

На правах рукописи

Влодзяновский Владислав Владимирович

«Особенности внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования левого предсердия у больных с персистирующей формой мерцательной аритмии при восстановлении синусового ритма с помощью электрической и лекарственной кардиоверсии»

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2022 г.

Работа выполнена в отделе клинической электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Министерства Здравоохранения Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени Академика Е.И. Чазова»

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Голицын Сергей Павлович

Доктор медицинских наук, профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

Официальные оппоненты:

Канорский Сергей Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России

Сафарова Айтен Фуадовна - доктор медицинских наук, профессор, Кафедры кардиологии и функциональной диагностики МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
ААП	антиаритмические препараты
КМП	кардиомиопатия
ЛП	левое предсердий
ЛЖ	левый желудочек
МКВ	медикаментозная кардиоверсия
МНО	международное нормализованное отношение
СД	сахарный диабет
СН	сердечная недостаточность
ССО УЛП	средняя скорость опорожнения ушка левого предсердия
СР	синусовый ритм
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СТЭ	спекл трекинг эхокардиография
СЭК	спонтанное эхоконтрастирование
ТТГ	тиреотропный гормон
ТТЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
ТЭ	тромбоэмболия
ЧПЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
УЛП	ушко левого предсердия
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХМЭКГ	холтеровский монитор ЭКГ
ЭКВ	электрическая кардиоверсия
ЭКГ	электрокардиограмма

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма нарушений ритма сердца, которой страдают миллионы людей в мире.

По данным статистического анализа частота выявления ФП составляет 3% у взрослых от 20 лет и старше, и увеличивается с возрастом - от 0,5% в возрасте 40-50 лет, до 5% после 65 лет и до 15% в возрасте 80-90 лет. Среди мужчин ФП встречается чаще. Причем по данным проспективных исследований, частота возникновения ФП среди мужчин увеличивается от показателя 0,2% в год в возрасте 30-39 лет, до 2,3% в год в возрастной группе 80-89 лет. Средний возраст пациентов с ФП составляет 75 лет [Westerman S. – 2019].

Такое повышение частоты случаев выявления ФП может быть обусловлено как увеличением средней продолжительности жизни, так и улучшением диагностики бессимптомных форм аритмии.

Тромбоэмболические осложнения, прежде всего кардиоэмболический инсульт, являются одним из основных факторов неблагоприятного прогноза здоровья и жизни пациентов, страдающих ФП, что требует проведения антитромботической терапии в соответствии с существующими рекомендациями [Голицын С.П. - 2019]. Риск тромбоэмболических осложнений существенно возрастает при восстановлении синусового ритма (СР) и остается повышенным на протяжении нескольких недель после кардиоверсии, особенно у больных с персистирующим течением ФП [Takagi M. - 2005]. Риск такого рода тромбоемболий (ТЭ), именуемых «нормализационными», связан не только с ранее образовавшимися тромбами, но и со снижением механической функции миокарда предсердий и ушка левого предсердия (УЛП), а также со снижением скорости кровотока в УЛП после восстановления СР. Данное протромботическое состояние, сопряженное с кардиоверсией, обозначаемое терминами «оглушенного миокарда» или «оглушенного предсердия», может сохраняться на протяжении нескольких недель после восстановления СР, поддерживая на протяжении всего этого времени повышенный риск тромбоэмболических событий [Weigner M.J.-1997].

Во всех доступных версиях рекомендаций по диагностике и лечению ФП, разработанных ассоциациями кардиологов Европы и США, электрическая кардиоверсия (ЭКВ) является безальтернативным способом восстановления СР при персистирующей ФП. Но при ЭКВ всегда присутствует негативный фактор электрической травмы сердца,

способный вносить свой вклад в развитие феномена «оглушенного предсердия». В связи с этим есть основание полагать, что при лекарственном восстановлении ритма сердца, т.е. при медикаментозной кардиоверсии (МКВ), выраженность феномена «оглушенного предсердия» может быть меньше, и по степени тяжести проявлений, и по их продолжительности. Однако изучение этого вопроса было в принципе невозможно, ввиду отсутствия до недавнего времени лекарственных препаратов, способных восстанавливать СР при персистирующем течении ФП.

Появление в нашей стране нового антиаритмического препарата (ААП) III класса – рефралона, демонстрирующего при персистирующей ФП эффективность в восстановлении СР, сопоставимую с эффективностью ЭКВ, создало предпосылки к проведению исследований в этом направлении [Vofanti L.- 2019]. Появилась возможность сравнительного изучения внутрисердечной гемодинамики, прежде всего в левом предсердии (ЛП) и ушке левого предсердия (УЛП), при проведении ЭКВ и МКВ (с использованием рефралона), на основе применения методов трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ) и чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). Представляется актуальным и практически важным сопоставление параметров гемодинамики у больных с персистирующей ФП в разные сроки (до 4 недель) от момента восстановления СР, достигнутого разными способами (ЭКВ, МКВ).

Результаты клинических испытаний рефралона, как было указано выше, продемонстрировали эффективность и безопасность его использования при персистирующей ФП, сопоставимые с данными, опубликованными по ЭКВ. Вместе с тем, доказательное подтверждение, как сопоставимой эффективности, так и сопоставимой безопасности применения этих двух методов для восстановления СР у больных с персистирующей ФП требует проведения прямого сравнения в условиях рандомизированного исследования. На момент планирования настоящей работы такого рода исследования отсутствовали.

Цель исследования: изучить в сравнении эффективность и безопасность электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением рефралона, у больных с персистирующим течением ФП, а также сопоставить состояние внутрисердечной гемодинамики, параметров ремоделирования и деформации левого предсердий в 2-х группах лечения.

Задачи:

1. В условиях рандомизированного исследования сравнить эффективность и безопасность МКВ с использованием рефралона и ЭКВ у больных с персистирующей формой ФП.

2. Оценить состояние внутрисердечной гемодинамики ЛП, а также анатомию и функциональные показатели УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП перед восстановлением СР по данным ЧПЭхоКГ.

3. Изучить влияние ЭКВ на внутрисердечную гемодинамику ЛП после восстановления СР у пациентов с персистирующей формой ФП сразу после восстановления СР, через 1 и 4 недели после процедуры по данным ЧПЭхоКГ.

4. Изучить влияние МКВ на внутрисердечную гемодинамику ЛП после восстановления СР у пациентов с персистирующей формой ФП сразу после восстановления СР, через 1 и 4 недели после процедуры по данным ЧПЭхоКГ.

5. Провести сравнительную оценку особенностей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с персистирующей формой ФП после ЭКВ и МКВ по данным ЧПЭхоКГ.

6. Оценить показатели ремоделирования и деформации ЛП у пациентов с персистирующей формой ФП до и после восстановления СР методом ЭКВ и МКВ по данным трансторакальной эхокардиографии.

Научная новизна.

Впервые в мире проведено прямое рандомизированное сравнение эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии рефралоном у пациентов с персистирующей формой ФП.

Впервые с помощью ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ и современной методики спекл трекинг эхокардиографии (СТЭ) произведена сравнительная оценка гемодинамических и механических показателей ЛП и УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП в различные сроки (1-е сутки, 7-е и 30-е сутки) после ЭКВ и МКВ с применением рефралона. При этом впервые продемонстрирована меньшая степень снижения параметров деформации, внутрисердечной гемодинамики ЛП и УЛП после МКВ с помощью рефралона в сравнении с ЭКВ. Впервые дана оценка темпам восстановления внутрисердечной гемодинамики ЛП и УЛП после МКВ рефралоном и после ЭКВ.

Практическая значимость.

Доказательно продемонстрировано отсутствие различий в показателях эффективности и безопасности ЭКВ и МКВ с использованием рефралона у пациентов с персистирующей формой ФП, что позволяет рассматривать применение рефралона в качестве обоснованной альтернативы ЭКВ при персистирующей ФП.

Показано, что использование ЭКВ для восстановления СР при персистирующей ФП приводит к более выраженным проявлениям феномена «оглушенного миокарда» ЛП и УЛП, чем при использовании в этих целях рефралона. Наряду с этим установлено, что феномен «оглушенного миокарда» ЛП и УЛП, имеющий меньшую степень выраженности, чем после ЭКВ, демонстрирует свое развитие и после МКВ с применением рефралона, что указывает на наличие повышенного риска тромбообразования и тромбоэмболии после восстановления СР у всех больных с персистирующей ФП, вне зависимости от способа кардиоверсии.

Установлено, что у пациентов с персистирующей ФП длительность восстановления механической функции ЛП и УЛП после МКВ с применением рефралона и ЭКВ сопоставима, и составляет 1 месяц от момента восстановления СР.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с персистирующей ФП МКВ с использованием рефралона не уступает ЭКВ по первичным и вторичным критериям эффективности. При этом рефралон, на протяжении суток после восстановления СР, демонстрирует выраженное профилактическое антиаритмическое действие, надежно защищая пациентов от рецидивов ФП.

2. Применение рефралона для восстановления СР у больных с персистирующей формой ФП является альтернативой ЭКВ, равноценной не только по эффективности, но и по безопасности. Более частое увеличение длительности интервала QT, выходящее за пределы 500мс при МКВ с использованием рефралона, по сравнению ЭКВ, отражает прямое электрофизиологическое действие этого препарата и требует соблюдение мер предосторожности при его использовании (применения в условиях блока интенсивной терапии с последующим телеметрическим контролем ЭКГ, исключения факторов, в том числе препаратов, способствующих удлинению интервала QT).

3. У больных с персистирующей ФП, вне зависимости от способа кардиоверсии, после восстановления СР наблюдается острое снижение внутрисердечной

гемодинамики и нарушения механической функции ЛП и УЛП. Эти изменения в первые сутки после кардиоверсии более выражены среди тех, у кого применялась ЭКВ, по сравнению с теми, кому выполнена МКВ с использованием рефралона, что может быть связано с электрической травмой сердца.

4. Постепенная нормализация механической и гемодинамической функции ЛП и УЛП происходит в течение месяца после кардиоверсии. Темпы восстановления этих функций наиболее высоки во время первой недели и более выражены у пациентов с проведенной ЭКВ, имеющих исходно более значимую степень их нарушения.

Внедрение результатов в практику

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены и широко используются на практике в клинических отделениях Института кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И.Чазова» МЗ РФ, включены в программу ежегодной школы-семинара для врачей России «Актуальные вопросы аритмологии», проводимой на базе ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И.Чазова» МЗ РФ.

Апробация диссертации

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 23 декабря 2021 года (протокол №4). Диссертация рекомендована к защите. Основные материалы диссертации были доложены: на XIII Международном конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» 2018 г. Санкт-Петербург, Россия; Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» 2018 г. Томск, Россия; Российском конгрессе кардиологов 2018, Москва, Россия; VIII Всероссийском съезде аритмологов 2019, г. Томск, Россия; VII Евразийском конгрессе кардиологов 2019 г. Ташкент, Узбекистан; XIII Международном конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» 2020 г. Санкт-Петербург, Россия; «Кардиология на марше 2021» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021г. Москва, Россия.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве

образования и науки Российской Федерации, 7 тезисов в сборниках трудов научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 188 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 10 таблицами и 15 рисунками.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в выборе темы, постановке цели и задач, в непосредственном отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и невключения, обследовании пациентов и создании базы данных, личном выполнении всех процедур исследования в соответствии с протоколом, статистической обработке результатов, анализе и интерпретации полученных данных. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Работа проведена на базе отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦК им. академика Е.И.Чазова Минздрава России. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. Для включения в исследование всем больным проводилось стандартное клиничко-инструментальное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, ЭКГ, ХМЭКГ, ТТЭхоКГ, общий клинический и стандартные биохимические анализы крови, общий анализ мочи. В период с января 2017 по апрель 2021 в исследование были включены 63 пациента, с персистирующей формой фибрилляции предсердий, имеющие показания к восстановлению СР, в возрасте 18 лет и старше, мужчины, женщины (после исключения беременности), после подписания ими информированного согласия. Критериями исключения служили любые состояния, являющиеся противопоказанием к проведению ЭКВ или МКВ с применением антиаритмических препаратов III класса. По результатам предварительного обследования критерии исключения были выявлены у 1-го больного из группы ЭКВ и у 2-х больных из группы МКВ. Таким образом, численность каждой группы составила 30

больных. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Как видно из таблицы группы не отличались по основным демографическим и клинико-инструментальным показателям.

Таблица 1 Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Характеристика	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	P
Длительность текущего эпизода ФП, медиана, (мес)	3[1;6]	2,5[1;4]	0,09 [#]
Давность анамнеза ФП, медиана, (мес)	9[2,5;52]	12[4,5; 91]	0,24 [#]
М n(%)	20 (66,67)	19 (64,5)	0,7 ^{\$}
Ж n(%)	10 (33,33)	11 (35,5)	0,7 ^{\$}
Возраст (годы)	60,1 ± 13,6	64,55 ± 10,29	0,08 [*]
ИМТ	30,74±4,95	31,52 ± 5,93	0,24 [*]
ИИ в анамнезе n(%)	2 (6,67)	1 (3,33)	0,55 ^{\$}
АГ n(%)	20 (66,67)	25 (83,33)	0,13 ^{\$}
ИБС (ПИКС) n(%)	2 (6,67)	1 (3,33)	0,55 ^{\$}
СД 2 типа n(%)	4 (13,33)	5 (16,67)	0,7 ^{\$}
ХОБЛ n(%)	1 (3,33)	0	1 [^]
СОАС n(%)	1 (3,33)	2 (6,67)	0,55 ^{\$}
РЧА КТИ в анамнезе n(%)	0	2 (6,67)	0,5 [^]
РЧА по поводу ФП в анамнезе n(%)	1 (3,33)	0	1 [^]
Баллы по шкале CHA2DS2Vasc, медиана [ИКР 25%,75%]	2[1;3]	2 [1;3]	0,13 [#]
Размер ЛП n(см)	4,32 ± 0,36	4,36 ± 0,43	0,36 [*]
Объём ЛП n(мл)	86,28 ± 22,99	88,97 ± 25,02	0,33 [*]
ФВ ЛЖ n(%)	55,69 ± 8,04	55,13 ± 8,37	0,4 [*]

Примечания: Данные представлены как Me[25%,75%] или M±SD, если не указано иное. ФП — фибрилляция предсердий; ЭКВ — группа электрической кардиоверсии; МКВ — группа медикаментозной кардиоверсии; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС-постинфарктный кардиосклероз, ЛП-левое предсердие, М -мужчины, Ж – женщины, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИИ – ишемический инсульт, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, РЧА – радиочастотная абляция, КТИ – каво-трикуспидальный истмус, ИКР - интерквартильный размах. * — по данным t-теста Стьюдента; # — по данным U-критерия Манна–Уитни; \$ — по данным теста Хи-квадрат; ^ — по данным точного теста Фишера

В соответствии с результатами рандомизации всем больным была выполнена ЭКВ или МКВ исходно, через 24 часа, на 7-е и 30-сутки после кардиоверсии

повторялась ЭКГ, ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ. После чего участие пациентов в исследовании завершалось. При неэффективности кардиоверсии или развития рецидива ФП пациент также выбывал из дальнейшего исследования.

При любом способе кардиоверсии всем больным были заблаговременно отменены любые ААП (в т.ч. бета-блокаторы и дигоксин), не менее чем за 5 периодов их полувыведения. В случае приема кордарона этот период был не менее трех месяцев, при условии нормализации длительности интервала QT на момент включения в исследование. Обязательным условием была адекватная антикоагулянтная терапия. В подавляющем большинстве случаев пациенты получали эноксапарин в «лечебной» дозе (1 мг/кг массы тела два раза в сутки), за исключением 5 больных, которым кардиоверсия была проведена на фоне назначенной ранее терапии варфарином с достижением целевых значений МНО 2,0-3,0.

Методика проведения медикаментозной кардиоверсии с использованием рефралона.

Для МКВ использовали схему трёх последовательных внутривенных введений Рефралона в дозе 10 мкг/кг каждое. Ведение каждой дозы производили в течение 3-х мин; интервал между введениями составлял 15 мин.

Условиями прекращения введения препарата на любом из вышеперечисленных этапов явились: 1) восстановление синусового ритма; 2) снижение ЧСС <50 ударов/мин; 3) увеличение длительности интервала QT>500 мс; 4) развитие проаритмических эффектов; 5) любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств.

Методика проведения электрической кардиоверсии.

Процедуру ЭКВ выполняли под общей анестезией. Проводился мониторинг показателей гемодинамики, SpO₂, частоты дыхательных движений. Выполнялась инсуфляция кислорода через лицевую маску со скоростью 5-6 л/мин. Посредством внутривенного введения пропофола достигали клинических признаков общей анестезии. Электроды бифазного дефибриллятора устанавливали на грудную клетку в переднебоковую позицию (анод – над верхушкой сердца, катод – справа от грудины, сразу под ключицей) и наносили синхронизированный разряд 150 Дж. При неэффективности первой попытки кардиоверсии проводилась повторная попытка разрядом 170 Дж, после чего под контролем показателей гемодинамики ожидали пробуждения пациента.

Критерии эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии

В качестве первичного критерия эффективности был принят факт восстановления СР в течение 24 ч после ЭКВ или начала введения рефралона. В качестве вторичных критериев эффективности были приняты: 1) Сохранение СР через 24 ч после ЭКВ или начала введения рефралона. 2) Отсутствие устойчивых рецидивов ФП после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после ЭКВ или начала введения рефралона. В качестве первичных критериев безопасности были приняты: 1) Летальный исход или развитие состояния, представляющего непосредственную угрозу жизни больного. 2) Регистрация клинически значимых желудочковых аритмий, в том числе желудочковых тахикардий типа TdP. 3) Возникновение асистолии, продолжительностью более 3 сек. В качестве вторичных критериев безопасности были приняты: 1) Увеличение продолжительности интервала QT>500 мс, не сопровождавшееся желудочковыми аритмиями. 2) Возникновение клинически значимых нарушений проводимости (снижение ЧСС<50 уд/мин на фоне сохранения ФП, регистрация синусовой брадикардии, синоатриальных блокад, любых нарушений атриовентрикулярной проводимости, отсутствовавших ранее блокад ножек пучка Гиса после восстановления СР). 3) Любые нежелательные изменения в состоянии пациента, которые, по мнению исследователей, могли быть обусловлены проводившимся медицинским вмешательством.

Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ была выполнена на ультразвуковой системе General Electric Vivid I с использованием электронного датчика с частотами 2,5/3,5 МГц. Синхронно осуществлялся мониторинг ЭКГ (1 отведение). Все исследования записывались на жесткий носитель. Использовались стандартные эхокардиографические позиции: парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ и апикальная позиция на уровне 4-х и 2-х камер. Измерялся передне-задний размер ЛП в М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы. Объем ЛП измерялся биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона). При алгоритме Симпсона ЛП делится на сложенные овальные диски, высота которых обозначается - h, а ортогональные малые и большие диаметры – D1 и D2. Объем ЛП вычисляется по формуле:

$$V = \sqrt{\pi} / 4(h) \sum(D1)(D2)$$

Глобальная систолическая функция ЛЖ по показателям ФВ ЛЖ оценивалась по методу Simpson's Biplane из апикальной позиции в режиме 4 и 2 камерной позиции для расчета ФВ ЛЖ по формуле: $ФВ = (КДО - КСО)/КДО$, где КДО-конечно-систолический объем и КСО – конечно- систолический объем ЛЖ.

Спекл-трекинг эхокардиография в оценке деформации левого предсердия.

Анализ глобальной продольной деформации ЛП проводился СТЭ с использованием программного обеспечения GE EchoPAC 102. Для анализа использовались четырехкамерные и двухкамерные апикальные изображения ЛП, значения были усреднены для всех 12 сегментов ЛП. Исходно всем пациентам перед кардиоверсией оценивалась только фаза резервуара PALS который совпадает с желудочковой систолой, поскольку на фоне ФП отсутствовали точные маркеры для определения различных фаз работы предсердий. В ходе последующих измерений: через сутки после кардиоверсии, на 7-е и 30-е сутки, оценка проводилась на фоне СР с помощью QRS-синхронизации определялась фаза резервуара или пик желудочковой систолы PALS, сократительная фаза ALS late и проводниковая фаза ALS early.

Чреспищеводная эхокардиография

Исследования проводились на ультразвуковых системах PHILIPS iE33 оснащенными мультиплановыми чреспищеводными датчиками с частотой 5 МГц. Синхронно осуществлялся мониторинг ЭКГ (1 отведение). Исследование записывалось на электронный носитель информации. Исходно ЧПЭхоКГ проводилась в полном объеме, при этом прицельное внимание уделялось состоянию ЛП и УЛП на предмет наличия или отсутствия спонтанного эхоконтрастирования и тромбов. При проведении ЧПЭхоКГ после ВСР, через неделю и через месяц оценивалось только состояние ЛП и УЛП.

Оценка размеров УЛП проводилась в 2-камерном срезе (по длинной оси). Измерялась максимальная и минимальная площади и ФВ УЛП. Площадь УЛП определялась планиметрически. $ФВ УЛП = S(УЛПmax) - S(УЛПmin)/S(УЛПmax) \times 100\%$, где $S(УЛПmax)$ – площадь УЛП в диастолу ушка, $S(УЛПmin)$ - площадь УЛП в систолу ушка. Оценка состояния кровотока в УЛП проводилась в импульсно-волновом доплеровском режиме и режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК). При анализе доплеровского спектра потока в УЛП определялась средняя скорость

опорожнения (ССО) УЛП при ФП, измеренная как среднее значение из 7-ми последовательных сердечных циклов.

Выраженность спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) оценивали полуколичественно с использованием классификации, предложенной Fatkin D. и соавторами [Fatkin D. et al. - 1994], с выделением 4-х степеней СЭК. Наличие тромбов и СЭК в ЛП и УЛП, степень выраженности СЭК оценивали двое исследователей. В случае разногласий к оценке привлекали третьего исследователя.

Статистическая обработка данных

В основу работы положена гипотеза о том, что у больных с персистирующей ФП МКВ с применением рефралона не уступает (non-inferior) ЭКВ по представленным выше первичным и вторичным критериям эффективности и безопасности. Расчет минимально необходимого объема выборки, для проверки этой гипотезы, проводился в соответствии с рекомендациями [Machin D. Et al. – 2009].

Расчёты выполнялись на основе опубликованных данных об эффективности ЭКВ (от 75% до 95%) и МКВ с применением рефралона (88%) при персистирующей ФП. В итоге, для каждой группы (ЭКВ и МКВ) расчётная величина N составила 27,3.

В результате при удвоении числа N, в связи с формированием 2-х групп участников исследования, получено общее минимальное достаточное количество больных равное 55. Таким образом 60 включённых в исследование больных (по 30 пациентов в каждой группе, таблица 1) является достаточным для проверки сформулированной гипотезы. Для оценки изменений параметров внутрисердечной гемодинамики. В работе использовался метод расчета объективного размера эффекта d_{umb} [Geoff Cumming – 2012].

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий между величинами с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (Student's t-test), а для оценки различий между величинами отличным распределением от нормального – U-критерий Манна- Уитни (Mann-Whitney). Для оценки статистической значимости различий между качественными показателями были использованы метод Хи-квадрат (Chi-square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точный тест Фишера (Fisher's exact test). Для

корреляционного анализа использовали однофакторную модель Спирмена. Критерием статистической достоверности принимали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты анализа показателей эффективности и безопасности электрической кардиоверсии и медикаментозной кардиоверсии с применением рефралона.

Всем 60 больным включенным в исследование в соответствии с результатами рандомизации была выполнена ЭКВ или МКВ. В группе МКВ 30 пациентам была введена первая доза 10мкг/кг СР был восстановлен у 19 пациентов, 11 пациентам через 15 мин введено еще по 10мкг/кг (суммарно 20мкг/кг), СР восстановлен еще у 2 пациентов, 9 пациентам еще введено 10мкг/кг (суммарно максимальная доза 30мкг/кг). Таким образом суммарная эффективность введения рефралона составила 93,3%. Важно отметить, что устойчивых рецидивов ФП в этой группе в течение 1 суток не было (рисунок 1).

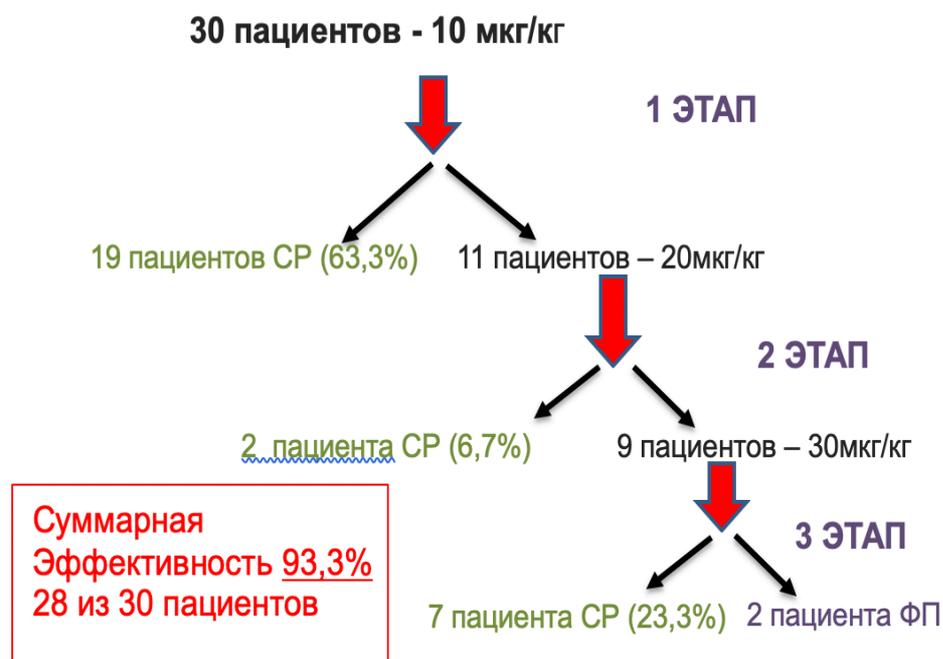


Рисунок 1. Трехэтапная схема МКВ и её результаты.

Примечание: СР- синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий.

В группе ЭКВ 30 пациентам был нанесен первый разряд 150 Дж после чего у 23 пациентов был восстановлен СР, 7 пациентам был нанесен повторный разряд увеличенной мощности 170Дж и еще 4 пациентам был восстановлен СР. Таким образом

эффективность ЭКВ у пациентов с персистирующей формой ФП составила 90%. Следует отметить, что у одного пациента в течение 1 суток был зарегистрирован устойчивый рецидив ФП (рисунок 2). Таким образом по первичному критерию эффективности (таблица 2) в группе МКВ эффективность составила 93,3%, а в группе ЭКВ 90%. При этом 95% ДИ для первичного критерия эффективности составил [-0,1-0,16].

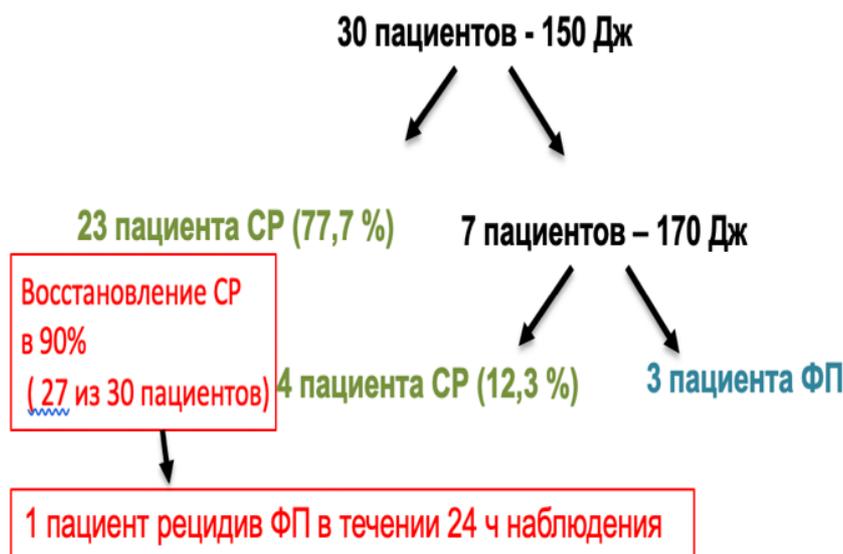


Рисунок 2. Схема проведения ЭКВ и её результаты.

Примечание: СР- синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, Дж - джоуль.

По вторичным критериям эффективности в группе МКВ пароксизмов в течение суток не было, в то время как у одного пациента в группе ЭКВ случился рецидив ФП 95% ДИ составил [-0,02-0,16]. Таким образом через сутки синусовый ритм сохранялся у 93,3% пациентов группы МКВ и 86,7% в группе ЭКВ. 95% ДИ составил [-0,07-0,19]. Таким образом достоверных различий между группами по первичным и вторичным критериям эффективности обнаружено не было.

У одного пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия (45 уд/мин у пациента в группе ЭКВ и 48 уд/мин у пациента группы МКВ), которая не сопровождалась клиническими проявлениями, и разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения. Желудочковых аритмий и ухудшения состояния не отмечено ни в одной из групп. Удлинение интервала QT ожидаемо чаще

наблюдалось в группе МКВ, что обусловлено прямым действием препарата (95% ДИ составил [0,02-0,38]) (таблица 2)

Таблица 2. Итоговые результаты сравнения ЭКВ и МКВ с применением рефралона по критериям эффективности и безопасности.

Критерии эффективности и безопасности (n/%)	МКВ (n=30)	ЭКВ (n=30)
Восстановление СР	28/ 93,3%	27/90 %
Сохранение СР через 24 ч	28/93,3%	26/86,7%
Устойчивый рецидив ФП	0	1/3,3%
Брадиаритмии	1/3,3%	1/3,3%
Желудочковые аритмии	0	0
Ухудшение состояния	0	0
QT > 500 мс	7/23,3%	1/3,3%

Изменение внутрипредсердной гемодинамики у больных с персистирующей ФП в первые сутки после восстановления синусового ритма с помощью ЭКВ и МКВ с применением рефралона.

Пациентам, у которых через 24 часа сохранялся СР - 28 больным из группы МКВ (исключая 2-х больных с отсутствием эффекта от рефралона) и 26 больным из группы ЭКВ (исключая трёх больных с отсутствием эффекта от ЭКВ и одного больного с рецидивом ФП в 1-е сутки) - были проведены повторные исследования ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ, полученные при этом результаты представлены в таблице 3, и на рисунке 3.

Таблица №3. Параметры внутрипредсердной гемодинамики по данным ЭхоКГ и ЧПЭхоКГ исходно и через сутки после МКВ и ЭКВ.

	Группа МКВ				Группа ЭКВ			
	Исходно (n=28)	Через 24 часа (n=28)	d,Δ через 24ч/ исх- одно	p, исход но/чер ез 24ч	Исход но (n=26)	Через 24 часа (n=26)	d,Δ через 24ч/ исх- одно	p, исхо дно/ через 24ч
ТТЭхоКГ								
Размер ЛП(см)	4,3[4,0; 4,6]	4,2[4,0 ;4,6]	0,01	p=0,34 25	4,2[4,1 ;4,7]	4,2[4,1; 4,7]	0,1	p=0,7 874
Объем ЛП(мл)	85[64;1 04]	82[63; 104]	-0,04	p=0,19 76	84[74, 96]	90[74;1 06,5]	0,15	p=0,1 711
ФВ ЛЖ (%)	55,5[50; 60]	58[52; 62]	0,34	p=0,09 12	56[50; 61]	55[51;5 9,5]	0,06	p=0,3 341
ЧПЭхоКГ								
ССО УЛП (см/сек)	34,2[27, 1;45,8]	26,0[1 9,3;29, 8]	-0,97	p=0,00 02	36[31; 40,9]	21,5[17, 7;25]	-2,19	p=0,0 002
ФВ УЛП (%)	40[20;5 0]	33[20; 40]	-0,49	p=0,01 44	50[38; 60]	29,5[20; 34,5]	-1,57	p=0,0 001
СЭК (степень)	1,5[1;2]	2,0[1,5 ;2,5]	0,97	p=0,00 04	1,5[1,0 ;2,0]	2,0[2,0; 2,5]	1,68	p=0,0 001
Тромбоз УЛП	0	2	1,41	p=0,50 00	0	0	-	-

Примечания: ЛП- левое предсердие, ФВ – фракция выброса, УЛП – ушко левого предсердия, СЭК- спонтанное эхоконтрастирование, ССО – средняя скорость опорожнения, d – размер эффекта, ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия.

По данным ТТЭхоКГ в обеих группах значимой разницы размеров ЛП до и после кардиоверсии не выявлено. По данным ЧПЭхоКГ через сутки после восстановления СР в обеих группах наблюдалось снижение механической функции или «оглушение» миокарда ЛП и УЛП в виде статистически значимого снижения ФВ УЛП, ССО УЛП, нарастание СЭК (таблица 3).

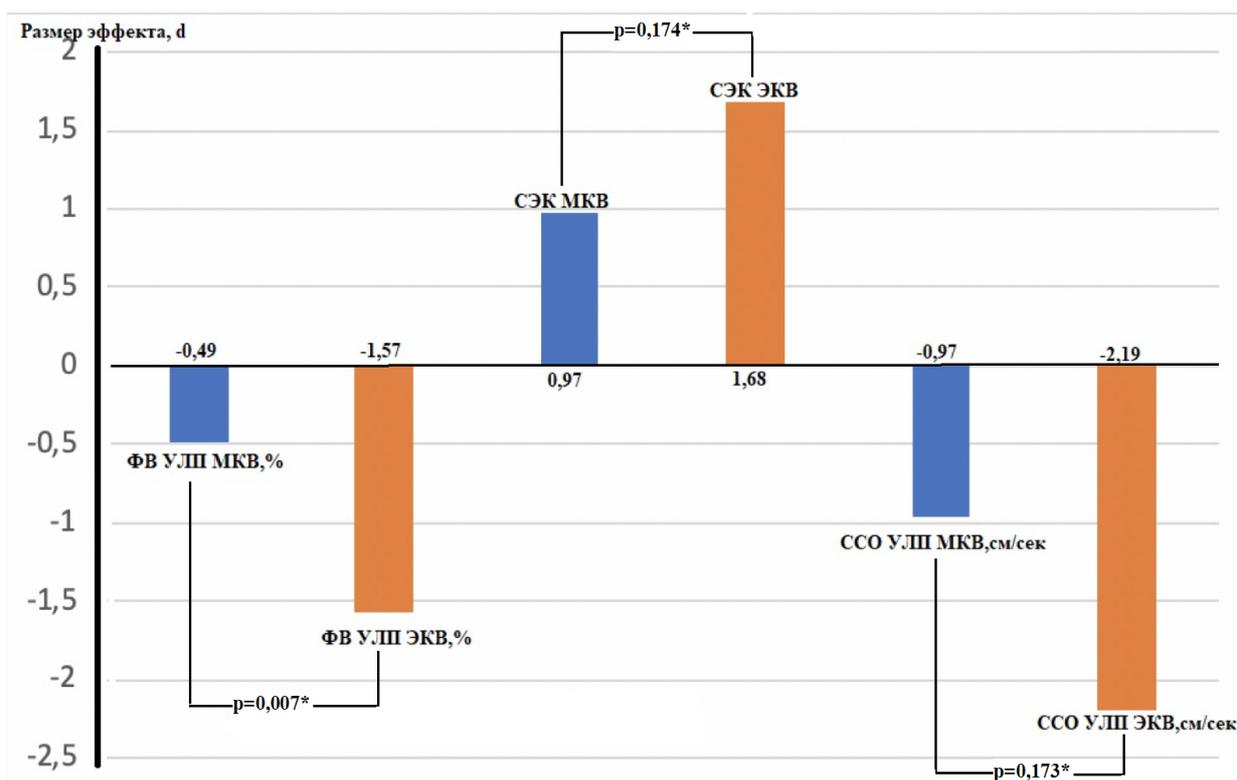


Рисунок 3. Сравнение динамики изменений показателей механической функции УЛП в 1-е сутки после ЭКВ и МКВ в параметрах размера эффекта.

Примечание: ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ФВ УЛП- фракция выброса ушка левого предсердия, СЭК- спонтанное эхоконтрастирование, ССО- средняя скорость опорожнения, * - по данным Т-теста Стьюдента.

Снижение гемодинамических показателей УЛП в группе ЭКВ существенно более значимое, по сравнению с группой МКВ особенно наглядно проявляется в параметрах размера эффекта (рисунок 3). Видно, что различия по снижению ФВ УЛП более чем трехкратные и высоко достоверные. При этом, однако, не достигают статистической значимости более чем двукратная разница в снижении ССО УЛП и почти двукратные различия в возрастании степени СЭК после ЭКВ в сравнении с МКВ.

При сопоставимой продолжительности персистирования текущего эпизода ФП и общей давности анамнеза ФП в сравнимых группах лечения, фактор электрической травмы сердца представляется наиболее вероятной причиной более выраженного снижения насосных показателей работы предсердий в первые сутки после восстановления СР у пациентов перенесших ЭКВ.

Эволюция изменений внутрипредсердной гемодинамики и механики ЛП и УЛП у больных с персистирующей формой ФП, на 7-е и 30-е сутки после восстановления СР с помощью ЭКВ и МКВ. К 7-м суткам после кардиоверсии СР сохранялся у 24 пациентов в группе МКВ и у 20 пациентов из группы ЭКВ. В обеих группах на 7-е сутки наблюдалось улучшение параметров насосной функции предсердий в виде статистически значимого увеличения ФВ УЛП и ССО УЛП и как следствие, снижение степени СЭК. На рисунке 4 видно, что динамика нормализации показателей механической функции ЛП и УЛП в интервале между 1 и 7 сутками в группе ЭКВ представляется более выраженной по сравнению с группой МКВ, что вероятнее всего обусловлено большей степенью снижения этих показателей в данной группе в первые сутки после кардиоверсии.

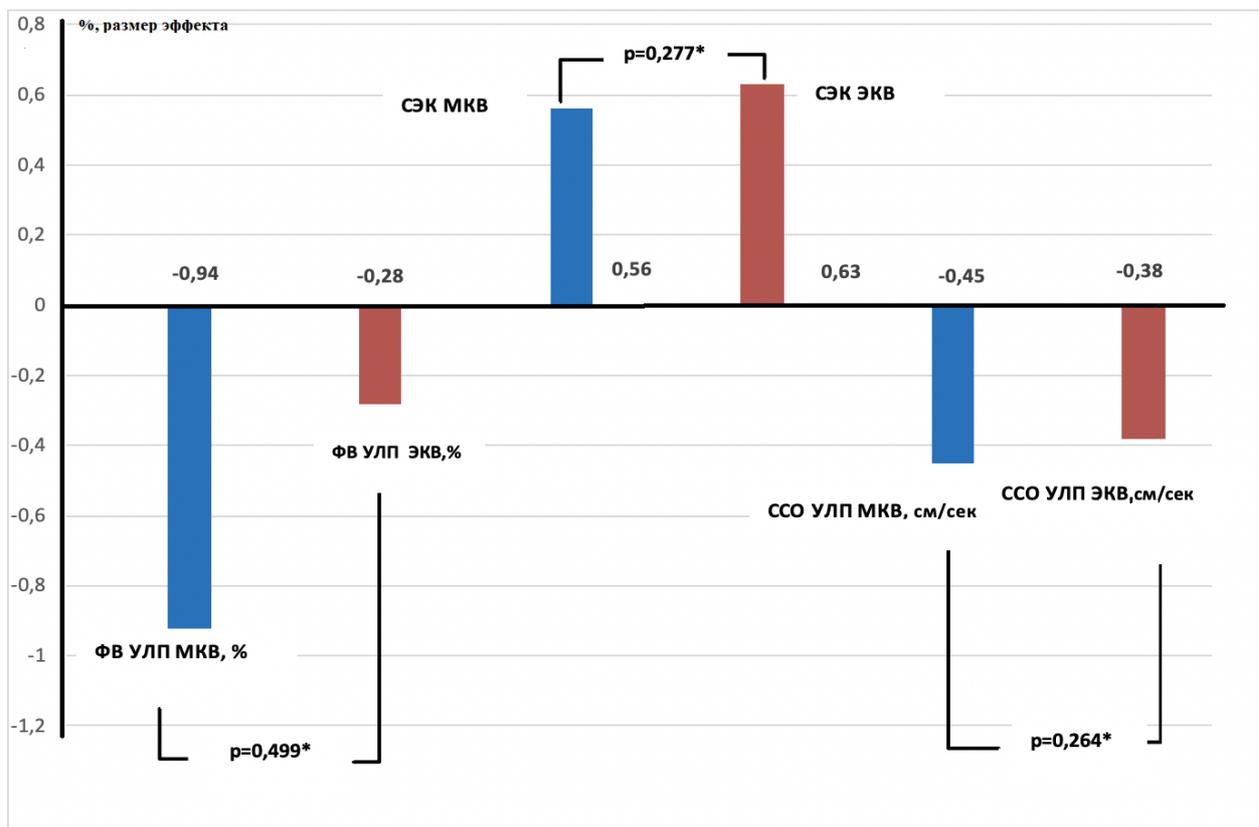


Рисунок 4. Эволюция изменений показателей механической функции УЛП от 1-х к 7-м суткам после ЭКВ и МКВ в параметрах размера эффекта.

Примечание: ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ФВ УЛП- фракция выброса ушка левого предсердия, СЭК- спонтанное эхоконтрастирование, ССО- средняя скорость опорожнения, * - по данным Т-теста Стьюдента.

По истечении месяца после кардиоверсии СР сохранялся у 16 больных в группе МКВ и у 17 пациентов в группе ЭКВ. Во всех этих случаях через 30 дней после кардиоверсии были выполнены ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ. К 30-м суткам в обеих группах определяется нарастание показателей, характеризующих дальнейшее улучшение механической функции ЛП и УЛП в виде увеличения ФВ УЛП и ССО УЛП и, как следствие, происходит дополнительное снижение СЭК (рисунок 5).

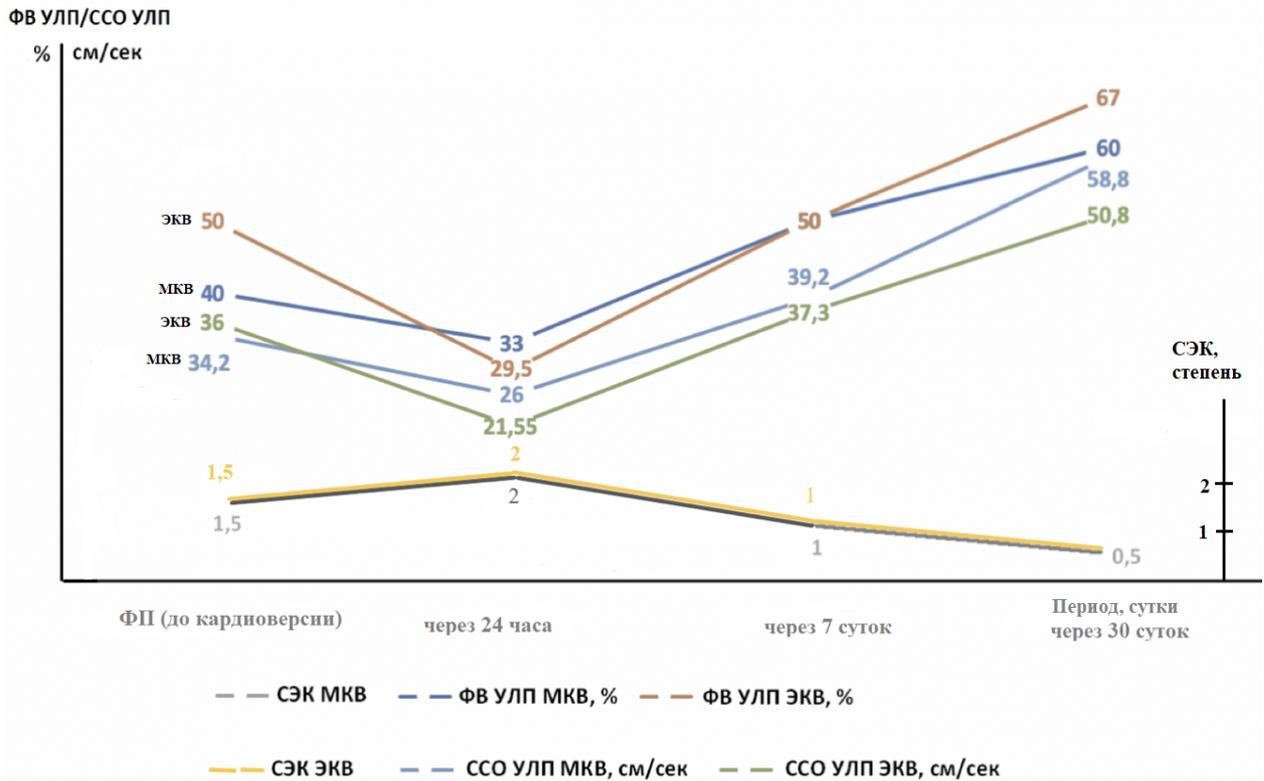


Рисунок 5. Динамика параметров ЧПЭхоКГ в течении месяца после МКВ и ЭКВ.

Примечание: ЭКВ- электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ФВ УЛП- фракция выброса ушка левого предсердия, СЭК- степень спонтанного эхоконтрастирования, ССО- средняя скорость опорожнения.

В интервале между 7-ми и 30-ми сутками в обеих группах обнаруживается полное восстановление параметров механической функции ЛП и УЛП до нормальных значений, которые начинают превышать исходные значения, полученные на фоне ФП, до кардиоверсии. Как следствие этого величина СЭК снижается ниже единицы. Таким образом процесс выхода из состояния «оглушенных» предсердий занимает около 4-х недель, сохраняя на протяжении всего этого периода риск кардиоэмболических осложнений.

Результаты использования спекл-трекинг эхокардиографии для динамической оценки механической функции ЛП у пациентов после ЭКВ и МКВ с применением рефралона. На фоне ФП оценивалась фаза резервуара - PALS. Через сутки после кардиоверсии наблюдается достоверное увеличение фазы резервуара PALS в группах МКВ и ЭКВ и последовательно увеличивалась в течение всего времени наблюдения, вплоть до 30 суток без существенной разницы между группами. На фоне восстановления СР оценивалась сократительная фаза ALS late, происходит достоверное улучшение сократительной функции ЛП в обеих группах начиная с первых суток и до 30-х суток после восстановления синусового ритма. Выявлена достоверная корреляционная зависимость между сократительной фазой левого предсердия по данным СТЭ в 2-х и 4-х камерных проекциях, с ССО УЛП и ФВ УЛП по данным ЧПЭхоКГ, что указывает на сопоставимость полученных результатов и высокую практическую значимость современной методики СТЭ в оценке механической функции ЛП.

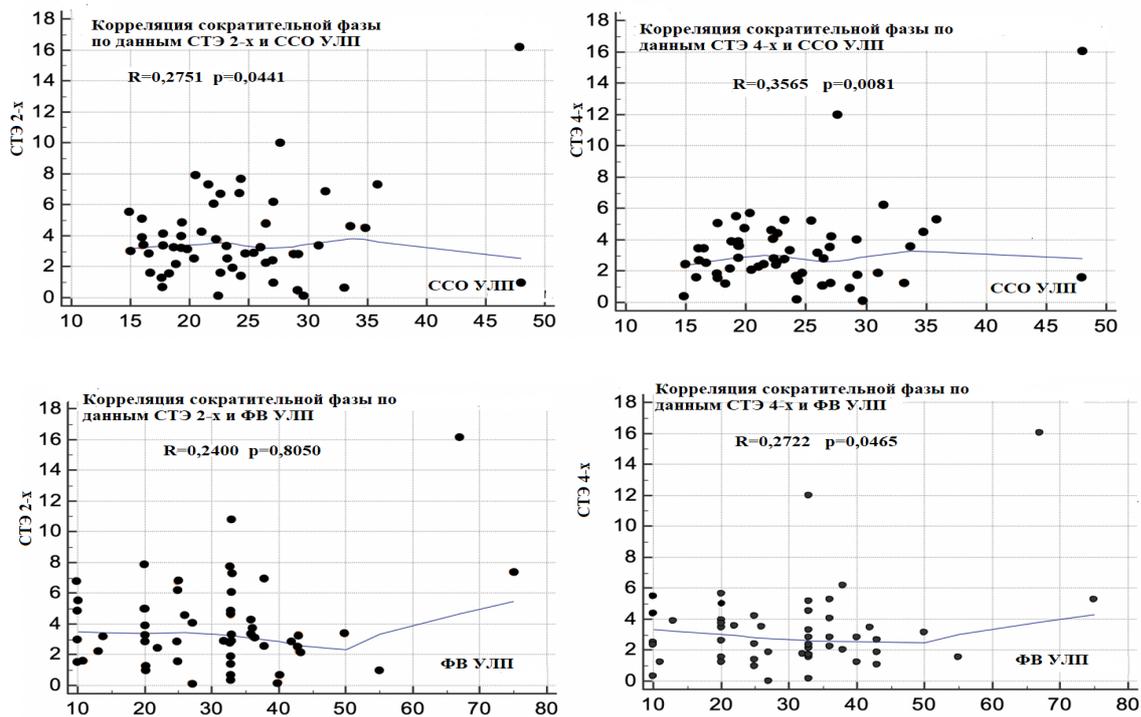


Рисунок 6. Корреляция сократительной фазы левого предсердия (ALS late) по данным спекл-трекинг ЭхоКГ с фракцией выброса и скоростью опорожнения УЛП по данным ЧПЭхоКГ в 1-е сутки после восстановления СР (совокупные данные 2-х групп).

Таким образом данные глобальной продольной деформации ЛП полученные с помощью СТЭ находятся в полном соответствии с динамикой изменений параметров

механической функции ЛП полученных с помощью ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ. И что наиболее важно, данные полученные с помощью СТЭ являются более точными, так как расчёт производится операционной системой, а не только оператором.

Выводы.

1. У больных с персистирующей ФП, эффективность МКВ с применением рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг (93,3%) не уступает эффективности ЭКВ (90%). Частота удержания СР в течение первых суток после кардиоверсии также была сопоставима: 93,3% в группе МКВ рефралоном и 86,7% в группе ЭКВ. Увеличение интервала QT на фоне МКВ рефралоном не сопровождалось развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости ни в одном случае.
2. Длительно существующая ФП приводит к ремоделированию ЛП в виде увеличения его размеров, а также снижению насосных показателей УЛП, таких как ФВ УЛП, ССО УЛП, а также появления спонтанного эхоконтрастирования.
3. У больных с персистирующей ФП через 24 часа после восстановления СР с помощью ЭКВ отмечается достоверное снижение параметров механической функции ЛП и УЛП в виде уменьшения величины ФВ УЛП (от 50% до 29,5%), ССО УЛП (от 36 см/сек до 21,0 см/сек) и увеличение СЭК (от 1,5 до 2,0).
4. У больных с персистирующей ФП через 24 часа после восстановления СР рефралоном отмечается достоверное снижение параметров механической функции ЛП и УЛП в виде уменьшения ФВ УЛП (от 40% до 33%), ССО УЛП (от 34,2 см/сек до 26,0 см/сек) и увеличением СЭК (от 1,5 до 2,0).
5. При сравнительном анализе влияния ЭКВ и МКВ на внутрисердечную гемодинамику через 24 часа после восстановления СР обнаружено достоверное более выраженное снижение ФВ УЛП после ЭКВ, что может быть обусловлено электрической травмой сердца.
6. В обеих группах больных (после ЭКВ и МКВ), удерживающих СР к 7-м и 30-м суткам отмечается достоверное увеличение ФВ УЛП и ССО УЛП и уменьшение степени СЭК по сравнению с показателями внутрисердечной гемодинамики через 24 часа после кардиоверсии.
7. Показатели деформации левого предсердия, полученные с помощью СТЭ, у больных с персистирующей ФП после восстановления СР демонстрируют достоверную корреляцию с ФВ УЛП и ССО УЛП, по данным ЧПЭхоКГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1.МКВ с применением рефралона может быть рекомендована для восстановления СР у пациентов с персистирующим течением ФП, как равноценная альтернатива ЭКВ.

2. У пациентов с персистирующей ФП значимое снижение механической функции ЛП и УЛП, как после ЭКВ, так и после МКВ с применением рефралона, свидетельствует о повышенном риске тромбоэмболических осложнений и является дополнительным обоснованием проведения антикоагулянтной терапии вне зависимости от способа восстановления СР.

3. Метод СТЭ, наряду с ЧПЭхоКГ, может применяться для определения степени восстановления механической функции ЛП и УЛП на любом сроке после кардиоверсии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Влодзяновский В.В.** Восстановление синусового ритма при персистирующей фибрилляции предсердий у больных с ожирением: новые возможности лекарственной кардиоверсии / **Влодзяновский В.В.**, Малкина Т. А., Соколов С. Ф и соавт.// Кардиология. - 2017. - № 10. - С. 75-81.
2. **Влодзяновский В.В.** Острые изменения внутрисердечной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий./ **Влодзяновский В.В.**, Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А. и соавт.// Вестник аритмологии. - 2019. - №1. - С. 24-30.
3. Миронов Н.Ю. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности./ Миронов Н.Ю., **Влодзяновский В.В.**, Юричева Ю.А. и соавт.// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2018. - 14(5). - С.664-669.
4. Миронов Н.Ю. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности./ Миронов Н.Ю., **Влодзяновский В.В.**, Юричева Ю.А. и соавт.// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2018. - 14(6). - С.826-830.