в контрольной группе – 1,37% пациентов. В скрининговых исследованиях Apple Heart Study [130], Huawei Heart Study [147] и Steven A. Lubitz и соавт [92] суммарно приняло участие более 1 млн человек. Анализ пульса участников исследования проводился при помощи умных часов и фитнес-трекеров благодаря установленному в данные устройства сенсора оптической фотоплетизмографии. В Apple Heart Study суммарная положительная предсказательная ценность составила 84%, в Huawei Heart Study – 87%, в исследовании Steven A. Lubitz и соавт – 98,2%.

В то время как большинство исследований с применением портативных устройств были направлены на скрининг ФП в различных популяциях [60,94], количество работ, **посвященных дистанционному наблюдению за пациентами с уже установленным диагнозом ФП**, ограничено [128,78,93], а в РФ они ранее не проводились.

Методы дистанционного контроля ЭКГ были использованы для оценки эффективности терапии бепридиллом [93], дронедароном [128], флекаинидом [69]. Больше работ посвящено

применению дистанционного контроля ЭКГ в оценке эффективности КИ ЛВ [165,156,187,175]. В исследовании SABANA с целью выявления рецидивов ФП у значительной части пациентов использована система Medicomp, с возможностями не только «событийного» регистратора, но и холтеровского мониторирования [99]. В работе Gupta D и соавт. [159] применялся комбинированный метод наблюдения, сочетавший еженедельный телестелефонный контроль ЭКГ и холтеровские мониторирования через 3,6 и 12 месяцев. Кроме того, исследованиях CIRCA-DOSE [89,68], APAF [168] и J.G. Andrade и соавт. [83] для контроля эффективности терапии также использовались портативные регистраторы ЭКГ.

Однако, несмотря на наличие ограниченных литературных данных, преимущества данного метода контроля за эффективностью лекарственной терапии или хирургического лечения у больных с ФП в условиях отечественного здравоохранения требуют дальнейшего уточнения.

* * *

Таким образом, в настоящее время выбор тактики лечения у больных с ФП без структурной патологии сердца остается актуальной проблемой. Отсутствие четких алгоритмов выбора ААП приводит к тому, что он осуществляется исходя из личных предпочтений врача. Это в первую очередь связано с тем, что работ со строгим исключением структурной патологии сердца по изучению эффективности и безопасности всех трех ААП IC класса (то есть препаратов первой линии у данной группы пациентов), не проводилось, как и исследований по сравнению эффективности КИ ЛВ с ААП IC класса, доступными в РФ. Требуют дополнительного уточнения предикторы эффективности антиаритмиков, а также влияние ААТ IC класса на КЖ больных с ФП в сравнении с КИ ЛВ. Кроме того, необходимо совершенствование методов наблюдения за пациентами с ФП в амбулаторных условиях с целью наиболее раннего выявления рецидивов аритмии и своевременной коррекции ААТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2019-2021 гг на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в 2019-2021 гг. проводился набор пациентов.

Структура исследования:

Данное исследование является проспективным нерандомизированным исследованием по сравнению эффективности и безопасности антиаритмических препаратов IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП без структурной патологии сердца.

Критерии включения пациентов в основную группу:

- пароксизмальная форма ФП, верифицированная по результатам ЭКГ в 12 отведениях,
- частота пароксизмов ФП не реже 1 раза за 2 месяца на протяжении последних 6 мес,
- информированное согласие на участие в данном исследовании, подписанное пациентом

Критерии невключения пациентов в исследование:

- наличие структурной патологии сердца: ишемической болезни сердца, пороков сердца, кардиомиопатии любого генеза, инфильтративных поражений сердца, гипертрофии левого желудочка любого генеза 13 мм и более, систолической дисфункции левого желудочка, хронической сердечной недостаточности,
 - каналопатии, наличие дополнительных предсердно-желудочковых соединений,
 - пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии,
 - атриовентрикулярные блокады II и III степени,
 - ранее выполненные любые хирургические и малоинвазивные вмешательства на сердце,
 - неконтролируемая артериальная гипертензия,
 - анемия,
 - аутоиммунные заболевания,
 - тиреотоксикоз,
 - беременность, кормление грудью,
 - сопутствующее онкологическое заболевание,
 - почечная или печеночная недостаточность,
 - сахарный диабет.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании
- нарушение протокола исследования

В контрольную группу включались добровольцы в возрасте старше 18 лет без ФП в анамнезе. Критерии невключения в контрольную группу соответствовали таковым в основной группе.

Было обследовано 144 пациента, страдающих пароксизмальной формой ФП. В дальнейшем из исследования выбыли 21 пациент в связи с нарушением протокола исследования либо невозможностью оценить эффект лечения (подробно причины исключения из исследования представлены в главе «Дизайн исследования»). Таким образом, полностью весь период наблюдения был завершён для 123 больных, которые составили основную группу.

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В основную группу было включено 123 пациента (45 (36,6%) мужчин и 78 (63,4%) женщин, средний возраст – 63 [55;68] лет) без структурной патологии сердца, имеющих пароксизмальную форму ФП с частотой пароксизмов не реже 1 раза за 2 месяца на протяжении последних 6 мес.

Контрольную группу, сформированную с целью сравнения КЖ, составили 50 добровольцев: 18 (36%) мужчин и 32 (64%) женщины, средний возраст – 60 [55;67] лет. Пациенты контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами основной группы (таблица 1).

У пациентов основной группы при включении в исследование проводились опрос, осмотр, сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделялось выяснению частоты рецидивирования ФП, давности аритмического анамнеза, опыту приема ААП, особенно лекарственных средств класса IC, их эффективности, индивидуальной непереносимости и побочным эффектам, причинам смены либо отмены препарата, тяжести симптомов ФП, которая оценивалась по шкале European Heart Rhythm Association (EHRA).

Таблица 1 – Основные клиничко-демографические характеристики пациентов основной и контрольной групп

	Основная группа (n=123)	Контрольная группа (n=50)	Достоверность различий
Пол, м/ж	45/78	18/32	p=0,592
Возраст, лет	63 [55;68]	60 [55;67]	p=0,942

Продолжение Таблицы 1

Индекс массы тела, кг/м²	28 [25,7; 31,6]	27,8 [25,3; 30,5]	p=0,438
Гипертоническая болезнь, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	81 (66%)	32 (64%)	p=0,817
Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	2 [1;3]	-	
Давность аритмического анамнеза, лет	4 [2;7]	-	
Частота пароксизмов ФП в месяц	3 [1;8]	-	
Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	IIa 17 (13,8%) IIb 55 (44,7%) III 51 (41,5)	-	
Опыт ААТ/отсутствие опыта ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	56 (45,5%)/67(54,5%)	-	

Перед включением в исследование у всех пациентов проводилась лабораторная и инструментальная диагностика с целью исключения структурной патологии сердца и обратимых причин ФП. Для исключения анемии, системных воспалительных реакций, патологии других органов и систем (прежде всего, печени и почек, исключения сахарного диабета, а также электролитных расстройств) были выполнены общий анализ крови, биохимический анализ крови, проводился контроль гормонов щитовидной железы.

На этапе отбора у всех пациентов с целью исключения клинически значимых нарушений автоматизма и проводимости, а также манифестных дополнительных атриовентрикулярных соединений проводилась регистрация ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ). Для исключения дилатации камер сердца, патологии клапанного аппарата, гипертрофии стенок, нарушений глобальной и региональной сократимости миокарда проводилась ЭхоКГ (таблица 2).

У всех пациентов оценивалась претестовая вероятность (ПТВ) наличия ИБС, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [61].

Таблица 2 – Инструментальные данные пациентов, включенных в основную группу

Продолжительность интервалов ЭКГ	Среднее значение (мс)
PQ	168 [160;182]
QRS	90 [80;98]
QT скорректированный	419 [399;437]
Нарушения проводимости	Количество пациентов (% от количества больных основной группы)
Атриовентрикулярная блокада 1ст.	1 (0,8%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	2 (1,6%)
Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса	1 (0,8%)
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	2 (1,6%)
Показатели ЭхоКГ	
ФВ ЛЖ, %	60[58;63]
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	48[46;51]
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	31[26;34]
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	89[79;98]
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	35[30;39]
Диаметр аорты, мм	31[29;32]
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10[9;11]
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10[9;11]
Объем ЛП, мл	62 [54;73]
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	31[28;37]
Отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения ЛЖ (Е/А)	1[0,7;1,32]

При высокой ПТВ, а также у пациентов с ПТВ <15% при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или жалоб на боли в области сердца любого характера или

одышку проводилось исключение ишемии миокарда и/или гемодинамический значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий. Всего жалобы на боли в грудной клетке предъявляли 35 больных (28,5% от числа больных в основной группе): из них 26 женщин и 9 мужчин. Использовались следующие диагностические методы: тредмил-тест и велоэргометрия (10 пациентов, 8,1% случаев), эхокардиография с физической нагрузкой (1 пациент, 0,8% случаев), чреспищеводная электрическая стимуляция сердца (1 пациент, 0,8% случаев), мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (56 пациентов, 45,5% случаев), коронароангиография (18 пациентов, 14,6% случаев). У 2 пациентов при сомнительных результатах нагрузочной пробы дополнительно использовались методики, визуализирующие коронарные артерии (Таблица 3).

Таблица 3 – Методы инструментального обследования для исключения ИБС у пациентов основной группы

Методы исследования	Количество пациентов	Доля от количества пациентов основной группы (%)
КАГ	18	14,6
МСКТ коронарных артерий	56	45,5
Тредмил-тест или велоэргометрия	10	8,1
Тредмил-тест и КАГ	1	0,8
Тредмил-тест и МСКТ	1	0,8
Стресс-ЭхоКГ	1	0,8
ЧПЭСС	1	0,8

МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография, ЧПЭСС -чреспищеводная электрическая стимуляция сердца

При включении в исследование допускалось наличие артериальной гипертонии без выраженной гипертрофии ЛЖ: среди больных, включенных в исследование, гипертоническая болезнь была выявлена у 81 пациента основной группы (66% случаев), у 32 пациентов из контрольной группы (64%) ($p=0,817$). В основном, это были пациенты старше 50 лет (79 человек – 98% случаев). Во всех случаях артериальная гипертония была компенсирована на фоне антигипертензивной терапии, которая представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Антигипертензивная терапия у пациентов, принимавших участие в исследовании

Антигипертензивные препараты	Количество пациентов (% от общего количества пациентов с гипертонической болезнью)
Ингибиторы АПФ	41 (33,3%)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	35 (28,5%)
Блокаторы кальциевых каналов	23 (18,7%)
Диуретики	38 (30,9%)
Монотерапия	37 (46%)
Комбинированная терапия	44 (54%)

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент. Остальные сокращения как в тексте диссертации

У всех пациентов проводилась оценка риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc [54,20,61]. Постоянную терапию пероральными антикоагулянтами в стандартных дозировках получали большинство пациентов. Лишь трем больным (двое мужчин, одна женщина) в связи с низким риском тромбоэмболических осложнений постоянная антикоагулянтная терапия не назначалась (таблица 5).

Таблица 5 – Антикоагулянтная терапия у пациентов основной группы

Антикоагулянтные препараты	Количество пациентов (% от числа пациентов основной группы)
Апиксабан 5 мг/день	1 (0,8%)
Апиксабан 10 мг/день	37 (30,1%)
Ривароксабан 20 мг/д	58 (47,2%)
Дабигатран 300 мг/д	24 (19,5%)
Не назначались	3 (2,4%)

2.2. Дизайн исследования

После включения в исследование все пациенты с ФП были разделены на группы в зависимости от выбранной тактики лечения: три группы ААТ и две группы КИ ЛВ. Доли пациентов, полностью завершивших исследование, в группах ААТ и КИ ЛВ были сопоставимы ($p=0,159$) (рисунок 1).

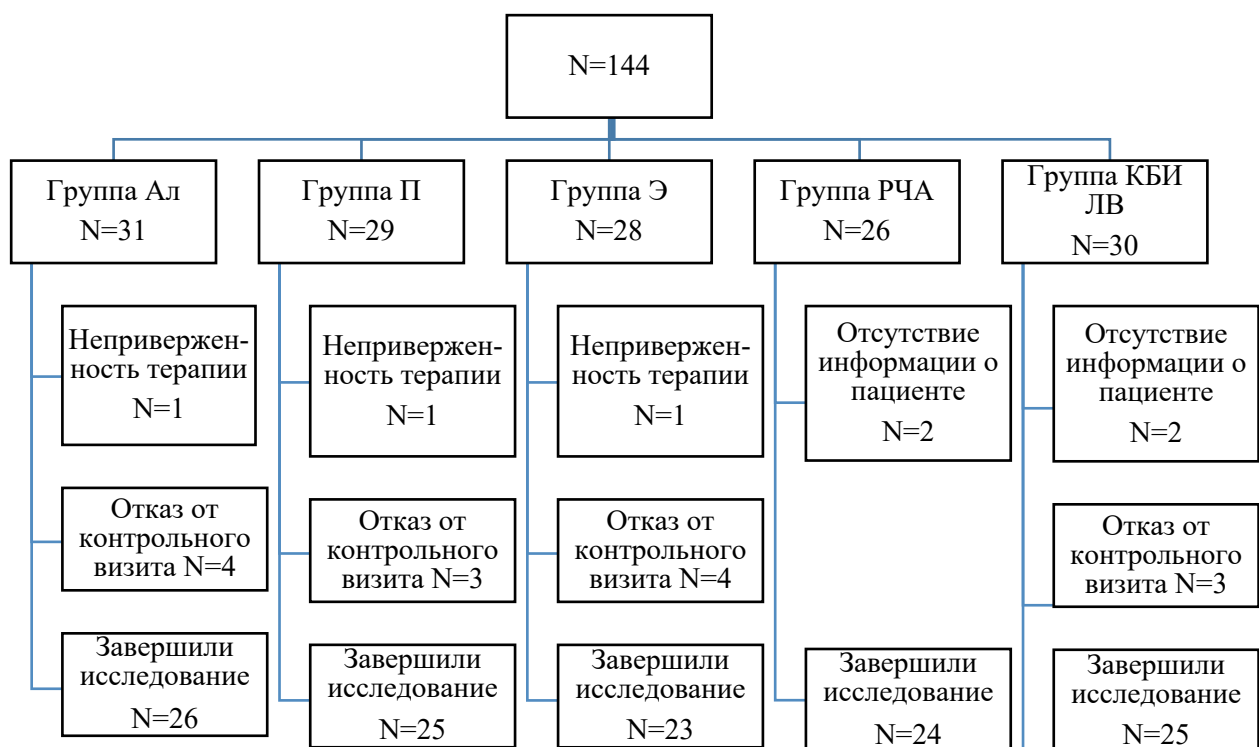


Рисунок 1 – Причины исключения из исследования в группах ААТ и КИ ЛВ
N- число пациентов.

Ниже представлены количественные характеристики групп из пациентов, полностью завершивших исследование.

Группы ААТ: 74 пациента были разделены на 3 группы в зависимости от назначенного ААП IC класса: группа приема лапаконитина гидробромида (группа Ал) включала 26 пациентов, группа пропafenона (группа П) - 25 пациентов, группа диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорида (группа Э) – 23 пациента. Пациентам, ранее не принимавшим ААП IC класса (66 больных), ААП назначался случайным образом: пациенты в группы Ал, П и Э распределялись последовательно, больные, ранее принимавшим препараты данной группы - с учетом предшествующего негативного опыта.

Из 74 пациентов препараты IC класса без эффекта в анамнезе принимали 8 пациентов (11%): 6 пациентов принимали Ал, 1 пациент – П, 1 пациент – Э. Соответственно, данные пациенты не могли попасть в группу ААП, который ранее был неэффективен. Назначение ААП осуществлялось лечащим врачом с учетом рекомендации исследователя.

Группы КИ ЛВ (49 больных): группа радиочастотной катетерной изоляции (РЧА) включала 24 пациента, группа криобаллонной изоляции (КБИ) – 25 пациентов. Целью формирования данных групп явилось составление полноценного представления об эффективности ААП I C класса в сопоставлении с возможностями наиболее эффективной современной методики лечения пароксизмальной формы ФП [168,170,155,86]. В группы КИ ЛВ, согласно действующим рекомендациям, были распределены пациенты с неэффективностью как минимум одного ААП (в среднем 3 [1;4] ААП) в анамнезе при **выборе больным** хирургического метода лечения [54,61]. Выбор методики КИ ЛВ производился по результатам МСКТ сердца с контрастированием: при выявлении общего ствола левых ЛВ (выявлен у 7 (14,3%) пациентов) выполнялась только РЧА, при типичной анатомии методика КИ ЛВ выбиралась случайным образом (КБИ или РЧА).

Все основные клинично-демографические характеристики пациентов в подгруппах с различной хирургической и консервативной тактикой ведения (таблица 6) не имели статистически значимых различий, за исключением длительности аритмического анамнеза, который в группе Ал был меньше, чем в обеих группах КИ ЛВ. Тенденция к различию в возрасте ($p=0,069$) обусловлена немного более молодым составом группы КБИ по сравнению с пациентами групп Ал и П ($p=0,024$ и $p=0,008$, соответственно). Различия в опыте ААТ между группами консервативного и хирургического лечения были обусловлены критериями отбора: в группах КИ ЛВ все пациенты ранее без эффекта принимали один или несколько ААП (в группе РЧА 3 [1;4] ААП, в группе КБИ ЛВ - 1,5 [1;3,5]), в группах ААТ доля пациентов без опыта предшествующей терапии составила от 60 до 81% (рисунок 2).

Пациенты всех трех групп ААТ были сопоставимы по всем представленным характеристикам (таблица 6). После включения в исследование всем больным проводились ЭКГ и ХМЭКГ, оценивалось КЖ с помощью опросника SF-36. Пациентам из групп ААТ назначался один из препаратов IC класса. Пациентам из групп РЧА и КБИ ЛВ в течение 1-14 дней после включения в исследование выполнялась КИ ЛВ. Для профилактики ранних рецидивов ФП в течение первых двух месяцев после КИ ЛВ («слепой период») 38 (77,6%) пациентам была назначена ААТ, которая достоверно не различалась в группах КБИ и РЧА (таблица 7) [51]. При отсутствии рецидивов ФП через 2 месяца в группах хирургического лечения все ААП отменялись.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика пациентов в группах с различной тактикой лечения при включении в исследование

	Группа Ал (n=26)	Группа П (n=25)	Группа Э (n=23)	Группа РЧА (n=24)	Группа КБИ (n=25)	Достоверность различий
Пол, м/ж	9/17	7/18	6/17	11/13	12/13	p=0,477
Возраст, лет	64 [57;69]	65 [59;73]	63 [52;68]	62 [55;67]	59 [50;65]	p=0,064
Индекс массы тела, кг/м²	29 [26,5; 33,7]	28,7 [25,6; 30,7]	27,6 [25,7; 30]	28 [25,5;32,1]	28,7 [25,8;34]	p=0,829
Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	2 [1,75;3]	2 [1;3]	2 [1,25;3]	1,5 [1;3]	1,5 [1;2,25]	p=0,341
Объем левого предсердия, мл	66 [56;76,5]	55 [50;72]	62 [53,8;69]	67 [52;79]	68,5 [56,3;75,8]	p=0,182
Фракция выброса левого желудочка, %	60 [57;62]	60 [57;65]	61 [59,8;65]	60 [58;65]	59 [57;63]	p=0,192
Гипертоническая болезнь, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	19 (73,1%)	19 (76%)	12 (52,2%)	17 (70,8%)	14 (56%)	p=0,337
Давность аритмического анамнеза, лет	2[1,5;4]*	3[1;5,5]	4,5[2;7]	6 [2;10]*	4,5 [2;7]*	p=0,017
Частота пароксизмов ФП в месяц	2 [1;5,5]	2 [1;7]	5 [1;9]	3 [1; 5,8]	3 [1;50]	p=0,182

Продолжение Таблицы 6

Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	Па 2 (7,7%) Пб 10 (38,5%) Пш 14 (53,8)	Па 3 (12%) Пб 10 (40%) Пш 12 (48)	Па 3 (13%) Пб 14 (60,9%) Пш 6 (26,1%)	Па 2 (8,3%) Пб 9 (37,5%) Пш 13 (54,2)	Па 7(28%) Пб 12 (48%) Пш 6 (24%)	p=0,219
Число пациентов, использующих ПКМ, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	9 (34,6%)	10 (40%)	15 (65,2%)	11 (45,8%)	8 (33,3%)	p=0,169
Опыт ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	Э 1 (3,8%) Ам 2 (7,7%) С 2 (7,7%) Без ААТ 21 (80,8%)	Ал 5 (20%) Ам 3 (12%) С 2 (8%) Без ААТ 15 (60%)	Ал 1 (4,3%) П 1 (4,3%) Ам 2 (8,7%) С 1 (4,3%) Без ААТ 18 (78,3%)	Ал 17 (70,8%) П 12 (50%) Ам 13 (54,2%) С 11 (45,8%) Э 11 (45,8%)	Ал 15 (62,5%) П 10 (41,7%) Ам 8 (33,3%) С 6 (25%) Э 9 (37,5%)	Достоверность различий между группами ААТ p=0,261 Достоверность различий между группами КИ ЛВ p=0,451

Ам-амиодарон, С-соталол, Бб-бета-адреноблокатор. Остальные сокращения, как в тексте диссертации

*- достоверность различий Ал/РЧА p=0,005, Ал/КБИ p=0,021

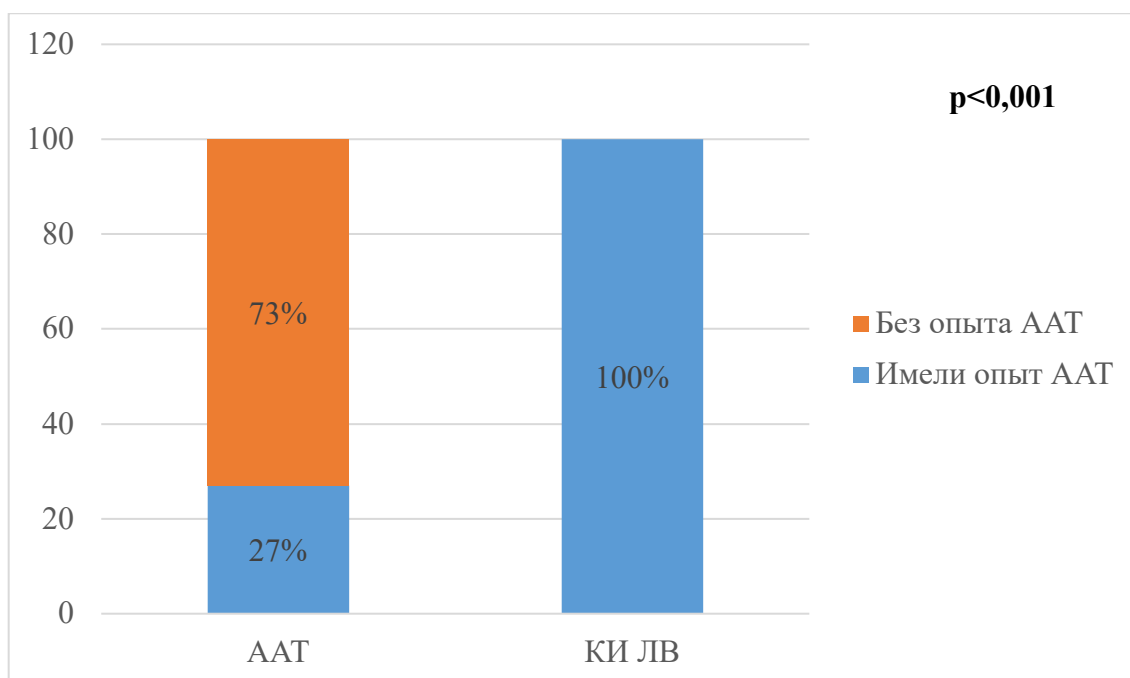


Рисунок 2 – Опыт медикаментозного лечения ФП в группах ААТ и КИ ЛВ

Таблица 7 – Антиаритмическая терапия в «слепом периоде» у пациентов групп РЧА и КБИ

Антиаритмический препарат	Группа РЧА (n=24), количество пациентов (% от количества пациентов основной группы)	Группа КБИ (n=25), количество пациентов (% от количества пациентов основной группы)	Достоверность различий
Лаптаконитина гидробромид	2 (8,3 %)	6 (24%)	p=0,195
Пропафенон	2 (8,3%)	2 (8%)	
Диэтиламинопропионил-этоксикарбониламино-фенотиазина гидрохлорид	1 (4,2%)	3 (12%)	
Бета-адреноблокаторы	3 (12,5%)	1 (4 %)	
Амиодарон	8 (33,3%)	9 (36%)	
D,1-соталол	2 (8,3%)	0	
Без ААП	6 (25%)	4 (16%)	

Первый контрольный визит пациентов осуществлялся через 2 месяца:

- от момента начала приема рекомендованного ААП в группах ААТ;

-после хирургического лечения в группах КИ ЛВ.

Период наблюдения для пациентов из групп ААТ составил 12 месяцев от момента включения в исследование, для пациентов из групп КИ ЛВ - 12 месяцев от окончания «слепого периода» и отмены ААП, а у 17 пациентов, принимавших в «слепо» периоде амиодарон, период наблюдения начинался спустя 2 месяца после отмены этого препарата.

В нашем исследовании применялось два вида планового контроля эффективности терапии:

-при первом способе контроля (**традиционное наблюдение, ТН**) через 2, 6 и 12 месяцев после включения в исследование пациенты осуществляли плановые контрольные визиты в клинику, где проводились опрос, осмотр, регистрация ЭКГ и ХМ;

-при втором способе контроля (**дистанционный контроль, ДК**) **дополнительно** к плановым визитам в клинику больные еженедельно самостоятельно регистрировали ЭКГ в амбулаторных условиях с помощью портативного кардиомодуля (ПКМ) ECG Dongle («Нордавинд», Российская Федерация). Второй способ контроля применялся у пациентов, давших согласие на использование подобной методики наблюдения и располагавших техническими возможностями применения ПКМ данной модели – смартфоном с операционной системой Android. **Разница в частоте применения двух способов наблюдения между всеми группами с различной терапией была статистически недостоверной** (таблица 6).

Кроме того, вне зависимости от выбранного метода контроля всем пациентам **в случае возникновения симптомов, подозрительных на ФП**, была рекомендована регистрация ЭКГ амбулаторно либо выездными бригадами скорой медицинской помощи (СМП) или в поликлинике по месту жительства, либо с помощью ПКМ с дальнейшей внеочередной консультацией в нашем центре в случае подтверждения рецидива ФП. При регистрации пароксизма ФП способ купирования, как правило, определялся врачами первого контакта (чаще всего врачами выездной бригады СМП).

Конечной точкой в исследовании являлся рецидив ФП в течение 6 и 12 мес от начала ААТ, а в группах КИ ЛВ - в течение 6 и 12 мес после окончания «слепого» периода. **Рецидивом ФП** считался пароксизм ФП продолжительностью не менее 30 с, зарегистрированный на ЭКГ. В группах ААТ дополнительно оценивалась **комбинированная конечная точка**: сумма частоты рецидивирования ФП и частоты побочных эффектов, требующих отмены препарата.

У пациентов без рецидивов ФП через 12 мес повторно оценивалось КЖ с помощью опросника SF-36.

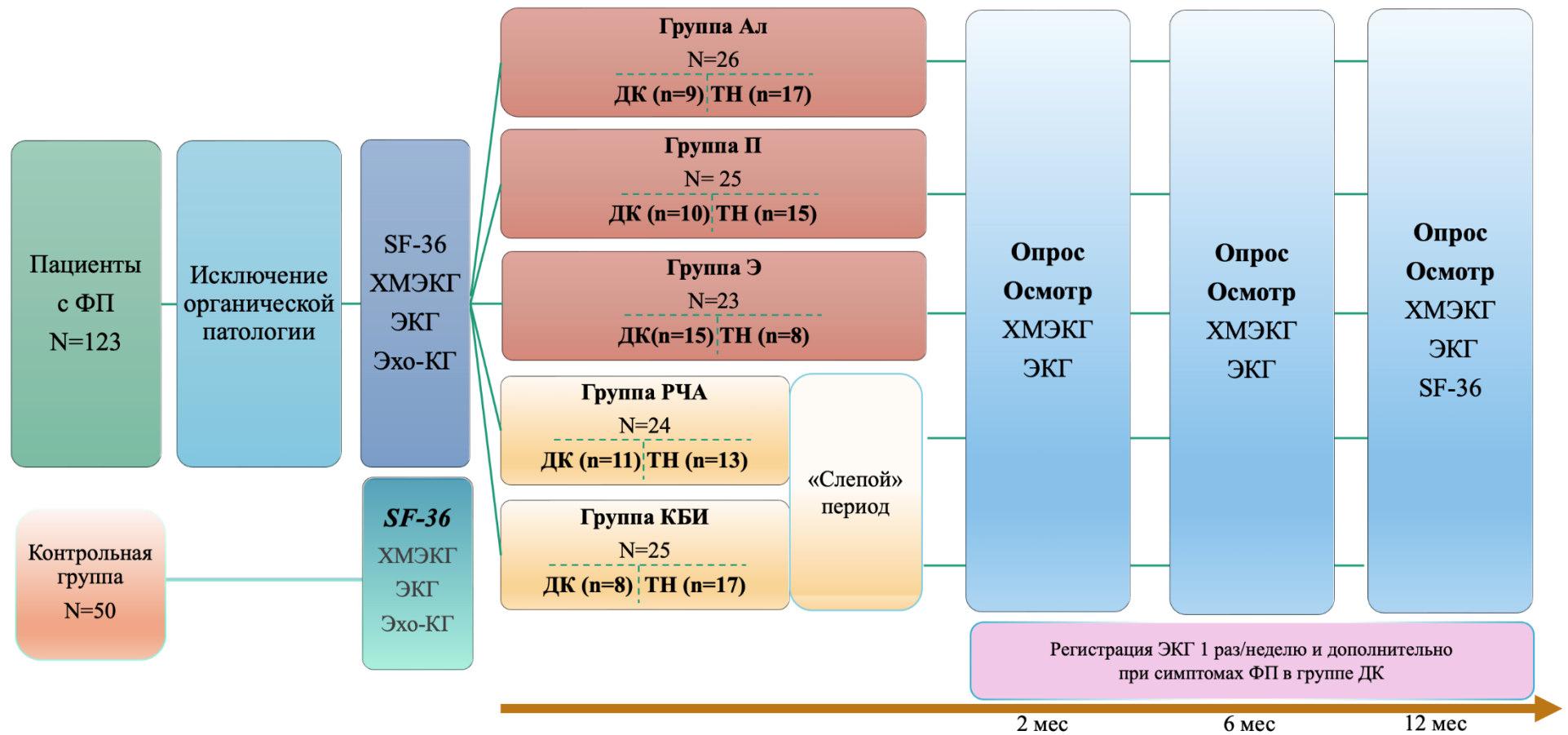


Рисунок 3 – Дизайн исследования. ФП – фибрилляция предсердий, Ал- лапаконитина гидробромид (аллапинин), П- пропafenон, Э- диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидроклорид (этацин), РЧА – радиочастотная абляция, КБИ – криобалонная абляция, ДК – дистанционный контроль, ТН – традиционное наблюдение

ААТ и КИ ЛВ считались эффективными при отсутствии рецидива ФП в течение 12 месяцев наблюдения без смены лечения.

В контрольной группе однократно проводились ЭКГ, ХМЭКГ и оценивалось КЖ. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

2.3. Методики обследования и лечения пациентов

2.3.1. Методика проведения электрокардиографии

Регистрация ЭКГ всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось при помощи следующего оборудования: E – 104 (производство - РФ), General Electric MAC 1600 (производство - Германия), ShillerCardiovitAT 102(производство – Швейцария).

При регистрации использовалось общепринятое положение электродов, скорость записи - 25мм/с, амплитуда калибровочного сигнала - 1мВ, фильтр - 50Гц. На полученных ЭКГ проводился анализ ритма, положения электрической оси сердца, проводимости миокарда, расчёт ЧСС.

2.3.2. Методика регистрации электрокардиограммы при помощи портативного кардиомодуля

Больным из группы ДК было рекомендовано помимо контрольных визитов в клинику через 2, 6 и 12 месяцев (аналогично группе ТН) самостоятельно регистрировать ЭКГ в амбулаторных условиях посредством портативного КМ ECG Dongle (ГК «Нордавинд», Российская Федерация, регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8179 от 13.08.2019 г.).

Устройство состоит из следующих комплектующих: блок-кардиофлешка ECG Dongle, OTG либо type-C-переходник для подключения к смартфону пациента, кабель отведений и многоразовые электроды. Также для записи ЭКГ на смартфон пациента устанавливалось мобильное приложение, содержащее необходимое программное обеспечение (рисунок 4).

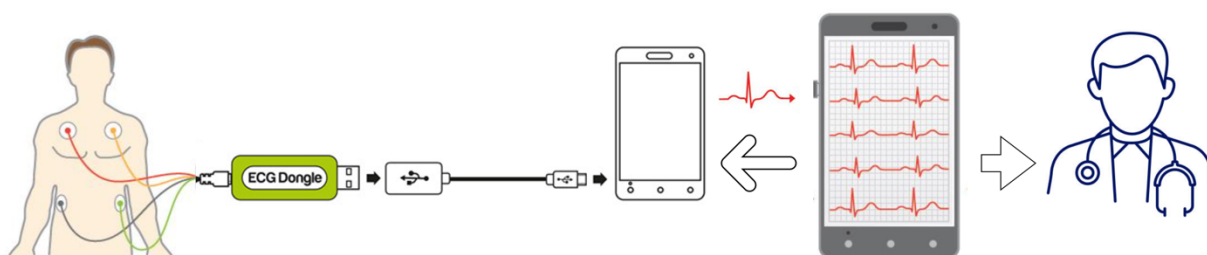


Рисунок 4 – Схема применения портативного КМ ECG Dongle

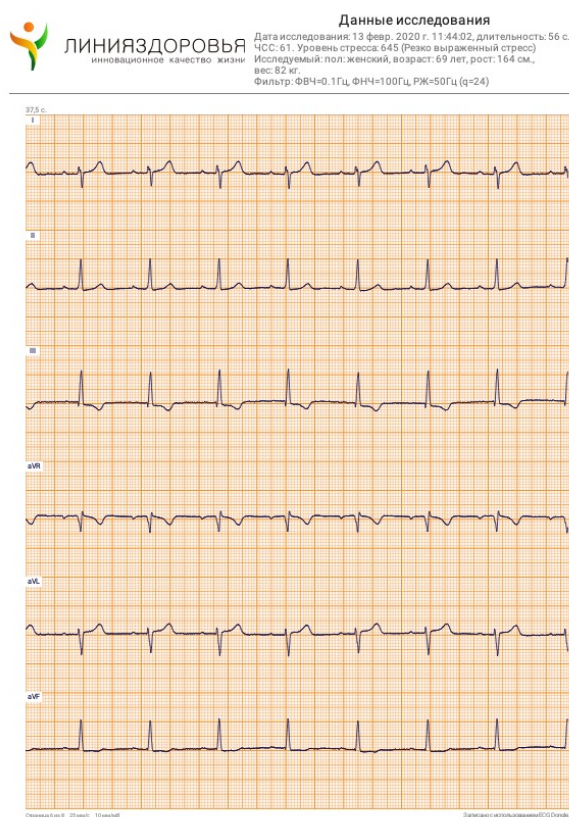


Рисунок 5 – Синусовый ритм, зарегистрированный с помощью КМ ECG Dongle

КМ при подключении к смартфону позволяет регистрировать ЭКГ в шести стандартных отведениях длительностью от 10 сек до 10 мин (рисунки 5 и 6), сохранять запись в формате PDF и направлять на адрес электронной почты или мессенджера лечащего врача для проведения анализа. Для предотвращения некорректного использования КМ у всех пациентов из группы ДК проводилось обучение, в ходе которого больные проводили регистрацию тестовой ЭКГ и отправляли ее исследователю. С целью контроля эффективности ААТ или КИ ЛВ при последующем наблюдении больные из группы ДК самостоятельно регистрировали ЭКГ с

периодичностью 1 раз в 1-2 недели и дополнительно при возникновении симптомов, подозрительных на рецидив ФП. На всех полученных ЭКГ исследователями проводился анализ ритма, частоты сердечных сокращений, интервалов PQ, QRS, QT. В случае выявления нарушений ритма врач-исследователь связывался по телефону с пациентом, информировал о наличии или отсутствии показаний к купированию аритмии и давал рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.

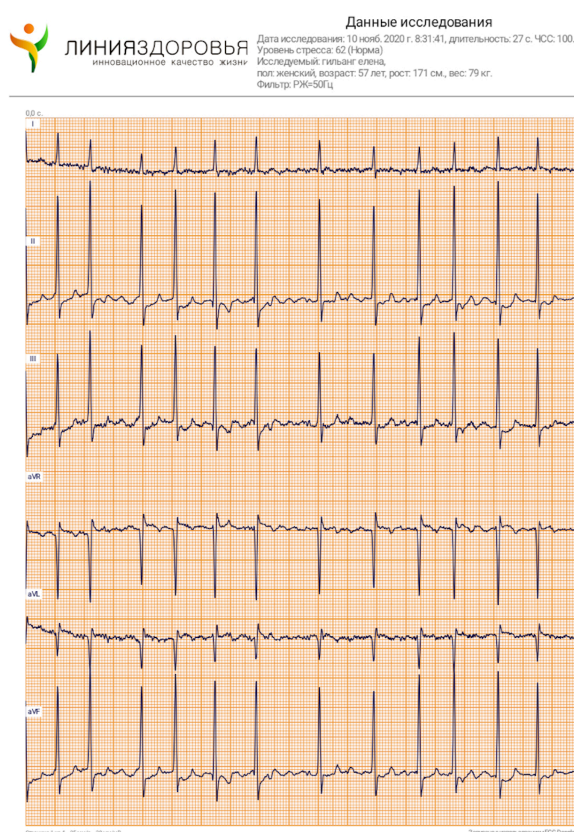


Рисунок 6 – ФП, зарегистрированная с помощью КМ ECG Dongle

2.3.3. Методика проведения суточного мониторирования электрокардиограммы

ХМЭКГ в двух отведениях выполнялось всем пациентам не менее 5 раз: исходно, после достижения целевой дозы ААП или на следующий день после выполнения РЧА или КБИ ЛВ, а также через 2, 6 и 12 месяцев. Исходно ХМЭКГ в группах ААТ выполнялось «на чистом фоне»: до назначения ААП, а у пациентов, принимавших антиаритмические средства на момент включения в исследование, после их отмены через 5 периодов полувыведения препарата.

При ХМЭКГ проводился анализ ритма, рассчитывались средняя ЧСС, максимальная и минимальная ЧСС в дневное и ночное время, определялось наличие нарушений ритма и проводимости, проводился анализ сегмента ST, оценивались параметры variability ритма сердца (VPC) турбулентности ритма сердца (TRC), мощности замедления сердечного ритма (DC), мощности ускорения сердечного ритма (AC), микровольтной альтернации зубца T (MA3T). Регистрация первого отведения проводилась между электродами, установленными в первом межреберье по правому краю грудины и над шестым ребром по левой передней подмышечной линии, второго — между электродами, установленными в первом межреберье по левому краю грудины и над шестым ребром по левой окологрудинной линии. При проведении ХМЭКГ пациенты заполняли дневник мониторинга, в котором отмечали изменения в самочувствии, фиксировали наличие и продолжительность физических и эмоциональных нагрузок, время сна.

Анализ проводился при помощи системы ХМЭКГ Cardiodayholter General Electric/Getemed (производство – США/Германия): портативный двухканальный цифровой регистратор Cardiomet 3000 SM/A, портативный двухканальный цифровой регистратор Cardiomet 3000 SM, программное обеспечение для холтеровского анализа CardioDay 2.1.

Для определения VPC использовался встроенный метод временного анализа с определением показателя SDNN как наиболее значимого согласно общепринятым рекомендациям [143].

Расчет TRC проводился с помощью автоматического программного метода на основании определения различий в продолжительности RR интервалов после ЖЭ [173]. Для TRC определялись следующие показатели: turbulence onset (TO) (начало турбулентности — величина учащения синусового ритма после желудочковой экстрасистолы) и turbulence slope (TS) (наклон турбулентности — интенсивность замедления синусового ритма после его учащения в постэкстрасистолическом периоде). За патологические значения принимались, согласно рекомендованным пороговым величинам, $TO > 0\%$, $TS < 2,5 \text{ мс/RR}$ [173]. Из анализа были исключены RR интервалы менее 300 мс, также не учитывались интервалы RR более 2000 мс, с разницей между предшествующими синусовыми интервалами более 200 мс, с отклонением более 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов. Кроме того, к оценке TRC допускались лишь те записи ЭКГ, в которых были зарегистрированы ЖЭ с индексом преждевременности более 20% и постэкстрасистолическим интервалом длиннее среднего RR на 20% и более. **TRC считалась соответствующей параметрам нормы при отсутствии пригодных для анализа ЖЭ** [173,112].

Расчет MA3T проводился по методу модифицированной скользящей средней [73] в двух холтеровских отведениях. При проведении анализа использовались факторы актуализации (ФА) 1/8 и 1/32, отражающие количество комплексов QRS, для которых проводилось усреднение. При

анализе использовали методику, предложенную Окишевой Е.А. и соавт. [25]. Помимо абсолютного максимального значения МАЗТ в течение суток ($MAZT_{\text{макс}}$), расчет которого в большинстве случаев проводился программой автоматически, с целью обеспечения дополнительного способа стандартизации определялось значение в 05:00 часов ($MAZT_{5:00}$). Время 05:00 часов было предложено авторами методики [25] и использовано нами в связи со стандартными условиями оценки: все пациенты в данный период находились в состоянии покоя (сон), что проверялось по обозначенному времени сна в дневнике мониторинга. Если показатель МАЗТ ровно в 05:00 составлял 0 мкВ, проводилась оценка значений МАЗТ во временном промежутке с 04.30 до 05.30 часов с целью поиска максимальных значений. При равной МАЗТ на нескольких участках отбирались значения с минимальным уровнем шума. Также из анализа были исключены участки записи с высоким уровнем шума, если таковые автоматически не были отбракованы при программной обработке результатов мониторинга. Суммарно, для каждого пациента оценивалось 8 показателей МАЗТ.

Расчет значений DC/AC проводился с помощью автоматического программного анализа по методике, основанной на определении разницы между соседними RR интервалами [91]. По данной методике запись ЭКГ подвергается компьютерному анализу в несколько этапов:

1. Определение опорных точек. Для расчета DC из всей записи выделяются интервалы RR длиннее, чем предыдущий RR, для расчета AC – короче, чем предыдущий RR.

2. Определение сегментов вокруг опорных точек для последующего анализа. Выбираются сегменты одинаковых размеров вокруг опорных точек согласно самой низкой зарегистрированной частоте.

3. Фазовое выпрямление. Проводится выравнивание сегментов по опорным точкам с использованием техники усреднения фазового выпрямленного сигнала.

4. Следующим шагом проводится усреднение сигнала в выровненных сегментах и определение средних значений всех RR интервалов для всех опорных точек.

5. Количественное определение DC/AC.

Расчет DC/AC проводится по формуле $DC(AC)=[X(0)+X(1)-X(-1)-X(-2)]/4$

Технически, данный метод расчета представляет собой вейвлет-анализ (определение формы импульса). Несмотря на то, что для расчета DC/AC необходим компьютерный анализ полученных данных, возможно проведение и визуальной оценки кривой: центральное отклонение кривой отражает среднюю способность ритма сердца замедляться (или ускоряться) при каждом последующем сокращении (рисунок 7).

Благодаря данной методике обеспечивается отдельное описание изменений, связанных с ускорением (симпатическая система) и замедлением (парасимпатическая система) сердечного

ритма, что является основным преимуществом по сравнению со стандартными подходами, используемыми для измерения ВРС.

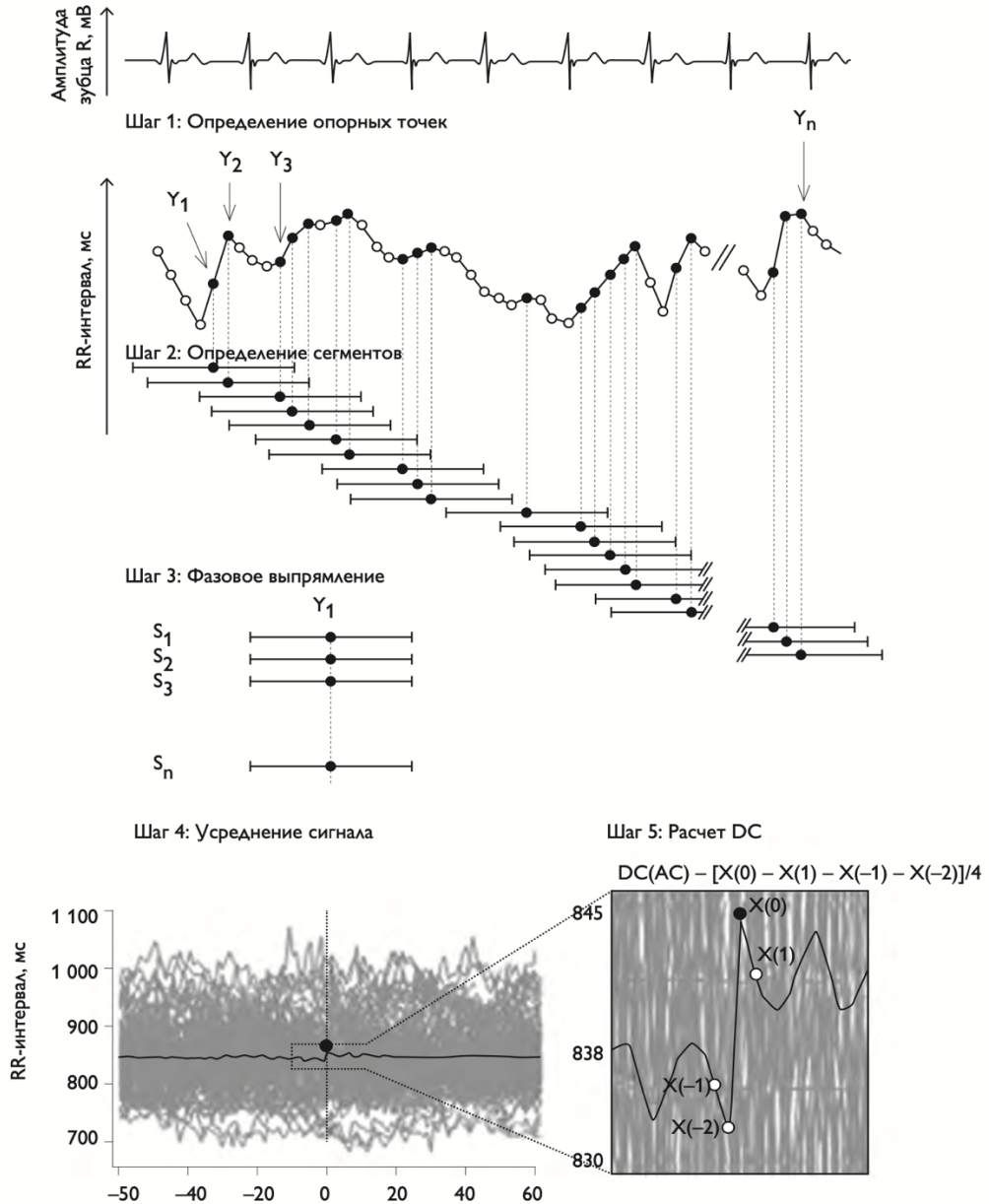


Рисунок 7 – Схема расчета показателей DC/AC [91]

2.3.4. Методика проведения эхокардиографии

Эхокардиография выполнялась всем пациентам в условиях стационара либо амбулаторно при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения.

ЭхоКГ исследования проводились при помощи специализированных ультразвуковых диагностических систем Toshiba Aplio Artida (производство - Япония) и General Electric Vivid 7 Dimension Pro (производство - США).

В ходе исследования проводилась оценка следующих параметров: ФВ ЛЖ, конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ, конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ, диаметр аорты, толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки ЛЖ, объемы левого и правого предсердий, отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела, отношение пиков Е и А, наличие нарушений локальной сократимости.

2.3.5. Методика антиаритмической терапии

В группах ААТ пациентам назначались лапаконитина гидробромид, пропafenон, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (этацизин) с дальнейшей оценкой эффективности, безопасности и переносимости данных препаратов. У пациентов, ранее принимавших ААП IC класса, назначение других ААП IC класса происходило с учетом предшествовавшего опыта. Пациенты без опыта приема ААП IC класса распределялись в группы приема случайным образом.

Подбор дозы ААП проводился под ЭКГ контролем. Кроме того, на фоне приема ААП проводилось ХМЭКГ. Если препарат оказывался эффективным, его прием был продолжен до первого контрольного визита. У части пациентов в случае неэффективности или при возникновении побочных проводилась смена лекарственного средства на другой препарат IC класса (см главу 4.1. «Сравнение эффективности и безопасности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий»). Каждой смене препарата либо его дозировки проводилось под ЭКГ – контролем. Ниже представлены схемы назначения каждого лекарственного средства:

-подбор дозы лапаконитина гидробромид проводился, начиная с дозировки 37,5 мг в сутки, с увеличением дозы на 12,5-25 мг/сутки до достижения суммарной дозы 75 мг в сутки, разделенных на 3 приема; 3 пациента при последующем наблюдении перешли прием пролонгированной формы лапаконитина гидробромид (аллафорте) 50 мг с меньшей кратностью приема (2 раза/сутки);

- пропафенон назначался в суточной дозе 450 мг, разделенной на три приема, либо 600 мг в сутки, разделенной на четыре приема, в зависимости от опыта ААТ препаратами IC класса в анамнезе:

- пациенты, не принимавшие ААП IC класса в анамнезе начинали прием пропафенона с дозы 450 мг/сут под контролем ЭКГ, при достижении антиаритмического эффекта увеличение дозы препарата не проводилось. При рецидиве ФП проводилось медикаментозная либо электрическая кардиоверсия с повторной попыткой назначения пропафенона в дозе 600 мг/сут, разделенной на 4 приема. В случае повторного назначения пропафенона в увеличенной дозе отсчет периода наблюдения начинался с момента приема П в дозе 600 мг/сут.

- пациентам, имевшим опыт приема ААП IC класса в анамнезе, пропафенон назначался в стартовой дозе 600 мг/сут, разделенной на 4 приема.

- диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (этацизина) применялся, начиная с дозы 75мг (1/2 таблетки 3 раза в день) с увеличением до 100 мг в день через 2 дня, затем через 2 дня - до 150 мг в сутки (1 таблетка 3р/д). У двух пациентов доза Э была снижена до 75 мг/сут в связи с развитием синусовой брадикардии на фоне приема 150 мг/сут.

2.3.6. Методики проведения радиочастотной и криобаллонной изоляции устьев легочных вен

РЧА и КБИ ЛВ проводились на базе рентгенодиагностического отделения ангиографии Университетской клинической больницы №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Радиочастотная катетерная изоляция устьев легочных вен выполнялась по протоколу CLOSE [105]. Под комбинированным наркозом (эндотрахеальный наркоз + внутривенная анестезия) проводились одна или две пункции левой общей бедренной вены. Во всех случаях многополюсный диагностический электрод через интродьюсер позиционировался в коронарном синусе. В случае выполнения транссептальной пункции под контролем внутрисердечной ЭхоКГ в полость сердца дополнительно проводился датчик для внутрисердечной эхокардиографии SoundStar. Дважды проводилась пункция правой общей бедренной вены с установкой направляющих интродьюсеров. Антикоагулянтная терапия проводилась нефракционированным гепарином после пункции, расчет дозы осуществлялся по массе тела. Проводился контроль АСТ (activated clotting time) с периодичностью 1 раз в 30-40 минут с коррекцией дозы гепарина. Целевые значения АСТ -более 350 с. Иглой для транссептальной пункции под контролем

флюороскопии либо внутрисердечной ЭХО-КГ дважды проводилась пункция межпредсердной перегородки. Построение анатомической карты левого предсердия и легочных вен проводилось при помощи управляемого электрода-катетера с датчиком силы контакта для РЧА Thermocool SmartTouch D-F (Biosense Webster). Электродом-катетером Thermocool SmartTouch выполнялась последовательная антральная изоляция правых и левых легочных вен с помощью точечных аппликаций РЧ-энергии мощностью 30-40 Вт. Длительность каждой аппликации определялась целевым значением показателя AblationIndex (450 для задней стенки и 550 для передней стенки ЛП). При завершении изоляции легочных вен проводилось контрольное ЭФИ с использованием диагностического электрода Lasso 15-25 для верификации блока входа и выхода из устья легочной вены.

Используемое оборудование: трехмерная внутрисердечная навигационная система CARTO 3 (Biosense Webster, производство – США), диагностическая система для выполнения внутрисердечной ЭхоКГ – ультразвуковой сканер Vividq (General Electric, США), катетер SOUNDSTAR 3D (Biosense Webster, США), стимулятор Micropace EPS 320 (производство США), система радиочастотного генератора SmartAblate (Biosense Webster, производство – США), система регистрации данных Cardiolab recording system General Electric (производство – США).

КБИ ЛВ проводилась под комбинированной анестезией (местная + внутривенная анестезия). Методика антикоагулянтной терапии в ходе процедуры была аналогична РЧА. После двойной пункции левой общей бедренной вены, позиционирования многополюсного диагностического электрода в коронарном синусе и датчика для внутрисердечной ЭхоКГ в правом предсердии проводилась пункция правой бедренной вены. Через направляющие интродьюсеры в полость ПП проводилась игла для транссептальной пункции, выполнялась пункция межпредсердной перегородки. Через направляющий интродьюсер диагностический проводник, устанавливался в верхней левой ЛВ. По диагностическому проводнику в ЛП устанавливалась система доставки, через которую в полость ЛП проводился криобаллонный катетер ArcticFrontAdvancePro 28 мм (Medtronic) и циркулярный электрод AchieveAdvance 20 мм. Криобаллонный катетер и циркулярный электрод последовательно позиционировались в устьях левых и правых ЛВ. Полная окклюзия криобаллоном подтверждалась контрольным контрастированием ЛВ после раздувания криобаллона. Выполнялось по 1-й криоабляции на антральную часть каждой легочной вены длительностью по 240 сек. В случае отсутствия достижения изоляции после репозиционирования баллона наносилось дополнительное криовоздействие продолжительностью 180 сек. Криовоздействие на антральные части правых легочных вен выполнялось на фоне стимуляции правого диафрагмального нерва. Процедура завершалась после выполнения контроля изоляции легочных вен при стимуляции с

многополюсного электрода AchieveAdvance, последовательно установленного в устье каждой легочной вены. В завершении процедуры у всех пациентов проводилось контрольное Эхо-КГ для исключения гемоперикарда.

Используемое оборудование: КривоКонсоль (Medtronic, производство США), диагностическая система для выполнения внутрисердечной ЭхоКГ – ультразвуковой сканер Vividq (General Electric, США), ультразвуковой навигационный катетер SOUNDSTAR 3D (Biosense Webster, США), стимулятор Micropace EPS 320 для диагностической электрокардиостимуляции (General Electric, США), регистратор Cardiolab recording system (General Electric, США).

2.3.7. Методика оценки качества жизни

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36 (The Short Form-36 - Приложение А).

В опросник SF-36 входит 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее здоровье, жизненная активность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Результаты по каждой шкале могут варьировать от 0 до 100 баллов, где 100 означает полное здоровье. Значения всех 8 шкал суммарно формируют два ключевых показателя: психическое и физическое здоровье.

Физическое функционирование (ФФ) (Physical Functioning) – отражает ту степень, в которой физическое состояние пациента ограничивает выполнение таких физических нагрузок, как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента в значительной степени ограничена состоянием его здоровья.

Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (ролевая деятельность – РД) (Role-Physical Functioning) отражает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). При получении низких показателей по этой шкале можно сделать вывод о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

Интенсивность боли (Б) (Bodily pain) характеризует ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

Общее здоровье (ОЗ) (General Health) отражает оценку больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Сниженные баллы по этой шкале свидетельствуют о низкой оценке пациентом состояния своего здоровья.

Жизненная активность (Ж) (Vitality) отражает степень ощущения пациентом себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Чем ниже баллы по этой шкале, тем выше уровень его утомления и снижения жизненной активности.

Социальное функционирование (СФ) (Social Functioning) отражает степень, в которой физическое либо эмоциональное состояние пациента ограничивает его социальную активность (общение). Снижение баллов по этой шкале указывает на значительное ограничение социальных контактов, снижение уровня общения, обусловленное ухудшением физического и эмоционального состояния.

Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (эмоциональное состояние – ЭС) (Role-Emotional), позволяет оценить ту степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале следует трактовать как ограничение в выполнении повседневной работы в связи с ухудшением эмоционального состояния.

Психическое здоровье (ПЗ) (Mental Health) отражает настроение или является общим показателем положительных эмоций. Низкие показатели указывают на наличие депрессивных, тревожных переживаний, психического неблагополучия.

Результаты оценки по шкалам используются для подсчета показателей физического и психического компонентов КЖ, связанного со здоровьем.

В физический компонент (ФЗсум) (Physical Health) объединены шкалы:

1. Физическое функционирование,
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием
3. Интенсивность боли
4. Общее здоровье

В психический компонент (ПЗсум) (Mental Health – МН) были включены шкалы:

1. Психическое здоровье
2. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
3. Социальное функционирование
4. Жизненная активность

В нашем исследовании были использованы стандартизированные шкалы, рассчитанные для популяции РФ и валидизированные в ходе многоцентрового исследования КЖ «МИРАЖ» в

2008 году [29]. Расчет каждого показателя КЖ проводился по специализированным шаблонам и таблицам.

Первоначально для расчета общих показателей психической и физической составляющих КЖ для каждого показателя рассчитывались Z значения:

$$\Phi\Phi_z = (\Phi\Phi - 77,02303) / 25,21484,$$

$$РД_z = (РД - 53,80532) / 42,36397,$$

$$Б_z = (Б - 61,30323) / 26,26724,$$

$$ОЗ_z = (ОЗ - 56,55861) / 19,34827,$$

$$Ж_z = (Ж - 55,15550) / 21,97386,$$

$$СФ_z = (СФ - 69,66956) / 23,42670,$$

$$\mathcal{E}С_z = (\mathcal{E}С - 57,23684) / 41,95659,$$

$$ПЗ_z = (ПЗ - 58,81938) / 19,96775.$$

Полученные Z значения использовались в следующей формуле:

$$\Phi\mathcal{Z} \text{ сум} = (\Phi\mathcal{Z}\text{общ} * 10) + 50,$$

$$\text{где } \Phi\mathcal{Z} \text{ общ} = (\Phi\Phi - Z * 0,42402) + (РД - Z * 0,35119) + (Б - Z * 0,31754) + (СФ - Z * -0,00753) + (ПЗ - Z * -0,22069) + (\mathcal{E}С - Z * -0,19206) + (Ж - Z * 0,02877) + (ОЗ - Z * 0,24954)$$

$$ПЗ \text{ сум} = (ПЗ\text{общ} * 10) + 50,$$

$$\text{Где } ПЗ \text{ общ} = (\Phi\Phi - Z * -0,22999) + (РД - Z * -0,12329) + (Б - Z * -0,09731) + (СФ * 0,26876) + (ПЗ - Z * 0,48581) + (\mathcal{E}С - Z * 0,43407) + (Ж - Z * 0,23534) + (ОЗ - Z * -0,01571)$$

В нашей работе также использовался показатель КЖ среднее, рассчитываемое по формуле: $КЖ_{\text{ср.}} = (\Phi\mathcal{Z} \text{ общ} + ПЗ \text{ общ.})/2$ [45].

2.4. Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 23.0.

Данные представлены в виде медиана [25-й; 75-й перцентили] или % от общего числа пациентов. Проверка распределения на нормальность не проводилась в виду малого объёма выборок ($N < 30$). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов: критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса для независимых переменных, критерия Уилкоксона для зависимых переменных, критерия χ -квадрат для качественных признаков.

Временные интервалы оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера с использованием Лог-ранг-теста.

С целью оценки чувствительности и специфичности значений различных переменных использовался ROC-анализ. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной логистической регрессии. Риск рецидива ФП в течение 12 месяцев оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ).

Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. При $p > 0,05$, но менее 0,1 разницу между величинами расценивали как имеющую тенденцию к статистическим различиям.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнение эффективности и безопасности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной фибрилляции предсердий

После назначения ААП IC класса в группах ААТ побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, отмечены у 2 больных в группе Ал (7,7%), у 3-х пациентов из группы П (12%) и у 3-х больных, принимавших Э (13%). В большинстве случаев отмена препарата происходила из-за появления головокружения и диплопии, которые не исчезали при уменьшении дозы. У двух пациенток указанные явления сопровождались покраснением лица, слабостью. Такие побочные эффекты возникали сразу после начала терапии. Проаритмический эффект (появление новой аритмии – ранее незарегистрированного атипичного трепетания предсердий) был отмечен у 2 пациентов на фоне приема Э (8,7% от числа пациентов, принимавших препарат): в одном случае сразу после достижения дозы 150 мг/сут, в другом – через 1 мес от начала наблюдения. Желудочковых проаритмий у пациентов, принимавших Ал, П и Э, за 12 мес наблюдения не отмечено ни у одного больного. Частота побочных эффектов в группах ААТ отличалась недостоверно ($p=0,801$) (таблица 8).

Среди пациентов, продолживших прием ААП, рецидивы ФП зарегистрированы:

- в группе Ал в течение первых 6 месяцев – у 13 больных (50%), в течение последующих 6 месяцев в данной группе новых случаев ФП не отмечено;

- в группе П в течение 6 месяцев – у 11 больных (40%), в течение последующих 6 месяцев в данной группе новых случаев ФП не отмечено;

- в группе Э в течение 6 месяцев – у 13 больных (56,5%), в течение последующих 6 месяцев в данной группе ФП рецидивировала еще у одного больного (частота рецидивов в течение года 60,8%).

Различие в частоте достижения **комбинированной конечной точки** (рецидив ФП и побочные эффекты, требующие отмены ААП) через 6 мес между группами было статистически незначимым (таблица 8). **Через 12 месяцев эффективность в группах Ал, П и Э составила 42,3%, 44% и 26,2%**, соответственно, отличия в эффективности ААП были недостоверными ($p=0,373$) (таблица 8) [59].

Расхождение кривых свободы от рецидивов ФП в группах Ал, П и Э в течение 12 месяцев также было статистически незначимым ($p=0,249$) (рисунок 8).

Таблица 8 – Результаты терапии в группах ААП I C класса

	Группа Ал (n=26)	Группа П (n=25)	Группа Э (n=23)	Достоверность различий
Рецидив ФП в течение 6 мес, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	13 (50%)	11 (44%)	13 (56,5%)	p=0,687
Побочные эффекты, требующие отмены ААП, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	2 (7,7%)	3 (12%)	3 (13%)	p=0,801
Частота рецидивов ФП в течение 6 мес+ частота побочных эффектов, требующих отмены ААП, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	15 (57,7%)	14 (56%)	16 (69,5%)	p=0,581
Эффективность через 12 мес, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	11 (42,3%)	11 (44%)	6 (26,2%)	p=0,373

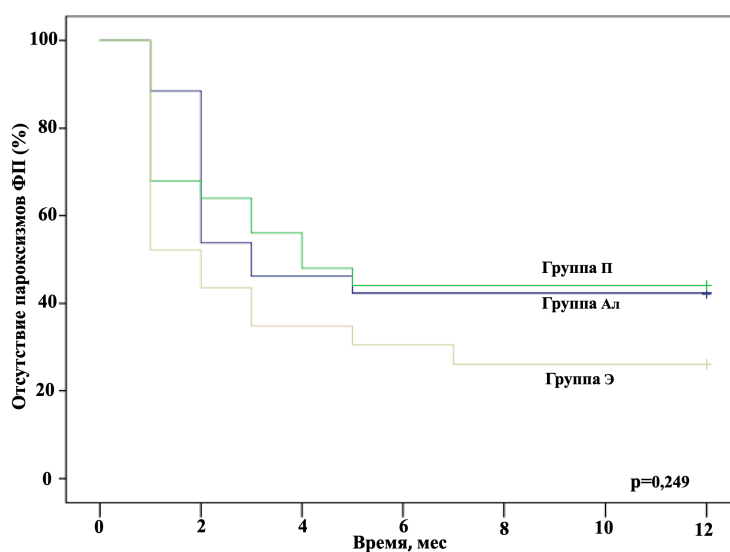


Рисунок 8 – Свобода от рецидивов фибрилляции предсердий в группах Ал, П и Э в течение 12 мес от начала терапии (кривые Каплана-Майера, статистический критерий Лог-ранг)

Суммарная эффективность ААП через 6 месяцев составила 39%, а через 12 месяцев - 38% (с учетом отмены препаратов из-за побочных эффектов) [59].

3.1.1. Анализ результатов дальнейшего подбора антиаритмических препаратов IC класса при неэффективности первично назначенного препарата

Согласно дизайну исследования, рецидив ФП или невозможность продолжения приема ААП из-за побочных эффектов для пациента означал окончание участия в исследовании, однако у части пациентов после завершения этого этапа лечения продолжены попытки подбора другого ААП IC класса (post-trial follow-up). Кроме того, у 8 пациентов опыт приема одного или нескольких ААП IC класса имелся в анамнезе. Это позволило нам провести **дополнительный анализ возможности подбора эффективной терапии антиаритмиками I C класса при неэффективности первично назначенного препарата этой группы.** В анализ были включены 20 больных (таблица 9):

- 1) 8 пациентов, принимавших без эффекта ААП I C до включения в исследование,
- 2) 3 из 8 пациентов, прекративших прием ААП в ходе исследования из-за появления побочных эффектов,
- 3) 9 из 38 пациентов, выбывших из исследования из-за рецидива ФП, но пожелавших продолжить подбор ААП.

У половины пациентов (10 человек) проведены попытки назначения двух антиаритмиков I C класса, у второй половины – всех трех ААП, изучаемых в исследовании. Терапия Ал проводилась у 18 больных, П – у 11 пациентов, Эи- у 8 пациентов. Из 20 больных с неэффективностью первично назначенного ААП удалось подобрать эффективный препарат (отсутствие рецидива ФП в течение последующего наблюдения) 5 пациентам (25%): 3 больным с неэффективностью ААП в анамнезе и 2 пациентам, продолжившим подбор препаратов после достижения конечной точки исследования. В трех случаях эффективным препаратом оказался Ал, в двух случаях -П. При этом в четырех случаях эффективный ААП подобран со второй попытки и в одном случае -с третьей. Обобщенные данные по всем пациентам представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты подбора ААП IC класса при неэффективности первого препарата

Пациент №	Препараты в анамнезе	Препарат в исследовании	Второй ААП	Третий ААП
1	Э	<u>Ал</u>		
2	Ал	<u>П</u>		

Продолжение Таблицы 9

3	Ал, Э	<u>П</u>		
4	Ал, Э	П		
5	Ал, П	Э		
6	Ал	П		
7	Ал	П		
8	Ал	Э		
9		Э (ПЭ)	Ал	
10		Э (ПЭ)	Ал (ПЭ)	П (ПЭ)
11		Ал (ПЭ)	П	Э
12		Э	<u>Ал</u>	
13		П	<u>Ал</u>	
14		П	Ал	
15		Ал	П	
16		П	Ал	
17		Э	Ал	П
18		Э	Ал	П
19		Ал	П	Э
20		Ал	П	Э

Жирным шрифтом с подчеркиванием выделен эффективный препарат. ПЭ-пациенты, прекратившие прием препарата из-за побочных эффектов. Остальные сокращения, как в тексте диссертации.

* * *

Таким образом, эффективность ААП IC класса при ФП у больных без структурной патологии сердца в течение 12 месяцев составила 26,2-44%, а побочные эффекты, требующие отмены препарата, отмечены у 7,7-13% больных. Большинство рецидивов ФП происходило в течение первых 6 месяцев терапии. Эффективность и частота побочных эффектов при назначении Ал, П и Э отличались недостоверно. При неэффективности первоначально назначенного ААП I C класса замена на другой препарат этой группы позволила добиться

эффекта у 25% пациентов. Случаев желудочковых проаритмий в течение 12 месяцев у пациентов без структурной патологии сердца не зарегистрировано.

3.2. Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

3.2.1. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием эффекта антиаритмических препаратов IC класса

С целью изучения возможностей прогнозирования эффекта ААП IC класса 74 пациента из групп Ал, П и Э были разделены на группы с эффективным (**группа Эфф+**) (28 пациентов) и неэффективным (**группа Эфф-**) (46 пациентов) лечением (данная группа пациентов включала также больных, которые не смогли продолжить прием ААП из-за побочных эффектов) [30]. При сравнении основных клинико-демографических, анамнестических, электрокардиографических и эхокардиографических параметров пациенты из группы **Эфф+** исходно отличались меньшей частотой пароксизмов ФП, более низким средним ИМТ (таблица 10), меньшим объемом левого предсердия (ОЛП), более высоким средним значением DC и меньшими значениями AC, тенденцией к меньшей мАЗТ_{05:00} и TS (таблица 11).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта

Характеристика	Эфф+ (n=28)	Эфф- (n=46)	Достоверность различий
Пол (муж/жен)	10(35,7%)/18(64,3%)	12(26,1%)/34(73,9%)	p=0,741
Возраст, лет	65[54;70]	65[58;71]	p=0,451
ИМТ, кг/м ²	27 [23;31]	29 [27;32]	p=0,036
Давность заболевания	3[0,5;7]	3[2;5]	p=0,231
Частота пароксизмов ФП в месяц	1,5 [0,5;3]	4,5 [1;8]	p=0,013

Продолжение Таблицы 10

ГБ, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	17 (60,7%)	33 (71,7%)	p=0,443
Выраженность симптомов по шкале ЕНРА, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	IIa 4 (14,3%) IIb 12 (42,85%) III 12 (42,85%)	IIa 4 (8,7%) IIb 22 (47,8%) III 20 (43,5%)	p=0,768
Опыт ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	Ал 2 (7,1%) Ам 1 (3,6%) С 2 (7,1%) Э 1 (3,6%) Без ААТ 22 (78,6%)	Ал 5 (10,9%) П 1 (2,2%) Ам 6 (13%) С 3 (6,5%) Э 2 (4,3%) Без ААТ 32 (69,6%)	p=0,527

ГБ- гипертоническая болезнь, Ам- амиодарон, С- соталол. Остальные сокращения, как в тексте диссертации

Таблица 11 – Сравнительная характеристика инструментальных данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта

Характеристика	Эфф+ (n=28)	Эфф- (n=46)	Достоверность различий
ФВ, %	60 [57;63]	60 [58;63]	p=0,995
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	0,9 [0,9;11]	10 [0,9;11]	p=0,153
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	0,9 [0,9;11]	10 [0,9;11]	p=0,571
Е/А	0,8 [0,6;1,3]	1,0[0,7;1,1]	p=0,447
ОЛП, мл	58 [47;67]	64 [56;74]	p=0,039
ОЛП/ППТ, мл/м2	29,8 [25;34]	32 [28;39]	p=0,106
ОЛП/ППТ, мл/м2	29,8 [25;34]	32 [28;39]	p=0,106

Продолжение Таблицы 11

Абсолютное значение ТО			-0,02 [-0,03; 0,00]	-0,01 [-0,03; 0,03]	p=0,473
Абсолютное значение TS, мс/RR			5,33 [4,42;8,34]	4,12[3;7,33]	p=0,097
Абсолютное значение DC, мс			6,1 [5,1; 7]	4,25 [3,3; 5,1]	p=0,005
Абсолютное значение AC, мс			-7,7 [-9,6; -6]	-5,1 [-7,35;-4,18]	p=0,004
МАЗТ _{макс} мкВ	1/8	1 отв	17 [10;27]	20[12;23]	p=0,851
	1/32		14 [9;30]	15 [2;29]	p=0,810
МАЗТ _{05:00} мкВ	1/8		12 [8;19]	6 [4;14]	p=0,075
	1/32		4 [1;7]	2 [0;8]	p=0,351
МАЗТ _{макс} мкВ	1/8	2 отв	12 [9;22]	14[9;23]	p=0,881
	1/32		11 [6;20]	11 [4;22]	p=0,941
МАЗТ _{05:00} мкВ	1/8		9 [5;14]	7[1;10]	p=0,111
	1/32		3 [1;9]	1 [0;4]	p=0,369

Для определения прогностической значимости клинических и инструментальных показателей были проведены ROC-анализ (таблица 12), расчет ОШ и построение кривых выживаемости. Наибольшей силой характеризовалась математическая модель, использующая значение DC (AUC=0,742) (таблица 12).

DC больше 5 мс с 79%-ной чувствительностью и 77%-ной специфичностью предсказывала эффективность терапии ААП I C класса, ОШ составило 12 (ДИ 3,07-49,5), $p < 0,0001$). Среди наших больных с DC выше 5 мс ААП IC класса были эффективны в 68,2% случаев, а ниже 5 мс – лишь в 14,8%. При анализе эффективности терапии по методу Каплана-Мейера наблюдалось достоверное различие кривых ($p < 0,0001$), отображающих возникновение рецидива ФП при значениях DC выше и ниже 5 мс (рисунок 9).

Несмотря на достоверные различия групп Эфф+ и Эфф- по средним значениям AC, ОЛП, ИМТ и частоты пароксизмов ФП в месяц, сила математических моделей, использующих эти показатели, была очень низкой, с невысокими показателями чувствительности и специфичности (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты ROC-анализа предикторов эффективности ААП IC класса в лечении ФП у больных без структурной патологии сердца

Предиктор	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность	p
DC, мс	0,742	5,05	79%	77%	p=0,005
АС, мс	0,257	-7,1	42%	30%	p=0,004
ОЛП, мл	0,344	56	60%	25%	p=0,040
ИМТ, кг/м ²	0,354	26,6	57%	22%	p=0,036
Частота пароксизмов ФП в месяц	0,329	2	36%	43%	p=0,014

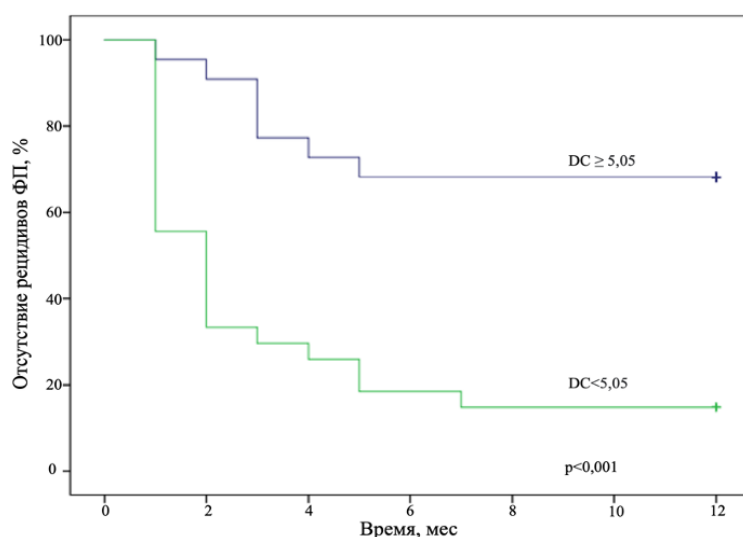


Рисунок 9 – Свобода от рецидивов ФП на фоне терапии ААП IC класса в течение 12 мес при DC выше и ниже 5 мс (метод Каплана -Мейера, статистический критерий Лог-ранг)

Для выявления **независимых предикторов** эффективности терапии ААП IC в течение 12 месяцев в логистический анализ были включены предикторы DC, АС, ИМТ, ОЛП и частота пароксизмов ФП в месяц (таблица 13). При многофакторном анализе, независимым предиктором эффективности ААП IC являлся лишь показатель DC более 5 мс.

У 15 больных, которым не удалось подобрать эффективный ААП IC класса (глава 3.1.1), среднее значение DC было ниже пограничного и составило 3,7 [2,7;4,5] мс.

Таблица 13 – Результаты многофакторного анализа (множественная логистическая регрессия) предикторов эффективности ААП IC класса

Предиктор	$\beta \pm$ Стандартная ошибка	Отношение рисков	95% доверительный интервал		p
DC\geq5,05	2,5\pm0,9	12	1,96	74	p=0,007
АС \leq -7,1	-0,16 \pm 0,9	0,85	0,15	4,9	p=0,858
ИМТ \geq 26,6	1,2 \pm 0,88	3,4	0,6	19	p=0,168
ОЛП \geq 56	0,98 \pm 0,87	2,6	0,48	14,6	p=0,267
Частота пароксизмов ФП в месяц \geq 2,5	0,38 \pm 0,84	1,5	0,28	7,5	p=0,655
Константа	-2 \pm 0,99	0,13			p=0,043

β - регрессионный коэффициент для переменной в уравнении регрессии, p - уровень статистической достоверности

3.2.2. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта лапаконитина гидробромида

Проведено сравнение исходных клинических и инструментальных характеристик пациентов с наличием и отсутствием эффекта Ал (таблицы 14, 15). Пациенты, у которых Ал был эффективен, исходно отличались достоверно более высокими значениями DC (p=0,003) по сравнению с больными с рецидивами ФП (таблица 15).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта Ал

Характеристика	Эфф+ (n=11)	Эфф- (n=15)	Достоверность различий
Пол (муж/жен)	4(36,4%)/7(63,6%)	5(33,3%)/10(66,7%)	p=0,873
Возраст, лет	67[55;70]	63[57;68]	p=0,735
Давность заболевания	2[0,5;7,75]	3[2; 4]	p=0,535
Частота пароксизмов ФП в месяц	0,5 [0,5;3]	2 [0,5;8]	p=0,239

Продолжение Таблицы 14

ГБ, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	9 (81,8%)	10 (66,7%)	p=0,390
ИМТ, кг/м ²	28 [22;35]	30 [27;33]	p=0,517
Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	IIa 1 (9%) IIb 5 (45,5%) III 5 (45,5%)	IIa 1 (6,7%) IIb 5 (33,3%) III 9 (60%)	p=0,483
Опыт ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	С 1 (9,1%) Э 1 (9,1%) Без ААТ 9 (78,6%)	С 1 (6,7%) Ам 2 (13,3%) Без ААТ 12 (80%)	p=0,410

ГБ- гипертоническая болезнь, Ам- амиодарон, С- соталол. Остальные сокращения, как в тексте диссертации

Таблица 15 – Сравнительная характеристика инструментальных данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта Ал

Характеристика	Эфф+ (n=11)	Эфф- (n=15)	Достоверность различий
ФВ, %	58[55;62]	60 [58;63]	p=0,286
Е/А	0,6 [0,6;1,3]	1,1 [1,0;1,4]	p=0,051
ОЛП, мл	63[60;67]	69 [56;89]	p=0,327
ОЛП/ППТ, мл/м ²	32[30;36]	33,8[28;46]	p=0,562
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10 [9;12]	10[9;11]	p=0,905
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10 [9;12]	11[9;11]	p=0,906
SDNN, мс	143[130;189]	164[105;222]	p=0,886
Абсолютное значение ТО	0,00 [-0,03;0,025]	0,01 [-0,045;0,025]	p=0,916
Абсолютное значение TS, мс/RR	5,34 [4,74;8]	4 [3,45;6]	p=0,085

Продолжение Таблицы 15

Абсолютное значение DC, мс			6,1 [5,4; 6,9]	2,9 [0,4; 4,3]	p=0,003
Абсолютное значение AC, мс			-7,5 [-7,9; -6]	-5,3[-12;-4,6]	p=0,317
МАЗТ _{макс} МКВ	1/8	1 отв	12 [10,5;30,5]	22 [11;54]	p=0,465
	1/32		14 [10,5;34,5]	9 [8,5;40]	p=0,401
МАЗТ _{05:00} МКВ	1/8		11 [9,5;18]	12 [6,5;25]	p=0,917
	1/32		4 [1,5;7]	4 [0;13,5]	p=1,0
МАЗТ _{макс} МКВ	1/8	2 отв	15 [11;36]	18 [8,5;66,5]	p=0,917
	1/32		14 [8,5;23,5]	11 [5,5;42,5]	p=1,0
МАЗТ _{05:00} МКВ	1/8		8 [5;54]	7 [6,5;19]	p=0,916
	1/32		10 [3;10,5]	2 [0;7]	p=0,135

По результатам проведенного ROC-анализа (рисунок 10) показатель DC характеризовался максимальной площадью под кривой (AUC 1,0, p=0,003), чувствительностью 86% и специфичностью 100% для порогового значения 5,25 мс, превышение которого позволяло предсказать увеличение шанса эффективности терапии в 7 раз: ОШ 7 ([95%ДИ (1,14;43)]; p=0,002).

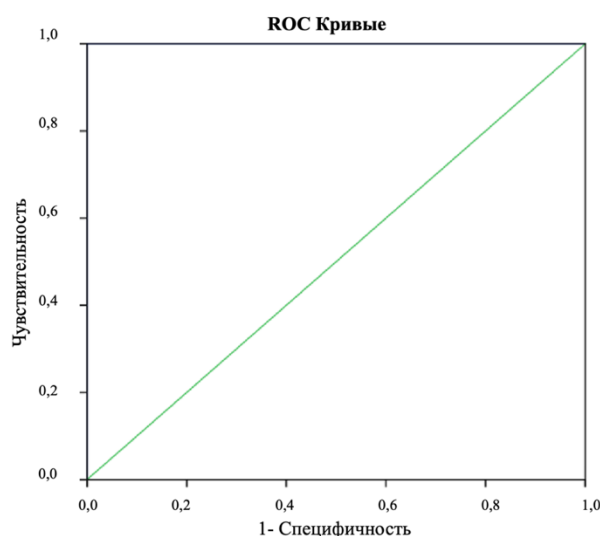


Рисунок 10 – ROC- кривая взаимосвязи эффективности терапии Ал и величины DC (AUC 1,0, p=0,003)

При анализе по методу Каплана-Майера (рисунок 11) было обнаружено достоверное различие кривых свободы от рецидивов ФП при DC больше и меньше 5,25 мс ($p=0,003$).

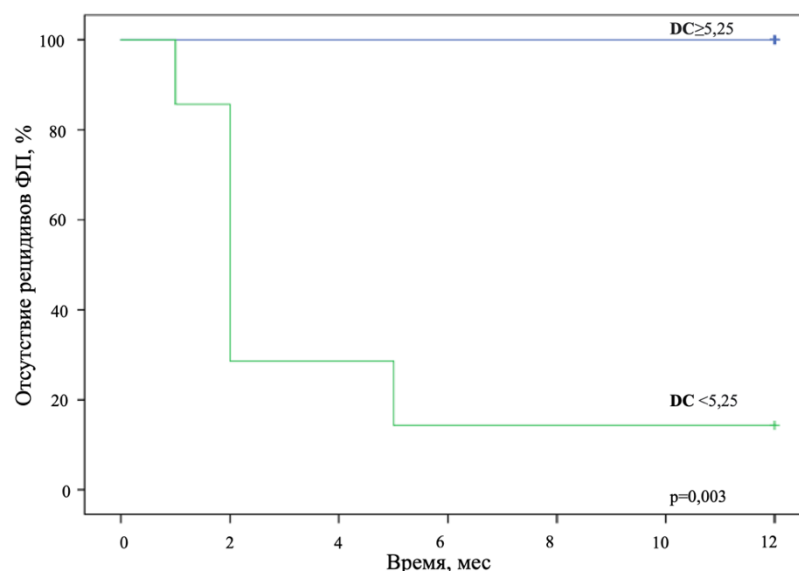


Рисунок 11 – Свобода от рецидивов ФП в группе Ал при DC выше и ниже 5,25 мс (кривые Каплан-Мейера, статистический метод Лог-ранг)

3.2.3. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорида

Пациенты, у которых Э был эффективен, исходно отличались достоверно более высокими значениями DC и более низкими значениями AC по сравнению с больными, имеющими рецидивы ФП (таблица 16). Кроме того, у больных с достигнутым антиаритмическим эффектом значения параметра $MAZT_{05:00} 1/8$ ФА 1 отв было достоверно выше, чем у пациентов с рецидивом ФП.

По результатам ROC-анализа показатель DC (AUC 0,831, $p=0,034$), характеризовался высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (85%) для порогового значения 5,9 мс (таблица 18).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта Э

Характеристика	Эфф+ (n=6)	Эфф- (n=17)	Достоверность различий
Пол (муж/жен)	3(50%)/3(50%)	3(17,6%)/14(82,4%)	p=0,279
Возраст, лет	64[34;69]	63[54;69]	p=0,916
Давность заболевания	3[0,4;7,75]	5[2; 7]	p=0,394
Частота пароксизмов ФП в месяц	1,5 [0,3;14]	5 [2;9,5]	p=0,078
ГБ, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	2 (33,3%)	10 (58,8%)	p=0,283
Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	Па 1 (16,7%) Пб 4 (66,6%) Ш 1 (16,7%)	Па 2 (11,8%) Пб 10 (58,8%) Ш 5 (29,4%)	p=0,609
Опыт ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	С 1 (16,7%) Ам 1 (16,7%) Без ААТ 4 (66,6%)	Ал 2 (11,8%) П 1 (5,9%) Ам 1 (5,9%) Без ААТ 14 (82,4%)	p=0,370
ИМТ, кг/м ²	25,5 [22,6;28]	28 [27;31]	p=0,069

ГБ- гипертоническая болезнь, Ам- амиодарон, С- соталол. Остальные сокращения, как в тексте диссертации.

При DC выше данного значения вероятность эффективности терапии Э увеличивалась в 22 раза (ОШ 22 (95% ДИ [1,5;314]), p=0,009) (таблица 18). Сила математической модели, использующей МАЗТ, оказалась даже более высокой, чем DC (AUC 0,933), однако чувствительность и специфичность этого предиктора для значения МАЗТ более 8 мВ в утренние часы (измеренного в 1-м мониторинг отведении при ФА 1/8) были несколько ниже, чем у DC (таблица 18).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика инструментальных данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта Э

Характеристика		Эфф+ (n=6)	Эфф- (n=17)	Достоверность различий	
ФВ, %		61 [59;65]	61[59;65]	p=0,970	
Е/А		1,1 [0,6;1,5]	1 [0,7;1,4]	p=0,932	
ОЛП, мл		59 [40;69]	62[58;65]	p=0,3	
ОЛП/ППТ, мл/м2		31 [22;35]	32[29;36]	p=0,461	
Толщина межжелудочковой перегородки, мм		8,5 [8;10]	10[10;11]	p=0,059	
Толщина задней стенки ЛЖ, мм		9 [8;9]	11[10;12]	p=0,193	
SDNN, мс		172[143;196]	141[119;219]	p=0,657	
Абсолютное значение ТО		-0,03[-0,04;-0,03]	0,00[0,03;0,04]	p=0,298	
Абсолютное значение TS, мс/RR		6,26 [0,5;9,88]	5,52 [3,2;8,4]	p=0,888	
Абсолютное значение DC, мс		6,8 [5,1; 9,25]	4,2[3,5; 5,25]	p=0,034	
Абсолютное значение AC, мс		-9,7 [-10,7; -6,3]	-5,5 [-7,4;-4,35]	p=0,034	
МАЗТ _{макс} мкВ	1/8	1 отв	27 [21;34]	20 [10;22]	p=0,076
	1/32		9 [5;46]	20 [6;57]	p=0,229
МАЗТ _{05:00} мкВ	1/8		19 [7;26]	4[0;7]	p=0,026
	1/32		2[1;7]	1,5 [0;4,8]	p=0,741
МАЗТ _{макс} мкВ	1/8	2 отв	12 [9;24]	12,5 [10;18]	p=0,734
	1/32		5[0;9]	12[6;40]	p=0,4
МАЗТ _{05:00} мкВ	1/8		10 [6;14]	1 [0;8]	p=0,741
	1/32		1 [0;9]	2 [0;4]	p=0,857

При анализе по методу Каплана-Майера, достоверно различались кривые свободы от рецидивирования ФП у больных с DC выше и ниже порогового значения (рисунок 14), однако для МАЗТ расхождение кривых было статистически незначимым (рисунок 15).

Таблица 18 – Результаты ROC-анализа предикторов эффективности Э в лечении ФП

Предиктор	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность	p
DC	0,831	5,9 мс	80%	85%	p=0,034
AC	0,169	-8,1 мс	40%	15%	p=0,034
МАЗТ _{05:00} ФА 1/8 1 отв	0,933	8 мкВ	67%	80%	p=0,028

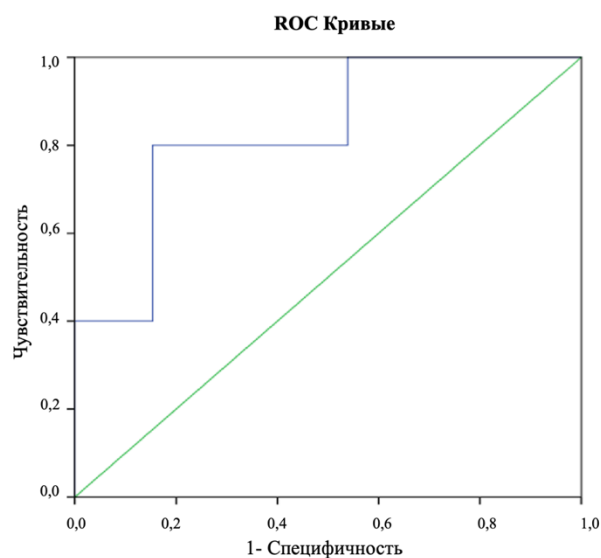
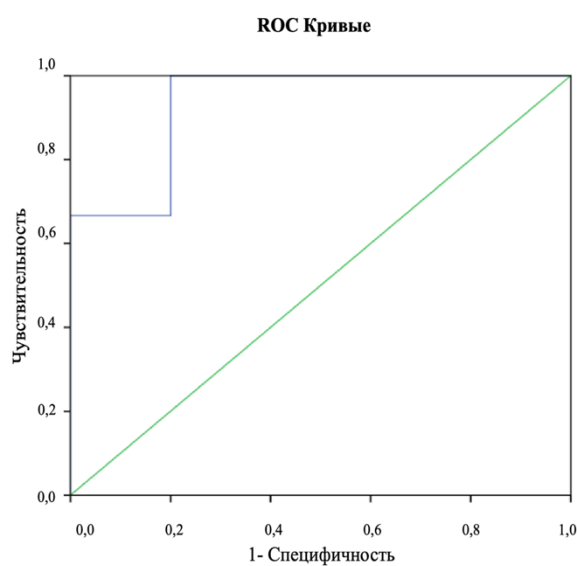


Рисунок 12 – ROC- кривая взаимосвязи эффективности Э и DC (AUC 0,831, p=0,034)

Рисунок 13 – ROC- кривая взаимосвязи эффективности Э и mTWA_{05:00} 1/8 ФА 1 отв (AUC 0,933, p=0,028)

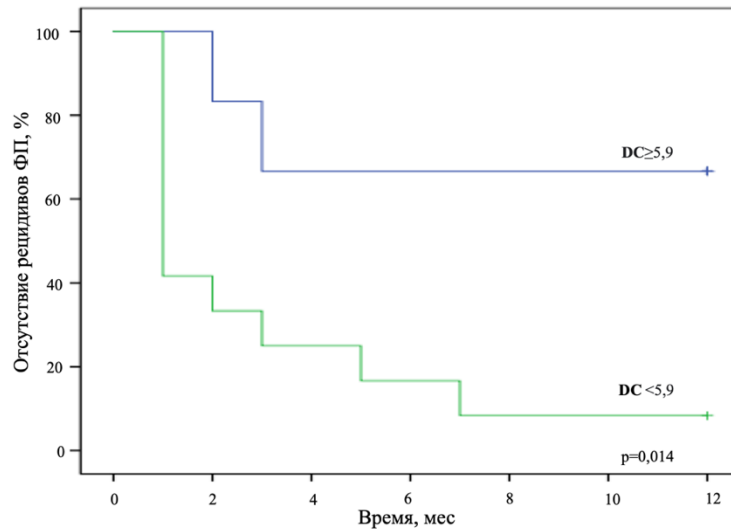


Рисунок 14 – Свобода от рецидивов ФП в группе Э при DC выше и ниже 5,9 мс (кривые Каплана-Майера, статистический метод Лог-ранг)

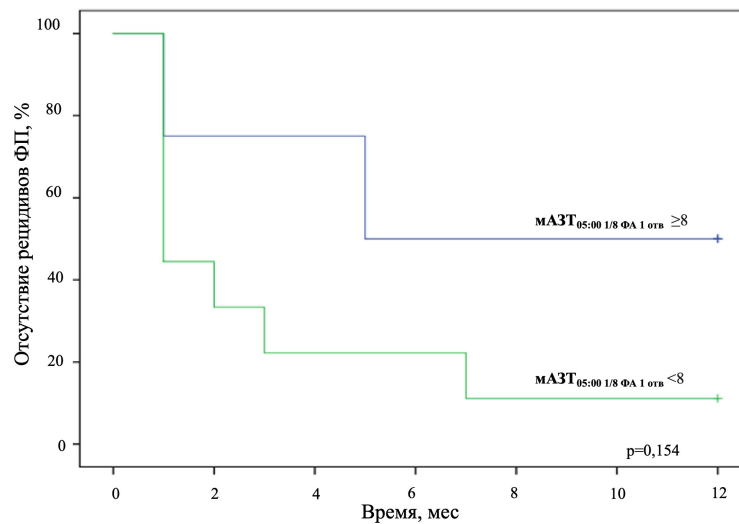


Рисунок 15 – Свобода от рецидивов ФП в группе Э в зависимости от значений mTWA_{05:00 1/8 ФА 1 отВ} (Кривые Каплана-Майера, статистический метод Лог-ранг)

3.2.4. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта пропafenона

В группе П значимых различий инструментальных характеристик у больных с наличием и отсутствием эффекта не выявлено. В частности, средние показатели DC (таблица 20) в группах Эфф+ и Эфф – достоверно не различались ($p=0,821$), равно как и AC, и объем левого предсердия.

В то же время ГБ в группе Эфф+ встречалась достоверно реже по сравнению с группой Эфф-: в 54,5% против 92,9% (таблица 19). Различия в возрасте и среднем ИМТ были на уровне тенденции к более низким значениям в группе с эффективным лечением.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта пропafenона

Характеристика	Эфф+ (n=11)	Эфф- (n=14)	Достоверность различий
Пол (муж/жен)	3(27,3%)/8(72,7%)	4(28,6%)/10(71,4%)	p=1,0
Возраст, лет	59[54;71]	69[64;73]	p=0,079
Давность заболевания	3[0,6;6]	3,5[1; 5]	p=0,510
Частота пароксизмов ФП в месяц	2 [0,3;4]	3 [1,75;8,5]	p=0,453
ГБ, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	6 (54,5%)	13 (92,9%)	p=0,026
Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	Па 2 (18,2%) Пб 3 (27,3%) Пл 6 (54,5%)	Па 1 (7,1%) Пб 7 (50%) Пл 6 (42,9%)	p=0,833
Опыт ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	Ал 2 (18,2%) Э 1 (9%) Без ААТ 9 (81,8%)	Ал 3 (21,4%) Э 1 (7,1%) С 2 (14,3%) Ам 3 (21,4%) Без ААТ 6 (42,9%)	p=0,137
ИМТ, кг/м ²	28 [25;30]	30 [27;31]	p=0,063

ГБ- гипертоническая болезнь, Ам- амиодарон, С- соталол. Остальные сокращения, как в тексте диссертации

Таблица 20 – Сравнительная характеристика инструментальных данных пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта пропafenона

Характеристика	Эфф+ (n=11)	Эфф- (n=14)	Достоверность различий
ФВ, %	60 [57;67]	59[57;63]	p=0,168
Е/А	0,7 [0,6;1,3]	0,8 [0,6;1,0]	p=0,807
ОЛП, мл	54 [46;57]	62[53;76]	p=0,176
ОЛП/ППТ, мл/м ²	29[25;30]	31[26;39]	p=0,320

Продолжение Таблицы 20

Толщина межжелудочковой перегородки, мм			9 [9;11]	10[9;12]	p=0,525
Толщина задней стенки ЛЖ, мм			8 [9;10]	10[9;11]	p=0,871
SDNN, мс			121 [81;176]	142[92;193]	p=0,536
Абсолютное значение TO			-0,02 [-0,02; -0,005]	-0,01 [-0,02;0,03]	p=0,553
Абсолютное значение TS, мс/RR			5,24 [3,86;8,34]	3,55 [2,48;5,65]	p=0,101
Абсолютное значение DC, мс			5,4 [2,7; 7]	4,7 [3,4; 5,6]	p=0,821
Абсолютное значение AC, мс			-7 [-9,6; -6]	-4,8 [-7,2; -4]	p=0,094
МАЗТ _{макс} мВ	1/8	1 отв	9,5 [3,75;19]	19,5 [10;23]	p=0,286
	1/32		20 [7,5;32]	8,5[0;18]	p=0,140
МАЗТ _{05:00} мВ	1/8		9,5 [3,75;20]	7,5 [5,5;27,5]	p=0,593
	1/32		4 [1;10,5]	2,5 [0;9,75]	p=0,460
МАЗТ _{макс} мВ	1/8	2 отв	7,5 [4;15]	12 [7;32]	p=0,394
	1/32		11 [6;16]	8 [3;11]	p=0,357
МАЗТ _{05:00} мВ	1/8		9 [4;27]	8 [2,8;25]	p=0,669
	1/32		1 [0;4]	0,5 [0;9]	p=1,0

В отличие от Ал и Э, не было выявлено различий по кривым свободы от рецидивов ФП, построенных по методу Каплана-Майера при использовании DC (рисунок 16). Таким образом, исходные значения DC не влияли на эффективность П.

Вместе с тем, при низких значениях DC (менее 4 мс) П оказался наиболее эффективным из трех изучаемых ААП: его эффективность составила 50%, что было достоверно выше по сравнению с Э (0%) и Ал (0%) (p=0,046).

При анализе по методу Каплана-Майера, достоверно различались кривые свободы от рецидивирования ФП у больных, страдающих ГБ и без нее (рисунок 17). При отсутствии ГБ вероятность эффективности терапии П увеличивалась в 10,8 раза (ОШ 10,8 (95% ДИ [1,03;114]), p=0,026).

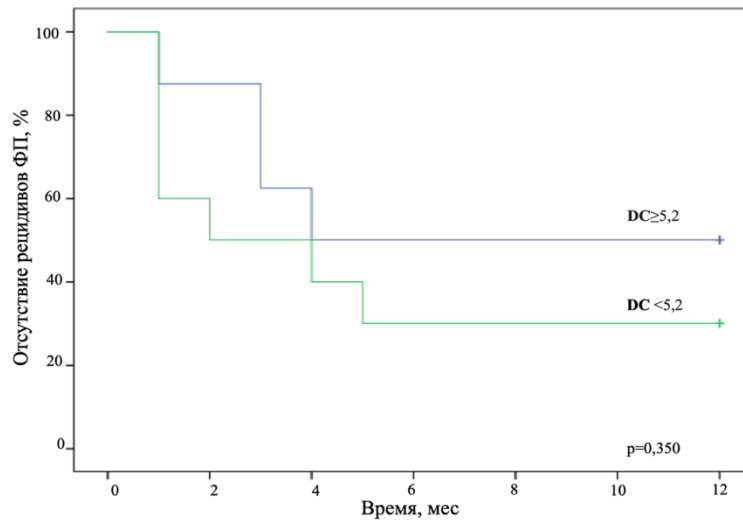


Рисунок 16 – Свобода от рецидивов ФП в группе П при DC выше и ниже 5,2 мс (кривые Каплана-Майера, статистический метод Лог-ранг)

Поскольку в нашем исследовании ГБ явилась единственным очевидным заболеванием сердечно-сосудистой системы, которое не являлось критерием исключения, то можно сделать вывод о большей эффективности П при идиопатической (lone) ФП по сравнению с ФП у больных с ГБ. Среди наших пациентов при отсутствии ГБ эффективность П составила 83,3%, а с наличием этого заболевания -31,6%.

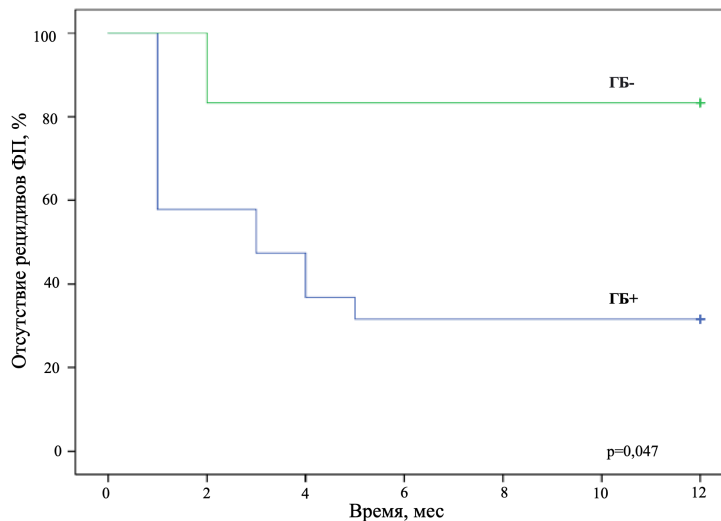


Рисунок 17 – Свобода от рецидивов ФП в группе П у больных с наличием и отсутствием ГБ (кривые Каплана-Майера, статистический метод Лог-ранг)

Интересно отметить, что все 15 пациентов, у которых дальнейшие попытки подбора эффективного ААП IC класса оказались безуспешны (глава 3.1.1.), страдали гипертонической

болезнью, а среднее значение DC составило 3,7 [2,7;4,5] мс. Таким образом, у данных пациентов имелись факторы, ограничивавшие эффективность как ААП с ваголитическим эффектом (низкое значение DC), так и П (наличие ГБ).

* * *

Таким образом, пациенты, у которых ААП IC класса были эффективны в лечении пароксизмальной формы ФП, характеризовались меньшими ОЛП, ИМТ, меньшей частотой пароксизмов ФП, а также более выраженными парасимпатическими (DC) и менее выраженными симпатическими (AC) влияниями на регуляцию сердечной деятельности. DC явилась единственным независимым предиктором эффективности ААП IC класса, значения которого более 5,2 мс позволяло предсказать эффективность препаратов с ваголитическими свойствами - Ал и Э. У пациентов с низкими значениями DC (менее 4 мс) наиболее высокую эффективность (50%) демонстрировал П. Достоверным предиктором эффективности П у больных без структурной патологии сердца явилось отсутствие артериальной гипертензии.

3.3. Сравнение эффективности антиаритмических препаратов IC класса и катетерных методов изоляции устьев легочных вен при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий у больных без структурной патологии сердца

Интраоперационно изоляция всех ЛВ была достигнута у 100% пациентов как в группе РЧА, так и в группе КБИ. Осложнений процедуры не отмечено.

В течение 6 месяцев после окончания слепого периода и отмены ААП (у пациентов, принимавших эти средства в течение первых 2-х месяцев после КИ ЛВ), в группе РЧА пароксизмы ФП были зарегистрированы у 29%, в группе КБИ – у 16,7 % пациентов. Разница в эффективности методик КИ ЛВ была недостоверной ($p=0,247$).

Через 12 месяцев наблюдения в группе РЧА новых рецидивов ФП не отмечено, однако в группе КБИ такие случаи документированы у 4 пациентов (таблица 21).

Таблица 21 – Результаты лечения в группах РЧА и КБИ ЛВ при сроках наблюдения 6 и 12 месяцев

	Группа РЧА (n=24)	Группа КБИ (n=25)	Достоверность различий
Рецидив ФП в течение 6 мес, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	7 (29%)	4 (16,7%)	p=0,247
Рецидив ФП в течение 12 мес, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	7 (29%)	8 (33%)	p=0,756

Тем не менее, при сроке наблюдения 12 месяцев различия в эффективности двух методов также были недостоверны (таблица 21), что продемонстрировано и по результатам анализа свободы от рецидивов ФП по методу Каплана-Майера (рисунок 18).

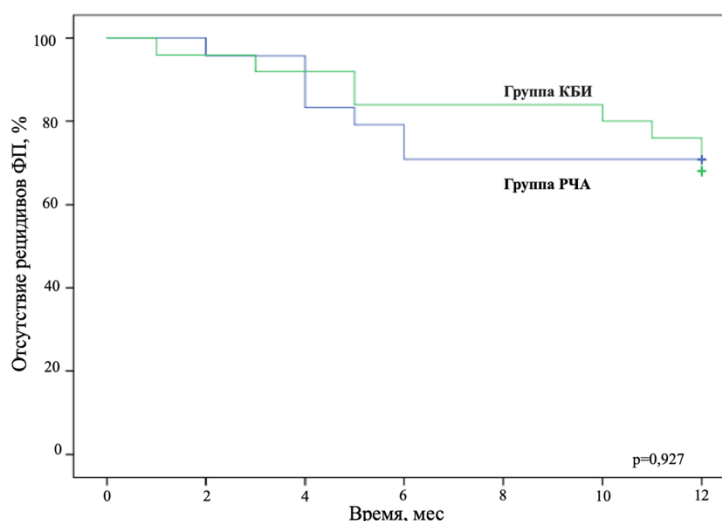


Рисунок 18 – Свобода от рецидивов ФП в группах РЧА и КБИ ЛВ в течение 12 мес (кривые Каплана-Майера, статистический критерий Лог-ранг)

И КБИ, и РЧА были достоверно более эффективны по сравнению с любым ААП IC класса (таблица 22).

Суммарная эффективность КИ ЛВ через 6 мес и через 12 мес была почти в 2 раза выше, чем ААП IC класса: 77,6% против 39% и 69 против 38% соответственно (с учетом отмены ААТ из-за побочных эффектов, $p < 0,001$) (таблица 23).

Таблица 22 – Сравнение результатов терапии в группах с различной тактикой лечения

Параметр	Группа Ал (n=26)	Группа П (n=25)	Группа Э (n=23)	Группа РЧА (n=24)	Группа КБИ (n=25)	p
Частота рецидивов ФП в течение 6 мес* , число пациентов (доля от числа пациентов группы)	15 (57,7)	14 (56,0)	16 (69,5)	7 (29,0)	4 (16,7)	0,001
Эффективность через 12 мес , число пациентов (доля от числа пациентов группы)	11 (42,0)	11 (44,0)	6 (26,0)	17 (71)	17 (68)	0,009

*- с учетом ПЭ, требующих отмены ААП в группах ААТ

p-достоверность различий между группами

Таблица 23 – Сравнение эффективности лечения в группах ААТ и КИ ЛВ

	Группа ААТ (n=74)	Группа КИ ЛВ (n=49)	Достоверность различий
Эффективность через 6 мес , число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	29 (39 %)	38 (78%)	p<0,001
Эффективность через 12 мес , число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	28 (38%)	34 (69%)	p=0,001

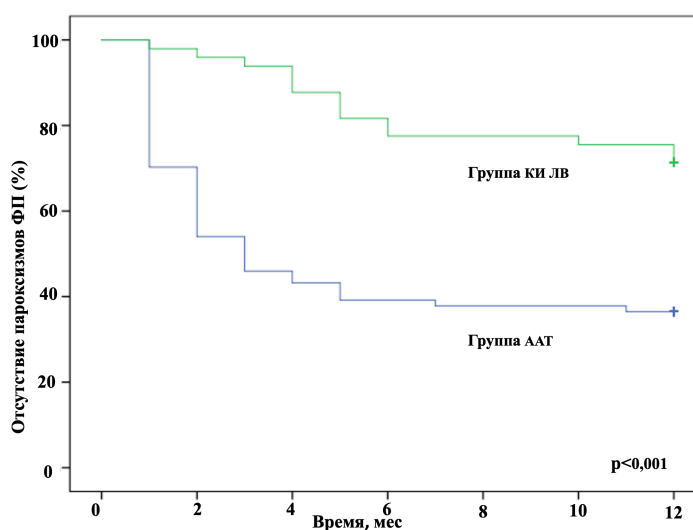


Рисунок 19 – Свобода от рецидивов ФП в группах ААТ и КИ ЛВ в течение 12 мес (кривые Каплана-Майера, статистический критерий Лог-ранг)

Использование КИ ЛВ позволяло снизить вероятность рецидива ФП в 4,2 раза (ОШ 4,2, [95% ДИ 1,9–9,2], $p < 0,001$).

Кривые Каплана-Майера также демонстрировали достоверное различие в свободе от рецидивов ФП для ААТ и КИ ЛВ в течение 12 месяцев ($p = 0,001$) (рисунок 19).

Среднее время до первого пароксизма ФП в группах ААТ составило $5,8 \pm 0,6$ мес [95% ДИ 4,7–6,9], в группе КИ ЛВ - $10,2 \pm 0,5$ мес ([95% ДИ 9,2–11,2], $p < 0,001$).

3.4. Влияние терапии антиаритмическими препаратами IC класса на качество жизни пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сравнении с катетерной изоляцией устьев легочных вен

Исходно практически все показатели КЖ, касающиеся как физического, так и психического компонентов, у пациентов с ФП были существенно ниже по сравнению с сопоставимой по демографическим показателям контрольной группой лиц без нарушений ритма сердца (таблица 24). Исключение составил показатель ПЗ, снижение которого в основной группе имело характер тенденции к статическим различиям ($p = 0,063$).

Таблица 24 – Сравнение КЖ у пациентов основной и контрольной групп

Показатели КЖ (в баллах по опроснику SF-36)	Основная группа n=123	Контрольная группа n=50	Достоверность различий
ФФ, баллы	65 [50;80]	90 [56;95]	$p < 0,0001$
РД, баллы	0 [0;56]	100 [50;100]	$p < 0,0001$
Б, баллы	62 [41;80]	78 [51;100]	$p = 0,017$
ОЗ, баллы	52 [40;62]	62 [51;82]	$p < 0,0001$
Ж, баллы	50 [40;60]	65 [45;79]	$p = 0,003$
СФ, баллы	63 [44;81]	75 [63;100]	$p < 0,0001$
ЭС, баллы	33 [0;100]	100 [67;100]	$p < 0,0001$
ПЗ, баллы	56 [46;72]	68 [79;83]	$p = 0,063$
ФЗсум, баллы	40 [33;46]	50 [41;56]	$p < 0,0001$

Продолжение Таблицы 24

ПЗсум, баллы	42 [35;49]	51 [45;59]	p<0,0001
КЖср, баллы	40 [36;46]	51 [42;55]	p<0,0001

Сокращения, как в тексте диссертации

Исходное КЖ пациентов во всех группах ААТ и КИ ЛВ отличалось недостоверно (таблица 25).

В нашем исследовании КЖ повторно оценивалось через 12 мес **только у больных с положительным эффектом от проводимой терапии.**

Таблица 25 – Исходное КЖ у больных из групп ААТ и КИ ЛВ

Показатели КЖ	Группа А (n=26)	Группа П (n=25)	Группа Э (n=23)	Группа РЧА ЛВ (n=24)	Группа КБИ ЛВ (n=25)	Достоверность различий
ФФ, баллы	70 [60;75]	68 [31; 84]	55 [50; 85]	65 [50;85]	68 [44;85]	p=0,938
РД, баллы	0 [0;50]	25 [0; 94]	0 [0; 50]	0 [0;50]	25 [0;75]	p=0,506
Б, баллы	70 [41; 80]	72 [44;96]	51 [41;80]	52 [41;74]	74 [50;100]	p=0,397
ОЗ, баллы	52 [40;57]	56 [41;69]	45 [37;60]	55 [45;62]	55 [44;65]	p=0,565
Ж, баллы	55 [45;70]	55 [40;60]	45 [35;55]	55 [45;70]	53 [45;61]	p=0,174
СФ, баллы	63 [63;88]	63 [34; 91]	50 [37,5; 75]	63 [25; 78]	63 [50; 100]	p=0,235
ЭС, баллы	33 [33;67]	67 [0; 100]	33 [0; 100]	33 [0; 75]	33 [0; 100]	p=0,932
ПЗ, баллы	64 [44;76]	54 [44; 72]	56 [40; 68]	58 [43; 73]	64 [48; 72]	p=0,627
ФЗсум, баллы	40 [32;46]	40 [36; 51]	36 [31; 44]	40 [32; 48]	40 [33; 45]	p=0,810
ПЗсум, баллы	45 [37;52]	43 [33; 49]	42 [32; 46]	40 [32; 51]	45 [36; 52]	p=0,836
КЖср, баллы	40 [38;49]	41 [36;49]	39 [35;43]	40 [36; 45]	42 [36;50]	p=0,587

С одной стороны, это было обусловлено предположением о сохранении низкого КЖ у пациентов с рецидивами ФП, а с другой стороны, позволило проводить изучение влияния на КЖ именно вида лечения, нивелируя весьма существенные различия в эффективности консервативной и хирургической тактики.

В течение года в общей группе пациентов, с успехом принимавших ААП IC класса (n=28), достоверно улучшились 2 показателя, отражающие физический компонент КЖ (РД и ОЗ) и 1 показатель психической составляющей КЖ (СФ), что привело к достоверному возрастанию КЖср. Таким образом, эффективный прием лекарственных препаратов позволил улучшить повседневную деятельность и самооценку общего состояния здоровья, увеличилась степень социальных контактов. Динамика других показателей либо имела характер тенденции к улучшению (Ж, ФЗсум, ПЗ сум), либо не была достоверной (таблица 26). Однако, даже несмотря на отсутствие пароксизмов ФП в течение года, 5 из 11 показателей КЖ у больных основной группы по-прежнему были хуже, чем в группе контроля (РД, ЭС, ФЗсум, ПЗсум, КЖср), а еще два показателя (Б, ОЗ) имели тенденцию к более низким значениям (таблица 26).

Таблица 26 – Динамика КЖ в группах ААТ через 12 мес от начала терапии

Показатели КЖ	Группа ААТ исходно (n=28)	Достоверность различий исходно/12 мес	Группа ААТ через 12 мес (n=28)	Контрольная группа (n=50)	Достоверность различий ААТ через 12 мес/контроль
ФФ, баллы	65 [55; 80]	p=0,187	70 [60; 89]	90 [56;95]	p=0,222
РД, баллы	13 [0; 75]	p=0,024	50 [0; 100]	100 [50;100]	p=0,005
Б, баллы	70 [41;74]	p=0,140	62 [41;74]	78 [51;100]	p=0,073
ОЗ, баллы	54 [36;60]	p=0,010	60[35;65]	62 [51;82]	p=0,069
Ж, баллы	45 [41;60]	p=0,052	55 [45;65]	65 [45;79]	p=0,177
СФ, баллы	63 [47; 78]	p=0,013	75 [63;97]	75 [63;100]	p=0,228
ЭС, баллы	33 [0; 67]	p=0,204	67 [0;100]	100 [67;100]	p=0,041
ПЗ, баллы	56 [43; 69]	p=0,247	64 [45;77]	68 [79;83]	p=0,294
ФЗсум, баллы	40 [34; 49]	p=0,092	41 [35; 52]	50 [41;56]	p=0,039
ПЗсум, баллы	42 [31; 46]	p=0,092	44 [36;56]	51 [45;59]	p=0,022
КЖср, баллы	40 [36;45]	p=0,007	42 [39;46]	51 [42;55]	p=0,004

Получение представления о динамике КЖ на фоне приема отдельных ААП I C класса было ограничено небольшим числом пациентов со стойким положительным эффектом в группах ААТ. Очевидно, в связи с этим положительная динамика ряда показателей выявлялась лишь на уровне тенденции (РД, ОЗ, ФЗсум, КЖср для Ал, СФ для П, Ж, СФ, ПЗ для Э). Достоверное улучшение зафиксировано лишь для ОЗ на фоне приема П, а также для ПЗсум и КЖср при терапии Э (таблицы 27,28,29).

Таблица 27 – Динамика КЖ в группе Ал при отсутствии рецидивов ФП в течение 12 месяцев

Показатели КЖ	Исходно (n=11)	Через 12 мес (n=11)	Достоверность различий
ФФ, баллы	63 [54;75]	70 [60;80]	p=0,118
РД, баллы	0 [0;50]	50 [0;81]	p=0,066
Б, баллы	51 [41;74]	62 [41;74]	p=0,183
ОЗ, баллы	54 [33;58]	60 [35;62]	p=0,050
Ж, баллы	45 [38;66]	55 [49;60]	p=0,324
СФ, баллы	63 [50; 63]	75 [63;88]	p=0,308
ЭС, баллы	33 [0; 75]	50 [0;100]	p=0,443
ПЗ, баллы	52 [39; 70]	56 [44;64]	p=0,724
ФЗсум, баллы	39 [31; 45]	41 [35; 51]	p=0,059
ПЗсум, баллы	38 [31; 50]	42 [34;51]	p=0,959
КЖср, баллы	39 [35;42]	44 [40;45]	p=0,074

Таблица 28 – Динамика КЖ в группе П при отсутствии рецидивов ФП в течение 12 месяцев

Показатели КЖ	Исходно (n=11)	Через 12 мес (n=11)	Достоверность различий
ФФ, баллы	65 [58; 83]	63 [38; 100]	p=0,892
РД, баллы	50 [0; 88]	38 [0; 100]	p=0,655
Б, баллы	74 [47;78]	62 [41;74]	p=0,686
ОЗ, баллы	60 [43;75]	62 [40;82]	p=0,041
Ж, баллы	55 [43;68]	53 [30;80]	p=0,351
СФ, баллы	63 [25; 88]	69 [53;100]	p=0,071

Продолжение Таблицы 28

ЭС, баллы	67 [33; 100]	50 [8;100]	p=1
ПЗ, баллы	54 [44; 72]	58 [44;87]	p=0,344
ФЗсум, баллы	45 [39; 51]	40 [32; 54]	p=0,753
ПЗсум, баллы	44 [40; 47]	44 [32;56]	p=0,249
КЖср, баллы	43 [39;49]	39 [32;54]	p=0,686

Таблица 29 – Динамика КЖ в группе Э при отсутствии рецидивов ФП в течение 12 месяцев

Показатели КЖ	Исходно (n=6)	Через 12 мес (n=6)	Достоверность различий
ФФ, баллы	85 [50; 88]	80 [58; 93]	p=0,786
РД, баллы	0 [0; 75]	38 [0; 94]	p=0,180
Б, баллы	74 [41;97]	74 [52; 97]	p=0,317
ОЗ, баллы	47 [36;60]	62 [28;77]	p=0,345
Ж, баллы	45 [40;58]	55 [43;80]	p=0,068
СФ, баллы	50 [19; 94]	63 [50;100]	p=0,066
ЭС, баллы	0 [0; 50]	100 [0;100]	p=0,109
ПЗ, баллы	64 [34; 76]	64 [58;84]	p=0,068
ФЗсум, баллы	43 [32; 54]	43 [33; 55]	p=0,686
ПЗсум, баллы	39 [23; 43]	47 [38; 58]	p=0,043
КЖср, баллы	40 [30;47]	41 [37;56]	p=0,043

Через 12 мес после эффективной КИ ЛВ выявлено достоверное улучшение практически всех показателей КЖ, отвечающих как за физические, так и психические составляющие (лишь динамика ФФ имела характер тенденции к улучшению, p=0,074) (таблица 30). При этом через год КЖ пациентов, перенесших КИ ЛВ, не отличалось от контрольной группы, а показатель ПЗ был даже выше, чем в группе контроля (таблица 30). Можно предположить, что устранение такого тяжелого психотравмирующего фактора как пароксизмы ФП явилось стимулом улучшения настроения пациентов и повышения общего уровня положительных эмоций.

Таблица 30 – Динамика КЖ при эффективной КИ ЛВ через 12 мес от вмешательства

Показатели КЖ	КИ ЛВ исходно (n=34)	Достоверность различий исходно/через 12 мес	КИ ЛВ через 12 мес (n=34)	Контрольная группа (n=50)	Достоверность различий КИ ЛВ через 12мес/контроль
ФФ, баллы	65 [50;85]	$p=0,074$	80 [66;94]	90 [56;95]	$p=0,870$
РД, баллы	0 [0;50]	$p=0,002$	75 [31;100]	100 [50;100]	$p=0,308$
Б, баллы	64 [51;100]	$p=0,011$	94 [64;100]	78 [51;100]	$p=0,362$
ОЗ, баллы	55 [45;67]	$p=0,038$	72 [52;87]	62 [51;82]	$p=0,594$
Ж, баллы	55 [45;70]	$p=0,049$	70 [55;80]	65 [45;79]	$p=0,383$
СФ, баллы	63 [38; 100]	$p=0,031$	88 [53;100]	75 [63;100]	$p=0,819$
ЭС, баллы	33 [0; 100]	$p=0,010$	100 [68;100]	100 [67;100]	$p=0,569$
ПЗ, баллы	64 [48; 72]	$p=0,004$	80 [60;88]	68 [79;83]	$p=0,039$
ФЗсум, баллы	41 [35; 49]	$p=0,001$	52 [43; 57]	50 [41;56]	$p=0,686$
ПЗсум, баллы	42 [40; 52]	$p=0,013$	53 [37;58]	51 [45;59]	$p=0,752$
КЖср, баллы	41 [38;49]	$p<0,001$	50 [44;55]	51 [42;55]	$p=0,907$

При анализе динамики КЖ в группах с различным способом КИ ЛВ отмечено, что более выраженная положительная динамика КЖ отмечена в группе РЧА: достоверное повышение 7 из 11 показателей КЖ и положительная тенденция ОЗ и ПЗ сум (таблица 31), тогда как в группе КБИ статистически значимо улучшились лишь РД, ФЗсум и КЖ ср, а СФ, ПЗ и ПЗсум имели тенденцию к улучшению (таблица 32).

Таблица 31 – Динамика КЖ в группе РЧА через 12 после вмешательства

Показатели КЖ	Группа РЧА исходно (n=17)	Через 12 мес (n=17)	Достоверность различий
ФФ, баллы	65 [51;85]	75 [61;94]	$p=0,329$
РД, баллы	0 [0;38]	63 [6;100]	$p=0,026$
Б, баллы	56 [41;74]	77 [64;100]	$p=0,028$

Продолжение Таблицы 31

ОЗ, баллы	54 [45;65]	66 [52;87]	<i>p=0,065</i>
Ж, баллы	53 [45;70]	65 [55;80]	p=0,024
СФ, баллы	63 [25; 75]	69 [50;97]	<i>p=0,227</i>
ЭС, баллы	33 [0; 67]	83 [17;100]	p=0,038
ПЗ, баллы	60 [48; 72]	78 [60;88]	p=0,021
ФЗсум, баллы	40 [34; 50]	45 [42; 54]	p=0,033
ПЗсум, баллы	41 [36; 51]	50 [36;57]	<i>p=0,071</i>
КЖср, баллы	39 [36; 45]	46 [41;55]	p=0,004

Однако, несмотря на такие результаты, обращает на себя внимание, что в группе КБИ финальные значения медианы большинства показателей КЖ достигли очень высоких значений - в большинстве случаев от 80 до 100 баллов, а средние значения ФЗсум и ПЗ сум -более 50 баллов, что было сопоставимо с КЖ в контрольной группе (таблица 32).

Таблица 32 – Динамика КЖ в группе КБИ ЛВ через 12 мес после вмешательства в сравнении с контрольной группой

Показатели КЖ	КБИ исходно (n=17)	Достоверность различий исходно/через 12 мес	КБИ через 12 мес (n=17)	Контрольная группа (n=50)	Достоверность различий КБИ через 12 мес/контрольная группа
ФФ, баллы	75 [50;85]	<i>p=0,127</i>	85 [53;90]	90 [56;95]	<i>p=0,464</i>
РД, баллы	50 [0;75]	p=0,024	100 [75;100]	100 [50;100]	<i>p=0,630</i>
Б, баллы	80 [64;100]	<i>p=0,144</i>	100 [70;100]	78 [51;100]	<i>p=0,524</i>
ОЗ, баллы	57 [45;67]	<i>p=0,310</i>	77 [51;86]	62 [51;82]	<i>p=0,881</i>
Ж, баллы	55 [50;70]	<i>p=0,596</i>	73 [54;80]	65 [45;79]	<i>p=0,825</i>
СФ, баллы	81 [44; 100]	<i>p=0,066</i>	100 [91;100]	75 [63;100]	<i>p=0,630</i>
ЭС, баллы	67 [8; 100]	<i>p=0,109</i>	100 [75;100]	100 [67;100]	<i>p=0,632</i>

Продолжение Таблицы 32

ПЗ, баллы	68 [61; 84]	$p=0,072$	80 [72;80]	68 [79;83]	$p=0,303$
ФЗсум, баллы	44 [37; 49]	$p=0,008$	55 [46; 58]	90 [56;95]	$p=0,880$
ПЗсум, баллы	48 [37; 54]	$p=0,066$	54 [44;59]	100 [50;100]	$p=0,625$
КЖср, баллы	47 [41;51]	$p=0,011$	55 [50;56]	78 [51;100]	$p=0,827$

* * *

Таким образом, эффективность терапии антиаритмическими препаратами IC класса существенно уступала эффективности КИ ЛВ в периоды наблюдений 6 месяцев (39% против 78%) и 1 год (38% против 69%). Эффективность РЧА и КБИ в течение 12 мес наблюдения была сопоставима (71% и 67% соответственно). При этом, несмотря на улучшение ряда показателей КЖ на фоне эффективной ААТ, многие компоненты КЖ по-прежнему не достигали уровня контрольной группы. Эффективная КИ ЛВ позволила улучшить все составляющие КЖ и достигнуть через 12 месяцев уровня КЖ, соответствующего лицам без ФП.

3.5. Преимущества использования портативного кардиомодуля при наблюдении за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Целью данной части нашего исследования являлось изучение вероятных преимуществ использования портативного КМ у больных с пароксизмальной формой ФП. Для этого больные основной группы были разделены на две подгруппы по методу контроля эффективности и безопасности проводимой терапии: группу традиционного наблюдения (группа ТН), в которую были включены 54 больных, и группу дистанционного контроля (ДК), состоящую из 69 пациентов [31]. Проведено **сравнение исходных клинико-демографических характеристик**, жалоб, анамнеза и метода лечения пациентов в подгруппах с различной тактикой контроля эффективности терапии, которые оказались сопоставимы (таблица 33).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика пациентов в группах ТН и ДК при включении в исследование

	Группа ДК (n=54)	Группа ТН (n=69)	Достоверность различий
Пол, м/ж	23/31	22/47	p=0,260
Возраст, лет	62 [55;66]	64 [56;70]	p=0,096
Индекс массы тела, кг/м²	28,4 [25;31,8]	28 [25,8;31,6]	p=0,960
Риск тромбоемболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, баллы	2 [1;3]	2 [1;3]	p=0,658
Фракция выброса левого желудочка, %	60 [58;64]	60 [57,7;62]	p=0,246
Гипертоническая болезнь, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	34 (63%)	47 (68,1%)	p=0,571
Давность аритмического анамнеза, лет	5 [1;7]	3 [2;6]	p=0,5
Частота пароксизмов ФП в месяц	3,0 [1; 9,0]	2,0 [0,3;5]	p=0,065
Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе)	Па 9 (16,7%) Пб 21 (38,9%) III 24 (44,4%)	Па 8(11,6%) Пб 34 (49,3%) III 27 (39,1%)	p=0,472
Способ лечения после включения в исследование, ААТ/КИ ЛВ, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	34 (63%)/20(37%)	40(58%)/29(42%)	p=0,584
Вид КИ ЛВ, РЧА/КБИ, число пациентов (доля от числа пациентов, перенесших КИ ЛВ)	11 (22,4%)/9(18,4%)	13 (26,5%)/16 (32,7%)	p=0,567
ААТ в начале исследования, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	Ал 18 (33,3%) П 11 (20,4%) Э 15 (27,8%) Бб 2 (3,7%) Ам 13 (24%) С 10 (18,5%) Без ААТ 22 (40,7%)	Ал 20 (29%) П 11 (15,8%) Э 10 (14,5%) Бб 1 (1,4%) Ам 15 (21,7%) С 10 (14,5%) Без ААТ 34 (49,3%)	p=0,205
ААТ у больных с медикаментозным лечением, число пациентов (доля от числа пациентов с медикаментозным лечением)	Ал 9 (12,2%) П 10 (13,5%) Э 15 (20,3%)	Ал 17 (24,6%) П 15(21,8%) Э 8(11,6%)	p=0,077
ААТ в «слепом» периоде после КИ ЛВ, число пациентов (доля от числа пациентов, перенесших КИ ЛВ)	Ал 1 (2 %) П 1 (2%) Э 3 (6%) Бб 2 (4,1%) Ам 7 (14,3%) С 1 (2%) Без ААТ 5 (10,2%)	Ал 7 (14,3%) П 3 (6%) Э 1 (2%) Бб 2 (4,1%) Ам 10 (20,4%) С 1 (2%) Без ААТ 5 (10,2%)	p=0,474

Ам -амиодарон, С - соталол, Бб - бета-адреноблокатор. Остальные сокращения как в тексте диссертации

В группах ДК и ТН оценивали:

- частоту вызовов СМП по поводу ФП,
- частоту экстренных госпитализаций в связи с рецидивом ФП. При анализе числа госпитализаций исключались случаи плановых госпитализаций для проведения КИ ЛВ,
- эффективность выбранного метода лечения,
- частоту смены терапии и ее эффективность.

В группе ДК дополнительно оценивали:

- процент ЭКГ с зарегистрированной симптомной ФП,
- процент ЭКГ с зарегистрированной бессимптомной ФП,
- процент ЭКГ с синусовым ритмом при наличии субъективных симптомов, расцененных пациентами как приступ ФП.

За время наблюдения с помощью КМ было собрано и проанализировано 3601 ЭКГ:

- на 3251 (90,3%) зарегистрирован синусовый ритм,
- на 350 (9,7%) ЭКГ, полученных от 27 пациентов, обнаружена ФП, а у двух больных (2 ЭКГ) из их числа — атипичное трепетание предсердий.

Тремя пациентами были зарегистрированы 54 эпизода ФП, протекавшие бессимптомно, что составило 1,5% от общего количества ЭКГ или 15,4% от числа ЭКГ с зарегистрированной ФП. Также, 20 пациентами (37% от состава группы) в период появления субъективных ощущений, ошибочно расцененных больными как пароксизм ФП, было зарегистрировано 309 ЭКГ с синусовым ритмом, в т.ч. с предсердной или желудочковой экстрасистолией (8,6% от всех зарегистрированных ЭКГ). Примечательно, что за время наблюдения у 14 из этих 20 больных регистрировались и пароксизмы ФП, тогда как у 6 (11% от состава группы) - рецидива ФП в течение 12 мес не отмечено (рисунок 20).

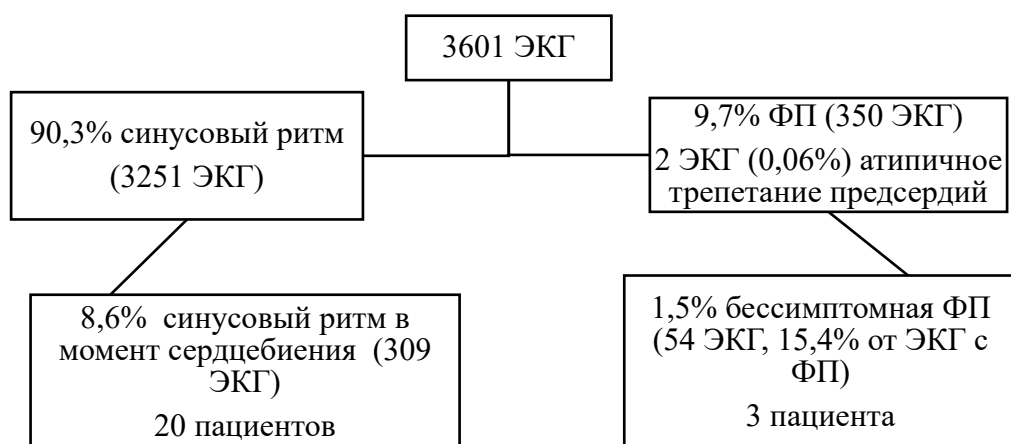


Рисунок 20 – Результаты анализа ЭКГ, зарегистрированной с помощью ПКМ в группе динамического контроля

За 12 мес наблюдения в группе ДК рецидивы ФП были зарегистрированы у 27 (50%) больных. После смены терапии у 12 (22,2%) из этих пациентов был достигнут антиаритмический эффект: 2 пациентам подобран эффективный ААП, 10 больным выполнена КИ ЛВ: у 5 первичная и у 3 повторная — РЧА, у 2 — криобалонная изоляция (КБИ) ЛВ. У 14 (25,9%) пациентов, несмотря на смену лечения, пароксизмы ФП продолжали рецидивировать, у одной (1,9%) больной установилась постоянная форма ФП (таблица 34).

В группе ТН за период наблюдения у 34 (49,3%) пациентов были зарегистрированы рецидивы ФП. После коррекции лечения у 11 (15,9%) больных удалось добиться стойкого синусового ритма: у 4 пациентов за счет выполнения КИ ЛВ (в 2 случаях первичная РЧА, в 1 — повторная РЧА, в 1 случае — КБИ ЛВ), 7 пациентам подобрана эффективная ААТ.

У одной (1,4%) больной установилась постоянная форма ФП и у 22 (31,9%) пациентов сохранялись пароксизмы ФП, несмотря на проводимое лечение. Таким образом, по результатам лечения как в рамках исследования, так и после достижения конечной точки, группы ДК и ТН не различались ($p=0,131$) (таблица 34).

В группе ДК за 12 мес. наблюдения в связи с рецидивом ФП в **экстренной госпитализации** нуждались 9 (16,7%) пациентов, что было достоверно меньше, чем в группе ТН, где **экстренно были госпитализированы** 28 (40,6%) пациентов ($p=0,004$).

В течение года в группе ДК 8 пациентов были экстренно госпитализированы 1 раз, 1 пациентка — 2 раза. Суммарное число экстренных госпитализаций в этой группе составило 10. В группе ТН 21 пациент были госпитализированы 1 раз, 4 пациента — 2 раза, 2 пациента — 3 раза, 1 пациентка — 4 раза. Суммарное число экстренных госпитализаций в этой группе составило 39.

Большинство госпитализаций проводились выездными бригадами СМП, а в 2 случаях в группе ДК и 3 случаях в группе ТН — в результате самостоятельного обращения пациентов в стационар.

СМП в группе ДК за 12 мес наблюдения 1 раз вызывали 11 пациентов, 3 пациента — 2 раза. Всего суммарно 14 пациентами группы за год было произведено 17 вызовов. В группе ТН вызывали СМП 1 раз 16 пациентов, 2 раза — 10 пациентов, 3 раза — 2 пациента, 4 раза — 1 пациентка. Суммарно 29 больными было осуществлено 46 вызовов.

Доля пациентов, вызывавших СМП в группе ДК, имела лишь тенденцию к меньшему значению (25,9% vs 42%, $p=0,063$), однако доля вызовов с последующей госпитализацией (47% vs 84,8%, $p=0,003$) была достоверно выше в группе ТН (таблица 34).

Таблица 34 – Результаты наблюдения и лечения в группах ТН и ДК в течение 12 месяцев

	Группа ДК (n=54)	Группа ТН (n=69)	Достоверность различий
Эффективна/неэффективна первичная тактика, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	27 (50%)/27 (50%)	35 (50,7%)/ 34 (49,3%)	p=0,936
Эффективная смена тактики ведения, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	12 (22,2%): КИ ЛВ 10 (18,5%) Смена ААТ 2 (3,7%)	11 (15,9%): КИ ЛВ 4 (5,8%) Смена ААТ 7 (10,1%)	p=0,544
Неэффективная смена тактики (сохранение пароксизмов), число пациентов (доля от числа пациентов группы)	14 (25,9%)	22 (31,9%)	
Постоянная форма ФП, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	1 (1,9%)	1 (1,5%)	
Экстренные госпитализации, число пациентов (доля от числа пациентов группы)	9 (16,7%)	28 (40,6%)	p=0,004
Число экстренных госпитализаций за год	10	39	
Экстренные госпитализации по СМП/не по СМП	8 (80%)/2 (20%)	36(92%)/3 (8%)	p=0,252
Число/доля пациентов, вызывавших СМП	14 (25,9%)	29 (42%)	p=0,063
Число вызовов СМП в год	17	46	
Число вызовов СМП (доля от общего числа вызовов) с госпитализацией/без госпитализации	8 (47%)/9 (53%)	39(84,8%)/7(15,2%)	p=0,003

Таким образом, использование ПКМ в наблюдении за больными с пароксизмальной формой ФП в течение года при сопоставимой эффективности антиаритмического лечения позволило уменьшить число вызовов СМП и достоверно снизить частоту экстренных госпитализаций по поводу ФП по сравнению с традиционным алгоритмом наблюдения. Кроме того, применение ПКМ позволило дополнительно выявить бессимптомную ФП в 15,4% случаев, а в 8,6 % случаев исключить ФП в момент появления жалоб, схожих с клинической симптоматикой ФП.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример №1. Пациентка с эффективной терапией Ал.

Пациентка П, 55 лет, поступила с жалобами на приступы неритмичного сердцебиения, сопровождающиеся дискомфортом за грудиной.

В течение последних 2 месяцев неоднократно вызывала бригаду СМП в связи с вышеописанными жалобами. На кардиограмме – пароксизм ФП, купировался амиодароном. Ухудшение состояния в течение 2 часов, когда вновь возник приступ учащенного неритмичного сердцебиения, вызвала СМП, инфузия амиодарона – без эффекта, госпитализирована, при поступлении в стационар отмечено восстановление синусового ритма.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести. Рост 170 см; Вес 80 кг. ИМТ 27,7 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 78 уд/мин, АД 120/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Данные лабораторных исследований – без патологии. На ЭКГ синусовый ритм, признаков ишемии миокарда не выявлено.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС днем 55-105/мин (ср. 68/мин), ночью 48-91/мин (ср. 58/мин). ST-T: без диагностически значимой динамики. SDNN 199 мс, AC –7,7 мс, DC **6,9 мс**, турбулентность не нарушена. МАЗТ_{05:00 1/8 ФА 1 отв} 9 мВ, МАЗТ_{05:00 1/32 ФА 1 отв} 3 мВ, МАЗТ_{макс 1/8 ФА 1 отв} 34 мВ, МАЗТ_{макс 1/32 ФА 1 отв} 13 мВ, МАЗТ_{05:00 1/8 ФА 2 отв} 10 мВ, МАЗТ_{05:00 1/32 ФА 2 отв} 11 мВ, МАЗТ_{макс 1/8 ФА 2 отв} 15 мВ, МАЗТ_{макс 1/32 ФА 2 отв} 22 мВ.

ЭхоКГ: ФВ ЛЖ – 55%, толщина межжелудочковой перегородки – 9 мм, задней стенки ЛЖ – 9 мм, полости не расширены, нарушений гемодинамики нет. Объем ЛП – 42 мл.

Для исключения гемодинамически значимого поражения коронарных артерий выполнена коронарография – без ангиографически значимых стенозов.

Назначен ривароксабан 20 мг/сут. Пациентка была распределена в группу Ал, по методу контроля терапии – в группу традиционного наблюдения. При дальнейшем наблюдении на фоне приема аллапинина в дозе 75 мг/сут рецидивов ФП не отмечено. При ХМЭКГ через 3 и 12 мес. ФП не регистрировались. На фоне проводимой терапии у пациентки отмечалось улучшение по шкалам физического компонента КЖ (ФФ, РД, ОЗ), в то время как по шкалам психического компонента было зарегистрировано ухудшение либо отсутствие динамики, что, вероятнее всего, связано с необходимостью принимать медикаментозное лечение на постоянной основе, а также наблюдением пациентки в период пандемии COVID-19 (Таблица 35).

Таблица 35 – Динамика показателей КЖ пациентки К., 68 лет (пример № 1)

Показатели КЖ	Исходно	Через 12 месяцев
ФФ, баллы	80	90
РД, баллы	100	100
Б, баллы	70	70
ОЗ, баллы	52	82
Ж, баллы	90	50
СФ, баллы	63	75
ЭС, баллы	100	0
ПЗ, баллы	68	44
ФЗсум, баллы	48	62
ПЗсум, баллы	52	28
КЖср, баллы	50	45

Пример № 2. Неэффективная терапия Э.

Пациентка К., 65 лет, поступила с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения. Впервые эпизоды повышения АД до 180 и 100 мм рт.ст. отметила около 7 лет назад. Кардиологом по месту жительства была назначена комбинация лозартана и гидрохлортиазида 50/12,5 мг в день с положительным эффектом. С этого же времени начали беспокоить приступы учащенного неритмичного сердцебиения, диагностирована ФП. Назначен ривароксабан 20 мг/сут, последовательно назначались бисопролол, амиодарон, соталол – без эффекта. В течение последних 6 мес приступы аритмии беспокоят ежедневно. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру было зарегистрировано 27 пароксизмов ФП.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Рост 164; Вес 81 кг. ИМТ 30,3 кг/м² – ожирение 1 степени. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 70 уд/мин, АД 120/70 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Данные лабораторных исследований – без патологии. На ЭКГ в момент пароксизма: ФП с ЧСС 154 в мин.

ХМЭКГ: Ритм синусовый. Непрерывно-рецидивирующая фибрилляция-трепетания предсердий. ЧСС днем 71-169/мин (ср. 123/мин), ночью 73-163/мин(ср. 116/мин). SDNN 141 мс. ТРС в норме. DC 3,2 мс, AC -4,2 мс. Максимальное значение МАЗТ составило 35 мкВ в первом отведении и 45 мкВ во втором отведении, значение МАЗТ в 5:00 часов 4 мкВ в первом отведении и 0 мкВ во втором отведении. ЭхоКГ: ФВ ЛЖ – 62%, толщина межжелудочковой перегородки –

11 мм, задней стенки ЛЖ – 11 мм, полости не расширены, нарушений гемодинамики нет. Объем ЛП – 58 мл. Для исключения ишемической болезни сердца был выполнен тредмил тест: данных за стресс-индуцированную ишемию миокарда не получено.

Пациентка была распределена в группу Э, по методу контроля терапии - в группу ДК. Терапия Э оказалась неэффективна. Рецидив ФП зарегистрирован при помощи ПКМ (рисунок 21).

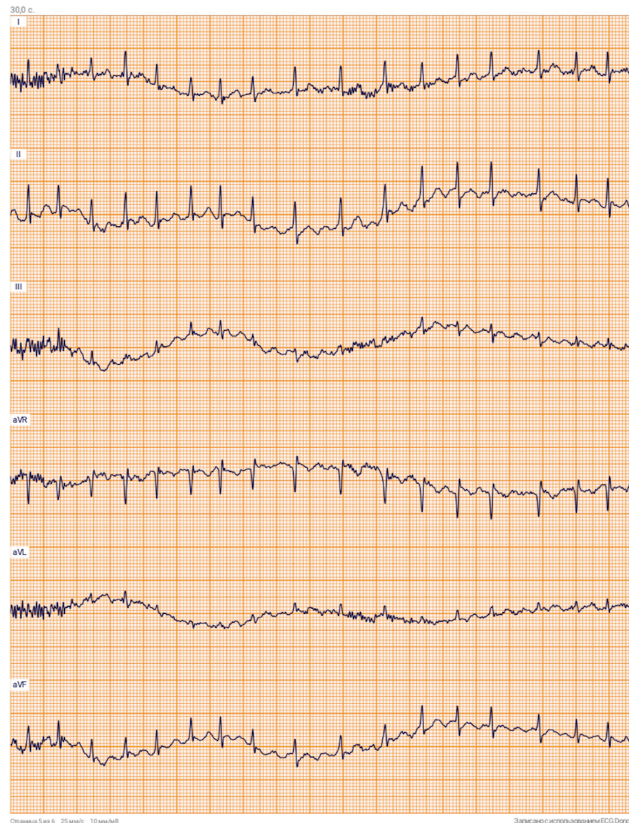


Рисунок 21 – Пароксизм ФП пациентки К. 65 лет на фоне приема Э

В дальнейшем был продолжен подбор ААТ: прием П и А – без эффекта. Учитывая непрерывно-рецидивирующую форму ФП, сохраняющиеся пароксизмы на фоне терапии препаратами Ic и III классов, в последующем выполнена эффективная РЧА.

Пример № 3. Пациент с эффективной терапией П

Пациент К., 58 лет, поступил с жалобами на ежедневные приступы учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождающиеся дискомфортом, болями в левой половине

грудной клетки. Впервые пароксизм ФП возник 2 года назад. Рекомендована ААТ этацизином. В дальнейшем в связи с неэффективностью этацизин заменен на аллапинин, также без эффекта, сохранялись пароксизмы ФП. Препарат был заменен на амиодарон- принимал в течение 4-х мес, также без эффекта. Учащение пароксизмов ФП до ежедневных в течение последних 6 месяцев.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Рост 179 см; Вес 80 кг. ИМТ 24,97 кг/м². Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 80 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Данные лабораторных исследований – без патологии. На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 56 в мин.

ХМЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС днем 66-167/мин (ср. 80/мин), ночью 62-107/мин (ср. 71/мин). 6 наджелудочковых экстрасистол, 76 желудочковых экстрасистол. ST-T: без диагностической значимой динамики. SDNN 154 мс. TPC в норме. DC 3,4 мс, AC -8,5 мс. Максимальное значение МАЗТ составило 56 мкВ в первом отведении и 51 мкВ во втором отведении, значение МАЗТ в 5:00 часов 13 мкВ в первом отведении и 31 мкВ во втором отведении. ЭхоКГ: ФВ ЛЖ – 62%, толщина межжелудочковой перегородки – 11 мм, задней стенки ЛЖ – 11 мм, полости не расширены, нарушений гемодинамики нет. Объем ЛП – 70 мл. Для исключения ишемической болезни сердца была выполнена МСКТ коронарных артерий: коронарные артерии без признаков стенотических изменений.

Пациент был распределен в группу П, по методу контроля терапии - в группу ДК. Терапия П оказалась эффективна.

Таблица 36 – Динамика показателей КЖ пациента К., 58 лет (пример № 3)

Показатели КЖ	Исходно	Через 12 месяцев
ФФ, баллы	100	100
РД, баллы	100	100
Б, баллы	41	62
ОЗ, баллы	67	82
Ж, баллы	60	80
СФ, баллы	63	100
ЭС, баллы	100	100
ПЗ, баллы	56	68
ФЗсум, баллы	51	54

Продолжение Таблицы 36

ПЗсум, баллы	44	53
КЖср, баллы	47	54

На фоне терапии П через 12 мес была отмечена положительная динамика как по шкалам психического, так и физического компонентов КЖ (таблица 36).

Пример № 4. Пациент с положительным эффектом от приема Э

Пациент С., 63 лет, обратился в кардиологическое отделение с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения. Около 10 лет страдает ГБ, на фоне приема эналаприла АД в пределах целевых значений. 5 лет назад впервые выявлена пароксизмальная форма ФП. Пароксизмы рецидивировали с частотой 1 раз в год, в течение последних 6 месяцев года частота ФП увеличилась до 1 раза в 2 месяца. Возникающие пароксизмы ФП купировались по СМП. Терапия Ал, П без эффекта. В качестве антикоагулянта назначен ривароксабан 20 мг в сутки.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести. Рост 180 см; Вес 86 кг, ИМТ 26,54 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, ясные. ЧСС 68 в мин, АД 140/90 мм рт.ст. Данные лабораторных исследований – без патологии.

На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 58 в мин. Признаков ишемии и гипертрофии миокарда не выявлено.

Эхо-КГ: ФВ = 58%, толщина межжелудочковой перегородки – 11 мм, задней стенки ЛЖ – 12 мм. Объем ЛП – 69 мл.

ХМЭКГ: синусовый ритм. ЧСС днем 51-106/мин (ср. 68/мин), ночью 46-73/мин (ср. 52/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы, всего 81. Желудочковые экстрасистолы, всего 745. ST-T: без диагностически значимой динамики. SDNN 164 мс, AC –10,2 мс, **DC 9,8 мс**, турбулентность не нарушена. Максимальное значений мАЗТ составило 46 мкВ в первом отведении и 56 мкВ во втором отведении, значение **мАЗТ в 5:00 часов 34 мкВ в первом отведении** и 29 мкВ во втором отведении.

Выполнена МСКТ сердца с контрастированием: коронарные артерии интактны.

Пациент был распределен в группу Э и ДК по методу контроля терапии.

На фоне приема Э в дозе 150 мг/сут был достигнут стойкий антиаритмический эффект.

Однако несмотря на положительный эффект от терапии, через 12 мес положительная динамика была зарегистрирована лишь по шкалам психического аспекта КЖ: СФ и ПЗ, вместе с

тем по шкалам физического компонента было зарегистрировано ухудшение по шкалам ФФ, ОЗ (Таблица 37).

Таблица 37 – Динамика показателей КЖ пациента С., 63 лет (пример № 4)

Показатели КЖ	Исходно	Через 12 месяцев
ФФ, баллы	55	40
РД, баллы	0	0
Б, баллы	41	41
ОЗ, баллы	35	25
Ж, баллы	45	45
СФ, баллы	13	50
ЭС, баллы	0	0
ПЗ, баллы	44	52
ФЗсум, баллы	31	30
ПЗсум, баллы	19	37
КЖср, баллы	25	33

Пример № 5. Пациентка с эффективной РЧА ЛВ

Пациентка К, 68 лет, поступила с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения, возникающие 1-2 раза в неделю, сопровождающиеся болями за грудиной давящего характера с иррадиацией в межлопаточную область, купирующиеся в течение нескольких часов самостоятельно или при дополнительном приеме пропafenона, на одышку при умеренных нагрузках. С возраста 45 лет страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами до 180 и 110 мм рт.ст. В настоящее время АД в пределах 110-120 и 70 мм рт.ст. на фоне терапии лозартаном 25 мг. Около 10 лет – пароксизмальная форма ФП, принимает ривароксабан 20 мг/сут. Проводился подбор ААТ: аллапинин, пропafenон, этализин, соталол – без эффекта, амиодарон отменен в связи с развитием тиреотоксикоза.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести. Рост 160 см; Вес 63 кг. ИМТ 24,6 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 62 уд/мин,

АД 120/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Данные лабораторных исследований – без патологии.

ХМЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС днем 58-78/мин (ср. 65/мин), ночью 52-70/мин (ср. 58/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы, всего 27. Желудочковые экстрасистолы, всего 67. ST-T: без диагностически значимой динамики.

ЭхоКГ: ФВ ЛЖ – 65%, толщина межжелудочковой перегородки – 10 мм, задней стенки ЛЖ – 11 мм, полости не расширены, объем ЛП 67 мл, зон гипо/акинеза не выявлено.

Для исключения ишемической болезни сердца с учетом факторов риска ИБС и болей в области сердца при пароксизмах ФП была проведена коронароангиография: гемодинамически значимых стенозов выявлено не было.

Пациентка была распределена в группу РЧА ЛВ. Построена анатомическая карта ЛП, выполнена РЧ-изоляция ЛВ легочных вен по Close-протоколу.

После операции отметила улучшение самочувствия, приступы сердцебиения не беспокоили. При ХМЭКГ через 3 и 12 мес ФП не регистрировалась. ЭхоКГ через год: ФВ ЛЖ 62%, толщина межжелудочковой перегородки – 10 мм, задней стенки ЛЖ – 11 мм, полости не расширены, нарушений гемодинамики нет.

На фоне проведенной терапии у пациентки отмечается значительное улучшение как физических, так и психических показателей КЖ (Таблица 38).

Таблица 38 – Динамика показателей КЖ пациентки К., 68 лет (пример № 5)

Показатели КЖ	Исходно	Через 12 месяцев
ФФ, баллы	60	85
РД, баллы	0	75
Б, баллы	22	62
ОЗ, баллы	50	57
Ж, баллы	45	60
СФ, баллы	50	75
ЭС, баллы	0	67
ПЗ, баллы	56	88
ФЗсум, баллы	34	42
ПЗсум, баллы	36	53
КЖср, баллы	35	47

Пример № 6. Пациент из группы РЧА с рецидивом ФП

Пациент Д, 56 лет, поступил с жалобами на приступы неритмичного сердцебиения. Длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальными повышениями АД до 170/90 мм рт.ст. На фоне терапии периндоприлом 5 мг/сут АД в пределах целевых значений. В течение 5 лет страдает пароксизмальной формой ФП, последний год отмечает учащение пароксизмов до 2-3 раза в месяц, купируются самостоятельно в течение нескольких часов. В качестве антикоагулянтной терапии принимает эликвис 10 мг/сутки. Проводилась терапия соталолом, амиодароном, пропafenоном - без эффекта.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести. Рост 178 см; вес 115 кг. ИМТ 36,3 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 88 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Данные лабораторных исследований – без патологии. На ЭКГ синусовый ритм без признаков ишемии миокарда.

ХМЭКГ: ритм синусовый. ЧСС днем 46-86/мин (ср. 54/мин), ночью 42-76/мин (ср. 48/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы, всего 34, 2 куплета, 2 триплета. ST-T: без диагностически значимой динамики.

ЭхоКГ: ФВ ЛЖ – 65%, толщина межжелудочковой перегородки – 12 мм, задней стенки ЛЖ – 12 мм, полости не расширены, объем ЛП – 68 мл, нарушений гемодинамики нет.

Для исключения ишемической болезни сердца выполнена коронарография: гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

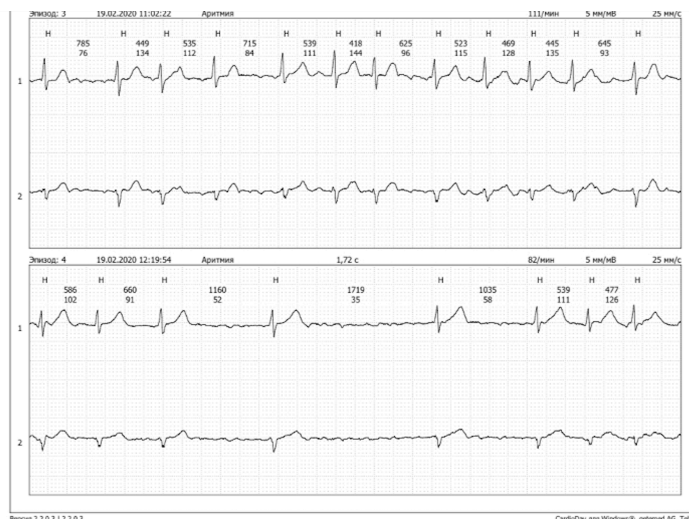


Рисунок 22 – Пароксизм ФП, по данным ХМЭКГ, пациента Д, 56 лет (пример №6)

С учетом предпочтений пациента, частыми рецидивами ФП, неэффективностью ААТ была выполнена РЧА ЛВ по Close-протоколу. По методу контроля эффективности пациент был распределен в группу ТН. В течение двух мес после РЧА ЛВ пациент принимал П. Однако после завершения слепого периода сохранялись приступы сердцебиения. При ХМЭКГ через 6 мес от окончания слепого периода зарегистрирован пароксизм ФП (рисунок 22).

В связи с лучшей переносимостью пароксизмов ФП по сравнению с периодом до оперативного вмешательства, от проведения повторной РЧА ЛВ пациент отказался. Продолжил прием П.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на накопленные знания, лечение ФП у пациентов без структурной патологии сердца остается актуальной проблемой в медицине. Хотя в настоящее время в арсенале врачей имеется широкий спектр терапевтических возможностей, при использовании их на практике возникает ряд вопросов.

Во-первых, необходимо выбрать между хирургическим и медикаментозным подходами к лечению. При этом, согласно последним рекомендациям [54,61], важным аспектом принятия решения являются предпочтения пациентов. Вместе с тем, предпочтения пациентов, преимущественно, основываются на информации, полученной от лечащих врачей. Таким образом, врачам необходимо не только обладать полноценной информацией о показаниях и противопоказаниях, эффективности и безопасности того или иного подхода, но и проинформировать о них больного. Во-вторых, при выборе медикаментозного подхода необходимо определиться с препаратом первой линии. Выбор ААП усложняется тем, что количество данных по сравнительной эффективности доступных в нашей стране ААП IC класса, являющимися препаратами выбора у больных без структурной патологии сердца, ограничено единичными исследованиями, большинство из которых включало и пациентов с органической патологией сердца [27,48,67,137,178]. Поэтому чаще всего выбор препарата определяется эмпирически, исходя из личных предпочтений и опыта врача. С этой точки зрения, большой интерес представляют результаты опроса [18], где большинство врачей при выборе ААП первой линии в группе больных с ФП без органического поражения сердца отдали предпочтение П (55,8%), вторым по популярности оказался соталол (20,6%), Ал назначают 8,9% респондентов, а Э – лишь 2,1%, в то время как амиодарону отдают предпочтение 12,6% опрошенных врачей. Частично такой результат опроса можно объяснить наличием большей доказательной базы по П, которая включает как отечественные, так и зарубежные исследования. Кроме того, в зарубежных исследованиях, как и в клинической практике, часто применяется отсутствующий на рынке фармакологических препаратов РФ флекаинид, а в отечественной практике используются препараты, гораздо хуже изученные у больных без структурной патологии сердца, - Ал и Э. Можно предположить, что помимо небольшого количества исследований по оценке эффективности Ал и Э, более редкое назначение этих препаратов в качестве антиаритмика первой линии связано с тем, что на настоящий момент отсутствуют критерии выбора того или иного ААП.

Таким образом, по результатам проведенного анализа литературных данных, мы пришли к выводу о целесообразности проведения исследования по прямому сравнению эффективности ААП IC класса, доступных в РФ, в лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП при

отсутствии структурной патологии сердца. В отличие от ранее предпринимавшихся отдельных попыток изучения эффективности ААП IC класса у пациентов с ФП без структурной патологии сердца, особенностями нашего исследования явились:

1) **Отбор пациентов.** Однородность выборки пациентов обеспечивалась строгим исключением любой структурной патологии сердца. С этой точки зрения полученные нами данные (в разделе эффективности Э) могут быть сопоставлены лишь с работой Сычева О.С. и соавт. [50], где оценивалась эффективность Э у 182 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП без структурной патологии сердца или с минимальными ее проявлениями.

2) **Проводимая ААТ.** В ранее проводившихся исследованиях оценивался либо эффект конкретного ААП IC класса, либо любой доступной ААТ, в которую мог входить тот или иной блокатор быстрых натриевых каналов [27,48,50,33,136,67,170]. Единственным исследованием, где проводилось сравнение двух ААП IC класса, была работа Соколова С.Ф. и соавт. [48]. Для нас было принципиальным сравнить эффективность всех трех ААП IC класса, использующихся в клинической практике в РФ, поскольку действующие рекомендации [54], предполагают равные возможности применения любого из этих антиаритмиков. Мы назначали Ал, П и Э с учетом предшествующего опыта терапии, полагая, что повторно назначать ранее применявшиеся пациентом неэффективные антиаритмические средства нецелесообразно, исходя из практических и этических соображений [59].

3) **Критерии оценки антиаритмического эффекта.** В нашей работе мы использовали довольно строгие критерии эффективности лечения. Хотя за неэффективность терапии принимался лишь документированный на ЭКГ пароксизм ФП, тем не менее, любой устойчивый пароксизм ФП являлся конечной точкой и свидетельствовал о неэффективности проводимого лечения, в то время как в современных рекомендациях [54,61] клинически эффективным ААП считается не тот, который должен полностью устранить все рецидивы ФП (считается, что эта задача является трудно достижимой), а тот, который уменьшит их количество, симптоматику и улучшит КЖ.

4) **Методы контроля эффективности терапии.** В нашей работе для контроля эффективности терапии было использовано две методики амбулаторного наблюдения: использовался как стандартный, так и более «жесткий» метод, который предполагал частую регистрацию ЭКГ даже при отсутствии симптомов аритмии, таким образом, предполагалась более четкая регистрация пароксизмов. Можно предположить, что невысокие цифры эффективности ААП IC класса обусловлены в том числе и более жестким контролем эффективности терапии, с помощью которого были зарегистрированы кратковременные и/или бессимптомные рецидивы ФП. С учетом этого полученная нами эффективность, возможно, была

ближе к истинной, чем в тех работах, где для контроля терапии использовались такие традиционные методы, как регистрация ЭКГ и ХМЭКГ, а эффективность ААП, зачастую, была выше полученных нами результаты [7,27,48,50,136]. Так в работах Соколова С.Ф. и соавт. [48] и Курбанова Р.Д. и соавт. [7], где для контроля эффективности терапии использовались ЭКГ и ХМЭКГ, эффективность Ал и П была на порядок выше наших результатов. Помимо методов контроля эффективности терапии отличием данных исследований от нашей работы являются меньшие периоды наблюдения: 3 мес и 6 мес в работе Соколова С.Ф. [48] и Курбанова Р.Д. [7], соответственно, и 12 мес в нашей. На наш взгляд, данный период наблюдения является оптимальным, так как позволяет оценить, как краткосрочную эффективность, так и промежуточный и отдаленный результаты.

5) Оценка динамики КЖ. В данном исследовании мы оценивали не только антиаритмический эффект проводимой терапии, но и влияние ее на КЖ пациентов. Важно отметить, что в отличие от исследований J.G. Andrade и соавт [89], CAPTAF [96], ARAF [168] и SABANA [97], сопоставление проводилось только у больных с достигнутым антиаритмическим эффектом. Таким образом эффективность метода лечения не влияла на полученный результат по оценке динамики КЖ, поскольку больные с сохраняющимися пароксизмами ФП не включались в этот анализ. Это позволило оценить эффект, оказываемый не только собственно ФП на физические и психические компоненты КЖ, но и адекватно сравнить преимущества и недостатки при различных методах «подавления» аритмии в разрезе КЖ.

6) Сравнение с КИ ЛВ. Полное подавление ФП у всех больных в настоящее время представляется труднодостижимой целью. Поэтому в качестве некоего стандарта эффективной методики и возможной альтернативы для начальной терапии мы использовали КИ ЛВ, так как ранее ее преимущества были продемонстрированы в целом ряде работ [42,26,83,89,96,165,88,166,87,95,168,170,68,167,155,119]. Таким образом, эффективность КИ ЛВ явилась определенным «потолком» эффективности, которую можно достичь у пациентов данной группы. В нашем исследовании использовано сравнение с двумя современными способами КИ ЛВ [59]. Таким образом, принципиально важным для нас явился не столько способ КИ ЛВ (хотя сравнение эффективности двух методик также проводилось), сколько сам факт достижения изоляции.

К основным недостаткам нашего исследования относятся:

1) Ограниченное число пациентов в каждой из групп. В большинстве ранее опубликованных исследований эффективность того или иного ААП IC класса изучалась на небольших выборках, включавших от 15 [12] до 64 [67] пациентов, чаще около 50 больных [87]. Исключениями являются работы Antman EM и соавт [186], Francesco Bellandi и соавт [136] и исследование ПРОМЕТЕЙ [33], где группы пациентов, принимавших П составляли 109, 102 и

218, соответственно. Однако они включали и больных со структурной патологией, тогда как у нас наличие органической патологии являлось критерием исключения. Единственным исключением являлась гипертрофия левого желудочка не выше 12 мм, которая, согласно действующим рекомендациям [54,61] и инструкциям к применению лекарственных средств [14,34,35,36], не является противопоказанием к назначению ААП IC класса.

2) Отсутствие рандомизации, а вернее сказать, частичная рандомизация. Выбор препарата IC класса у большинства пациентов осуществлялся случайным образом, однако в 10,8% случаев, когда у больных имелся опыт приема ААП IC в анамнезе, назначался ранее не применявшийся ААП IC. Таким образом, добиться рандомизации для всех пациентов нам не удалось. По нашему мнению, такая ситуация соответствует реальной клинической практике, когда у больных с ранее диагностированной ФП, как правило, имеется опыт приема ААТ. Нам представляется, что использованное нами формирование групп с учетом предшествовавшего опыта лечения в таких условиях является единственно возможным. При этом достоверных различий ни по одной из клинических и инструментальных характеристик, исходному КЖ между сформированными группами ААТ, не было. В группы КИ ЛВ распределялись пациенты с неэффективностью ранее проводившейся ААТ.

4.1. Анализ сравнения эффективности антиаритмических препаратов IC класса

В нашем исследовании было впервые проведено прямое сравнение всех ААП IC класса. В большинстве опубликованных ранее работ авторы проводили сравнение эффективности одного из ААП IC класса и амиодарона в виде моно [12,48,33,136] или комбинированной терапии [27]. Однако в настоящее время в терапии ФП у больных без структурной патологии сердца амиодарону отведена несколько иная ниша: препарат рекомендуется при неэффективности ААП IC класса или соталола в случае отказа от проведения КИ ЛВ [54,61].

Согласно полученным нами результатам, эффективность Ал, П и Э, как и суммарная противорецидивная эффективность ААТ IC класса, невысока, составляет 38% за 12 мес наблюдения, и существенно уступает катетерным методикам изоляции ЛВ (70%). Эффективность, которую продемонстрировали ААП IC класса в нашем исследовании, в целом, сопоставима с результатами, полученными другими авторами. Вместе с тем нельзя не отметить, что на полученные результаты могут оказывать влияние разные параметры дизайна исследования, среди которых методы и критерии оценки эффективности ААТ, исходные характеристики пациентов, в том числе исходная частота рецидивирования пароксизмов ФП.

Результаты работ по изучению эффективности терапии ФП сложно сопоставлять друг с другом также в связи с разными периодами наблюдения. **В нашей работе период наблюдения составил 12 мес.** На наш взгляд, данного срока наблюдения достаточно для того, чтобы судить об эффективности проводимой ААТ и КИ ЛВ с учетом частоты рецидивирования ФП у наших пациентов не реже 1 раза в 2 мес. Необходимо также отметить, что в нашей работе в большинстве случаев заключение о неэффективности ААП можно было сделать уже в первые 1-3 мес терапии, а у пациентов с отсутствием рецидивов ФП в течение первых 6 месяцев эффект сохранялся вплоть до окончания исследования (за исключением одной больной из группы Э с рецидивом ФП через 8 мес от начала терапии).

К сожалению, результаты нашего исследования не выявили единственный наиболее эффективный препарат, который можно было бы рекомендовать всем пациентам в качестве препарата первой линии. Эффективность П в нашем исследовании составила 44% в течение 12 месяцев, что было немногим выше, чем в работах Antman EM и соавторов [186], Sharon C. Reimold [157] и соавторов, где препарат оказался эффективен в 30-39% случаев в сроки наблюдения 12 мес, и значительно ниже, чем в исследовании Lee SH и соавторов [82], где П был эффективен в 79% случаев, что может быть связано с более коротким периодом наблюдения в 6 мес. Эффективность Ал в нашем исследовании была сопоставима с эффективностью П и составила 42,3%. Таким образом, существенно более редкий выбор практикующими врачами Ал по сравнению с П [18] представляется неоправданным. Э продемонстрировал самую низкую эффективность 26%, которая, однако, не имела статистически значимых отличий от двух других препаратов. Прямое сравнение эффективности Ал и Э ранее проведено во второй фазе частично-рандомизированного исследования Соколова С.Ф. и колл. [48]. Авторами проводилось сравнение эффективности Ал и Э у пациентов с симптомной ФП с частотой рецидивирования пароксизмов не менее 1 раза в неделю либо более редкими эпизодами при их затяжном характере (более 24 часов). Эффективность Ал в данном исследовании практически в 3 раза превышала эффективность Э (87,9% против 31,6%). Таким образом, если показатели эффективности Э в нашем исследовании и работе Соколова С.Ф. были сопоставимы, то эффективность Ал, о которой заявляют авторы, оказалась необычно высокой. Период наблюдения в работе Соколова С.Ф. и соавт. был меньше, чем в нашей работе, и составил 3 мес, что могло повлиять на показатели эффективности Ал. В работе Рыбаковой Т.А. и соавт. [41] эффективность Ал за 12 мес несколько уступала нашим результатам и составила 33%. Однако, вероятно, в большей степени, чем срок наблюдения, на полученный результат могли повлиять использованные критерии эффективности терапии. Так, Lee SH и соавт. [82] считали терапию эффективной при снижении частоты рецидивирования симптомной ФП на 75% и более, а Соколов С.Ф. и соавт [48] в своей работе за антиаритмический эффект принимали снижение частоты развития эпизодов ФП минимум на 1

шаг по авторской градации рецидивирования пароксизмов ФП: 2 и больше в неделю, 1 и меньше в неделю, 1 и меньше в месяц.

Вместе с тем, необходимо отметить, что на более низкую эффективность Э в нашей работе могли повлиять и другие факторы. Хотя при статистическом анализе все они отличались недостоверно, но так или иначе определенное значение для конечного результата иметь могли. Так в группе Э 15 (65,2%) пациентов использовали ПКМ, в то время как в группах Ал и П кардиомодуль для самостоятельной регистрации ЭКГ использовали 9 (34,6%) и 10 (40%) пациентов, соответственно. Следовательно, контроль эффективности в группе Э был несколько строже. Давность анамнеза ФП и частота рецидивирования пароксизмов ФП были немного выше в группе Э по сравнению с пациентами из групп Ал и П. Таким образом, клиника ФП у пациентов из группы Э была «тяжелее» по сравнению с группами Ал и П.

При сравнении полученных нами результатов с работами других авторов важно соотносить исходную частоту пароксизмов с выбранным сроком наблюдения, учитывая возможную спонтанную вариабельность частоты рецидивирования ФП. Так в работу Lee SH и соавт [82] включались пациенты с пароксизмами ФП, возникающими не реже двух раз в неделю. При этом на фоне приема П рецидивов ФП не было зарегистрировано у 38% пациентов, тогда как исследования, базирующиеся на оценке удержания синусового ритма после медикаментозной или электрической кардиоверсии в сроки 6-9 месяцев, часто не учитывающие исходную частоту рецидивирования ФП, традиционно демонстрируют большую эффективность: 45-63% [33,136,67]. В таких ситуациях нередкими критериями сравнения эффективности ААП являются такие показатели как «период удержания синусового ритма» [157] или «среднее время до первого приступа» [48], на которые достаточно трудно ориентироваться при попытке использования результатов исследований в практической деятельности. Также нередко авторами используются своеобразные критерии оценки эффективности, основанные не на устранении ФП, а на снижении частоты и длительности пароксизмов. Помимо вышеуказанного исследования Соколова С.Ф. и соавт. [48], оригинальные критерии эффективности Э использовались в работе Сычева О.С. и соавт. [50]. На фоне приема Э у пациентов авторами было зарегистрировано уменьшение частоты рецидивирования ФП с 1 раз в $4,0 \pm 1,2$ дня до 1 раза в $11,8 \pm 0,6$ дней через 1 мес и 1 раза в $12,0 \pm 0,7$ дней через 6 мес и уменьшение длительности ФП на 58%.

При использовании антиаритмиков IC класса крайне важным является **вопрос о рисках проаритмогенного эффекта**, которые, по данным исследований CAST и CAST- II, могут приводить к фатальным последствиям у больных с органической патологией сердца [98,148]. Как это ни парадоксально, именно у пациентов без структурных изменений (то есть целевой когорты для ААП IC класса) эффективность и безопасность этого класса антиаритмических средств изучены недостаточно. Имеющиеся литературные данные по эффективности и побочным

эффектам ААТ при ФП, в подавляющем большинстве случаев, приводятся без учета этиологии ФП [12,48,33,186,136,67,157]. Так в исследованиях Antman EM и соавторов [186] и Sharon C. Reimold и соавторов [157] у части больных анамнез был отягощен ИБС, ХСН, пороками сердца, в исследовании Lee SH и соавт [82] – ИБС и кардиомиопатиями. В исследовании ПРОМЕТЕЙ в группе П у 15% пациентов была диагностирована ИБС, у 16% – дилатационная кардиомиопатия [33]. В работе Соколова С.Ф. и колл. [48] часть больных из групп Ал и Э страдали стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом, пороками сердца. В работах Соколова С.Ф. и колл. [48], Lee SH и соавт. [82] и ПРОМЕТЕЙ [33] значимых проаритмических эффектов ААП IC класса зарегистрировано не было, однако Sharon C. Reimold и соавт. [157] и Antman EM и соавт. [186] доложили о единичных эпизодах устойчивой желудочковой тахикардии на фоне терапии П. Наши результаты свидетельствуют о безопасности применения ААП IC класса у больных ФП после исключения структурной патологии сердца: в течение 12 месяцев наблюдения мы не выявили желудочковых проаритмий. В то же время, было зарегистрировано два случая предсердных проаритмий на фоне терапии Э, представленные атипичным ТП, вероятно, обусловленным трансформацией ФП. По нашему мнению, в большинстве случаев для исключения органической патологии сердца достаточно проведения ЭхоКГ, а при наличии жалоб на боли в области сердца/одышку либо факторов риска ИБС – дополнительное проведение нагрузочных тестов, инвазивной либо неинвазивной визуализации коронарных артерий [54,61]. В нашей работе частота побочных эффектов при применении Ал составила 7,7%: 2 пациента прервали прием Ал в связи с развитием головокружения, диплопии. По данным литературы, побочные эффекты на фоне приема Ал развиваются в 4,4-6% случаев [2,48]. В группе П тремя пациентами (13%) было отмечено развитие слабости, гиперемии лица, головокружений, в связи с чем прием П был отменен. Частота побочных эффектов при приеме П, по литературным данным, составляет 1,6-12,8% [33,186,136,67,157]. В группе Э 3 пациента (13%) не смогли продолжить прием Э в связи с развитием выраженных головокружений и покраснения лица, что несколько выше, чем в работе Соколова С.Ф. и соавт., где Э был отменен в связи с развитием побочных эффектов у 7,9% пациентов [48]. Однако в целом частота побочных эффектов, требующих отмены ААП, в нашем исследовании была сопоставима с литературными данными. Еще раз необходимо отметить, что побочные эффекты в данной группе пациентов не носили опасного характера.

Несомненно, одной из важнейших проблем является целесообразность продолжения попыток подбора ААП IC класса при неэффективности одного из них. Хотя изучение этого вопроса и не было специальной задачей нашего исследования, тем не менее предпринятый анализ с учетом как данных анамнеза пациентов, так и нашего опыта терапии, которая была продолжена после достижения конечной точки, продемонстрировал, что лишь у четверти пациентов

подобные попытки привели к успешному результату. В упомянутом выше исследовании Соколова С.Ф. и колл [48], продолжение попыток подбора ААП привело к лучшим результатам: из 21 пациента с исходной неэффективностью Ал или Э смена одного из этих препаратов на другой позволила достичь положительного результата у 62% больных при сроке наблюдения 3 мес. Данный факт, скорее всего, объясняется необычно высокой эффективностью Ал в этом исследовании, поскольку в большинстве случаев при смене препарата эффективным оказывался именно Ал.

4.2. Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса

Одним из подходов к увеличению эффективности ААП IC является назначение данных средств именно тем пациентам, у которых ожидаются лучшие результаты. В этой связи актуальным является вопрос о предикторах эффективности конкретных антиаритмиков. В ранее предпринимавшихся попытках прогнозирования эффективности ААТ [9,38,7,2,40,44,32] в качестве предполагаемых предикторов, как правило, рассматривались неинвазивные электрофизиологические и эхокардиографические показатели. Наибольшее количество работ посвящено поиску предикторов эффективности ААТ среди показателей вегетативного баланса сердца [2,44,71]. Однако, несмотря на большое количество исследований, в настоящее время не существует общепризнанных рекомендаций для выбора того или иного ААП в терапии больных с ФП, которые нашли бы применение в реальной клинической практике. Вероятнее всего, это связано с тем, что данные исследования проводились на небольших по объему выборках, состоящих из больных с различной этиологией ФП. Кроме того, в ряде работ предлагаются в качестве предикторов параметры «нерутинных» исследований, реализуемых в условиях научных исследований, но сложных к применению в практической деятельности [7,2,44]. К таким показателям можно отнести проведение ЧПЭСС с оценкой эффективного рефрактерного периода предсердий, скорости восстановления механической систолы ЛП [2] и тестированием препаратов; регистрацию длины фильтрованного зубца Р на ЭКГ высокого разрешения сразу после восстановления синусового ритма (что может быть затруднительным при редких пароксизмах небольшой продолжительности) [32] и другие.

Отличиями нашего исследования от указанных работ явились изучение ААП, относящихся к одной фармакологической группе со сходными электрофизиологическими эффектами в однородной группе пациентов без структурной патологии сердца. Вероятно, в связи

с этим, казалось бы, очевидные предикторы эффективности лечения такие, как ИМТ и объем ЛП, продемонстрировали низкую прогностическую значимость. Действительно, в нашем исследовании ожирение выше I степени имели лишь 10,9% пациентов, также не было больных со значительным увеличением ЛП. Различия в ОЛП в группах Эфф+ и Эфф- хотя и были достоверными, однако медианы абсолютных значений данного показателя различались незначительно. **Вместе с тем, нами впервые для попытки прогнозирования результатов ААТ был использован показатель DC [30],** явившийся независимым предиктором эффективности ААП IC класса. В отличие от SDNN (показателя ВРС, имеющего наибольшую доказательную базу в исследованиях, посвященных стратификации риска фатальных событий и являющимся по сути интегральным показателем вегетативного баланса), DC/AC позволяют оценивать тонус парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы независимо. Возможно, с этим связано то, что именно DC оказался лучшим предиктором эффективности препаратов, обладающих ваголитическими свойствами (Ал и Э), так как позволял более точно выделять группу пациентов с исходной ваготонией. Интересно, что полученные нами значения cut-off для DC, соответствующие максимальным значениям чувствительности и специфичности в прогнозировании эффекта Ал и Э, оказались весьма близки к условно «нормальным» (т.е. >4,5 мс) показателям DC в исследованиях А. Bauer [91]. Обращает на себя внимание, что у 15 больных с негативным опытом приема от 2 до 3 ААП IC класса из проведенного нами дополнительного анализа возможности подбора эффективного ААП IC класса средние значения DC были гораздо ниже и составили в среднем 3,7 [2,7;4,5] мс. Таким образом, можно сделать вывод, что DC выше 4,5-5 мс действительно свидетельствуют о преобладании парасимпатического тонуса, являющимся «защитным» для больных с ишемической болезнью сердца, но вносящим свой вклад в рецидивирование ФП у части больных без структурной патологии сердца. Доказательством триггерного значения вегетативного дисбаланса при пароксизмах ФП являются в том числе и результаты интересной (хотя и не ставшей стандартом хирургического лечения этой аритмии) методики радиочастотной абляции ганглионарных сплетений, предложенной ранее Покушаловым Е.А. и соавт. и позволяющей добиваться антиаритмического эффекта у части пациентов даже без достижения изоляции устьев ЛВ [16].

В группе Э помимо DC предиктором эффективности препарата оказался показатель МАЗТ_{05:00 1/8 ФА 1 отв.} В настоящее время принято считать, что МАЗТ отражает электрическую нестабильность миокарда [146]. Таким образом, полученные нами результаты логичны и согласуются с ранее опубликованными данными по прогнозированию эффективности Э [24], где препарат также был более эффективен у пациентов с изначально высокой МАЗТ. Вместе с тем, прогностическое значение МАЗТ в нашем исследовании было подтверждено не всеми

статистическими методами (отсутствие достоверного расхождения кривых свободы от ФП по методу Каплана-Майера), поэтому, с нашей точки зрения данный показатель должен использоваться как дополнительный при выборе между Э и Ал у больных с DC выше 5,2 мс.

Эффективность П не зависела от исходных значений DC, однако его эффективность при низких значениях DC была хоть и невысокой (50%), но все же выше, чем у Ал и Э, которые при таких условиях «не работали» вовсе. Данные результаты совершенно логично объясняются бета-блокирующими эффектами П. Возможно, что пациенты с низкой DC могут стать целевой нишей и для d,l-сotalола, который не изучался в нашем исследовании.

В группе П единственным предиктором эффективности терапии оказалось отсутствие ГБ (пациенты с симптоматической артериальной гипертензией не включались в исследование). Ранее в двух работах по прогнозированию эффективности РЧА у больных с ФП была показана роль артериальной гипертензии как предиктора рецидива ФП [107,138], однако в исследованиях по поиску предикторов эффективности ААП ГБ либо не учитывалась при анализе, либо не являлась статистически значимым фактором [38,7,41,32]. Результаты нашего исследования демонстрируют наиболее высокую эффективность П (более 83%) у пациентов, фактически соответствующих понятию lone-ФП, т.е. идиопатической в полном смысле этого слова. Значение ГБ для наличия/отсутствия эффекта именно П неясно. Можно предполагать наличие субклинических (включая инструментальную диагностику) изменений в ЛП, приводящих к электрофизиологическому ремоделированию.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сформулировать **алгоритм** (рисунок 23) выбора ААТ у больных с пароксизмальной формой ФП и отсутствием структурной патологии сердца. Перед началом терапии ААП IC класса рекомендуется проведение ХМЭКГ с оценкой DC, при DC от 5,2 мс до 5,9 мс целесообразно назначение Ал, а при DC выше 5,9 мс следует определить показатель МАЗТ в ранние утренние часы в первом мониторном отведении при факторе актуализации 1/8. При МАЗТ большем или равном 8 мкВ целесообразно использовать Э, при более низких значениях – Ал. У больных с DC меньшим или равном 5,2 мс и отсутствием ГБ целесообразно начинать ААТ с назначения П. У больных с DC ≤ 5 мс и ГБ в анамнезе ожидается низкая эффективность ААП IC класса, в связи с этим имеет смысл рассмотреть ААТ препаратами III класса либо выполнение КИ ЛВ. В случае неэффективности Ал, П либо Э целесообразно выполнение КИ ЛВ/назначение ААП III класса без дальнейших попыток подбора ААП IC класса. Предлагаемый нами метод прогнозирования эффективности ААП IC класса хотя и требует применения специальной программы при анализе результатов ХМЭКГ, но является необременительным для врача-специалиста по функциональной диагностике или кардиолога, так как проводится в рамках стандартного обследования больного, а показатель DC рассчитывается программой автоматически.

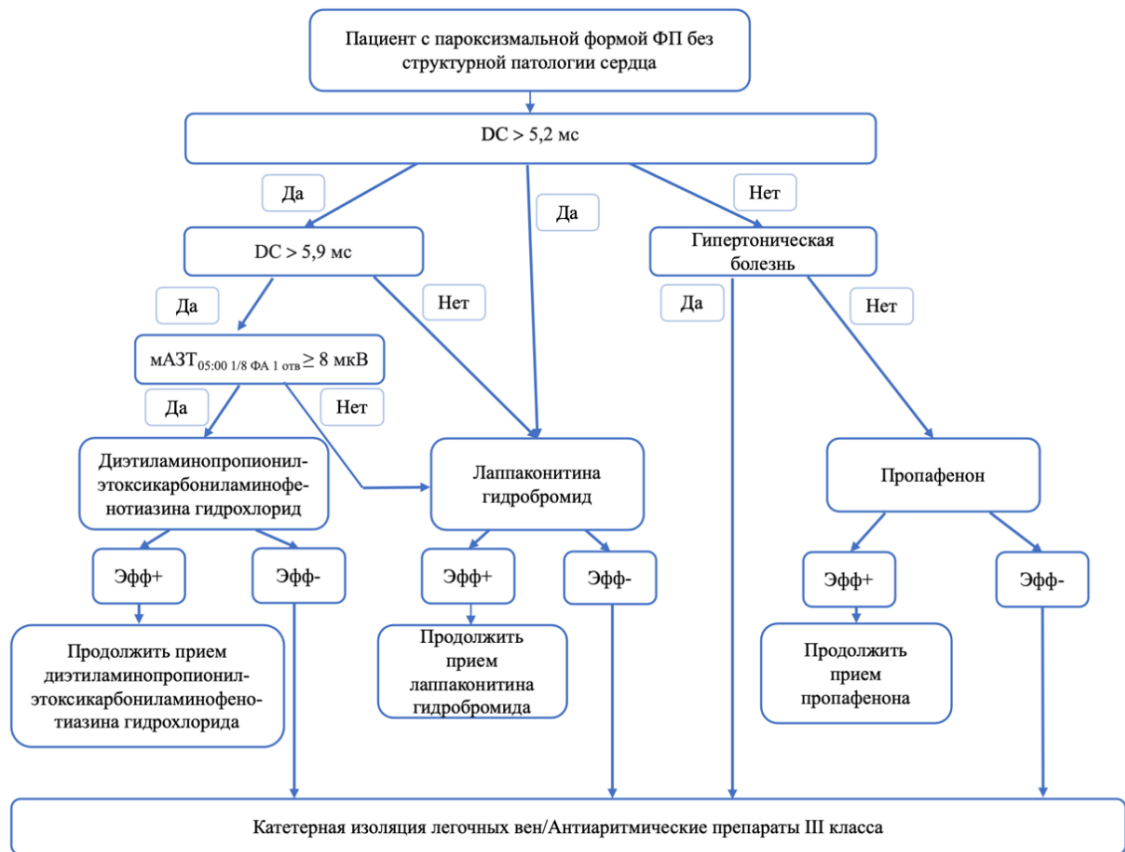


Рисунок 23 – Алгоритм ведения пациентов с пароксизмальной формой ФП у больных без структурной патологии сердца

Применение данного алгоритма в нашем исследовании позволило бы выделить группы пациентов, у которых Ал был бы эффективен в 100% случаев (пациенты с DC более 5,2 мс), П в 67% случаев (больные с DC меньше 5,2 мс не страдающие ГБ), Э в 57% случаев (DC более 5,9 мс), что существенно выше чем эмпирическое назначение данных антиаритмиков (эффективность Ал 42,3%, П - 44% и Э - 26,2%).

При этом необходимо отметить, что пациентам с низкими исходными значениями DC, страдающими гипертонической болезнью, следовательно, с исходно низкой прогнозируемой эффективностью ААП IC класса может быть рекомендовано либо назначение ААП III класса, либо выполнение КИ ЛВ. Безусловно, сформулированный на основе наших результатов алгоритм выбора терапии требует проверки в последующих исследованиях и клинической практике.

4.3. Качество жизни у больных с фибрилляцией предсердий на фоне терапии антиаритмическими препаратами IC класса

Улучшение КЖ является целью лечения пациентов с отсутствием жизнеугрожающих аритмий. В нашей работе среди огромного множества опросников мы выбрали широко распространенный SF-36, в первую очередь, в связи с тем, что данный инструмент был валидизирован в РФ, прост в применении и неоднократно использовался у пациентов с ФП [162].

В нашей работе КЖ пациентов с ФП было достоверно ниже, чем у пациентов из контрольной группы, практически по всем шкалам. На фоне ААТ у пациентов с положительным эффектом через 12 мес отмечено достоверное улучшение лишь по 2 шкалам физического (Б, ОЗ) и 1 шкале психического (СФ) компонентов здоровья. Отсутствие более значимой динамики КЖ можно объяснить, во-первых, «неудобством» приема ААП 3 раза в день (или даже 4 раза в день для П в дозе 600 мг/сут), что, очевидно, не позволяет больным чувствовать себя полностью здоровыми, поскольку соблюдение четкости приема лекарственных препаратов требует определенных усилий со стороны пациента. Вместе с тем, сравнение итоговых показателей КЖ в группе ААТ с контрольной группой демонстрирует, что КЖ пациентов с достигнутым антиаритмическим эффектом уступает лишь по шкалам РД и ЭС. Во-вторых, «скромная» динамика КЖ на фоне лекарственной терапии может быть связана с ограниченным количеством больных с положительным эффектом от ААТ и, соответственно, малой мощностью выборки. Вероятно, этим же обусловлены и минимальные изменения КЖ отдельно в группах Ал, П и Э: в группах Ал и П достоверно улучшились лишь результаты по шкале общее здоровье, а изменения психического и физического компонентов носили недостоверный характер. Напротив, в группе Э было получено достоверное улучшение психического компонента здоровья.

4.4. Сравнение эффективности антиаритмических препаратов IC класса и катетерной изоляции легочных вен при фибрилляции предсердий у больных без структурной патологии сердца

Учитывая трудности в достижении стойкого синусового ритма, согласно принципам последних европейских рекомендаций, даже существенное урежение или укорочение приступов

(уменьшение, так называемого, *burden* -«бремени» или «нагрузки» ФП) или облегчение их переносимости в реальной клинической практике можно отнести к успеху терапии [54,61]. Таким образом, необходимы некие стандарты, с которыми можно было бы сравнивать эффективность ААП IC класса, чтобы адекватно воспринимать значимость достигнутых результатов. **В качестве такого стандарта эффективности в нашем исследовании выступила КИ ЛВ.** Результаты как российских, так и зарубежных исследований по сравнению ААТ и КИ ЛВ однозначно свидетельствуют в пользу последней. Именно поэтому в настоящее время у больных с пароксизмальной ФП особенно при отсутствии структурной патологии сердца КИ ЛВ можно считать неким стандартом эффективного лечения, и оценка результатов ААТ в профилактике рецидивов данной аритмии должна проводиться с учетом возможностей интервенционного подхода. В этой связи интерес представляет шкала СААР-AF (C -presence or absence of CAD, A - the left Atrial diameter, A - Age, P - the presence of Persistent or long-standing AF, A - the number of Antiarrhythmic drugs failed, F - and Female sex), разработанная Winkle RA и соавт. [155] для прогнозирования эффективности КИ ЛВ, которая помимо стандартных показателей касающихся возраста, пола, размера ЛП, формы и этиологии ФП, увязывает ожидаемый эффект процедуры с предшествующей ААТ: отсутствию ААТ в анамнезе присваивается 0 баллов, 1-2 ААП в анамнезе – 1балл, более 2 ААП – 2 балла. Чем выше балл, тем ниже ожидаемая эффективность КИ ЛВ. Таким образом, предполагается некоторая общность факторов, препятствующих проявлению эффективности как ААТ, так и КИ ЛВ (например, степень фиброза ЛП), что лишнее раз демонстрирует справедливость выбранного нами метода сравнения эффективности ААП IC класса и КИ ЛВ.

В большинстве крупных исследований по сравнению эффективности ААП и КИ ЛВ использовался весь спектр доступных ААП, в том числе амиодарон [83,95,168,170]. Так по данным исследований САВАНА [78,95,170], АРАФ [168] доля пациентов с отсутствием рецидивов ФП в течение 12 месяцев составила 62-88%, что было достоверно больше, чем в группе ААТ, в которой положительный эффект достигнут только в 32-40% случаев. Схожая картина наблюдается и в отечественных исследованиях по сравнению эффективности РЧА и ААТ [42,26]. Полученные нами результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными: КИ ЛВ почти в 2 раза чаще приводила к достижению эффекта по сравнению с ААТ. Необходимо подчеркнуть, что при более длительном наблюдении эффективность КИ ЛВ, как, впрочем, и ААП, снижается: в исследовании RAAFT-2 [166] эффективность ААТ (пропафенон, флекаинид, соталол, дофетилид, амиодарон) и РЧА через 24 мес от окончания слепого периода составила 27,9% и 45,5%, соответственно; в исследовании АРАФ через 4 года – 12,1% и 72,7% соответственно [168]. Дальнейшее снижение эффективности обоих методов при пятилетнем наблюдении лечения продемонстрировано и в исследовании САВАНА [170]. Тем не менее,

разница в эффективности хирургической и консервативной тактики сохраняется и при более длительных сроках наблюдения. В нашем исследовании не выявлено преимуществ какой-либо методики КИ ЛВ, что соответствует данным других авторов [11,89].

Несомненно, важнейшей проблемой хирургических методов лечения является риск операционных осложнений. Согласно литературным данным, частота осложнений РЧА и КБИ у пациентов с ФП составляет 5-17,7% [26,11,89,95,168]. В нашем исследовании не было выявлено осложнений в ходе процедуры РЧА и КБИ, что мы связываем как с небольшим объемом выборки, так и с высоким уровнем подготовки и опытом операторов, тщательным предоперационным обследованием, использованием системы нефлюороскопической навигации, эхокардиографического контроля и другого современного оборудования.

Нами также было выявлено **благоприятное влияние эффективной КИ ЛВ на КЖ пациентов:** через 12 месяцев достоверно улучшились показатели практически всех шкал за исключением шкалы ФФ, в которой положительная динамика оказалась на уровне тенденции к статистическим различиям. При этом интересно обратить внимание на то, что через год после успешной КИ ЛВ показатель ПЗ у данных больных был достоверно выше, чем в контрольной группе, а остальные показатели КЖ не отличались от контрольной группы. На наш взгляд, это обусловлено устранением такого тяжелого психотравмирующего фактора как пароксизмы ФП, что привело к улучшению настроения пациентов, повышению общего уровня положительных эмоций. Таким образом, несмотря на отсутствие пароксизмов ФП как после эффективной КИ ЛВ, так и на фоне эффективной ААТ, **более выраженного улучшения КЖ удается добиться именно с помощью хирургического метода.** Следовательно, не только сам факт, устранения ФП, но и способ, которым достигнут данный результат, имеет значение для самооценки здоровья пациентом.

В большинстве аналогичных исследований, КИ ЛВ также оказывала более выраженное положительное влияние на КЖ больных с пароксизмальной формой ФП. В исследовании Jens Nielsen Cosedis и соав. [165] на фоне ААТ и после РЧА достоверно улучшились и психический, и физический компоненты КЖ, однако в группе РЧА положительная динамика физического компонента была более выражена. В исследовании CAPTAF [96] КЖ также оценивали при помощи опросника SF-36. Спустя 12 мес от окончания слепого периода в обеих группах была зарегистрирована положительная динамика по шкалам ФФ, ПЗ, ЭС, РД и Ж, но разница также была выше в группе КИ ЛВ. Помимо этого, в группе КИ ЛВ было зарегистрировано достоверное улучшение по шкале ОЗ [96]. В исследовании SABANA [97] схожие результаты получены при помощи опросников Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life (AFEQT) и Mayo AF-Specific Symptom Inventory (MAFSI): вне зависимости от тактики ведения у всех пациентов отмечалось улучшение по всем шкалам КЖ на 20-50%, однако положительное влияние на КЖ было

достоверно выше в группе РЧА. При сравнении нашей работы с этими исследованиями, необходимо отметить, что мы **оценивали итоговые значения КЖ лишь у пациентов с достигнутым антиаритмическим эффектом**, в то время как авторы указанных работ использовали метод «намерение-лечить» без учета эффективности терапии. Таким образом, более высокая эффективность КИ ЛВ обеспечивала более значимое улучшение КЖ. Наш подход позволяет избежать указанного недостатка. Необходимо также еще раз отметить, что в вышеописанные исследования включались пациенты с различной этиологией ФП, включая и структурную патологию сердца.

4.5. Использование технологий мобильного здравоохранения в наблюдении за пациентами с фибрилляцией предсердий

Сопоставляя полученные результаты с данными других исследований, необходимо отметить, что в нашем исследовании у **части пациентов дополнительно к стандартным методам наблюдения был использован ПКМ [31]**. Для дистанционного наблюдения за пациентами нами был выбран ПКМ ECG DONGLE в связи с рядом его преимуществ. Среди них можно выделить небольшие габариты, коммерческую доступность, совместимость со смартфонами, возможность регистрации ЭКГ в 6 отведениях, что одновременно является и недостатком прибора, так как пациенты могут испытывать сложности при самостоятельном наложении четырех электродов. В ходе исследования некоторые больные допускали ошибки в расположении электродов. И хотя это не мешало оценке ритма сердца, в таких случаях мы связывались с пациентами и напоминали правильный порядок регистрации ЭКГ. Кроме того, к недостаткам выбранного устройства можно отнести совместимость лишь со смартфонами, функционирующими на базе операционной системы Android, что, как следствие, ограничивает использование ПКМ у обладателей других моделей смартфонов. Кроме того, программное обеспечение ПКМ, представленное в виде мобильного приложения, не обладает возможностью сохранения архива выполненных исследований в том же приложении, что может привести к потере записанных ЭКГ.

В группе ТН частота экстренных госпитализаций в связи с рецидивом ФП была примерно в 3 раза выше, чем в группе ДК. Учитывая, что суммарная эффективность лечения в группах ДК и ТН достоверно не различалась (50% и 50,7% за 12 мес), снижение частоты госпитализаций и вызовов СМП не может быть объяснено различиями в частоте рецидивирования ФП. Более того,

использование КМ позволило дополнительно зарегистрировать 15,4 % случаев бессимптомной ФП, а в исследовании Atarashi H. и соавт. [69] частота бессимптомной ФП, зарегистрированной у симптомных пациентов, была еще выше и составила 22,4%. На наш взгляд, в снижении частоты вызовов СМП и госпитализаций основное значение имеет, во-первых, уменьшение частоты необоснованных вызовов СМП в случае появления симптомов, субъективно схожих с пароксизмом ФП: в нашем исследовании число ЭКГ с синусовым ритмом, зарегистрированных в подобной ситуации, практически совпадает с количеством всех ЭКГ с ФП. И в других работах [69,140] число таких ЭКГ составило 40-46,4% от числа ЭКГ, переданных в момент возникновения ощущения сердцебиения. Во-вторых, на основании знаний об особенностях течения аритмии у конкретного больного исследователями дистанционно давались рекомендации по необходимым мероприятиям в случае рецидива ФП. В тех ситуациях, когда предполагалось спонтанное купирование пароксизма, эти мероприятия могли включать лишь прием бета-блокаторов для уменьшения симптоматики тахисистолии, в редких случаях - использование тактики «таблетка в кармане» с применением П и дополнительным дистанционным контролем ЭКГ. В-третьих, в случае удовлетворительной переносимости аритмии и отсутствия показаний для ее купирования у пациентов из группы ДК не было необходимости вызывать СМП для верификации рецидива ФП с целью оценки эффективности проводимой терапии. Однако обращает на себя внимание, что в группе ДК пациенты не только реже обращались в службу СМП, но и доля вызовов с последующей госпитализацией была достоверно ниже, чем в группе ТН (47% по сравнению с 84,8%). Это позволяет предположить, что пациенты в группе ДК чаще чувствовали уверенность, находясь под наблюдением врача-исследователя, и отказывались от экстренной госпитализации в пользу плановой консультации с дальнейшей коррекцией лечения. Ранее было доказано, что контакты с врачом по телефону способствуют повышению комплаентности пациентов с сердечно-сосудистой патологией [121], а использование смартфона для регистрации ЭКГ в течение 6 месяцев способствует повышению КЖ пациентов по шкалам и физического, и психического здоровья [104].

В то время как в настоящее время проведено множество исследований с применением технологий мобильного здравоохранения для скрининга ФП [6,152,62], использованию данных устройств для длительного наблюдения за пациентами с нарушениями ритма, в том числе с целью оценки эффективности и коррекции ААТ, посвящены единичные работы. Среди исследований по изучению эффективности ААТ технологии мобильного здравоохранения были использованы для оценки эффективности терапии бепридиллом [93], дронедароном [128], флекаинидом [69]. На порядок больше работ посвящено применению дистанционного контроля ЭКГ в оценке эффективности КИ ЛВ [51,159,185,188].

Полученные нами результаты можно сопоставить лишь с работой Aljuaid M и соавт. [177], где эффективность ТН за пациентами сравнивалась с ежедневной регистрацией и передачей в исследовательский центр ЭКГ, зарегистрированной при помощи устройства ECG Check, совместимого со смартфонами на базе Андроид и iOS. В течение 100 дней число пациентов, которые обращались в экстренные службы в связи с рецидивом ФП, как и в нашем исследовании, было достоверно ниже в группе ДК (13% против 33%). Основными преимуществами нашей работы по сравнению с данным исследованием являются более длительный период наблюдения 12 мес и большие по объему выборки, а также наблюдение за пациентами как после КИ ЛВ, так и при ААТ. Однако в отличие от нашей работы, где пациенты группы ДК регистрировали ЭКГ с периодичностью 1 раз в 1-2 недели, в исследовании Aljuaid M и соавт. пациенты из группы ДК регистрировали ЭКГ ежедневно.

Несмотря на то, что достоинства системы дистанционного наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистой патологией продемонстрированы в целом ряде научных исследований, перенос их результатов на повседневную медицинскую практику сопряжен с целым рядом трудностей, прежде всего организационного характера. Огромный массив ЭКГ при организации дистанционного наблюдения в большом масштабе требует выделения значительной части рабочего времени специалиста, в то время как в большинстве стран не отработаны модели возмещения расходов в этой области [62]. Кроме того, необходимо учитывать «информационно-цифровой барьер», возникающий при применении смартфонов у пожилых и малообеспеченных пациентов [62].

Ограничением нашей работы в этой части является небольшое количество пациентов, включенных в исследование. Нами не изучались оптимальные сроки наблюдения, режим и частота регистрации ЭКГ для достижения лучших результатов. Также в нашем исследовании не сравнивались различные методики дистанционного кардиомониторирования. Кроме того, в дальнейшем необходимо проведение более масштабных исследований для изучения эффективности и безопасности ААП IC класса у целевой когорты данного класса препаратов – пациентов без структурной патологии сердца. Возможно, при включении в исследования большей выборки пациентов будут выявлены новые предикторы для прогнозирования эффективности ААП IC класса, в том числе с использованием в наблюдении за ними технологий мобильного здравоохранения. Все это может явиться предметом будущих научных изысканий.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов без структурной патологии сердца при пароксизмальной форме ФП эффективность П составила 44%, Ал – 42,3%, Э – 26,2% в течение 12 месяцев наблюдения. Достоверных различий в эффективности ААП IC класса у данной категории пациентов не выявлено ($p=0,373$). При неэффективности первоначально назначенного ААП IC класса замена на другой препарат этой группы позволяет добиться антиаритмического эффекта у 25% пациентов. Частота побочных эффектов, требующих отмены препарата, у ААП IC класса различается недостоверно и составляет 12 % для П, 7,7% для Ал и 13% для Э ($p=0,801$) в течение 12 месяцев. Исключение структурной патологии сердца позволяет безопасно использовать ААП IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП: за 12 месяцев наблюдения желудочковых проаритмий не зарегистрировано.

2. Значение DC более 5,25 мс позволяет прогнозировать антиаритмический эффект Ал при пароксизмальной форме ФП у больных без структурной патологии сердца с чувствительностью 86% и специфичностью 100% (ОШ 7 (95%ДИ [1,14;43])). Значение DC более 5,9 мс позволяет прогнозировать антиаритмический эффект Э с чувствительностью 80% и специфичностью 85% (ОШ 22 (95%ДИ [1,5;314])). МАЗТ^{05:00 1/8ФАотв} может использоваться в прогнозировании эффективности Э как дополнительный фактор, однако характеризуется меньшей чувствительностью (67%) и специфичностью (80%) по сравнению с DC. При DC менее 4 мс эффективность П составляет 50%, что достоверно выше, чем у Ал и Э ($p=0,046$). При назначении П отсутствие артериальной гипертензии достоверно увеличивает вероятность достижения антиаритмического эффекта при пароксизмальной форме ФП (ОШ 10,82 (95%ДИ [1,03;114]), $p=0,026$).

3. У больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца эффективность терапии ААП IC класса достоверно ниже эффективности КИ ЛВ в периоды наблюдений 6 месяцев (39% против 78%, $p<0,001$) и 12 месяцев (38% против 69%, $p=0,001$). Эффективность РЧА и КБИ достоверно не различается и составляет соответственно 71% против 83% ($p=0,247$) через 6 мес и 71% ($p=0,756$) против 67% через 12 мес после окончания «слепого» периода.

4. Пациенты без структурной патологии сердца, страдающие пароксизмальной формой ФП, характеризуются достоверным снижением как физических, так и психических компонентов КЖ. При отсутствии рецидивов ФП в течение 12 мес на фоне эффективной ААТ достоверно улучшаются некоторые физические (РД, ОЗ) и психические (СФ) компоненты КЖ. Эффективная КИ ЛВ по сравнению с медикаментозной ААТ позволяет более выражено влиять на динамику

КЖ, улучшая все составляющие КЖ и позволяя достигнуть через 12 месяцев уровня КЖ лиц без ФП.

5. Применение отечественного ПКМ ECG DONGLE в течение 12 месяцев в сравнении с традиционными методами наблюдения за больными с пароксизмальной формой ФП при сопоставимой эффективности антиаритмического лечения позволяет снизить частоту экстренных госпитализаций по поводу ФП (16,7% против 40,6%, $p=0,004$), а также долю вызовов СМП с последующей госпитализацией (47% в группе ДК против 85% в группе ТН). У пациентов с симптомной ФП регулярная регистрация ЭКГ с помощью ПКМ с периодичностью 1 раз в неделю позволяет дополнительно диагностировать бессимптомные пароксизмы ФП в 15,4% случаев. При наблюдении за пациентами, принимающими ААТ или перенесшими КИ ЛВ, использование ПКМ для самостоятельной регистрации ЭКГ в момент появления жалоб, схожих с симптомами ФП, позволяет исключить рецидив ФП у 37% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов без структурной патологии сердца для выбора ААП IC класса с целью лечения пароксизмальной формы ФП рекомендуется использовать предлагаемый алгоритм (рисунок 23). Перед назначением ААП рекомендуется проведение ХМ с определением DC и $MAZT_{05:00}^{1/8 \text{ ФА } 1 \text{ отв}}$. При DC более 5,2 мс целесообразно назначение ААП с ваголитическими свойствами (Ал или Э), а при DC менее 5 мс -назначение П. При выборе между Ал и Э рекомендуется учитывать $MAZT_{05:00}^{1/8 \text{ ФА } 1 \text{ отв}}$: применение Э рекомендуется у больных с $DC \geq 6$ мс и $MAZT_{05:00}^{1/8 \text{ ФА } 1 \text{ отв}}$ большей или равной 8 мкВ. У больных без артериальной гипертензии с DC менее 5,2 мс целесообразно назначение П. У пациентов, страдающих гипертонической болезнью с DC менее 5,2 мс предполагается низкая эффективность ААП IC класса, в связи с чем целесообразно рассмотреть альтернативные методы лечения (ААП III класса, КИ ЛВ).

2. При неэффективности одного из ААП IC класса проведение КИ ЛВ имеет предпочтение перед назначением других препаратов этой группы.

3. В наблюдении за больными с пароксизмальной формой ФП целесообразно использовать ПКМ с целью контроля эффективности ААТ и КИ ЛВ, проведения дифференциальной диагностики симптомов, схожих с клиникой ФП, выявления бессимптомной ФП, снижения частоты экстренных госпитализаций, прежде всего по каналу СМП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ААП — антиаритмические препараты
ААТ — антиаритмическая терапия
Ал — лаптаконитина гидробромид
Б — интенсивность боли
Бб — β -адреноблокаторы
ГБ — гипертоническая болезнь
Ж — жизненная активность
ИБС — ишемическая болезнь сердца
КАГ — коронароангиография
КБИ ЛВ — криобалонная абляция легочных вен
КЖ — качество жизни
КИ ЛВ — катетерная изоляция легочных вен
ЛЖ — левый желудочек
мАЗТ — микровольтная альтернация зубца Т (T-wave alternans)
ОЗ — общее здоровье
П — пропafenон
ПЗ — психическое здоровье
ПЗсум — психический компонент здоровья
ПКМ — портативный кардиомодуль
РД — ролевая деятельность
РЧА ЛВ — радиочастотная абляция легочных вен
СМП — скорая медицинская помощь
СФ — социальное функционирование
тЗС — толщина задней стенки левого желудочка
тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки
ТРС — турбулентность ритма сердца
ФА — фактор актуализации
ФВ — фракция выброса
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФЗсум — физический компонент здоровья
ФП — фибрилляция предсердий
ФФ — физическое функционирование
ХМЭКГ — мониторинг ЭКГ по Холтеру

ЧПЭСС — чреспищеводная электрическая стимуляция сердца

ЧСС — частота сердечных сокращений

Э — диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭКГ — электрокардиография

ЭС — эмоциональное состояние

ЭхоКГ — эхокардиография

АС — мощность ускорения ритма сердца (acceleration capacity)

AUC — area under ROC-curve, площадь под ROC-кривой

Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка

DC — мощность замедления ритма сердца (deceleration capacity)

SF-36 — неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента (The 36 – Item Short Form Health Survey)

ТО — начало турбулентности (turbulence onset) TS наклон турбулентности (turbulence slope)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирджанова, В.Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D) / В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45. – № 3. – С. 69-76.
2. Антиаритмическая терапия изолированной фибрилляции предсердий / Ф.К. Рахматуллов, С.А. Пчелинцева, А.Ф. Рахматуллова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – Т. 3. – № 23. – С. 90-104.
3. Ардашев, В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов. – Москва: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 228 с. – ISBN 5-901654-80-3.
4. Бокерия, Л.А. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили // Анналы аритмологии. – 2005. – № 2. – С. 49–65.
5. Влияние стратегии лечения на качество жизни пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий / Г.А. Петрова, М.Ю. Гиляров, Д.А. Андреев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2015. – № 80. – С. 17-25.
6. Возможность раннего выявления фибрилляции предсердий у пациентов с высоким риском ее развития / К.С. Девяшина, К.Г. Оганян., С.М. Панчоян [и др.] // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 14-18.
7. Возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне длительного профилактического приема пропafenона / Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов, Х.М. Раубжанов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Т. 8. – № 5. – С. 655-660.
8. Гендерные особенности интервенционного лечения фибрилляции предсердий: проспективное исследование эффективности, безопасности вмешательства и качества жизни пациентов / А.В. Пацюк, М.Л. Абрамов, Д.С. Лебедев, Е.Н. Михайлов // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3. – № 3. – С. 34-41.
9. Дедов, Д.В. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной вариабельности ритма сердца / Д.В. Дедов, А.П. Иванов, И.А. Эльгардт // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – № 7. – С. 45-48.
10. Динамика качества жизни у больных старше 65 лет с рецидивирующей фибрилляцией предсердий в зависимости от стратегии лечения / В.Ю. Калашников, Е.Г. Серета, М.Г. Глезер, А.Л. Сыркин // Клиническая геронтология. – 2006. – №10. – С.38-42.
11. Изоляция легочных вен с использованием катетерной радиочастотной (close-протокол) и криобаллонной абляции у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Ю.Л. Шевченко, С.А. Башилов, А.В. Свешников [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. — Т. 14. – № 3. – С. 13–21.

12. Изучение эффективности пропafenона при пароксизмальной фибрилляции предсердий / В.В. Скибицкий, Е.А. Кудряшов, Н.А. Спиropolус [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2004. – Т. 6. – С. 68-70.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата Ритмонорм // Государственный Реестр Лекарственных Средств. – 2017. – № П N015229/01-021017.
14. К механизму антиаритмического действия Аллапинина / Ю.В. Вахитова, Е.И. Фарафонтова, Р.Ю. Хисамутдинова [и др.] // Биоорганическая химия. – 2013. – Т. 39. – № 1. – С. 105.
15. Канорский, С.Г. Связь достигнутого контроля частоты желудочковых сокращений с качеством жизни у пациентов старше 60 лет при постоянной фибрилляции предсердий / С.Г. Канорский, Л.В. Полищук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – №2. – С. 82-87.
16. Клиническая оценка эффективности радиочастотной абляции ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е.А. Покушалов, Н.В. Широкова, А.Б. Романов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2009. – Т. 4. – С. 63-67.
17. Корнелюк, О.М. Взаимосвязь между наличием рецидивов фибрилляции предсердий в раннем и позднем периодах и качеством жизни пациентов / О.М. Корнелюк // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8. – № 5. – С. 779-785.
18. Лечение фибрилляции предсердий в России: реальная клиническая практика и рекомендации / Ю.Б. Шубик, М.М. Медведев, Е.Н. Михайлов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2021. – Том 28. – № 2. – С. 55-63.
19. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (обзорная статья) / Е.М. Новиков, С.В. Стеблецов, В.Н. Ардашев [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 81-89.
20. Методы профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий / М. Б. Паценко, В. И. Стеклов, С. А. Иванов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 342. – № 7. – С. 15-25.
21. Муромкина, А. В. Качество жизни больных с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий / А.В. Муромкина, Л.А. Егорова, С.В. Романчук // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2008. – Т. 13. – № 3-4. – С. 63-65.
22. Недбайкин, А.М. Отдаленные результаты радиочастотной абляции и факторы, способствующие повышению ее эффективности, у больных с фибрилляцией предсердий: специальность 14.01.05 "Кардиология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Недбайкин Андрей Михайлович; – Москва, 2015. – 22 с.
23. Недоступ, А.В. Этацизин: место в лечении аритмий / А.В. Недоступ, О.В. Благова // Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия. – 2009. – № 4. – С. 62–68.

24. Новые возможности применения неинвазивных электрофизиологических предикторов внезапной сердечной смерти: прогнозирование эффективности и безопасности антиаритмической терапии / Д.А. Царегородцев, А.В. Седов, Н.В. Мельник [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 8. – № 6. – С. 114-121.
25. Окишева, Е.А. Возможности холтеровского мониторинга в оценке микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда / Е.А. Окишева, Д.А. Царегородцев, В.А. Сулимов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – №3. — с. 59-70.
26. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: рандомизированное контролируемое исследование / А.А. Симонян, В.Н. Колесников, Л.И. Виленский [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20. – № 3. – С. 72-81.
27. Павлов, Е.Г. Этацизин в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции предсердий: специальность 14.00.06 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Павлов Евгений Геннадьевич. – Пермь, 2007. – 118 с.
28. Попова, Е.П. Электрофизиологические эффекты и антиаритмическое действие препаратов I класса этмозина и этацизина в условиях активации парасимпатической нервной системы / Е.П. Попова, В.В. Лысковцев, Н.В. Каверина // Вестник Аритмологии. – 2015. – № 37. – С. 57–61.
29. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.] // Научно-Практическая Ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
30. Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий / М.А. Халикова, Д.А. Царегородцев, М.М. Берая, А.В. Седов // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25(10). – С. 661-667.
31. Преимущества применения портативного кардиомонитора в амбулаторном наблюдении за пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / М.А. Халикова, Д.А. Царегородцев, М.М. Берая, А.В. Седов, С.С. Васюков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т.21(6) – С. 32-41.
32. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий / А.Л. Сыркин, Г.Г. Иванов, А.С. Аксельрод [и др.] // Кардиология и сердечнососудистая хирургия. – 2010. – Т. 3. – № 4. – С. 84-87.
33. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: новые результаты исследования "ПРОМЕТЕЙ" / И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В.Ветлужский [и др.] // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 11. – С. 82-85.

34. Реестр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств: сайт: некоммерческая интернет-версия. – URL: https://www.rlsnet.ru/search_result.htm?word=Аллапинин® (дата обращения: 21.09.2023)
35. Реестр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств: сайт: некоммерческая интернет-версия. – URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/propafenon-25625> (дата обращения: 21.09.2023).
36. Реестр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств: сайт: некоммерческая интернет-версия. – URL: https://www.rlsnet.ru/search_result.htm?word=Этацизин (дата обращения: 21.09.2023).
37. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином / Л.Г. Лозинский, И.П. Замотаев, Р.Е. Керимова, Н.А. Ракова // Кардиология. – 1989. – Т. 29. – №7. – С. 37–40.
38. Роль анализа параметров variability сердечного ритма для оценки эффекта дифференцированного антиаритмического лечения фибрилляции предсердий / И.В. Корнелюк, Я.Г. Никитин, Т.М. Коптюх [и др.] // Вестник аритмологии. – 2004. – Т. 36. – С. 18-22.
39. Российская Федерация. Министерство здравоохранения: приказ Минздрава Российской Федерации от 12 мая 2021 года N 435н “Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при фибрилляции и трепетании предсердий (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)” // Официальное опубликование правовых актов. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106020037> (дата обращения: 09.09.2023).
40. Рыбакова, Т.А. Изучение показателей variability ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема метопролола и кордарона в течение года / Т.А. Рыбакова, В.В. Столярова, М.В. Гизова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2021. – №9. – С. 128-135.
41. Рыбакова, Т.А. Оценка эффективности антиаритмической монотерапии лапаконитином гидробромидом, метопрололом и амиодароном с учетом показателей variability сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий исходно и через 1 год / Т.А. Рыбакова, В.В. Столярова // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 119 – 132.
42. Селюцкий, С.И. Оценка эффективности радиочастотной абляции и повторной кардиоверсии в сочетании с антиаритмической терапией в поддержании устойчивого синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью / С.И. Селюцкий, Н.М. Савина, А.В. Чапурных // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 8. – С. 90–97.
43. Сердечная, Е.В. Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 у больных с нарушениями ритма сердца / Е.В. Сердечная, Л.А. Кульминская, Т.А. Истомина // Экология человека. – 2007. – №2. – С. 36-39.

44. Сетынь, Т.В. Значение вариабельности ритма сердца и результатов чреспищеводной стимуляции предсердий для определения риска возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий / Т.В. Сетынь, Е.В. Колпаков, Н.А. Волов // Российский кардиологический журнал. – 2007. – Т. 6. – С. 31-36.
45. Соколов, А.В. Сравнение результатов медикаментозного лечения и катетерной абляции частой желудочковой экстрасистолии и/или неустойчивой желудочковой тахикардии у больных без структурной патологии сердца: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20. / Алексей Владимирович Соколов; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 197 с.
46. Соколов, С.Ф. Аллапинин® и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца / С.Ф. Соколов // Кардиология. – 2011. – Т. 60. – № 1. – С. 16-23.
47. Соколов, С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца / С.Ф. Соколов // Вестник Аритмологии. – 2011. – № 64. – С. 60–70.
48. Соколов, С.А. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии / С.А. Соколов, Е.В. Бомонина // Кардиология. – 2015. – Т. 3. – № 6. – С. 65-75.
49. Сулимов, В.А. Возможности использования новых неинвазивных предикторов в комбинированной оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда / В.А. Сулимов, Д.А. Царегородцев, Е.А. Окишева // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18. – № 4. – С. 164-177.
50. Сычев, О.С. Результаты клинического исследования «Оценка эффективности и безопасности препарата этацизина у больных с нарушениями ритма без выраженной органической патологии сердца» / О.С. Сычев, Е.Н. Романова, О.В. Срибная // Аритмология. – 2016. – Т. 3. – № 19. – С. 3-10.
51. Тарасов, А.В. Комплексный подход ведения пациентов после катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.05 / Тарасов Алексей Владимирович; науч. консультант К.В. Давтян; Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины. – Москва, 2018. – 220 с.
52. Тлегенова Ж.Ш. Качество жизни больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от стратегии лечения / Ж.Ш. Тлегенова // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2016. – Т. 49. – № 1. – С. 38-42.

53. Трегубов, А.В. Предикторы эффективности сохранения синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий / А.В. Трегубов // Клиническая больница. – 2015. – Т. 1. – №11. – С. 36-40.
54. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. –2021. – Т. 26. – №7. – С. 45-94.
55. Чирейкин, Л.В. Дистанционные диагностические кардиологические центры / Л.В. Чирейкин, П.Я. Довгалевский. — Санкт-Петербург: [б. и.], 1995.— 232 с.
56. Что такое вагусные желудочковые аритмии и как их лечить? / Е.В. Шляхто, Т.В. Трешкур, М.А. Овечкина, Е.В. Пармон // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4. – С. 2–8.
57. Шугушев, Х.Х. Первые результаты клинического применения этацизина у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией / Х.Х. Шугушев, В.И. Малахов, Н.В. Шестакова // Терапевтический архив. – 1986. – Т. 58. – № 3. – С. 49-52.
58. Эффективность антиаритмических препаратов у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / А. Абдалла, Н.А. Мазур, Н.В. Яворская, В.К. Сытина // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64. – № 4. С. 51-54.
59. Эффективность антиаритмических препаратов IC класса и катетерных методов изоляции устьев легочных вен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без структурной патологии сердца (одноцентровое исследование) / Д.А. Царегородцев, М.А. Халикова, С.С. Васюков, М.М. Берая, А.В. Седов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – Т.19(2). – С. 151-159.
60. Эффективность скрининга фибрилляции предсердий с помощью портативного устройства MyDiagnostick 1001R в популяции и в группе риска / Ю.М. Петросян, Р.Д. Думбадзе, Е.О. Бакшанская [и др.] // Российский семейный врач. – 2019. – Т. 23. – №4. – С. 41-48.
61. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 42. – P. 373–498.
62. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Expert Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia-Pacific Heart Rhythm Society / N. Varma, I. Cygankiewicz, M.P. Turakhia, [et al.] // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. 234-283.
63. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2002. –Vol. 347. – № 23. – P. 1825-1833.

64. A new method for evaluating quality of life specific to patients with atrial fibrillation: Atrial Fibrillation Quality of Life Questionnaire (AFQLQ) / T. Yamashita, K. Kumagai, Y. Koretsune, [et al.] // *Japanese Journal of Electrocardiology*. – 2003. – Vol. 23. – P. 332 – 343.
65. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale / P. Dorian, S.S. Cvitkovic, C.R. Kerr, [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 22. – № 5. – P. 383-386.
66. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A.Wahl, R. Andenæs, [et al.] // *Quality of Life Research*. – 2019. – Vol. 28. – P. 2641–2650.
67. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? / G.E. Kochiadakis, M.E. Marketou, N.E. Igoumenidis, [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2000. – Vol. 23. – P. 1883-1887.
68. Association of Atrial Fibrillation Burden With Health-Related Quality of Life After Atrial Fibrillation Ablation: Substudy of the Cryoballoon vs Contact-Force Atrial Fibrillation Ablation (CIRCA-DOSE) Randomized Clinical Trial / M. Samuel, P. Khairy, J. Champagne, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 6. – № 11. – P. 1324-1328.
69. Atarashi, H. Flecainide Atrial Fibrillation Investigators. Relationship between subjective symptoms and trans-telephonic ECG findings in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and flutter / H. Atarashi, S. Ogawa, H. Inoue // *Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52. – № 2. – P. 102-110.
70. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study / T.A. Dewland, E. Vittinghoff, M.C. Mandyam, [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 159. – № 11. – P. 721-728.
71. Atrial fibrillation and autonomic nervous system: A translational approach to guide therapeutic goals / M. Rebecchi, G. Panattoni, B. Edoardo [et al.] // *Journal of Arrhythmia*. – 2021. – Vol. 37. – № 2. – P. 320-330.
72. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko, [et al.] // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120. – № 9. – P. 1501-1517.
73. Bloomfield, D.M. Risk of Arrhythmia and Sudden Death. Repolarization alternans / D.M. Bloomfield, R.J. Cohen. – London: BMJ Books, 2001. – P. 412. – ISBN 9780585398457.
74. Boho, A. Efficacy of cryoablation in idiopathic and non-idiopathic atrial fibrillation patients / A. Boho, B. Stancak, S. Misikova // *Bratislavske Lekarske Listy*. – 2021. – Vol. 122. – № 2. – P. 89-94.
75. Brooks, R. EuroQol: the current state of play / R. Brooks // *HealthPolicy*. – 1996. – Vol. 37. – P. 53–72.
76. Catheter Ablation for "Lone" Atrial Fibrillation: Efficacy and Predictors of Recurrence / A. Buiatti, B. Kaess, T. Reents, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 536-541.

77. Catheter ablation for lone atrial fibrillation in individuals aged under 35 years / J. Chen, H. Wang, M. Zhou, L. Zhao // *Cardiology in the Young*. – 2019. – Vol. 29. – № 5. – P. 643-648.
78. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design / D.L. Packer, D.B. Mark, R.A. Robb, [et al] // *American Heart Journal*. – 2018. – Vol. 199. – P. 192-199.
79. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study / F.N. Brand, R.D. Abbott, W.B. Kannel, P.A. Wolf // *Journal of the American Medical Association*. – 1985. – Vol. 254. – P. 3449-3453.
80. Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs / P.R. Kowey, R.A. Marinchak, S.J. Rials, D.B. Bharucha // *American Heart Journal*. – 2000. – Vol. 140. – №1. – P. 12–20.
81. Comparison of generic health survey SF-36 and arrhythmia related symptom severity check list in relation to post-therapy AF recurrence / A. Berkowitsch, T. Neumann, K. Kurzidim, [et al.] // *Europace*. – 2003. – Vol. 5. – P. 351 – 355.
82. Comparisons of oral propafenone and sotalol as an initial treatment in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation / S.H. Lee, S.A. Chen, C.T. Tai, [et al] // *American Journal of Cardiology*. – 1997. – Vol. 79. – P. 905–908.
83. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation / J.G. Andrade, G.A. Wells, M.W. Deyell, [et al.] *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – P. 305-315.
84. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation / O.M. Wazni, G. Dandamudi, N. Sood, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – P. 316-324.
85. Cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation in Japan: 2-year safety and efficacy results from the Cryo AF Global Registry / M. Kimura, A. Kobori, J. Nitta, [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2022. – Vol. 64. – № 3. – P. 695-703.
86. Cryoballoon ablation in young patients with lone paroxysmal atrial fibrillation / M. Wójcik, A. Berkowitsch, S. Zaltsberg, [et al.] // *Revista Española de Cardiología*. – 2014. – Vol. 67. – № 7. – P. 558-563.
87. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial / Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – № 16. – P. 1713-1723.
88. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation / M. Kuniss, N. Pavlovic, V. Velagic, [et al.] // *Europace*. – 2021. – Vol. 23. – № 7. – P. 1033–1041.

89. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial / J.G. Andrade, J. Champagne, M. Dubuc [et al.]; CIRCA-DOSE Study Investigators // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 22. – P. 1779-1788.
90. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation / K.H. Kuck, J. Brugada, A. Fürnkranz, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374. – № 23. – P. 2235-2245.
91. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study / A. Bauer, J.W. Kantelhardt, P. Barthel, [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – № 9523. – P. 1674-1681.
92. Detection of Atrial Fibrillation in a Large Population Using Wearable Devices: The Fitbit Heart Study / S.A. Lubitz, A.Z. Farnesh, C. Selvaggi [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146. – № 19. – P. 1415-1424.
93. Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study) / T. Yamashita, S. Ogawa, T. Sato, [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 73. – № 6. – P. 1020-1027.
94. Early detection of symptomatic paroxysmal cardiac arrhythmias by transtelephonic ECG monitoring: impact on diagnosis and treatment of atrial fibrillation / J. Anzykowski, S. Willems, B.A. Hoffmann, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 27. – P. 1032–1037.
95. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / D.L. Packer, D.B. Mark, R.A. Robb, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2019. – Vol. 321. – № 13. – P. 1261-1274.
96. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial / C. Blomström-Lundqvist, S. Gizurarson, J. Schwieler, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2019. – Vol. 321. – № 11. – P. 1059-1068.
97. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / D.B. Mark, K.J. Anstrom, S. Sheng, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2019. – Vol. 321. – № 13. – P. 1275-1285.
98. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction / Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators // *New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 327. – № 4. – P. 227–233.

99. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation / S. Lönnerholm, P. Blomström, L. Nilsson, [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – № 22. – P. 2607-2611.
100. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes / N. Calvo, L. Mont, D. Tamborero, [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12. – № 1. – P. 30-36.
101. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation / M. Hocini, S.Y. Ho, T. Kawara, [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2442–2448.
102. Electrophysiological mechanism for the antiarrhythmic action of propafenone: a comparison with mexiletine / S. Amerini, R. Bernabei, P. Carbonin, [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 1988. – Vol. 95. – № 4. – P. 1039–1046.
103. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights / J. Kornej, C.S. Börschel, E.J. Benjamin, R.B. Schnabel // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127. – № 1. – P. 4-20.
104. Evaluating the utility of mHealth ECG heart monitoring for the detection and management of atrial fibrillation in clinical practice / K.T. Hickey, A.B. Biviano, H. Garan, [et al.] // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2017. – Vol. 9. – № 3. – P. e1-e5.
105. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study / P. Taghji, M.E. Haddad, T. Philips, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 99-108.
106. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation / A. Perez-Lugones, J.T. McMahon, N.B. Ratliff, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 803–809.
107. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation / N.V. Sawhney, R. Anousheh, W.C. Chen, [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 104. – P. 366–372.
108. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation / D.R. Adam, J.M. Smith, S. Akselrod [et al.] // *Journal of Electrocardiology*. – 1984. – Vol. 17. – P. 209-1826.
109. Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials / M. Staquet, R. Berzon, D. Osoba, D. Machin // *Quality of Life Research*. – 1996. – Vol. 5. – № 5. – P. 496–502.
110. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso, [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 56–528.
111. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction / P. Barthel, G. Schmidt, R. Schneider [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – № Suppl. A. – P. 136A.

112. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1390-1396.
113. Heijman, J. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future / J. Heijman, S.H. Hohnloser, A.J. Camm // *Europace*. – 2021. – Vol. 23. – № 2. – P. 14-22.
114. Hering, H.E. Das Wesen des Herzalternans / H.E. Hering // *Munchen Med Wochenshr*. – 1908. – Vol. 4. – P. 1417-1421.
115. High parasympathetic activity as reflected by deceleration capacity predicts atrial fibrillation recurrence after repeated catheter ablation procedure / P.A. Călburean, T.G. Osório, J. Sieira, [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 60. – № 1. – P. 21-29.
116. Hohnloser, S.H. Randomized trial of rhythm or rate control in atrial fibrillation: the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Trial (PIAF) / S.H. Hohnloser, K.H. Kuck // *European Heart Journal*. – 2001. – Vol. 22. – № 10. – P. 801-802.
117. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality / X. Jouven, M. Desnos, C. Guerot, P. Ducimetiere // *European Heart Journal*. – 1999. – Vol. 20. – P. 896-899.
118. Illness perceptions, affective response, and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation / D.A. Lane, C.M. Langman, G.Y. Lip, A. Nouwen // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2009. – Vol. 66. – № 3. – P. 203-210.
119. Impact of first-line cryoablation for atrial fibrillation on healthcare utilization, arrhythmia disease burden and efficacy outcomes: real-world evidence from the Cryo Global Registry / G. Zucchelli, K.R.J. Chun, S.K. Khelae, [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2023. – Vol. 66. – № 3. – P. 711-722.
120. Impact of the control of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation on health-related quality of life / L. Guedon-Moreau, A. Capucci, I. Denjoy, [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12. – P. 634 – 642.
121. Improving adherence to cardiovascular disease medications with information technology / W.M. Vollmer, A.A. Owen-Smith, J.O. Tom, [et al.] // *The American Journal of Managed Care*. – Vol. 2014. – № 20. – P. 502-510.
122. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke / P.E. Cotter, P.J. Martin, L. Ring, [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – P. 1546–1550.
123. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, D. Levy, S.M. Vaziri, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 1994. – Vol. 271. – P. 840-844.
124. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation / S.A. Chen, M.H. Hsieh, C.T. Tai, [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – № 18. – P. 1879-1886.

125. Internal consistency and reproducibility of Atrial fibrillation Quality of Life Questionnaire (AFQLQ) / T. Yamashita, T. Komatsu, K. Kumagai, [et al.] // *Japanese Journal of Electrocardiology*. – 2005. – Vol. 25. – P. 488–494.
126. Isolating the pulmonary veins as first-line therapy in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation using the cryoballoon / M. Namdar, G.B. Chierchia, S. Westra, [et al.] // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – № 2. – P. 197-203.
127. Kang, Y. Health related quality of life in patients newly diagnosed with atrial fibrillation / Y. Kang, R. Bahler // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2003. – Vol. 3. – P. 71 – 76.
128. Klingenheben, T. Transtelephonic ECG Monitoring to Guide Outpatient Antiarrhythmic Drug Therapy in Patients With Non-Permanent Atrial Fibrillation: Efficacy and Safety From a Single-Center Experience / T. Klingenheben, A. Albakri, T.M. Helms // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2019. – Vol. 11. – № 6. – P. 1-5.
129. Kuyken, W. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization / W. Kuyken // *Social Science & Medicine*. – 1995. – Vol. 41. – № 10. – P. 1403–1409.
130. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation / M.V. Perez, K.W. Mahaffey, H. Hedlin, [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – P. 1909–1917.
131. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up / M. Osranek, F. Bursi, K.R. Bailey, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26. – P. 2556- 2561.
132. Lip, G.Y. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation / G.Y. Lip, D.G. Beevers // *British Medical Journal*. – 1995. – Vol. 311. – P. 1361–1363.
133. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin. // *International Journal of Stroke*. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 217-221.
134. Lone atrial fibrillation in elderly persons. A marker for cardiovascular risk / S.L. Kopecky, B.J. Gersh, M.D. McGoon, [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 159. – P. 1118-1122.
135. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up / S. Scardi, C. Mazzone, C. Pandullo, [et al.] // *American Heart Journal*. – 1999. – Vol. 137. – P. 686-691.
136. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation / F. Bellandi, I. Simonetti, M. Leoncini [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2001. – Vol. 88. – P. 640-645.
137. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses / G.E. Kochiadakis, N.E. Igoumenidis, M.I.

- Hamilos, [et al.] // *The American College of Chest Physicians (CHEST) Journal*. – 2004. – Vol. 125. – P. 377-383.
138. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence / A.N. Shah, S. Mittal, T.C. Sichrovsky, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 19. – P. 661–667.
139. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation. A 30-year follow-up study / A. Jahangir, V. Lee, P.A. Friedman, [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 3050-3056.
140. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care / C.W. Israel, G. Grönefeld, J.R. Ehrlich, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43. – № 1. – P. 47-52.
141. Low heart deceleration capacity imply higher atrial fibrillation-free rate after ablation / Z. Chen, Y. Yang, C. Zou, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-9.
142. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug / AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42. – P. 20-9.
143. Maron B.J. Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy/ B.J. Maron // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 445-456.
144. Mayo, N.E. Dictionary of quality of life and health outcomes measurement / N.E. Mayo; – Milwaukee, WI: International Society for Quality of Life Research, 2015. –186 c. ISBN 0996423109.
145. McCabe, P.J. Psychological distress in patients diagnosed with atrial fibrillation: the state of the science / P.J. McCabe // *Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2009. – Vol. 25. – P. 40 – 51.
146. Merchant, F.M. Clinical utility of micro- volt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death / F.M. Merchant, T. Ikeda, R.F. Pedretti, [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9. – № 8. – P. 1256-1264.
147. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation / Y. Guo, H. Wang, H. Zhang, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – P. 2365–2375.
148. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo / D. S. Echt, P. R. Liebson, L. B. Mitchell [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324. – P. 781–788.
149. Mortality of patients with lone and idiopathic atrial fibrillation is similar to mortality in general population of Serbia / T. Potpara, M. Grujic, J. Marinkovic, [et al.] // *Vojnosanitetski pregled*. – 2010. – Vol. 67. – P. 132-135.
150. Nathan, H. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human Hearts / H. Nathan, M. Eliakim // *Circulation*. – 1966. – Vol. 34. – P. 412–422.

151. Nesheiwat, Z. Atrial Fibrillation / Z. Nesheiwat, A. Goyal, M. Jagtap; – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. In: StatPearls [Internet] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/> (Date 26.04.2023)
152. Opportunistic screening versus usual care for diagnosing atrial fibrillation in general practice: a cluster randomised controlled trial / F. Kaasenbrood, M. Hollander, S.H. de Bruijn, [et al.] // *British Journal of General Practice*. – 2020. – Vol. 70. – № 695 – P. e427-e433.
153. Peters, S.A.E. Established and novel risk factors for atrial fibrillation in women compared with men / S.A.E. Peters, M. Woodward // *Heart*. – 2019. – Vol. 105. – № 3. – P. 226-234.
154. Potpara, T.S. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come / T.S. Potpara, G.Y. Lip // *International Journal of Clinical Practice*. – 2011. – Vol. 65. – № 4. – P. 446-457.
155. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score / R.A. Winkle, J.W. Jarman, R.H. Mead, [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13. – № 11. – P. 2119-2125.
156. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2370-2375.
157. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation / S.C. Reimold, C.O. Cantillon, P.L. Friedman, E.M. Antman // *The American Journal of Cardiology*. – 1993. – Vol. 71. – № 7. – P. 558–563.
158. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy / S.N. Singh, X.C. Tang, B.N. Singh, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – P. 721 – 730.
159. Quality of life and healthcare utilisation improvements after atrial fibrillation ablation / D. Gupta, J. Vijgen, T. Potter, [et al.] // *Heart*. – 2021. – Vol. 107. – № 16. – P. 1296-1302.
160. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study / L.S. Jenkins, M. Brodsky, E. Schron, [et al.] // *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 149. – P. 112 – 120.
161. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review / G. Thrall, D. Lane, D. Carroll, G.Y. Lip // *American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119. – P. 448e1 – 448e19.
162. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it / E. Aliot, G.L. Botto, H.J. Crijns, P. Kirchhof // *Europace*. – 2014. – Vol. 16. – № 6. – P. 787-796.
163. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation / I. Savelieva, M. Paquette, P. Dorian, [et al.] // *Heart*. – 2001. – Vol. 85. – P. 216 – 217.

164. Quality-of-life in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation: results of long-term follow-up / A. Erdogan, J. Carlsson, T. Neumann, [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2003. – Vol. 26. – P. 678 – 684.
165. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation / N.J. Cosedis, A. Johannessen, P. Raatikainen, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – P. 1587-1595.
166. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial / C.A. Morillo, A. Verma, S.J. Connolly, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2014. – Vol. 311. – № 7. – P. 692-700.
167. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial / O.M. Wazni, N.F. Marrouche, D.O. Martin, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – Vol. 293. – № 21. – P. 2634-2640.
168. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study / C. Pappone, G. Vicedomini, G. Augello, [et al.] // *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2011. – Vol. 4. – № 6. – P. 808-814.
169. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / L. Testa, G.G. Biondi-Zoccai, A. Dello Russo, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26. – № 19. – P. 2000-2006.
170. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial / J.E. Poole, T.D. Bahnson, K.H. Monahan, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75. – № 25. – P. 3105-3118.
171. Rienstra, M. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state-of-the-art and future research opportunities / M. Rienstra, S.A. Lubitz, S. Mahida // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 2933 – 2943.
172. Risk of Arrhythmia Recurrence After Successful Ablation of Lone Atrial Fibrillation / Y. Khaykin, D. Friedlander, L. Zarnett, [et al.] // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2012. – Vol. 4. – № 6. – P. 116-122.
173. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence / P. Barthel, R. Schneider, A. Bauer [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1221-1226.
174. Sanchez, P.L. Structural heart disease: a new chapter in cardiovascular disease / P. L. Sanchez, F. Fernandez-Aviles // *European Heart Journal Supplements*. – 2010. – Vol. 12 (Suppl E). – P. E1–E1.
175. Savelieva, I. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management / I. Savelieva, A.J. Camm // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. – 2000. – Vol. 4. – № 2. – P. 369-382.

176. Second-Generation Cryoballoon Ablation in the Setting of Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation: Single Procedural Outcome at 12 Months / V. DE Regibus, G. Mugnai, D. Moran, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 27. – № 6. – P. 677-682.
177. Smartphone ECG Monitoring System Helps Lower Emergency Room and Clinic Visits in Post-Atrial Fibrillation Ablation Patients / M. Aljuaid, Q. Marashly, J. AlDanaf, [et al.] // *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. – 2020. – Vol. 14. – P. e1-e7.
178. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation / G.E. Kochiadakis, N.E. Igoumenidis, M.E. Hamilos, [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 94. – P. 1563-1566.
179. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–666.
180. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke / Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – P. 120–129.
181. Telecar: an Italian telecardiology project / G. Bertazzoni, I. Genuini, F. Aguglia // *Journal of Telemedicine and Telecare*. – 1996. – Vol. 2. – № 3. – P. 132-135.
182. The effect of propafenone on premature ventricular contractions (PVC): an analysis based on heart rate dependency of PVCs / T. Saikawa, H. Niwa, M. Ito [et al.] // *Japanese heart Journal*. – 2001. – Vol. 42. – № 6. – P. 701–711.
183. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy / P. Dorian, W. Jung, D. Newman, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1303 – 1309.
184. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades / S.L. Kopecky, B.J. Gersh, M.D. McGoon, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 317. – P. 669-674.
185. The Utility of Transtelephonic Electrocardiograms for Detecting Arrhythmia Recurrences after Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation / M. Senga, E. Fujii, S. Sugiura, [at al.] // *Journal of Arrhythmia*. – 2009. – Vol. 25. – № 3. – P. 130-134.
186. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter: a care staged approach with new antiarrhythmic drugs / E.M. Antman, A.D. Beamer, C. Cantillon, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1990. – Vol. 15. – P. 698–707.
187. Type D personality affects health-related quality of life in patients with lone atrial fibrillation by increasing symptoms related to sympathetic activation / N. Kupper, K. van den Broek, E. Haagh, [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2018. – Vol. 115. – P. 44-52.

188. Using a novel wireless system for monitoring patients after the atrial fibrillation ablation procedure: the iTransmit study / K.G. Tarakji, O.M. Wazni, T. Callahan, [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – № 3. – P. 554-559.
189. Validating a new quality of life questionnaire for atrial fibrillation patients / E.O. Braganca, B.L. Filho, V.H. Maria, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 143. – P. 391 – 398.
190. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation / F. Arribas, J.M. Ormaetxe, R. Peinado, [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12. – P. 364 – 370.
191. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation / R. Peinado, F. Arribas, J.M. Ormaetxe, X. Badia // *Revista Española de Cardiología*. – 2010. – Vol. 63. – P. 1402 – 1409.
192. Ventricular fibrillation and fluctuations in the magnitude of the repolarization vector / D.R. Adam, A.O. Powell, H. Gordon, R.J. Cohen // *IEEE Computers in Cardiology*. – 1982. – P. 241-244.
193. Ware, J.E. Jr. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware Jr, C.D. Sherbourne // *Medical Care*. – 1992. – Vol. 30. – P. 473 – 483.
194. Ware, J.Jr. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity / J.Jr. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller // *Medical Care*. – 1996. – Vol. 34. – P. 220 – 233.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Приложение А. Опросник для оценки качества жизни

ОПРОСНИК SF-36

Ф. И. О.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья
(обведите одну цифру)

- Отличное 1
- Очень хорошее.....2
- Хорошее3
- Посредственное4
- Плохое.....5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад.....1
- Несколько лучше, чем год назад..... 2
- Примерно так же, как год назад 3
- Несколько хуже, чем год назад 4
- Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня.

Таблица А.1 – Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Ограничение повседневной деятельности

Таблица А.2 – Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности.	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Оценка эмоционального состояния

Таблица А.3 – Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6.Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало.....1
 Немного.....2
 Умеренно3
 Сильно.....4
 Очень сильно5

7.Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1
 Очень слабую.....2
 Слабую3
 Умеренную.....4
 Сильную5
 Очень сильную6

8.В какой степени боль в течение *последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала1
 Немного.....2
 Умеренно3
 Сильно.....4

Очень сильно5

9. Оценка настроения

Таблица А.4 – Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. **(обведите одну цифру)**

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим (ой) духом и печальным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным (ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым (ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим (ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

Все время 1

Большую часть времени..... 2

Иногда..... 3

Редко..... 4

Ни разу 5

11. Самооценка здоровья

Таблица А.5 – Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
А. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5