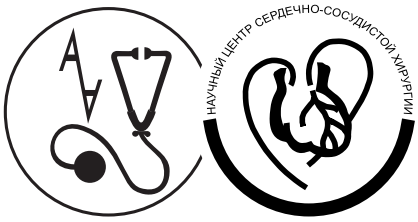
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в квартал

Основан в 2004 г.

2.2005

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Часть I

Москва
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

Учредитель и издатель
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Адрес редакции:

119991, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Отдел интеллектуальной собственности

Телефон редакции *(095) 236-92-87*
Факс *(095) 236-99-76*
E-mail: IZDINSOB@gagarino.ru
http: //www.bakulev.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-1807 от 28.02.2000 г.

Зав. редакцией Юшкевич Т. И.
Тел. (095) 237-88-61

Лит. редактор и корректор
Матанцева С. Г.

Обработка графического материала
Легеньков В. К., Баум Е. В.,
Непогодина М. В., Симкина Т. Б.

Компьютерная верстка
Легеньков В. К., Баум Е. В.

Номер подписан в печать 10.06.2005

Отпечатано в типографии
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
119991 ГСП-1 Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (095) 236-92-87

Анналы аритмологии
2005. № 2. 1–80
ISSN 1814-6791

Подписной индекс 84535

Главный редактор Л. А. БОКЕРИЯ

Ответственный секретарь
Т. Т. Какучая

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Часть I

ATRIAL FIBRILLATION

Part I

Обзоры

Review articles

Винченца Сноу, Кэвин Уэллс, Майкл Лефевр, Роберт Макнамара, Эрик Басс, Ли Грин, Кейт Михэль, Дуглас Оуэнс, Джефри Сусман, Дэбора Ален и Кристель Мотур-Пильсон, объединенная комиссия экспертов AAFP/ACP по фибрилляции предсердий
Рекомендации Американской академии семейных врачей и Американского колледжа терапевтов по тактике ведения пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий *5*

Bincenza Snow, Kevin B. Welss, Michael LeFevre, Robert McNamara, Eric Bass, Lee A. Green, Keith Michl, Douglas K. Owens, Jeffrey Susman, Deborah I. Allen and Christel Mottur-Pilson, the joint AAFP/ACP Panel on Atrial Fibrillation
Management of Newly Detected Atrial Fibrillation: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians

Бокерия Л. А., Ермоленко М. Л., Базаев В. А., Бокерия О. Л., Висков Р. В., Филатов А. Г., Грицай А. Н.
Механизмы возникновения и поддержания фибрилляции предсердий: экспериментальное обоснование и клиническое значение для выбора метода лечения *17*

Bockeria L. A., Ermolenko M. L., Bazaev V. A., Bockeria O. L., Viskov R. V., Filatov A. G., Gritsai A. N.
Mechanisms of initiation and perpetuation of atrial fibrillation: Experimental rationale and clinical significance for treatment selection

Носкова М. В. Генетические аспекты патогенеза фибрилляции предсердий *25*

Noskova M. V. Genetic mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation

Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Голухова Е. З., Макаренко В. Н., Юрпольская Л. А., Александрова С. А., Маркина Ю. А. Трехмерная компьютерная модель в изучении анатомии предсердий *29*

Bockeria L. A., Revishvili A. Sh., Golukhova E. Z., Mackarenko V. N., Yurpolskaya L. A., Alexandrova S. A., Markina Yu. A. Three-dimensional computer model in understanding of atrial anatomy

Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Любкина Е. В., Лабарткава Е. З., Сопов О. В., Ханкишиева Ф. Р. Современный взгляд на патофизиологию фибрилляции предсердий *35*

Bockeria L. A., Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Liubkina E. V., Labartkava E. Z., Sopov O. V., Hankishieva F. R. New insights into the pathophysiology of atrial fibrillation

Голухова Е. З. Мерцательная аритмия: восстановление ритма против контроля его частоты. Быть здоровым и богатым или бедным и больным? *46*

Golukhova E. Z. Atrial fibrillation: Rhythm control versus rate control. To be healthy and wealthy or poor and ill?

Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий *49*

Bockeria L. A., Revishvili A. Sh. Non-pharmacological treatment of atrial fibrillation – modern approaches

Ревишвили А. Ш., Любкина Е. В., Лабарткава Е. З. Радиочастотная изоляция левого предсердия или аблация устьев легочных вен при фибрилляции предсердий: достоинства и недостатки различных подходов **68**

Revishvili A. Sh., Liubkina E. V., Labartkava E. Z. Radiofrequency left atrial isolation or pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: Advantages and disadvantages of different approaches

Голухова Е. З., Кочладзе Н. Г., Какучая Т. Т. Современные алгоритмы антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий **75**

Golukhova E. Z., Kochladze N. G., Kakuchaya T. T. Current strategy of anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.125-008.313.2

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ И АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА ТЕРАПЕВТОВ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ*

Винченца Сноу, Кэвин Уэллс, Майкл Лефевр, Роберт Макнамара, Эрик Басс, Ли Грин, Кейт Михэль, Дуглас Оуэнс, Джефри Сусман, Дэбора Ален и Кристель Мотур-Пильсон,
объединенная комиссия экспертов AAFP/ACP по фибрилляции предсердий

MANAGEMENT OF NEWLY DETECTED ATRIAL FIBRILLATION: A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FROM THE AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS AND THE AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

Vincenza Snow, Kevin B. Welss, Michael LeFevre, Robert McNamara, Eric Bass, Lee A. Green, Keith Michl, Douglas K. Owens, Jeffrey Susman, Deborah I. Allen and Christel Mottur-Pilson,
the joint AAFP/ACP Panel on Atrial Fibrillation

Объединенная комиссия в составе Американской академии семейных врачей и Американского колледжа терапевтов в сотрудничестве с научно-исследовательским центром при Университете Джона Хопкинса систематически проводила обзор имеющихся данных по лечению впервые выявленной фибрилляции предсердий и разрабатывала рекомендации по тактике ведения взрослых пациентов с этой аритмией. Данные рекомендации неприменимы к пациентам с послеоперационной фибрилляцией предсердий или фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда, к пациентам с сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA, к пациентам, уже принимающим антиаритмические препараты, или к пациентам с пороками сердца. Наиболее ценными эти рекомендации являются для терапевтов и семейных врачей, занимающихся оказанием первой медицинской помощи. Рекомендации сводятся к следующему.

1. Контроль частоты желудочковых сокращений с постоянным приемом антикоагулянтных препаратов – рекомендуемая тактика ведения большинства пациентов с фибрилляцией предсердий. Не доказано, что при фибрилляции предсердий восстановление синусового ритма предпочтительнее, чем контроль частоты желудочковых сокращений (на фоне постоянной антикоагулянтной терапии) для снижения заболеваемости и смертности, а в некоторых подгруппах пациентов восстановление синусового ритма может оказаться даже менее эффективным, чем контроль частоты желудочковых сокращений. Восстановление синусового ритма целесообразно при других особых состояниях, например, при наличии выраженной симптоматики у пациента, снижении толерантности к физическим нагрузкам или предпочтениях самого пациента. Степень доказательства – 2А.

2. Пациенты с фибрилляцией предсердий должны постоянно получать терапию антикоагулянтами – подобранную дозу варфарина, за исключением тех па-

* Annals of Internal Medicine, 2003;139:1009–1017. Перепечатано с разрешения American College of Physicians.

циентов, у которых риск развития инсульта низкий или при наличии особых противопоказаний к приему варфарина (тромбоцитопения, недавняя травма или операция, алкоголизм). Степень доказательства – 1А.

3. Для эффективного контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий во время физических нагрузок и в покое рекомендуются следующие препараты: атенолол, метопролол, дилтиазем и верапамил (лекарства расположены в алфавитном порядке по классу). Дигоксин эффективен только для контроля частоты желудочковых сокращений в покое и поэтому должен использоваться в качестве препарата второго ряда. Степень доказательства – 1В.

4. Для тех пациентов, которым необходима срочная кардиоверсия для восстановления синусового ритма, приемлемыми вариантами являются как электрическая кардиоверсия (прямая дефибрилляция; степень доказательства 1С+), так и фармакологическая кардиоверсия (степень доказательства – 2А).

5. Как ранняя неотложная кардиоверсия (при отсутствии внутрисердечного тромба под контролем чреспищеводной эхокардиографии) с коротким предшествующим курсом антикоагулянтной терапии и последующим приемом антикоагулянтов, так и отсроченная кардиоверсия с предшествующим и последующим курсами антикоагулянтов являются приемлемыми методами лечения для пациентов, которым необходима кардиоверсия. Степень доказательства –2А.

6. Большинство пациентов с восстановленным синусовым ритмом после фибрилляции предсердий не нуждаются в поддерживающей синусовый ритм антиаритмической терапии до тех пор, пока риск ее применения перевешивает пользу. В отдельной группе больных, чье качество жизни ухудшается из-за фибрилляции предсердий, для поддержания синусового ритма рекомендуются следующие препараты: амиодарон, дизопирамид, пропафенон и соталол (лекарства перечислены в алфавитном порядке). Выбор антиаритмического препарата зависит от риска развития побочных эффектов индивидуально у каждого пациента. Степень доказательства – 2А.

Фибрилляция предсердий является наиболее частым типом аритмий у взрослых. Частота ее встречаемости увеличивается с возрастом больных, от 1% в возрастной категории моложе 60 лет до 8% в возрастной категории старше 80 лет. При сопоставлении данных по возрасту оказалось, что мужчины болеют чаще женщин. К заболеваниям сердца, связанным с развитием фибрилляции предсердий, относятся артериальная гипертензия, ревматическое поражение митрального клапана, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. К внесердечным причинам относятся гипертиреоз, легочная патология, различные хирургические вмешательства и алкогольная интоксикация. Фибрилляция предсердий может быть как симптоматичной – сопровождаться слабостью, головокружением, одышкой, дискомфортом в области сердца (чувство аритмичного сердцебиения), падением артериального давления, так и протекать бессимптомно. У пациентов с фибрилляцией предсердий имеется повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений.

Задачей данного руководства являлась разработка рекомендаций по возможным методам лечения впервые диагностированной фибрилляции предсердий на первом этапе оказания медицинской помощи. Оно предназначено для взрослых пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, диагностированной на основании данных электрокардиографического исследования. Американский колледж кардиологии и Американская ассоциация сердца рекомендуют лечить впервые выявленную фибрилляцию предсердий вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов с учетом того факта, что длительность диагностированного приступа может быть неизвестна, так же, как неизвестным может быть наличие таких эпизодов в прошлом [1]. Эти рекомендации неприменимы к пациентам с послеоперационной или постинфарктной фибрилляцией предсердий, к пациентам с сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA, к пациентам, уже принимающим антиаритмические препараты, или к пациентам с пороками сердца. Рекомендации предназначены для терапевтов и семейных врачей, занимающихся оказанием первой медицинской помощи.

Данное руководство основано на работах McNamara и соавт. [2] и отчете «Лечение первого приступа фибрилляции предсердий» [3] научно-исследовательского центра при Университете Джона Хопкинса в сотрудничестве с Агенством по исследованиям и оценке качества лечения в здравоохранении (AHRQ), Роквил, Мэриленд (Rockville, Maryland). Эти рекомендации были разработаны совместно Американской академией семейных врачей (AAFP) и Американским колледжем терапевтов (ACP). Объединенная комиссия экспертов AAFP/ACP провела обзор имеющегося опыта, выработала и классифицировала рекомендации (табл. 1). Эти рекомендации были одобрены обеими организациями.

В данном руководстве по тактике ведения пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий содержатся рекомендации по следующим вопросам: контроль частоты желудочковых сокращений или восстановление синусового ритма, профилактика инсультов и антикоагулянтная терапия, электрическая кардиоверсия или фармакологическая кардиоверсия, роль чреспищеводной эхокардиографии в проводимом лечении и противорецидивная терапия.

Таблица 1

Подход Guyatt к классификации рекомендаций*

Градация рекомендаций	Ясность соотношения риск/польза	Методологическая значимость доказательств	Возможность применения на практике
1A	Ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений	Строгая рекомендация; может применяться для большинства пациентов, в основном без оговорок
1B	Ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений (противоречивые результаты, незначимые методологические недостатки)	Строгая рекомендация; по-видимому, может применяться для большинства пациентов
1C+	Ясно	Нерандомизированные исследования для данного конкретного пациента или группы пациентов, но результаты рандомизированных исследований, включающих различных пациентов, могут быть недвусмысленно экстраполированы на пациента в подходящей ситуации; или доступны неоспоримые доказательства обзорных исследований	Строгая рекомендация; может применяться для большинства пациентов во многих ситуациях
1C	Ясно	Обзорные исследования	Рекомендация со средней степенью доказательности; может быть изменена при появлении более строгих и значимых доказательств
2A	Не ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений	Рекомендация со средней степенью доказательности; оптимальное действие может различаться в зависимости от обстоятельств, или предпочтений пациента, или социальных условий
2B	Не ясно	Рандомизированные исследования без существенных ограничений (противоречивые результаты, незначимые методологические недостатки)	Рекомендации со слабой степенью доказательности; при определенных обстоятельствах для некоторых пациентов будет лучше применить альтернативные подходы
2C	Не ясно	Обзорные исследования	Рекомендации с очень слабой степенью доказательности; другие альтернативы могут быть обоснованно приемлемы

* Адаптировано из источника [4] в списке использованной литературы.

1. КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ ИЛИ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА?

Одним из фундаментальных вопросов в лечении фибрилляции предсердий является вопрос, стоит ли осуществлять кардиоверсию. Ответ на него зависит от целого ряда факторов: что обеспечит более эффективную защиту от тромбоэмболических осложнений, уменьшит смертность, позволит облегчить симптомы или повысит качество жизни – контроль частоты желудочковых сокращений или восстановление синусового ритма? Возникает другой клинически значимый вопрос – имеет ли преимущество та или иная стратегия в отдельных группах пациентов, таких как: женщины, больные с артериальной гипертензией или застойной сердечной недостаточностью или молодые пациенты со структурно не измененным серд-

цем. В четырех исследованиях сравнивали эффективность контроля частоты желудочковых сокращений и восстановления синусового ритма: в исследования были включены в основном пожилые пациенты (старше 65 лет), а женщины и молодые пациенты со здоровым сердцем и пароксизмальной фибрилляцией предсердий были представлены мало [5].

В исследовании AFFIRM по изучению отдаленных результатов поддержания синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) сравнивался контроль частоты желудочковых сокращений с восстановлением синусового ритма. В обеих группах было рекомендовано использование антикоагулянтов [6]. В течение 3,5 года наблюдались более 4000 пациентов в возрасте около 65 лет или имеющие хотя бы 1 фактор риска развития инсульта или смерти, такие как артериальная гипертензия, диабет, перенесенный инсульт или сердечная недостаточность. Немногим более одной трети пациентов были включены в исследование после возникновения первого приступа фибрилляции предсердий, и более 90% больных имели приступ в предыдущие 6 недель. Более чем в двух третях случаев эпизоды фибрилляции предсердий длились минимум 2 дня. Средний возраст больных составил 70 лет, 61% пациентов составляли мужчины, 89% – белые. У 71% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 38% – ишемическая болезнь сердца, у 18% проводимая ранее антиаритмическая терапия оказалась неэффективной, и у 12% не наблюдалось сердечной патологии (пациенты с идиопатической фибрилляцией предсердий). Пациенты были рандомизированы в две группы: в одной из них проводили только контроль частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, а в другой – восстановление синусового ритма. Врачи осуществляли подбор терапии: начинали с назначения фармакологических препаратов, при необходимости применяли нефармакологические методы лечения. В группе контроля частоты желудочковых сокращений проводился непрерывный прием антикоагулянтов, а в группе по восстановлению синусового ритма при сохранении синусового ритма на фоне антиаритмической терапии в течение 4–12 последовательных недель прием антикоагулянтов прекращали. Преобладание синусового ритма в группе восстановления синусового ритма наблюдалось у 82, 73 и 63% больных через 1 год, 3 и 5 лет соответственно, а в группе контроля частоты желудочковых сокращений – у 34,6% на 5-м году наблюдения.

По данным результатов исследования AFFIRM, уровень общей смертности статистически не различался между исследуемыми группами пациентов. Однако тактика восстановления синусового ритма ассоциировалась с большим риском смертности, чем тактика контроля частоты желудочковых сокращений, среди пожилых пациентов, пациентов без застойной сердечной недостаточности и пациентов с ишемической болезнью сердца. Частота инсультов также не различалась по группам; 70% всех инсультов происходили у пациентов, которые прекращали прием антикоагулянтов или у которых уровень международного нормализованного отношения (МНО) составлял менее 2,0. В группе восстановления синусового ритма также было больше число госпитализаций (p<0,001).

В другом недавнем исследовании RACE по сравнению тактики контроля частоты желудочковых сокращений с электрической кардиоверсией при персистирующей форме фибрилляции предсердий (Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation) пациенты были рандомизированы в группы с агрессивным способом восстановления синусового ритма или контролем частоты желудочковых сокращений [7]. В исследование были включены 522 пациента (средний возраст 68 лет). 64% пациентов составляли мужчины, у 49% наблюдалась артериальная гипертензия, и у 27% – ишемическая болезнь сердца. У всех пациентов отмечалась персистирующая форма фибрилляции предсердий длительностью менее 1 года, и все как минимум 1 раз подвергались электрической кардиоверсии (критерием включения в исследование являлось проведение не более двух электрических кардиоверсий в анамнезе). Основной целью данного исследования была оценка уровня сердечно-сосудистой смертности, частоты сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, кровотечений, имплантаций электрокардиостимуляторов и развития выраженных побочных эффектов на фоне приема антиаритмических препаратов. И вновь не было обнаружено статистически значимых различий по вышеуказанным показателям между исследуемыми группами пациентов. Так же, как в исследовании AFFIRM, инсульты чаще развивались у пациентов, которым отменяли антикоагулянты, или у тех, у кого МНО было менее 2,0. При ретроспективном анализе у больных с артериальной гипертензией и у женщин контроль частоты желудочковых сокращений оказался более благоприятным по сравнению с восстановлением синусового ритма. Поскольку это был ретроспективный анализ, данные наблюдения должны быть подтверждены в последующих исследованиях. Необходимо отметить, что, несмотря на агрессивный протокол лечения, по окончании исследования только у 39% пациентов из группы по восстановлению синусового ритма наблюдался синусовый ритм.

В исследовании PIAF по оценке фармакологического лечения фибрилляции предсердий (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) 252 пациента в возрасте от 18 до 75 лет с впервые диагностированной или персистирующей симптоматической фибрилляцией предсердий (средняя длительность фибрилляции предсердий составляла около 4 месяцев) были рандомизированы в группу контроля частоты желудочковых сокращений с помощью дилтиазема и в группу с применением агрессивного способа восстановления синусового ритма (при необходимости осуществлявшегося несколько раз) и поддерживающей терапии амиодароном [8]. Конечной целью исследования было уменьшение симптоматики, связанной с фибрилляцией предсердий. Через год от начала исследования уменьшение симптоматики и качество жизни были одинаковыми в обеих группах. Отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам (дистанция ходьбы) в группе восстановления синусового ритма, однако количество госпитализаций в этой группе было выше.

Мы представляем предварительные результаты рандомизированного исследования STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) по стратегиям лечения фибрилляции предсердий, так как окончательные выводы еще не опубликованы [9]. Пациенты были рандомизированы в две группы: в одной проводился контроль частоты желудочковых сокращений с длительной антикоагулянтной терапией, а в другой пациенты получали антикоагулянты за 3 недели до восстановления синусового ритма и в течение 4-х недель после предпринятой попытки его восстановления на фоне дальнейшего приема антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма. Пациентам, вошедшим в данное исследование, как минимум 1 раз проводилась кардиоверсия. Более чем через 1,5 года наблюдения не было выявлено различий между группами по конечным результатам в показателях смертности, частоты инсультов, транзиторных ишемических атак, сердечно-легочной реанимации или тромбоэмболий. Интересно, что через год только 40% больных из группы восстановления синусового ритма имели синусовый ритм. На основании данных результатов сделано предположение, что пролонгирование антикоагулянтной терапии после восстановления синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий привело бы к уменьшению частоты осложнений в группе восстановления синусового ритма. Можно также предположить, что, несмотря на агрессивный подход к лечению фибрилляции предсердий, направленный на восстановление синусового ритма, удержание последнего оказывается невозможным у значительной части пациентов.

В целом в вышеуказанных рандомизированных исследованиях были представлены пациенты преимущественно старшей возрастной группы, мужского пола, с такими факторами риска, как инсульты, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Молодые же пациенты с идиопатической пароксизмальной формой фибрилляции предсердий были мало представлены в данных исследованиях, поэтому пока остается неясным, какая тактика ведения предпочтительна у данной подгруппы – восстановление синусового ритма или контроль частоты желудочковых сокращений.

Рекомендация 1: контроль частоты желудочковых сокращений с постоянным приемом антикоагулянтных препаратов – рекомендуемая тактика ведения большинства пациентов с фибрилляцией предсердий. Не доказано, что при фибрилляции предсердий восстановление синусового ритма предпочтительнее, чем контроль частоты желудочковых сокращений (на фоне постоянной антикоагулянтной терапии) для снижения заболеваемости и смертности, а в некоторых подгруппах пациентов восстановление синусового ритма может оказаться даже менее эффективным, чем контроль частоты желудочковых сокращений. Восстановление синусового ритма целесообразно при других особых состояниях, например, при наличии выраженной симптоматики у пациента, снижении толерантности к физическим нагрузкам или предпочтениях самого пациента. Степень доказательства – 2А.

(Примечание. Данной рекомендации присвоена степень доказательства 2А, так как она не адаптирована к различным группам пациентов. Ясным и хорошо доказанным является свидетельство в отношении риска/эффективности [степень доказательства 1А]).

Данные многих рандомизированных клинических исследований в настоящее время показывают, что агрессивное восстановление синусового ритма в ряде случаев не имеет преимуществ перед контролем частоты желудочковых сокращений в отношении снижения заболеваемости и смертности и может оказаться малоэффективным у некоторых пациентов. В группе пациентов, которым активно проводится восстановление синусового ритма (с приемом антикоагулянтов в течение 1 месяца после кардиоверсии), выше частота госпитализаций и побочных эффектов на фоне проводимой антиаритмической терапии, и часто не удается сохранить синусовый ритм. Так, например, в исследовании AFFIRM отмечалась тенденция к увеличению смертности у пациентов старше 65 лет с ишемической болезнью сердца, но без признаков выраженной сердечной недостаточности, у которых пытались восстановить синусовый ритм. В исследовании RACE наблюдалась тенденция к увеличению летальности у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертен-

зии и у женщин, которым проводили восстановление синусового ритма. При принятии решения о тактике лечения впервые диагностированной фибрилляции предсердий врач и пациент должны учитывать вышеуказанные факторы, тяжесть состояния, степень выраженности симптоматики, качество жизни и переносимость терапии.

2. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Мы проанализировали 16 клинических исследований, в которых изучалась роль антикоагулянтной терапии в лечении фибрилляции предсердий [10–24]. Три из этих исследований будут рассматриваться отдельно, так как они были посвящены вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений и в них включали больных с инсультами и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе [11, 16, 24]. Метаанализ публикаций по первичной профилактике тромбоэмболических осложнений позволил получить данные об эффективности в целом (профилактика инсультов и периферических эмболий) и безопасности (развитие значительных и незначительных кровотечений) применения варфарина по сравнению с плацебо, аспирина по сравнению с плацебо и варфарина по сравнению с аспирином. Установлено, что варфарин более эффективен для проведения первичной профилактики инсультов по сравнению с плацебо (относительный коэффициент риска 0,30 в 95%-ном доверительном интервале 0,19–0,48), хотя существует свидетельство и об увеличении вероятности обширного кровотечения при такой терапии (относительный коэффициент риска 1,90 в доверительном интервале 0,89–4,00). Эти критерии эффективности получены путем модификации данных, разработанных в Научно-исследовательском центре при Университете Джона Хопкинса. Значение относительного коэффициента риска больше 1,0 и 99%-ный доверительный интервал, не включающий значение 1,0 ($p<0{,}01$), свидетельствовали о значимой эффективности терапии. Значение относительного коэффициента риска больше 1,0 и 95%-ный доверительный интервал, не включающий значение 1,0, или 99%-ный доверительный интервал, включающий значение 1,0 ($0{,}01 \leqslant p \leqslant 0{,}050$), указывали на умеренную степень эффективности терапии. 95%-ный доверительный интервал, включающий значение 1,0, в своей заключительной части ($0{,}05<p<0{,}2$) свидетельствовал о предположительной эффективности терапии. Неубедительное доказательство эффективности обозначалось как 95%-ный доверительный интервал со значительными колебаниями относительно значения 1,0. И наконец, о полном отсутствии эффективности свидетельствовали значение относительного коэффициента риска, близкое к 1,0, и узкий 95%-ный доверительный интервал.

Эффективность аспирина по сравнению с плацебо в первичной профилактике инсультов при фибрилляции предсердий была предположительной (относительный коэффициент риска 0,68 в доверительном интервале 0,46–1,02), а вероятность развития кровотечения при такой терапии была неубедительной (относительный коэффициент риска 0,82 в доверительном интервале 0,37–1,78). При сравнении эффективности варфарина и аспирина в первичной профилактике инсультов умеренные доказательства были получены в пользу варфарина (относительный коэффициент риска 0,66 в доверительном интервале 0,45–0,99) с неубедительным доказательством риска развития выраженных кровотечений (относительный коэффициент риска 1,61 в доверительном интервале 0,75–3,44). Проведенные исследования показали, что подобранные терапевтические дозы варфарина были более эффективны в профилактике инсультов при фибрилляции предсердий, чем низкие дозы варфарина в сочетании с аспирином (относительный коэффициент риска 0,44 в доверительном интервале 0,14–1,39), но при первом варианте профилактики повышалась вероятность кровотечения (относительный коэффициент риска 1,4 в доверительном интервале 0,72–2,7).

Сравнение эффективности варфарина и аспирина для вторичной профилактики инсультов при фибрилляции предсердий проводилось в двух исследованиях [11, 24]. В одном из них больных распределяли по наличию или отсутствию показаний к назначению варфарина. Было установлено, что среди пациентов, получающих варфарин, последний был более эффективен в отношении профилактики инсультов (относительный коэффициент риска 0,38 в доверительном интервале 0,22–0,66; $p=0{,}001$), однако его применение увеличивало риск развития кровотечения (относительный коэффициент риска 4,1 в доверительном интервале 1,2–14; $p=0{,}029$) по сравнению с плацебо. Что касается пациентов, получающих аспирин в связи с наличием противопоказаний к назначению варфарина, не было выявлено статистически значимой разницы в эффективности профилактики инсультов и риске развития кровотечения при сравнении групп аспирина и плацебо.

В относительно молодой возрастной группе пациентов (средний возраст 65 лет) абсолютное уменьшение частоты развития инсультов на фоне приема варфарина по сравнению с аспирином было ниже, чем в возрастной группе старше 65 лет (соответственно 5,5 на 1000 человек/год по сравнению с 15 на 1000 человек/год). Эти данные говорят о том, что у пациентов с меньшим риском развития инсультов в профилактике тромбоэмболических осложнений более эффективным может

оказаться аспирин. В настоящее время в литературе очень мало публикаций о применении других антитромботических препаратов. В одном клиническом исследовании данные сравнительного анализа применения низкомолекулярного гепарина и плацебо в профилактике инсультов оказались неубедительными, и ни в одной из групп не наблюдалось эпизодов кровотечений.

Рекомендация 2: пациенты с фибрилляцией предсердий должны постоянно получать терапию антикоагулянтами – подобранную дозу варфарина, за исключением тех пациентов, у которых риск развития инсульта низкий или при наличии особых противопоказаний к приему варфарина (тромбоцитопения, недавняя травма или операция, алкоголизм). Степень доказательства – 1А.

Клинические факторы риска развития инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий были разработаны на основе существующих данных мировой литературы [25]. Стратификация риска возникновения инсульта при фибрилляции предсердий производилась с учетом следующих факторов риска: недавно развившейся застойной сердечной недостаточности (манифестирующей в течение последних 100 дней или документированной эхокардиографически), артериальной гипертензии (систолической или диастолической), возраста около 75 лет, сахарного диабета, инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе. Была разработана балльная система оценки риска $CHADS_2$ – аббревиатура из вышеуказанных факторов риска (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke): каждый фактор риска оценивался в 1 балл, за исключением инсульта и транзиторной ишемической атаки, которые оценивались в 2 балла. Общее количество баллов составило 6 (табл. 2).

Аспирин может оказаться полезным в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий и низким риском развития инсульта, однако в настоящее время убедительных доказательств данного утверждения пока нет. Также нет ясной стратегии ведения пациентов с фибрилляцией предсердий после спонтанного восстановления синусового ритма, однако существует предположение о целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии. В настоящее время нет исчерпывающих данных о роли низкомолекулярного гепарина или других антитромботических препаратов в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий.

3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ

В 48 клинических исследованиях, проанализированных агенством AHRQ, было выявлено 17 различных препаратов, позволяющих контролировать частоту желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий [2]. Авторы сконцентрировали свое внимание на исследованиях следующих препаратов – дигоксина, антагонистов кальция и β-блокаторов [2]. Результаты сравнительного анализа применения дигоксина и плацебо в контроле частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, особенно при физических нагрузках, оказались весьма противоречивыми [26–32]. Недигидропиридиновые антагонисты кальция – дилтиазем и верапамил – уменьшали частоту желудочковых сокращений более эффективно, чем плацебо или дигоксин, как в условиях покоя, так и при физической нагрузке [33–47]. Такие β-блокаторы, как атенолол и метопролол, продемонстрировали хорошую эффективность контроля частоты желудочковых сокращений как в покое, так и при физических нагрузках [39, 47–55]. Данные о подобной результативности других β-блокаторов были менее убедитель-

Таблица 2

Стратификация риска развития инсультов по шкале $CHADS_2$*

Шкала $CHADS_2$	Частота развития инсультов (в 95%-ном доверительном интервале)	$CHADS_2$ Риск
0	1,9 (1,2–3,0)	Низкий
1	2,8 (2,0–3,8)	Низкий
2	4,0 (3,1–5,1)	Умеренный
3	5,9 (4,6–7,3)	Умеренный
4	8,5 (6,3–11,1)	Высокий
5	12,5 (8,2–17,5)	Высокий
6	18,2 (10,5–27,4)	Высокий

* Шкала $CHADS_2$ составлена путем присвоения 1 балла следующим факторам риска: недавно развившейся застойной сердечной недостаточности (манифестирующей в течение последних 100 дней или документированной эхокардиографически), артериальной гипертензии (систолической или диастолической), возрасту около 75 лет и сахарному диабету, и присвоения 2 баллов инсульту или транзиторной ишемической атаке. Шкала от 0 до 1 расценивается как низкий риск развития инсульта, от 2 до 3 – как умеренный риск развития инсульта, и от 4 до 6 – как высокий риск развития инсульта. Данные коэффициенты риска развития инсульта – это предполагаемый риск его возникновения у 100 пациентов в год, рассчитанный по экспоненциальной модели выживаемости Национального Регистра по фибрилляции предсердий.

ными, а результаты оценки толерантности к физическим нагрузкам на фоне приема всех видов β-блокаторов – противоречивыми.

Была доказана эффективность комбинаций дигоксина и дилтиазема, дигоксина и атенолола, и дигоксина и бетаксолола в контроле частоты желудочковых сокращений как в покое, так и при физических нагрузках. Лабеталол в сочетании с дигоксином был неэффективен в покое, но эффективен при физических нагрузках.

Сообщаемые данные о частоте развития побочных эффектов на фоне приема вышеуказанных препаратов были противоречивыми, кроме того, из большинства исследований были исключены пациенты с застойной сердечной недостаточностью. Однако, по данным большинства исследований, возникновением побочных эффектов сопровождалась в основном терапия антагонистами кальция и дигоксином.

Рекомендация 3: для эффективного контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий во время физических нагрузок и в покое рекомендуются следующие препараты: атенолол, метопролол, дилтиазем и верапамил (лекарства расположены в алфавитном порядке по классу). Дигоксин эффективен только для контроля частоты желудочковых сокращений в покое и поэтому должен использоваться в качестве препарата второго ряда. Степень доказательства – 1В.

Безусловно, при выборе тех или иных лекарственных препаратов для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий нужно руководствоваться вероятностью развития побочных эффектов индивидуально у каждого пациента. Хотя комбинированная терапия дигоксином и дилтиаземом, атенололом или бетаксололом доказала свою эффективность в контроле частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий в покое и при физических нагрузках, ее применение предпочтительно в тех случаях, когда монотерапия оказывается неэффективной.

4. НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОВЕРСИЯ

Спонтанное восстановление синусового ритма и рецидивирование фибрилляции предсердий после кардиоверсии

Хотя нет регулярных сообщений о частоте спонтанного восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий, об этом можно судить по частоте восстановления синусового ритма в группах пациентов, принимавших плацебо. В клинических исследованиях по изучению фармакологической кардиоверсии частота спонтанного восстановления синусового ритма в группах плацебо варьировала от 0 до 76%. Из 21 клинического исследования, в которых были группы плацебо, в 5 частота спонтанного восстановления синусового ритма составила 0%, в 10 – 1–33%, и в 6 – более 33%. О частоте рецидивов фибрилляции предсердий можно судить по данным эффективности в исследованиях с проведением фармакологической кардиоверсии. Так, во многих из этих исследований менее чем у 50% пациентов синусовый ритм сохранялся через 3 месяца наблюдения. Эти различия в показателях частоты спонтанного восстановления синусового ритма и частоты рецидивов фибрилляции предсердий обусловлены разными категориями пациентов, вошедших в данные исследования. Так, в некоторые исследования были включены пациенты с увеличенным левым предсердием, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца и фибрилляцией предсердий разной продолжительности. Кроме того, важную роль играла возрастная категория включенных в исследования пациентов. Тем не менее на основе имеющихся данных мы не можем точно судить, какие именно характеристики пациентов являлись наилучшими предикторами спонтанного восстановления синусового ритма или рецидивирования фибрилляции предсердий.

Электрическая кардиоверсия

Немедленная эффективность прямой наружной кардиоверсии превысила 90% после широкого внедрения в клиническую практику наружных двухфазных дефибрилляторов. Риск развития тромбоэмболических осложнений не различается при электрической и фармакологической кардиоверсии. При принятии решения о проведении электрической или медикаментозной кардиоверсии необходимо также принимать во внимание предпочтения пациента.

Антиаритмическая терапия перед электрической кардиоверсией или электрическая кардиоверсия без предшествующей антиаритмической терапии?

Из 8 рандомизированных исследований, посвященных изучению данного вопроса, в 7 исследованиях не было отмечено улучшения эффективности электрической кардиоверсии при применении хинидина, пропафенона или соталола. В одном исследовании сообщалось о повышении эффективности электрической кардиоверсии при применении ибутилида, но этот препарат может индуцировать желудочковые нарушения ритма.

Фармакологическая кардиоверсия

Для разработки рекомендаций по неотложной фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий был проведен метаанализ 54 рандомизированных клинических исследований. В 36 из них, где были контрольные группы, авторы от-

мечали высокую эффективность экстренной кардиоверсии с помощью ибутилида, флекаинида, дофетилида, пропафенона и амиодарона и умеренную эффективность хинидина [2]. Доказательств эффективности кардиоверсии соталолом и дизопирамидом было недостаточно. В небольшом числе сравнительных исследований флекаинид был эффективнее пропафенона и прокаинамида, пропафенон эффективнее амиодарона, амиодарон эффективнее хинидина, а хинидин эффективнее соталола для незамедлительного восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий.

Одним из грозных побочных эффектов антиаритмической терапии при восстановлении синусового ритма может быть развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (желудочковой тахикардии по типу «пируэт»). Риск ее развития приобретает еще большее значение, когда ставится вопрос о начале кардиоверсии фибрилляции предсердий в амбулаторных условиях или в стационаре. О возникновении желудочковых аритмий при проведении фармакологической кардиоверсии сообщалось только в 30 из 54 рандомизированных клинических исследований. При этом оказалось, что желудочковые аритмии не развивались на фоне применения амиодарона и прокаинамида, а у пациентов, принимавших флекаинид, пропафенон и соталол, частота развития желудочковых аритмий составляла 2% или ниже. Частота возникновения желудочковых аритмий достигала 9% у пациентов, принимавших ибутилид, и 12% у пациентов, принимавших хинидин и дофетилид. Согласно данным двух исследований, большинство приступов аритмий возникали в первые 24–72 часа после фармакологической кардиоверсии. Хотя аритмогенные осложнения в целом редко сопутствуют экстренной кардиоверсии, чаще всего они встречаются при фармакологической кардиоверсии, чем при электрической.

Нет надежных критериев, по которым можно предсказать, у каких пациентов выше риск развития аритмий, и этот вопрос приобретает особую остроту, когда нужно решить, в каких условиях проводить срочную кардиоверсию – амбулаторно или в стационаре. Хотя и является общепринятым проводить стратификацию риска развития аритмий, основываясь на наличии или отсутствии структурного заболевания сердца, в настоящее время недостаточно данных для выдвижения этого положения в качестве официальной рекомендации. Кроме того, отсутствуют данные о сравнительном анализе относительной безопасности проведения кардиоверсии в стационаре и амбулаторно, поэтому в этом отношении также нельзя дать никаких рекомендаций.

Рекомендация 4: для тех пациентов, которым необходима срочная кардиоверсия для восстановления синусового ритма, приемлемыми вариантами являются как электрическая кардиоверсия (прямая дефибрилляция; степень доказательства 1С+), так и фармакологическая кардиоверсия (степень доказательства 2А).

Хотя в настоящее время накоплено множество свидетельств об эффективности как электрической, так и фармакологической кардиоверсии, нет данных о сравнительной эффективности этих методов, показывающих превосходство одного метода над другим, поскольку подобного рода исследований не проводилось. Следует отметить, что эффективность по удержанию синусового ритма в отдаленном периоде наблюдения была умеренной и низкой вне зависимости от метода проведения кардиоверсии – электрического или фармакологического. Ибутилид, флекаинид, дофетилид, пропафенон и амиодарон оказались весьма эффективными препаратами для проведения экстренной медикаментозной кардиоверсии при фибрилляции предсердий, а эффективность хинидина в этом отношении оказалась умеренной. Антиаритмическая терапия перед электрической кардиоверсией не улучшает результативность экстренной кардиоверсии, хотя после проведения кардиоверсии она может быть эффективной для удержания синусового ритма. Недостаточно данных о безопасности проведения кардиоверсии в стационаре или амбулаторно, поэтому пока строгих рекомендаций в этом отношении не существует.

5. РОЛЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРЕННОЙ КАРДИОВЕРСИИ

Чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ)

Чреспищеводную ЭхоКГ проводили перед кардиоверсией для стратификации риска развития тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. В исследовании ACUTE по оценке кардиоверсии с помощью трансэзофагеальной ЭхоКГ (Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography) пациенты были рандомизированы для проведения кардиоверсии под контролем ЭхоКГ с коротким периодом приема антикоагулянтов до кардиоверсии и после кардиоверсии в течение 4 недель и в группу так называемой традиционной терапии (3 недели приема антикоагулянтов перед кардиоверсией и 4 недели после кардиоверсии) [56]. Между группами не было различий в показателях частоты инсультов, преходящих ишемических атак или периферических эмболий. Однако частота кровотечений была выше в группе традиционной терапии. В группе, где кардиоверсия проводилась под контролем ЭхоКГ, продолжительность кардиоверсии была меньше и уровень первоначального успеха

был выше. Однако частота сохранения синусового ритма через 8 недель была одинаковой в обеих группах.

Измерение левого предсердия

Трансторакальная ЭхоКГ применялась для прогнозирования успешности кардиоверсии с помощью измерения левого предсердия. О размерах левого предсердия сообщалось только в 6 исследованиях по изучению экстренной кардиоверсии. В 5 из них было выявлено обратно пропорциональное отношение между размерами левого предсердия и успешностью кардиоверсии. Данные этих исследований нельзя суммировать, поэтому сложно определить, существует ли пороговый размер левого предсердия, при превышении которого нецелесообразно проводить кардиоверсию. Эти результаты могут только качественно подтвердить существующее мнение о том, что чем больше размеры предсердия, тем меньше вероятность успеха кардиоверсии. Имеется слишком мало доказательств для ответа на вопрос, могут ли данные о размере левого предсердия помочь предсказать вероятность успешного поддержания синусового ритма. Поэтому мы пришли к выводу, что пациентам, направляемым на кардиоверсию, из-за отсутствия достаточных доказательств нецелесообразно рекомендовать стандартное измерение левого предсердия для прогнозирования успеха кардиоверсии. Тем не менее трансторакальная ЭхоКГ может быть полезной для определения функции левого желудочка или гипертрофии.

Рекомендация 5: как ранняя неотложная кардиоверсия (при отсутствии внутрисердечного тромба под контролем чреспищеводной эхокардиографии) с коротким предшествующим курсом антикоагулянтной терапии и последующим приемом антикоагулянтов, так и отсроченная кардиоверсия с предшествующим и последующим курсами антикоагулянтов являются приемлемыми методами лечения для пациентов, которым необходима кардиоверсия. Степень доказательства – 2А.

В исследованиях, сравнивающих традиционную тактику ведения пациентов – 3 недели приема антикоагулянтов перед кардиоверсией и 4 недели приема после кардиоверсии, с тактикой ранней кардиоверсии под контролем чреспищеводной ЭхоКГ с приемом антикоагулянтов (до трех недель) после кардиоверсии, не было обнаружено различий в показателях частоты инсультов, транзиторных ишемических атак и периферических эмболий. Однако частота встречаемости небольших и массивных кровотечений была выше в группе с традиционной тактикой ведения пациентов. Выбор между двумя этими стратегиями должен осуществляться на основе предпочтений пациента и клинической ситуации, включая противопоказания к чреспищеводной ЭхоКГ или доступность выполнения этого метода.

6. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Был проведен метаанализ 35 рандомизированных клинических исследований по изучению 8 антиаритмических препаратов, применяемых для поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (20 из этих клинических исследований включали контрольные группы) [2]. Наиболее эффективными для сохранения синусового ритма оказались амиодарон, дизопирамид, пропафенон и соталол, а умеренно эффективными – флекаинид, хинидин и азимилид. Сравнительный анализ показал, что амиодарон эффективнее пропафенона и соталола в удержании синусового ритма.

При выборе антиаритмической терапии необходимо учитывать возможность развития проаритмогенных эффектов, особенно развития аритмий типа «пируэт» или других желудочковых аритмий. В литературе до сих пор до конца не раскрыт истинный риск возникновения проаритмогенных осложнений при применении различных антиаритмических препаратов. В данном обзоре сообщалось, что развитие желудочковых аритмий на фоне поддерживающей терапии антиаритмическими препаратами отмечено в 18 из 35 клинических исследований [2]. При лечении амиодароном и дизопирамидом желудочковых аритмий не отмечалось. Хотя желудочковых аритмий также не было при лечении флекаинидом, следует отметить, что из большинства исследований по изучению эффективности флекаинида в удержании синусового ритма были исключены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, так как им противопоказан прием данного антиаритмического препарата. Желудочковые аритмии наблюдались у 0–3% пациентов на фоне приема пропафенона, у 0–5% пациентов на фоне приема соталола и у 0–12% пациентов на фоне приема хинидина. Другие побочные действия предполагали прекращение приема или изменение дозировки антиаритмических препаратов у 50–60% больных, которым назначали хинидин или дизопирамид, и у 10–25% больных, которым назначали пропафенон, флекаинид, амиодарон или соталол. Следует отметить, что в одном из крупных исследований по изучению эффективности амиодарона для сохранения синусового ритма, в которое был включен 201 пациент, лечение этим антиаритмическим препаратом прекратили у 4 пациентов из-за токсичного поражения легких, у 2-х – по причине развития гипотиреоза, у 1 – по причине развития гипертиреоза и у 2-х по другим причинам [57].

Рекомендация 6: большинство пациентов с восстановленным синусовым ритмом после фибрилляции

предсердий не нуждаются в поддерживающей синусовый ритм антиаритмической терапии, до тех пор, пока риск ее применения перевешивает пользу. В отдельной группе больных, у которых качество жизни ухудшается из-за фибрилляции предсердий, для поддержания синусового ритма рекомендуются следующие препараты: амиодарон, дизопирамид, пропафенон и соталол (лекарства перечислены в алфавитном порядке). Выбор антиаритмического препарата зависит от риска развития побочных эффектов индивидуально у каждого пациента. Степень доказательства – 2А.

У всех антиаритмических препаратов имеется некий потенциальный риск развития как незначительных, так и опасных и тяжелых побочных эффектов, поэтому при выборе тактики лечения необходимо тщательно взвесить соотношение риска и пользы. При приеме амиодарона больше вероятность развития некардиальных побочных эффектов, чем при приеме других антиаритмических препаратов, однако он считается наиболее эффективным и безопасным при лечении больных с систолической сердечной недостаточностью и гипертрофией левого желудочка. Соталол и амиодарон считаются самыми безопасными антиаритмическими препаратами у пациентов с ишемической болезнью сердца [2]. В тщательно отобранной группе пациентов со значительным ухудшением качества жизни в связи с фибрилляцией предсердий, преимущества поддерживающей терапии антиаритмическими препаратами могут перевешивать риск развития побочных эффектов.

Примечание. Данные клинические рекомендации являются всего лишь руководством и ни в коей мере не могут быть применимы ко всем пациентам и всем клиническим ситуациям. Их целью не является замена или отвержение решений и суждений клинициста. Все клинические рекомендации Американского колледжа терапевтов (ACP) признаются недействительными через 5 лет после их публикации или при появлении обновлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. V.* et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conference (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1231–1266.
2. *McNamara R. L., Tamariz L. J., Segal J. S., Bass E. B.* Management of atrial fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 1018–1033.
3. *McNamara R. L., Bass E. B., Miller M. R.* et al. Evidence report on management of new onset atrial fibrillation. Agency for Healthcare Research and Quality publication no. AHRQ 01-E026. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2001.
4. *Guyatt G., Sinclair J., Cook D.* et al. Moving from evidence to action: Grading Recommendations – A qualitative approach. Users Guide to the medical literature. – Chicago, IL: American Med. Assoc., 2002.
5. *Falk R. H.* Management of atrial fibrillation – radical reform or modest modification? (Ed.) // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1883–1884.
6. *Wyse D. G., Waldo A. L., DiMarco J. P.* et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // Ibid. – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.
7. *Van Gelder I. C., Hagens V. E., Bosker H. A.* et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // Ibid. – 2002. – Vol. 347. – P. 1834–1840.
8. *Hohnloser S. H., Kuck K. H., Lilienthal J.* Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomised trial // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1789–1794.
9. Intervention strategies in the treatment of atrial fibrillation. Proceedings of an international symposium. – Dresden, Germany, March 19–20, 1999 // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 4 (Suppl. 3). – P. 333–387.
10. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 1505–1511.
11. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 1255–1262.
12. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial ftbrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study // Ibid. – 1994. – Vol. 343. – P. 687–691.
13. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention Atrial Fibrillation III randomised clinical trial // Ibid. – 1996. – Vol. 348. – P. 633–638.
14. *Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J.* et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study // Ibid. – 1989. – Vol. 1. – P. 175–179.
15. *Gullov A. L., Koefoed B. G., Petersen P.* et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1513–1521.
16. *Morocutti C., Amabile G., Fattapposta F.* et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. S1FA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Invescigators // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 1015–1021.
17. *Harenberg J., Weuster B., Pfitzer M.* et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin // Semin. Thromb. Hemost. – 1993. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 116–121.
18. *Ezekowitz M. D., Bridgers S. L., James K. E.* et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1406–1412.
19. *Connolly S. J., Laupacis A., Gent M.* et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 18. – P. 349–355.
20. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results // Circulation. – 1991. – Vol. 84. – P. 527–539.
21. *Hellemons B. S., Langenberg M., Lodder J.* et al. Primary prevention of arterial thromboemholism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: Randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin // BMJ. – 1999. – Vol. 319. – P. 958–964.
22. *Pengo V., Zasso A., Barbero F.* et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in non-rheumatic atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 433–437.

23. *Posada I. S., Barriales V.* Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group // Amer. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 137–143.
24. *Yamaguchi T.* Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 817–821.
25. *Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W.* et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2864–2870.
26. *Lewis R. V., Laing E., Moreland T. A.* et al. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 1988. – Vol. 9. – P. 279–283.
27. *Falk R. H., Knowlton A. A., Bernard S. A.* et al. Digoxin for converting recenc-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 503–506.
28. *Wong C. K., Lau C. P., Leung W. H., Cheng C. H.* Usefulness of labetalol in chronic atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 66. – P. 1212–1215.
29. *Jordaens L., Trouerbach J., Calle P.* et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 643–648.
30. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Croup // Ibid. – 1997. – Vol. 18. – P. 649–654.
31. *Koh K. K., Kwon K. S., Park H. B.* et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75. – P. 88–90.
32. *Ang E. L., Chan W. L., Cleland J. G.* et al. Placebo controlled trial of xamoterol versus digoxin in chronic atrial fibrillation // Brit. Heart J. – 1990. – Vol. 64. – P. 256–260.
33. *Goldenberg I. F., Lewis W. R., Dias V. C.* et al. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure // Amer. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 74. – P. 884–889.
34. *Ellenbogen K. A., Dias V. C., Plumb V. J.* et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: A multicenter study // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 18. – P. 891–897.
35. *Salerno D. M., Dias V. C., Kleiger R. E.* et al. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. The Diltiazem-Atrial Fibrillation / Flutter Study Group // Amer. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 63. – P. 1046–1051.
36. *Lewis R. V., Irvine N., McDevitt D. G.* Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: The effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem // Eur. Heart J. – 1988. – Vol. 9. – P. 777–781.
37. *Lundström T., Ryden L.* Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: Effects of diltiazem and verapamil // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 16. – P. 86–90.
38. *Lundström T., Moor E., Ryden L.* Differential effects of xamoterol and verapamil on ventricular rate regulation in patients with chronic atrial fibrillation // Amer. Heart J. – 1992. – Vol. 124. – P. 917–923.
39. *Lewis R. V., McMurray J., McDevitt D. G.* Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1989. – Vol. 13. – P. 1–6.
40. *Panidis I. P., Morganroth J., Baessler C.* Effectiveness and safety of oral verapamil to control exercise-induced tachycardia in patients with atrial fibrillation receiving digitalis // Amer. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 52. – P. 1197–1201.
41. *Schreck D. M., Rivera A. R., Tricarico V. J.* Emergency management of atrial fibrillation and flutter: Intravenous diltiazem versus intravenous digoxin // Ann. Emerg. Med. – 1997. – Vol. 29. – P. 135–140.
42. *Lewis R. V., Irvine N., McDevitt D. G.* Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: The effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem // Eur. Heart J. – 1988. – Vol. 9. – P. 777–781.
43. *Lewis R. V., Laing E., Moreland T. A.* et al. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation // Ibid. – 1988. – Vol. 9. – P. 279–283.
44. *Pomfret S. M., Beasley C. R., Challenor V., Holgate S. T.* Relative efficacy of oral verapamil and digoxin alone and in combination for the treatment of patients with chronic atrial fibrillation // Clin. Sci. (Lond.). – 1988. – Vol. 74. – P. 351–357.
45. *Ahuja R. C., Sinha N., Saran R. K.* et al. Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis – a randomised cross-over study // Int. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 25. – P. 325–331.
46. *Botto G. L., Bonini W., Broffoni T.* Modulation of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: Randomized, crossover study of the effects of slow-release formulations of gallopamil, diltiazem, or verapamil // Clin. Cardiol. – 1998. – Vol. 21. – P. 837–840.
47. *Farshi R., Kistner D., Sarma J. S.* et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: A crossover open-label study of five drug regimens // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 304–310.
48. *Channer K. S., James M. A., MacConnell T., Recs J. R.* Beta-adrenoceptor blockers in atrial fibrillation: The importance of partial agonist activity // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 37. – P. 53–57.
49. *Ahuja R. C., Sinha N., Saran R. K.* et al. Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis – a randomised cross-over study // Int. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 25. – P. 325–331.
50. *Sweany A. E., Moncloa F., Vickers F. F., Zupkis R. V.* Antiarrhythmic effects of intravenous timolol in supraventricular arrhythmias // Clin. Pharmacol. Ther. – 1985. – Vol. 37. – P. 124–127.
51. *Myers J., Atwood J. E., Sullivan M.* et al. Perceived exertion and gas exchange after calcium and beta-blockade in atrial fibrillation // J. Appl. Physiol. – 1987. – Vol. 63. – P. 97–104.
52. *Lawson-Matthew P. J., McLean K. A., Dent M.* et al. Xamoterol improves the control of chronic atrial fibrillation in elderly patients // Age Ageing. – 1995. – Vol. 24. – P. 321–325.
53. *Lin S. K., Morganroth J., Heng M.* et al. Effect of orally administered celiprolol in patients with chronic atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1986. – Vol. 8 (Suppl. 4). – P. S112–S115.
54. *Koh K. K., Song J. H., Kwon K. S.* et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: Randomized crossover study // Int. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 52. – P. 167–174.
55. *DiBianco R., Morganroth J., Freitag J. A.* et al. Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin // Amer. Heart J. – 1984. – Vol. 108. – P. 1121–1127.
56. *Klein A. L., Grimm R. A., Murray R. D.* et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1411–1420.
57. *Roy D., Talajic M., Dorian P.* et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators // Ibid. – 2000.– Vol. 342. – P. 913–920.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.125-008.313.2-08

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Л. А. Бокерия, М. Л. Ермоленко, В. А. Базаев, О. Л. Бокерия, Р. В. Висков, А. Г. Филатов, А. Н. Грицай

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых давно известных и наиболее часто диагностируемых аритмий сердца [18]. В последние годы значительно увеличился интерес к изучению ФП. Одно из главных объяснений этому – успешное лечение большинства других видов наджелудочковых аритмий позволило «освободить» бесчисленное войско аритмологов и направить их внимание на лечение трудноустраняемых до сих пор сложных аритмий, таких как ФП и желудочковые тахиаритмии (ЖТА). В отличие от ЖТА, ФП не представляет непосредственной угрозы для жизни пациента. Тем не менее острые нарушения гемодинамики, вызываемые ФП, часто являются причиной госпитализаций. В США ФП ежегодно является причиной около 1,5 млн обращений к врачам и 384 тыс. госпитализаций (из них 50% – экстренных), причем с каждым годом наблюдается неуклонный рост числа обращений и госпитализаций [4, 5]. Смертность от ФП в США за 2001 год составила 8338 чел., а общая смертность с упоминанием ФП – более 61 500 чел. ФП сопровождается повышенной заболеваемостью (осложнения в виде сердечной недостаточности и тромбоэмболические) и смертностью, поэтому требуются более агрессивные меры, направленные на поддержание синусового ритма, и предпочтение контролю ритма в дилемме «восстановление синусового ритма против контроля частоты сердечных сокращений» [5, 41, 43].

Сегодняшнее нефармакологическое лечение ФП включает: классическую операцию «лабиринт» и различные ее модификации, катетерную линейную абляцию предсердий и/или фокусов в сосудах сердца и предсердиях, профилактическую стимуляцию одного или нескольких участков в предсердиях, использование имплантируемых предсердных дефибрилляторов и сочетание различных методов (гибридное лечение). Однако, несмотря на огромный арсенал методов лечения, на сегодняшний день управление ФП может быть охарактеризовано как «лечение наиболее проверенным способом», но мы не знаем, какие из методов являются лучшими. Чтобы выбрать наиболее эффективный метод лечения ФП для конкретного пациента, нам необходимо знать патофизиологические механизмы ее возникновения, развития и поддержания [4, 31].

МЕХАНИЗМЫ ФП

ФП часто сопутствует различным сердечным и внесердечным заболеваниям, но может встречаться и изолированно (идиопатическая форма ФП). Однако даже при идиопатических формах ФП патолого-анатомические исследования предсердий продемонстрировали различные изменения, включающие гипертрофию миокарда, вакуольную дегенерацию, ультраструктурные доказательства лизиса миофибрилл, инфильтрацию лимфоцитов и патологические участки фиброза, каждое из которых подтверждает процесс кардиомиопатии с различной степенью воспаления [13]. Развитию ФП способствует и очень сложная анатомия предсердий: имеются нечетко отделенные друг от друга гладкая и трабекулярная части предсердий, фиброзные кольца митрального и трехстворчатого клапанов, область овальной ямки, а также множество отверстий – устья полых и легочных вен, коронарного синуса. Эти аномальные области сами по себе и/или вкупе с другими факторами приводят к аномалии распространения импульса, даже в отсутствие различающихся электрофизиологических свойств проводящей системы и «рабочего» миокарда предсердий. Однако в более сложном виде клеточная электрофизиология различных частей предсердий значительно отличается друг от друга. Например, клетки вдоль пограничного гребня (ПГ) обладают фазой 4 деполяризации

и удлиненной фазой 2, а клетки миокарда межпредсердной перегородки не имеют фазы 4 диастолической деполяризации, имея треугольную форму потенциала действия (ПД) [30]. Другие области предсердий проявляют постреполяризационную рефрактерность за счет различной скорости восстановления токов калия. Следовательно, имеется неоднородность восстановления возбудимости или функциональной рефрактерности предсердий в целом. Анизотропное проведение всегда неоднородно, но с возрастом становится более выраженным. На электрофизиологические свойства предсердий значительно влияет автономная нервная система – симпатическая и парасимпатическая. Эти влияния на различные участки предсердий также неоднородны [32]. Следовательно, предсердия имеют анатомическую, электрофизиологическую и нейрогенную неоднородность, поэтому неудивительно, что не у каждого человека возникают предсердные тахиаритмии.

Гипополяризация клеточной мембраны

Ранние исследования показали, что потенциалы покоя предсердий при ФП значительно снижены по сравнению с потенциалами покоя в нормально сокращающихся предсердиях [4, 22]. Гипополяризация предполагает уменьшенную скорость проведения, так как снижаются амплитуда и скорость нарастания положительной части потенциала действия. Более того, в частично деполяризованных клетках увеличивается рефрактерный период и задерживается процесс реполяризации, в связи со значительной задержкой движения быстрых и медленных ионных токов, направленных внутрь клетки. Эта постреполяризационная рефрактерность приводит к пространственной дисперсии рефрактерных периодов (неоднородности эффективных рефрактерных периодов, или ЭРП, между клетками предсердий). Как редуцированная скорость проведения, так и увеличенная дисперсия рефрактерности предрасполагают к риентри [29].

Фиброз предсердий

Ясно, что дисперсия рефрактерности у пациентов с ФП является не единственной причиной учащенного возбуждения предсердий. Дополнительные факторы могут также включаться в этот процесс; например, стимуляция блуждающего нерва укорачивает рефрактерность предсердий, но неодинаково в различных отделах предсердий, что приводит к функциональной неоднородности [2, 30]. Предполагается, что фиброз также играет важную роль в патологической основе электрофизиологической неоднородности миокарда предсердий. С возрастом в предсердиях разрастаются коллагеновые волокна, что приводит к прогрессивной потере связей между параллельно ориентированными предсердными волокнами [39]. Фиброз может вызывать не только замедленное проведение, но и дисперсию рефрактерности. Дисперсия рефрактерности предсердий увеличивается с возрастом, особенно у пациентов с ФП [29].

Длина волны

Важным компонентом теоретического понимания ФП является концепция длины волны риентри [35]. Длина волны – это дистанция, которую проходит электрический импульс за один рефрактерный период. Она вычисляется по формуле: ДВ=РП×СП, где ДВ – длина волны, РП – рефрактерный период, а СП – скорость проведения импульса. Если длина пути потенциального круга меньше, чем длина волны, то импульс будет возвращаться в начальную точку, когда ткань еще находится в рефрактерном периоде, что приводит к блокаде проведения импульса и купированию тахикардии. В экспериментальных исследованиях на собаках во время программируемой стимуляции предсердий [35] не было выявлено четкой зависимости вызываемости ФП от одной скорости прове-

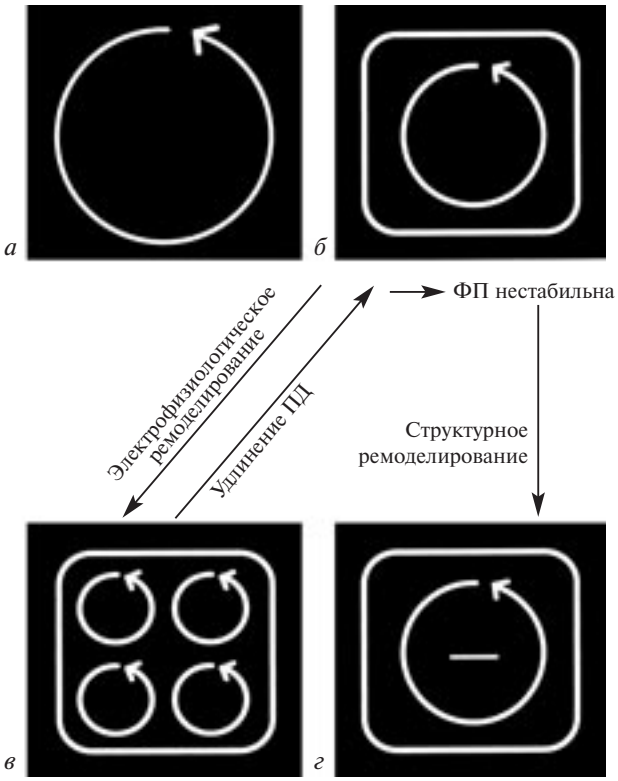


Рис. 1. Факторы возникновения и развития ФП: риентри по типу «Leading circle» и множественные волны микрориентри (Nattel S., Ehrlich J. [30]).

а – ДВ=РП×СП; минимальная длина пути для риентри, размер круга функционального риентри; *б* – нормальный размер предсердий, нормальная ДВ – риентри нестабильно; *в* – нормальный размер предсердий, короткая ДВ – стабильная ФП; *г* – нормальный размер предсердий, нормальная ДВ плюс локальные нарушения проводимости – стабильное риентри.

дения или одного рефрактерного периода. Наоборот, длина волны (произведение скорости проведения на рефрактерный период) хорошо коррелировала с возникновением аритмии. Чем короче длина волны предсердного импульса, тем большее количество волн риентри может распространяться в одно и то же время без затухания и, следовательно, выше риск возникновения ФП (рис. 1).

Таким образом, круг риентри, поддерживающий ФП, будет существовать только тогда, когда длина волны будет короче длины пути, проходимого этим импульсом [35]. Как показал M. Allessie [3], рефрактерный период левого предсердия (ЛП) короче, чем правого, что вполне облегчает объяснение способности ЛП поддерживать ФП (множественные мелкие круги риентри), а правого – в основном трепетание (большой одиночный круг риентри). Отсюда можно сделать важный практический вывод, что для лечения ФП необходимо или увеличить длину волны за счет увеличения рефрактерного периода (антиаритмические препараты), либо уменьшить или вовсе прервать путь прохождения импульса, разделив предсердия на небольшие, электрически изолированные части – операция «лабиринт» [8].

Площадь поверхности предсердий

Многочисленные исследования на различных моделях животных показали, что риск возникновения ФП увеличивается пропорционально увеличению размера предсердий [1]. Таким же образом у людей увеличение площади поверхности предсердий и объема коррелирует с повышенной уязвимостью к появлению ФП. При увеличении площади поверхности предсердий вероятность достижения критического количества кругов риентри для поддержания ФП повышается.

Электрофизиологические механизмы ФП

Настоящие концепции о механизмах ФП могут рассматриваться в рамках существовавших идей, выдвинутых почти 100 лет назад [30]. Общепринято, что ФП поддерживается за счет множественных кругов риентри [27], одиночного фокуса эктопической активности [17] или одиночного круга риентри [23] (последние два вида тахикардии с фибрилляторным проведением). Теория о множественных волнах риентри [27] была доминирующей десятки лет и оставалась таковой до совсем недавнего времени (рис. 2).

Множественные круги риентри

Множественные круги риентри характеризуются несколькими одновременно функционирующими волнами риентри различной длины, локализации и длительности (см. рис. 2). Существование множественных волн риентри зависит от способности ткани поддерживать достаточное количество одновременно вращающихся фронтов волны, активность которых невозможно погасить во всех участках предсердий одновременно. Классическая теория ведущего круга риентри предполагает, что функциональные круги риентри спонтанно устанавливают минимальную длину пути для риентри или длину волны, являющуюся произведением рефрактерного периода на скорость проведения (см. рис. 1). Короткий ЭРП и низкая скорость проведения создают условия для поддержания множественных волн риентри, а ФП за счет уменьшения минимального размера круга позволяет предсердиям поддерживать большее количество кругов риентри. Из этого следует вывод, что увеличенный размер предсердий всегда будет поддерживать множественные круги риентри. Дисперсия рефрактерности также помогает вызвать и стабилизировать существование множественных кругов риентри, но за счет неоднородности пространственного проведения через различные по рефрактерности ткани предсердий. Однако для инициации риентри активности в любой форме и в любой ткани всегда требуется наличие преждевременных импульсов или триггеров.

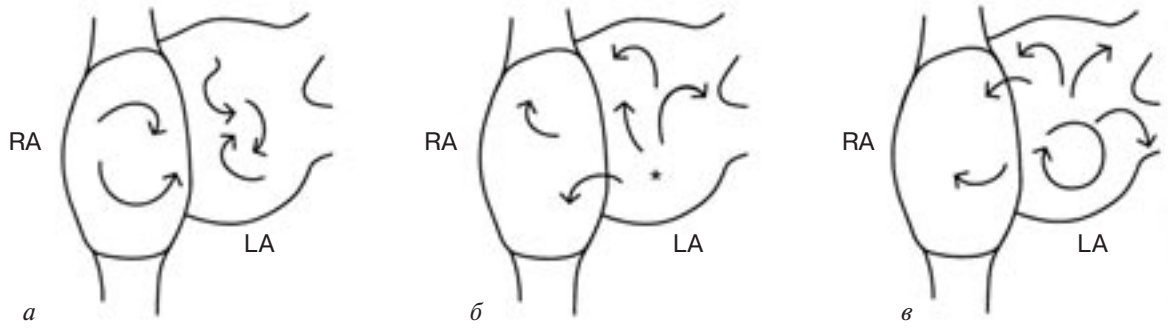


Рис. 2. Механизмы риентри, лежащие в основе ФП (Nattel S., Ehrlich J. [30]).

а – множественные микрориентри в правом и левом предсердии; *б* – эктопический фокус в левом предсердии; *в* – одиночный круг риентри.

Экспериментальные и клинические факты. Первые доказательства существования множественных кругов риентри были основаны на наблюдениях за фибриллирующей тканью [23] и связаны с фактом, что если предсердия разрезались на совсем маленькие участки, то ФП спонтанно купировалась. M. Allessie использовал картирование с помощью множества электродов, окутывающих предсердия, для доказательства существования одновременно нескольких фронтов распространения волн риентри в предсердиях у собак, с индуцированной с помощью ацетилхолина ФП [1]. Концепция множественных кругов была использована для идеи процедуры «лабиринт» – хирургической операции, направленной на разделение предсердий на слишком малые участки, чтобы проведение импульса не прерывалось, но исчезали условия для поддержания процесса риентри [8]. Высокая эффективность процедуры «лабиринт» (более 90% для хронической ФП) также свидетельствует в пользу концепции множественных кругов риентри как механизма поддержания хронической ФП.

Клиническое значение. Способность поддерживать несколько кругов риентри при ФП должна четко зависеть от размера круга (определяемого большей частью длиной волны) и размеров предсердий. Введение препаратов, которые увеличивают ЭРП предсердий, должно увеличить размер круга, делая невозможным поддержание нескольких кругов риентри, и купировать ФП. Многие антиаритмические препараты (ААП), увеличивающие ЭРП предсердий (класс I или III), являются эффективными для купирования, а часто и профилактики ФП. Способность купировать приступ ФП четко зависит от влияния препарата на длину волны при высокой частоте предсердных сокращений во время ФП, а для профилактики пароксизмов ФП требуется удлинение ЭРП предсердий при невысоких частотах во время синусового ритма. Следовательно, препараты, которые увеличивают ЭРП при синусовом ритме, но с меньшим эффектом удлиняют ЭРП при фибрилляции, такие как ААП III группы, оказываются менее эффективными для купирования ФП, но лучше подходят для профилактики рецидивов ФП [9]. Препараты группы IC за счет блокирования натриевых каналов и замедления проведения по предсердиям гипотетически должны поддерживать существование множественных кругов риентри. Однако клинический опыт говорит об обратном: эти препараты оказались наиболее эффективными в купировании и профилактике ФП, что противоречит классическому мнению об определяющих факторах концепции множественных кругов риентри. Возможность лечить ФП с помощью повреждения критической массы миокарда предсердий является очень привлекательной. Единственным до недавнего времени способом разрушения критической массы для устранения субстрата ФП являлась процедура «лабиринт» (эффективность этой процедуры связана с устранением условий существования критического количества волн риентри) [8], но сегодня предложены эндокардиальные методы катетерного картирования и аблации критических областей замедленного проведения [29]. Большая часть записываемых сложных фрагментированных предсердных электрограмм относится к межпредсердной перегородке (МПП), легочным венам (ЛВ), крыше левого предсердия (ЛП), устью коронарного синуса (КС) и левой заднесептальной части митрального клапана (МК) (рис. 3).

Учитывая все вышесказанное, в ближайшем будущем ожидается широкое внедрение в клиническую практику миниинвазивных эндокардиальных катетерных и эпикардиальных торакотомиче-

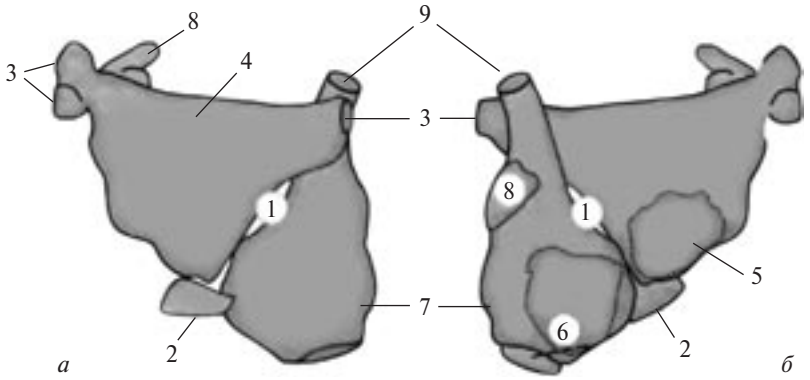


Рис. 3. Мишени для аблации при ФП, основанные на данных электроанатомического картирования (CARTO) 9 областей замедленного проведения в предсердиях.

а – прямая проекция; *б* – левая косая проекция.
1 – перегородка в области пучка Бахмана; 2 – устье КС и левая заднесептальная часть МК; 3 – легочные вены; 4 – крыша ЛП; 5 – кольцо МК; 6 – правый перешеек; 7 – пограничный гребень; 8 – ушко правого и левого предсердия; 9 – область впадения верхней полой вены в правое предсердие.

ских вариантов лечения постоянной формы ФП путем устранения субстрата аритмии.

Эктопическая активность

Эктопическая активность фокусов может иметь различные механизмы. Например, ускорение фазы 4 деполяризации приводит к повышенному нормальному автоматизму. Задержанная постдеполяризация возникает в состоянии избытка ионов кальция внутри клетки, что приводит в диастолу к появлению кальцийзависимых деполяризующих токов, являющихся причиной триггерной активности. Ранняя постдеполяризация приводит к значительному удлинению ПД и повторной активации кальциевых токов в фазу плато, что способствует вторичным аритмичным деполяризациям в фазу 2 и 3 ПД. Имеются доказательства того, что перерастянутая ткань, которая всегда присутствует при застойной сердечной недостаточности (СН), может также приводить к задержанной постдеполяризации и соответственно возникновению эктопической активности. Одиночный эктопический фокус должен вызывать регулярную предсердную тахикардию, однако если частота импульсаций слишком высока и предсердная ткань не в состоянии проводить эти импульсы 1:1, то возникает ФП. Кроме того, предсердная тахикардия может также приводить к структурному и электрическому ремоделированию предсердий, что в дальнейшем может способствовать образованию и поддержанию множественных кругов риентри.

Экспериментальные и клинические факты. G. Moe [27] показал, что ФП может вызываться приложением к кончику ушка предсердия препарата аконитина, которое приводит к появлению высокочастотной импульсации от этого участка. ФП моментально проходила после того, как ушко механически зажималось зажимом. M. Haissaguerre и соавт. [16] показали, что ФП часто инициируется за счет эктопической активности из области впадения легочных вен или внутри них. Соответствующие доказательства роли фокусов быстрой активности ЛВ получены как в экспериментальных [21, 41], так и в клинических исследованиях [16, 33, 34].

Клиническое значение. Так как любой источник высокочастотной активности, приводящий к ФП, может быть идентифицирован и разрушен с помощью радиочастотной или другой энергии, то аритмия должна быть эффективно устранена, а пациент вылечен. Получение доказательств важной роли эктопии из ЛВ [16] привело к широкому внедрению в клиническую практику аблации фокусов эктопии в ЛВ или изоляции ЛВ от ткани предсердий для лечения пароксизмальной и персистирующей форм ФП, а в последнее время – и постоянной формы ФП, в сочетании с линейной аблацией в предсердиях. Сегментарная или циркулярная изоляция ЛВ может иметь успех до 90% в профилактике пароксизмальной ФП [16, 33, 34]. Однако необходимо понимать, что эктопия из ЛВ является скорее триггером, а не критическим элементом субстрата ФП, поэтому эффективность никогда не сможет достичь цифр выше 90% из-за существования или появления с возрастом в предсердиях других триггеров, совсем необязательно из участков соединений крупных вен с предсердиями.

Одиночный круг риентри

Поддержание одиночного круга риентри зависит от существования состояний, показанных на рис. 1, а. Так как одиночный круг риентри имеет тенденцию быть менее стабильным, чем множественные круги, особенные условия требуются для стабилизации одиночного круга в предсердиях. Трепетание предсердий обычно поддерживается за счет одиночного стабильного круга риентри в предсердии. ФП появляется как результат фибрилляторного проведения, если длительность цикла одиночного круга риентри такая короткая, что некоторые участки предсердий не в состоянии их провести 1:1. Фибрилляторное проведение возникает либо за счет высокой дисперсии рефрактерности различных участков предсердий, либо за счет неоднородности структуры предсердной ткани, приводящих к пространственному градиенту скорости проведения [30, 39].

Экспериментальные и клинические факты. Исследования с использованием многоканального картирования подтвердили важность одиночных кругов риентри при ФП в изолированном предсердии собаки, находящемся под воздействием высокой концентрации ацетилхолина [37]. В экспериментальных моделях застойной СН получены доказательства наличия одиночных кругов риентри, явившихся основой для поддержания ФП в некоторых случаях [10]. Клинические доказательства того, что ФП может вызываться и поддерживаться одиночным кругом риентри, получены из результатов аблации у пациентов с ФП и ТП в анамнезе, когда прерывание одиночного круга трепетания (в нижнем перешейке ПП) привело к излечению от обоих видов предсердной тахиаритмии [20].

Клиническое значение. Катетерная аблация показала свою высокую эффективность и безопасность для лечения самых различных аритмий, кроме ФП [9]. Если в аритмогенезе ФП ведущая роль принадлежит одиночному кругу риентри, то можно на основании картирования активации и во время тахикардии определить критический участок круга риентри и эффективно устранить его (без применения для этого сложных, небезопасных процедур типа «лабиринт»). Доказательства этому получены в клинических исследованиях, когда при аблации правого перешейка и

пограничного гребня авторам удалось одновременно устранить и ТП и ФП [20, 26].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ФП

Ключевой находкой в понимании патофизиологии ФП явился тот факт, что ФП и другие формы предсердных тахикардий изменяют электрофизиологические свойства предсердий таким образом, что позволяют инициировать и самостоятельно поддерживать ФП [40]. Самым характерным электрофизиологическим параметром ремоделирования является укорочение рефрактерных периодов и нарушение адаптации ЭРП к повышению частоты стимуляции [40]. Изменения ЭРП являются пространственно неоднородными, что способствует увеличению уязвимости предсердий и поддержанию ФП [11]. Концепция электрического ремоделирования предсердий приводит к изменению нашего понимания механизмов ФП: эти механизмы являются скорее очень динамичными, чем оригинальными и постоянными. ФП, которая начинается через частую эктопическую активность или через одиночный круг риентри, за счет ремоделирования, связанного с предсердной тахикардией, становится причиной пространственной неоднородности ЭРП и постепенно приводит к формированию множественных кругов риентри в предсердиях [19]. Фокус эктопической активности предсердий может быть причиной ФП за счет фибрилляторного проведения, но при наличии субстрата он может являться и триггером для возникновения риентри. Наконец, стабильная предсердная тахикардия сама может способствовать возникновению эктопических фокусов в ЛВ за счет перерастяжения предсердий [6, 16].

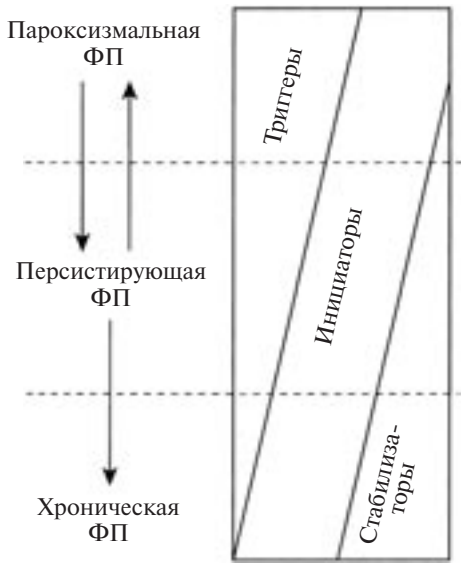


Рис. 4. Патофизиологическая триада ФП [30].

Патофизиологическая триада ФП (рис. 4) состоит из факторов, играющих роль пускового механизма (триггеры), факторов, вызывающих возникновение фибрилляции (инициаторы), и факторов, поддерживающих стабильную аритмию (стабилизаторы).

Триггеры, или пусковой механизм ФП

Триггеры включают повышенный тонус симпатической или парасимпатической автономной нервной системы, брадикардию, одиночные или множественные преждевременные сокращения в предсердиях или сосудах сердца, быстрые фокусы, приводящие к фибрилляторному проведению, или предшествующие частые или непрерывно-рецидивирующие тахикардии, дополнительные пути проведения и острую перегрузку предсердий [7, 11, 20, 30, 42].

Механизмы возникновения ФП (инициаторы, или первичный субстрат ФП)

Первичный субстрат ФП (морфологический или структурный), как правило, всегда определен анатомическими особенностями предсердий и формируется под влиянием самых различных факторов, таких как:

1) фиброзные изменения в предсердиях, увеличивающиеся с возрастом (приблизительно 1% ткани предсердий ежегодно после 50 лет);

2) фиброз, развивающийся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и др.);

3) воспалительные процессы;

4) растяжение и увеличение предсердий.

Хроническая сердечная недостаточность вызывает структурные изменения в предсердиях вследствие активации апоптоза, что характеризуется существенным увеличением количества фиброзной ткани как внутри, так и между пучками мышечных волокон, что приводит к ФП, часто по механизму одиночного круга риентри [31]. Оказалось, что если ФП длится более месяца, то наблюдаются выраженные структурные изменения предсердий, которые не исчезают полностью даже через 7 дней после восстановления синусового ритма, несмотря на восстановление электрофизиологических свойств миокарда [38]. Авторами было показано, что при застойной СН значительно возрастают длительность индуцированной ФП и ее повторная воспроизводимость. После прекращения стимуляции электрофизиологические свойства почти полностью возвращались к норме, в то время как морфологические изменения в предсердиях не только не уменьшались, но и имели тенденцию к увеличению.

Еще одним серьезным предиктором возникновения ФП является размер предсердий. Он в числе трех основных факторов (размер предсердий,

возраст больного и длительность ФП) значительно влияет на прогноз восстановления синусового ритма у больных с ФП. Вероятными механизмами здесь являются увеличение длины пути прохождения импульса, а также количества кругов риентри. Основными факторами, ведущими к увеличению предсердий, вероятней всего, являются нарушения внутрисердечной гемодинамики. Классическим примером может служить атриомегалия при митральном стенозе, но увеличение предсердий может также встречаться и при недостаточности атриовентрикулярных клапанов. Еще одной причиной повышенной нагрузки на левое предсердие может служить диастолическая дисфункция ЛЖ, например, при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Механизмы поддержания ФП (стабилизаторы, или вторичный субстрат ФП)

В норме при увеличении частоты синусового ритма укорачивается рефрактерный период предсердий. Однако укорочение рефрактерных периодов может быть результатом длительно текущих эпизодов учащенной предсердной активности (любая тахикардия, в том числе и фибрилляция). Из клинической практики хорошо известно, что чем дольше существует ФП, тем труднее восстановить синусовый ритм. Переход ФП от пароксизмальной формы к персистирующей, а затем и постоянной форме включает структурные и биохимические изменения в миокарде предсердий. Эта патофизиологическая адаптация предсердий к фибрилляции была названа «ремоделированием». Возникнув один раз, ФП способствует собственному поддержанию [40]. Электрическое ремоделирование завершается в течение 24—48 часов после начала аритмии. В течение этого периода частое возбуждение предсердий приводит к нарастающему укорочению рефрактерного периода и снижению порога уязвимости к ФП, что способствует возникновению персистирующей формы ФП. К электрофизиологическим изменениям при этом относят укорочение длительности ПД, а также подавление фазы плато ПД. Критическим компонентом изменений в клеточной электрофизиологии является меняющаяся длительность ПД, что способствует увеличению распространения преждевременных деполяризаций. При хронических заболеваниях и дилатированных предсердиях уменьшается потенциал покоя клетки и скорость нарастания положительного спайка ПД. В основе вышеуказанных изменений ПД лежат процессы на уровне ионных каналов, предрасполагающие к развитию ФП.

Процесс ремоделирования обратим, рефрактерности предсердий нормализуются уже к первым 24 часам после кардиоверсии. Длительные периоды синусового ритма вновь удлиняют ЭРП предсердий, синусовый ритм как бы «порождает» синусовый ритм. Поэтому быстрое восстановление синусового ритма не только замедляет прогрессирование ФП, но у некоторых пациентов позволяет добиться даже регресса ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность осложнений, связанных с ФП, резко повысила внимание к этой относительно «доброкачественной» аритмии. Для предотвращения этих осложнений и прогрессирования ФП (переход ФП в постоянную форму) предлагается использовать более агрессивные, не всегда безопасные методы медикаментозного и немедикаментозного лечения. Большинство из имеющихся в арсенале врачей методов лечения ФП имеют свои ограничения. Последние достижения науки, позволившие лучше понять основные механизмы ФП, открыли новые возможности для устранения более специфичных компонентов субстрата ФП.

Так, у части больных с ФП, у которых не удается адекватно предотвращать рецидивы с помощью фармакологических препаратов, приходится использовать соответствующие методы нефармакологического лечения на основании полученных данных об этиологии и механизмах возникновения и поддержания аритмии. Например, у пациента с дилатационной кардиомиопатией в сочетании с хронической ФП и неконтролируемой частотой желудочковых сокращений, особенно на фоне гипотонии, оптимальным будет создание полной поперечной блокады и имплантация «физиологического» бивентрикулярного электрокардиостимулятора. У пациента со слабостью синусного узла лучшим методом может оказаться предсердно-зависимая стимуляция (возможно, биатриальная или стимуляция межпредсердной перегородки в области первичной перегородки или пучка Бахмана). У пациентов, которым показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти от жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий и которые имеют нечастые пароксизмы ФП, имплантация устройства, способного производить предсердную и желудочковую дефибрилляцию, также будет оптимальной.

Если молодой пациент имеет идиопатическую пароксизмальную форму ФП, где основную роль играют триггеры в левом предсердии и/или ЛВ, то попытка полного излечения с помощью катетерной радиочастотной аблации эктопического фокуса или сегментарной изоляции ЛВ является наиболее привлекательной. У большинства же пациентов с хронической формой ФП имеется сочетание нескольких механизмов развития и поддержания ФП, поэтому для них катетерная методика лечения

пока не определена. Основываясь на отдаленных результатах хирургического лечения и предварительных результатах катетерного лечения пациентов с хронической ФП, полагаем, что для них оптимальным является применение циркулярной изоляции всех легочных вен в комбинации с линейной аблацией аритмогенного субстрата в предсердиях [29]. Однако использование фармакологического лечения для минимизации симптомов тахиаритмии, профилактики аритмогенной кардиомиопатии и исключения тромбоэмболических осложнений также оправдано до тех пор, пока не появятся более эффективные и безопасные методы нефармакологического лечения хронической ФП. Чем больше мы узнаем о механизмах ФП, тем больше возможностей для появления новых, более эффективных и безопасных способов лечения и профилактики различных форм ФП [29, 36]. Совершенно ясно, что для повышения эффективности лечения пациентов с ФП необходимо комбинированное использование фармакотерапии, аблации, стимуляции с алгоритмами профилактики ФП и антитахистимуляции и дефибрилляции, то есть комбинированное лечение на сегодня остается оптимальным выбором в борьбе с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Allessie M., Lammers W., Bonke I.* et al. Intraatrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog // Circulation. – 1984. – Vol. 70. – P. 123.
2. *Allessie M. A.* Mechanisms of initiation of atrial fibrillation: Implications for non-farmocological treatment // Cardiology International For A Global Perspective On Cardiac Care (Special issue). – Summer 2002. – Atrial fibrillation. – P. S34–S39.
3. *Allessie M., Konings K., Kirchhof C.* et al. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 10A–23A.
4. *Allessie M. A., Boyden P. A., Camm A. J.* et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 769–777.
5. *Bialy D., Lehmann M. H., Schumacher D. N.* et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: Importance of atrial fibrillation // JACC. – 1992. – Vol. 19. – P. 41A (abstract).
6. *Chen Y. J., Chen S. A., Chen Y. C.* et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implication in initiation of atrial fibrillation // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2849–2854.
7. *Coumel P.* Role of the autonomic nervous system in paroxysmal atrial fibrillation // Atrial Arrhythmias: Current Concepts and Management / P. Touboul, A. L. Walso (eds). – St. Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1990. – P. 248–261.
8. *Cox J., Canavan T., Schuessler R.* et al. The surgical treathment of atrial fibrillation. II: Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 406–426.
9. *Dakhchan K., Villemaire C., Talajic M., Nattel S.* The class III antiarrhythraic drugs dofetilide and sotalol prevent AF induction by atrial premature complexes at doses that fail to terminate AF // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 75–84.
10. *Derakhchan K., Li D., Courtemanche M.* et al. Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: Application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 548–555.
11. *Fareh S., Villemaire C., Nattel S.* Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced electrical remodeling // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2202–2209.
12. *Franz M. R., Karasik P. L., Li C.* et al. Electrical remodeling of the human atrium: Similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 1785–1792.
13. *Frustaci A., Chimenti C., Belloci F.* et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 1180–1184.
14. *Fuster V.* et al. Patients with atrial fibrillation. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary // Ibid. – 2001. – Vol. 104. – P. 2118–2150.
15. *Gallagher M. G., Camm A. J.* Classification of atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 1603–1605.
16. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D.* et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–666.
17. *Harrey W.* Auricular fibrillation // Physiol. Rev. – 1924. – Vol. 4. – P. 215–250.
18. *Harvey W.* Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus // Suptibus Guilielmo Fitzeri, Francofurti, 1628. Translation by K. Franklin. Movement of the heart and blood in animals. – Oxford: Blackwell, Oxford, 1957.
19. *Hobbs W. J., Van Gelder I. C., Fitzpatrick A. P.* et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1999. –Vol. 10. – P. 866–870.
20. *Katritsis D., Iliodromitis E., Fragakis N.* et al. Ablation therapy of type I atrial flutter may eradicate paroxysmal atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 78. – P. 345–347.
21. *Konings K., Kirchhof C., Smeets J.* et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1665–1680.
22. *Le Heuzey J. Y., Boutidir M., Lavergne T.* et al. Cellular aspects of atrial vulnerability // The atrium in health and disease / P. Attuel, P. Coumel, M. J. Janse (eds). – Mt Kisco, N.Y.: Futura Publishing Co, 1989. – P. 81–94.
23. *Lewis T.* Auricular fibrillation: A common clinical condition // Brit. Med. J. – 1909. – Vol. 2. – P. 1528.
24. *Li D., Melnyk P., Feng J.* et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2631–2638.
25. *Li D., Shinagawa K., Pang L.* et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // Ibid. – 2001. – Vol. 104. – P. 2608–2614.
26. *Liu T. Y., Tai C. T., Chen S. A.* Treatment of atrial fibrillation by catheter ablation of conduction gaps in the crista terminalis and cavotricuspid isthmus of the right atrium // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – P. 1044–1046.
27. *Moe G., Abidskov J.* Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // Amer. Heart J. – 1959. – Vol. 58. – P. 59–70.
28. *Misier A., Opthof T., Van Hemel* et al. Increased dispersion of «refractoriness» in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1531–1535.
29. *Nademanee K., McKenzie J., Kosar E.* et al. A new approach for catheter ablation atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 2044–2053.
30. *Nattel S., Ehrlich J.* Atrial fibrillation // Cardiac electrophysiology: From cell to bedside / D. Zipes, J. Jalife (eds). – Saunders Co, 2004. – P. 512–522.

31. *Nattel S.* Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 347–360.
32. *Olgin J. E., Sin H. J., Hanish S.* et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2608–2614.
33. *Oral H., Knight B. P., Tada H.* et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation // Ibid. – 2002. – Vol. 105. – P. 1077–1081.
34. *Pappone C., Rosanio S., Oreto G.* et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation // Ibid. – 2000. – Vol. 102. – P. 2619–2628.
35. *Rensma P., Allessie M., Lammers W.* et al. The lenghth of the exitation wave as an index for the susceptibility to reentrant atrial arrhythmias // Circ. Res. – 1988. – Vol. 62. – P. 395–410.
36. *Saksena S., Domanski M. J., Benjamin E. J.* et al. Report of the NASPE round table on future research directions in atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 24. – P. 1435–1451.
37. *Schuessler R. B., Grayson T. M., Bromberg B. I.* et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium // Circ Res. – 1992. – Vol. 71. – P. 1254–1267.
38. *Shinagawa K., Shiroshita-Takeshita A., Schram G., Nattel S.* Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: Insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1440–1446.
39. *Spach M. S., Dolber P. C.* Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence/or electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age // Circ. Res. – 1986.
40. *Wijffels M. C., Kirchhof C. J., Dorland R., Allessie M. A.* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954–1968.
41. *Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983–988.
42. *Wu T. J., Ong J. J., Chang C. M.* et al. Pulmonary veins and ligament of marshall as sources of rapid activations in a canine model of sustained atrial fibrillation // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1157–1163.
43. *Wyse D., Waldo A., DiMarco J.* et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM trial) // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.

© М. В. НОСКОВА, 2005

УДК 616.125-008.313.2:575

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

М. В. Носкова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Последние десятилетия развития кардиологии ознаменовались активным изучением генетических аспектов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, в аритмологии появилось понимание молекулярно-генетических механизмов формирования таких заболеваний, как различные варианты синдрома удлиненного интервала *Q–T*, синдрома Бругада, катехоламинергической желудочковой тахикардии и прочее. Сейчас уже ни у кого не возникает сомнений в том, что в ближайшем будущем генетическая диагностика и скрининг станут частью стандартной клинической практики (см. табл.).

Моногенные заболевания, такие как, например, синдром Бругада, в кардиологической практике встречаются не часто и относительно просто могут быть подтверждены генетическим тестированием. Полигенные заболевания лежат в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний и по понятным причинам значительно труднее поддаются генетическому картированию.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частая из всех встречающихся аритмий (рис. 1). В литературе есть сведения о том, что из всех пациентов, госпитализированных с аритмиями, пациенты с ФП составляют 34,5% (Bialy D., Lehmann M., 1992). В США 2,2 млн человек страдают ФП

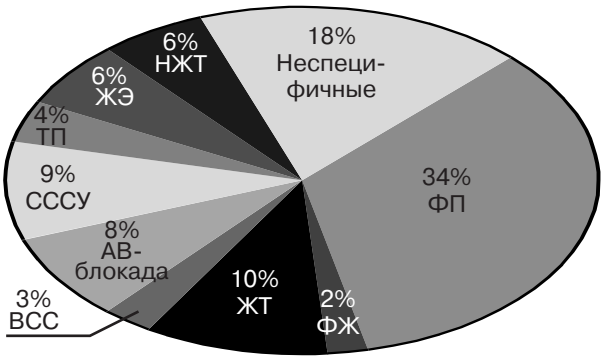


Рис. 1. Распространение всех аритмий в клинической практике (Baily D. // J. Amer. Coll. Cardiol. –1992. – Vol. 19, № 3. – P. 41A).

Генетически детерминированные заболевания в кардиологической практике

Нозологические формы	Ритм	Тип наследования	Локус	Ионный канал	Ген
Желудочковые аритмии					
LQT (RW)	ТдП	АД			
LQT1			11p15	I ks	KCNQ1, KvLQT1
LQT2			7q35	I kr	KCNH2, HERG
LQT3			3p21	I Na	SCN5A
LQT4			4q25		ANKB, ANK2
LQT5			21q22	I ks	KCNE1, mink
LQT6			21q22	I kr	KCNE2, MiRP1
LQT7			17q23	I kl	KCNJ2, Kir2.1
LQT (JLN)	ТдП	АР	11p15	I ks	KCNQ1, KvLQT1
			21q22	I ks	KCNE1, mink
Катехоламинергич. ЖТ	ЖТ	АД	1q42		RYR2
		АР	1p13-p11		CASQ2
Синдром Бругада	ЖТ/ФЖ	АД	3p21	I Na	SCN5A
			3p22-25		
Наджелудочковые аритмии					
ФП	ФП	АД	10q22	I ks	–
			11p15		KCNQ1, KvLQT1
Асистолия предсердий	ДСА, ФП	АД	3p21	I Na	SCN5A
СА-блок	ДСА, ФП	АД	–		–
Синдром WPW	АВРТ	АД			PRKAG2
Нарушения проводимости					
Врожденная прогрессирующая АВ-блокада	АВ-блок	АД	19q13		
			3p21	I Na	SCN5A

Примечание. АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; ТдП – torsades de pointes (желудочковая тахикардия типа «пируэт»); ДСА – дисфункция синусного узла; АВРТ – атриовентрикулярная риентри тахикардия.

(Feinberg W. M., Cornell E. S., Nightingale S. D., 1997).

ФП встречается у 0,4% населения с увеличением ее распространенности в старшем возрасте (Чазов Е. И., Боголюбов В. М., 1979; Мазур Н. А., 1982; Лукошевичюте А. И., Груците В. Р., 1982; Гасилин В. С., Дорофеева Е. В., Розова Н. К. и др., 1991; Мендела, 1996; Ostranderld J. R., Brandt R. L., 1965). Фибрилляция предсердий является не только полигенным, но и полиэтиологическим заболеванием. Так, в абсолютном большинстве случаев в основе патогенеза фибрилляции предсердий лежат приобретенные факторы, такие как коронарный атеросклероз со всеми его проявлениями, гипертоническая болезнь, клапанная патология сердца, нарушения функции щитовидной железы и др. И основным контингентом, подверженным этому заболеванию, являются пациенты в возрасте старше 45–50 лет.

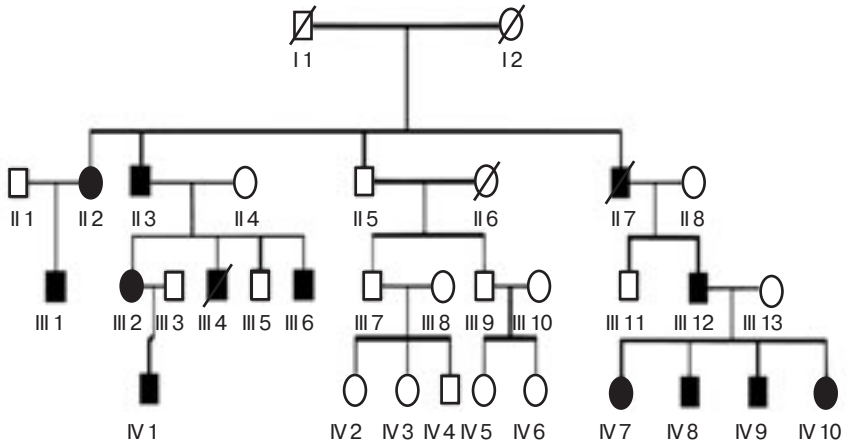


Рис. 2. Родословная семьи, члены которой страдали фибрилляцией предсердий.

Значительно реже врачам приходится наблюдать семейные случаи фибрилляции предсердий и ранний дебют заболевания при отсутствии кардиальных и экстракардиальных причин, что естественным образом наталкивает на мысль о генетической детерминированности обсуждаемого заболевания у определенного, довольно узкого круга пациентов.

Генетические исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий только начались, но уже сейчас ясно, что заболевание имеет выражен-

ный патогенетический полиморфизм, и большинство людей с данной патологией не имеют каких-либо специфических мутаций.

В 1997 г. R. Brugada и соавт. впервые описали семью, в которой мерцательная аритмия выявлена у 21 из 49 родственников, 2 из которых умерли. Один родственник (II-7) умер в возрасте 68 лет от инсульта. Другой родственник (III-4), который страдал пароксизмальной мерцательной аритмией с 20 лет, умер внезапно в возрасте 36 лет, но аутопсия не проводилась (рис. 2). Среди генетических факторов риска развития мерцательной аритмии в этих семьях были выявлены мутации в 10-й хромосоме (10q 22-q24), мутации генов α- и β-адренорецепторов [5].

За последние годы выяснилось, что мутация генов, ответственных за возникновение синдрома удлиненного интервала *Q–T* типа I (KCNQ1), влияющих на формирование калиевых каналов, часто встречается и у пациентов с ФП.

Генетический скрининг семьи с фибрилляцией предсердий был проведен также в лаборатории Шанхайского института биологических исследований под руководством профессора Shi-Jie Xu в 2003 г. В обследованной семье, проживающей в китайской провинции Shandong, 16 из 44 живущих членов семьи имели фибрилляцию предсердий, наследование происходило по аутосомно-доминантному типу.

В исследовании рассматривался локус 11p15 11 хромосомы, ассоциированный с фибрилляцией предсердий. В результате исследования выяснилось, что у всех членов семьи, имеющих ФП, в гене, называемом KCNQ1 обнаружена мутация, при том что у пробандов без аритмии мутаций в этом гене обнаружено не было.

Известно, что ген KCNQ1 регулирует трансмембранный канал калиевого тока кардиомиоцитов. Мутация, обнаруженная у членов исследуемой семьи, приводит к тому, что канал находится в открытом состоянии чрезмерно долгое время. Другая мутация этого гена, приводящая к закрытию калиевого канала, найдена у пациентов с первым вариантом синдрома удлиненного интервала *Q–T*. Следует отметить, что точечные мутации в этом гене были выявлены также у пациентов с семейной формой первичной фибрилляции желудочков. Исследователи считают, что мутация в гене KCNQ1 приводит к усилению функции калиевых каналов, в результате чего нарушается трансмембранный электролитный баланс и измененные кардиомиоциты становятся более уязвимыми в плане возникновения аритмий.

Таким образом, семейную форму фибрилляции предсердий, при которой выявляется точечная мутация в гене KCNQ1, так же как синдромы аномальной реполяризации, можно отнести к первичной электрической болезни сердца.

Исследование длилось около 3-х лет, и его результаты впервые наглядно продемонстрировали связь клинических симптомов и точечной мутации, приводящей к нарушению функции гена при фибрилляции предсердий. Понятно, что идентификация молекулярно-генетического субстрата может привести к появлению новых терапевтических стратегий в лечении как наследственных, так и приобретенных форм фибрилляции предсердий.

Последующие совместные работы французских и китайских исследователей, основанные на молекулярном скрининге гена KCNQ1 у шести небольших семей с фибрилляцией предсердий и у 19 пациентов с изолированной формой идиопатической фибрилляции предсердий, не выявили мутаций в обсуждаемом гене. Это позволяет предполагать вовлечение других генов в структуру патогенеза фибрилляции предсердий и подтверждает полигенный характер заболевания.

Кроме того, следует отметить, что исследование проводилось в Китае, а встречаемость ФП достоверно выше в западных странах, и до настоящего времени остается неясным, чем обусловлены различия заболеваемости данной аритмией между европейцами и азиатами, – генетическими или экзогенными факторами.

Таким образом, крайне актуальным в изучении генетических аспектов патогенеза фибрилляции предсердий является определение роли генетического полиморфизма в развитии данной аритмии. Об этом в настоящее время известно мало.

Одно из исследований, направленных на изучение этого вопроса, было проведено тайваньскими исследователями, которые предположили, что локальная активация предсердной ренин-ангиотензиновой системы может играть важную роль в возникновении несемейных форм фибрилляции предсердий на фоне структурных изменений миокарда (ИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническое сердце, клапанная патология). В исследование были включены 250 пациентов с документированной несемейной формой ФП, развившейся на фоне структурной патологии миокарда. Группа контроля состояла из 250 пациентов без ФП, сопоставимых с исследуемой группой по полу, возрасту, выраженности дисфункции левого желудочка и клапанной патологии.

В результате картирования генов ангиотензин-конвертирующего фермента и ангиотензина II были выявлены выраженный полиморфизм и значительные различия между исследуемой и контрольной группами. Так, выяснилось, что частота встречаемости генов M235, G-6A и G-217A достоверно выше (p=0,0002) в исследуемой группе, то есть значимо ассоциируется с наличием фибрил-

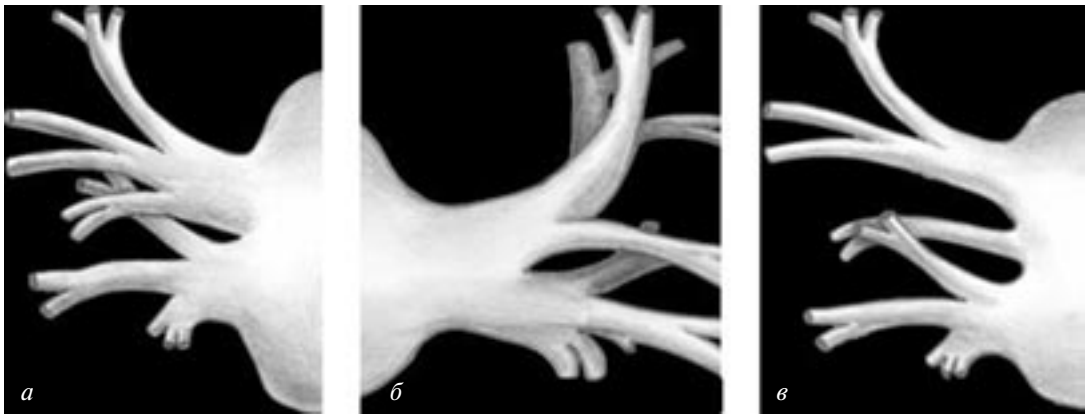


Рис. 3. Аномалии ветвления легочных вен у пациентов с ФП.
а – впадение легочных вен общим стволом; *б* – впадение легочных вен общим вестибюлем; *в* – дополнительные легочные вены.

ляции предсердий. Таким образом, исследование наглядно демонстрирует связь генетического полиморфизма ренин-ангиотензиновой системы с несемейной формой фибрилляции предсердий и научно обосновывает целесообразность клинического применения ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II в лечении фибрилляции предсердий, возникшей на фоне структурной патологии миокарда.

Необходимо также отметить, что развитие методов интервенционного лечения фибрилляции предсердий и, в частности, появление операции радиочастотной изоляции устьев легочных вен привели к необходимости детального изучения анатомии левого предсердия. С внедрением в начале 90-х годов в клиническую практику технологии спирального сканирования появилась качественно новая технология рентгеновской визуализации сердечно-сосудистой системы (Макаренко В. Н., 2001; Тюрин И. Е., 2003). Специфика получения КТ-изображений и возможность последующей трехмерной реконструкции позволяют оценить пространственную анатомию и размеры легочных вен.

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева проанализировано и изучено 180 легочных вен в группе пациентов с ФП и 287 легочных вен в контрольной группе. Доктор С. А. Александрова в своей работе показала, что у пациентов с ФП достоверно чаще встречаются аномалии ветвления легочных вен, такие как: впадение легочных вен общим стволом (рис. 3, *а*) или общим вестибюлем (рис. 3, *б*), а также дополнительные легочные вены (рис. 3, *в*).

Приведенные данные также позволяют предполагать, что первопричиной возникновения аритмогенного субстрата у части пациентов с идиопатической и структурно-обусловленной формами фибрилляции предсердий являются генетические мутации, приведшие к формированию аномальной анатомии легочных вен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий является полиэтиологическим заболеванием с выраженным генетическим полиморфизмом. В подавляющем большинстве случаев речь идет о приобретенных формах заболевания, обусловленных кардиальными и экстракардиальными причинами. Однако в этой категории больных могут быть выделены как минимум две группы, обладающие исходными условиями, благоприятствующими развитию ФП: пациенты с анатомическими аномалиями в строении легочных вен, генетическая основа которых в настоящее время не изучена, и пациенты с выраженным генетическим полиморфизмом ренин-ангиотензиновой системы. Семейные формы фибрилляции предсердий встречаются редко и, по всей видимости, не являются моногенным заболеванием. Дальнейшие генетические исследования пациентов с фибрилляцией предсердий, вероятно, позволят выделить гены, которые следует картировать на предмет выявления мутаций в первую очередь.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Allessie M. A., Lammers W. J. E. P., Bonke F. I. M., Hollen J.* Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // Cardiac electrophysiology and arrhythmias / D. P. Zipes, J. Jalife (eds). – N. Y.: Grune & Stratton, 1985. – P. 265–275.
2. *Alpert J. S., Petersen P., Godtfredsen J.* Atrial fibrillation: Natural history, complications, and management // Ann. Rev. Med. – 1988. – Vol. 39. – P. 41–52.
3. *Antzelevitch Ch.* Molecular Genetics of Arrhythmias and cardiovascular Conditions Associated with Arrhythmias // NASPE 25th Anniversary Series. – 2003. – P. 1259–1272.
4. *Brand F. N., Abbott R. D., Kannel W. B., Wolf P. A.* Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study // JAMA. – 1985. – Vol. 254. – P. 3449–3453.
5. *Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G. Z.* et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 905–911.
6. Crijns H. J., van Wijk L. M., van Gilst W. H. et al. Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: Clinical

efficacy of flecainide acetate: Comparison of two regimens // Eur. Heart J. – 1988. – Vol. 9. – P. 634–638.
7. *Davidson E., Rotenberg Z., Weinberger I.* et al. Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation // Chest. – 1989. – Vol. 95. – P. 1048–1050.
8. *Feinberg W. M., Blackshear J. L., Laupacis A.* et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications // Arch. Intern. Med. – 1995. – Vol. 155. – P. 469–473.
9. *Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D., McNamara P. M.* Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306. – P. 1018–1022.
10. *Konings K. T., Kirchhof C. J., Smeets J. R.* et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1665–1680.
11. *Kopecky S. L., Gersh B. J., McGoon M. D.* et al. The natural history of lone atrial fibrillation: A population-based study over three decades // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 669–674.
12. *Moe G. K.* On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1962. – Vol. 140. – P. 183–188.
13. *Morillo C. A., Klein G. J., Jones D. L., Guiraudon C. M.* Chronic rapid atrial pacing: Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1588–1595.
14. *Priori S. G., Barhanin J., Hauer R.* Genetic and Molecular Basis of Cardiac Arrhythmias: Impact on Clinical Management. Part I and II // Circulation. – 1999 (Febr.). – P. 518–528.
15. *Tikanoja T., Kirkinen P., Nikolajev K.* et al. Familial atrial fibrillation with fetal onset // Heart. – 1998. – Vol. 79. – P. 195–197.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.125:611]-681.32

ТРЕХМЕРНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ МОДЕЛЬ В ИЗУЧЕНИИ АНАТОМИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Е. З. Голухова, В. Н. Макаренко, Л. А. Юрпольская, С. А. Александрова, Ю. А. Маркина

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

В последнее время отмечены несомненные успехи как в диагностике, так и в лечении нарушений ритма и проводимости сердца. Разработаны и внедрены в практику современные методы электрофизиологического исследования сердца, позволяющие изучить истинный механизм нарушений ритма сердца, получить анатомо-функциональную характеристику центров автоматизма и проводимости сердца [8–10].

С учетом использования новых данных о патогенезе аритмий и современных технологий стало возможным получение компьютерной пространственной модели предсердий, позволяющей наглядно представить особенности анатомии сердца каждого конкретного пациента с нарушением ритма, что в свою очередь может быть весьма полезным для развития новой области кардиохирургии – направленного лечения тахиаритмий [2].

За исключением синдромов предвозбуждения, обусловленных наличием добавочных аномальных проводящих путей, шунтирующих проведение возбуждения по миокарду, в основе большинства тахиаритмий имеется анатомический субстрат, неравномерно проводящий возбуждение. В предсердиях чаще всего им являются очаги перенесенной инфекции, образования с неравномерным электрофизиологическим компонентом, крупные отверстия, такие, как атриовентрикулярные клапаны, устья легочных вен, устья ушек предсердий, в желудочках – постинфарктные рубцы, аневризма камеры, очаги инфекции, опухоль. В связи с этим особое значение для кардиохирурга имеют пространственные взаимоотношения различных структур сердца, а также их истинные размеры.

Вместе с тем большинство практикующих врачей продолжает считать предсердия резервуаром, трубопроводом и вспомогательным насосом, имеющим при различных патологиях тенденцию к дилатации и возникновению мерцательной аритмии, местом роста некоторых видов опухолей и образования тромбов, а также местом более рационального доступа к атриовентрикулярным клапанам при операциях на сердце [4].

Современная аритмология требует более глубокого подхода к изучению особенностей строения левого и правого предсердий, которые могут иметь определяющее значение в формировании эктопических очагов возбуждения [8, 9, 19]. Прежде всего это касается пространственной анатомии легочных вен, ушек обоих предсердий, верхней и нижней полых вен, особенно их устьев.

До недавнего времени было довольно сложно прижизненно получить достоверную информа-

Таблица

Объемы моделей левого предсердия

Модели ЛП	Истинный объем, мл	Определен. СКТ, мл	Вычисленный по формуле, мл
Модель I	47,8	46,7	41,6
Модель II	113	106	91
Модель III	179	177	140
Ошибка метода, %		3	18

цию об особенностях анатомического строения сердца. Рентгенография и рентгеноскопия грудной клетки давали лишь ориентировочные данные об особенностях анатомии сердца и средостения. Так, результатом рентгеновского исследования размеров левого предсердия была весьма приблизительная информация об отклонении пищевода по большому или малому радиусу [5, 7].

Для рентгеноконтрастной ангиографии правое предсердие доступно относительно легко, тогда как с левым предсердием ситуация совсем иная. Для прямого контрастирования полости предсердия необходима пункция межпредсердной перегородки, а фаза левограммы для плотного контрастирования требует введения больших доз контрастного вещества.

Появление эхокардиографии приблизило кардиологов и хирургов к решению этого вопроса. Трансторакальная и появившаяся позднее чреспищеводная эхокардиография позволили получить информацию о размерах камер, толщине стенок, особенностях строения и расположения межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярных клапанов, клапанов и фиброзных колец аорты и ствола легочной артерии, диагностировать наличие разного рода объемных образований, а также сделали возможным исследование функции сердца [3].

Однако и эта методика все же имеет свои ограничения и недостатки. Прежде всего, это касается визуализации детальной анатомии правых отделов, что является затруднительным при эхокардиографии из-за сложной топографии правых камер сердца. В связи с этим измерение истинных объемов правого предсердия, как и правого желудочка, при эхокардиографии практически невозможно. Эхокардиографическое исследование, как правило, в лучшем случае заканчивается измерением двух диаметров, совсем необязательно отражающих истинные размеры сложной геометрии камер сердца. По-прежнему остается проблема «УЗ-окна», хотя частично она решается использованием чреспищеводного доступа.

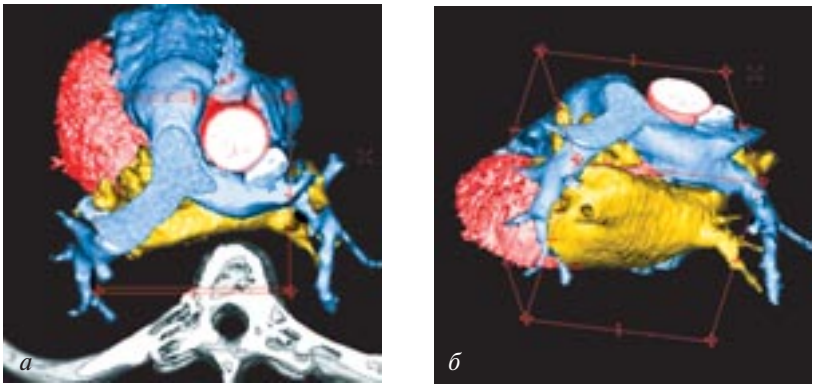


Рис. 1. Трехмерная модель сердца (виртуальный слепок внутренней поверхности камер сердца и крупных сосудов) у пациента с ФП.

а – вид сверху и сзади; *б* – вид сзади и сбоку.

Лучше дела обстоят с изучением анатомии левых отделов, однако и здесь все далеко не безоблачно. Данные эхокардиографии касаются линейных размеров левого предсердия (ЛП) и его вычисляемого объема [18]. Надо сказать, что эхокардиографические расчетные измерения объемов могут давать заниженные значения по сравнению с истинными (см. табл.).

Также затруднено транторакальное изучение ушек предсердий в связи с особенностью их расположения, хотя при чреспищеводной эхокардографии достигается несколько лучшая визуализация.

Появление и усовершенствование компьютерных технологий новых методов неинвазивной лучевой диагностики, и прежде всего спиральной компьютерной томографии (СКТ) с внутривенным болюсным контрастированием и трехмерной

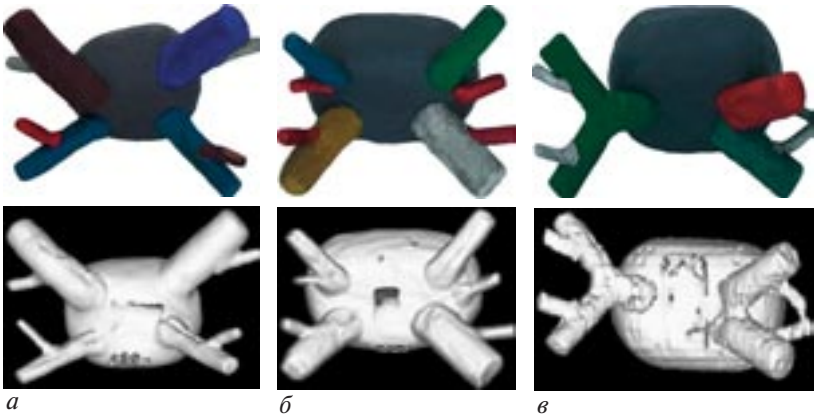


Рис. 2. Модели и СКТ-изображения моделей ЛП в режиме SSD.

а – ЛП I с малым объемом; *б* – ЛП II со средним объемом; *в* – ЛП III с наибольшим объемом.

реконструкцией изображения, позволило получить более достоверные данные относительно особенностей прижизненной пространственной анатомии различных структур и сердца в целом [2].

Все преимущества новой технологии медицинской визуализации наилучшим образом реализованы в методике спиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (СКТАГ) легочных вен и левого предсердия. Новая технология позволила изучать нюансы пространственной анатомии предсердий вместе с достоверной морфометрией (рис. 1, 2) и оказалась весьма полезной с точки зрения интересов быстро прогрессирующей аритмологии и особенно катетерной аблации очагов аритмии в предсердиях.

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН определен оптимальный протокол спиральной компьютерной томографии предсердий с внутривенным болюсным контрастированием. Толщина среза – 5 мм, шаг спирали – 0,9–1,5, время задержки начала сканирования – 20–22 с при введении контрастного вещества в кубитальную вену, с последующей сегментацией зоны интереса и уменьшением при повторной реконструкции шага спирали не менее чем на 50%.

Для лучшего понимания анатомии предсердия, являющегося крайне важным, особенно для развития интервенционной аритмологии, необходимо создание достоверной компьютерной модели предсердия.

Основой любой компьютерной модели, очевидно, должны быть точные морфометрические данные, так же как и архитектура стенок предсердий, мышечные мостики и распространение миокарда по стенкам больших вен – важные особенности, играющие роль в возникновении предсердных аритмий. Если первая часть задачи легко решается с помощью СКТ, то вторая в настоящее время может быть решена либо простым наслоением рисунка мышечных структур, известных из анатомии, либо с помощью внедрения весьма дорогостоящих последних достижений магнитно-резонансной (МР) томографии, например, путем использования чреспищеводной катушки для визуализации мягкотканных структур стенок предсердий [14].

Анатомия предсердий. Предсердия имеют сложную структуру и геометрию (это не просто «мешки» с отверстиями) и заслуживают более детальной оценки. Анатомическое строение и топография внутренней стенки сердца ранее изучались в основном на рассеченных и развернутых сердцах, в связи с чем различные известные из литературы соотношения могут быть не совсем точными. В этом плане несомненный интерес представляют морфометрические данные прижизненных КТ-изображений в виде трехмерных моделей, практически соответствующих методу слепков камер полимерными материалами при сохранении естественных топографических соотношений.

ТОПОГРАФИЯ

При взгляде спереди полость правого предсердия расположена справа и сзади граничит с левым предсердием, находящимся слева и сзади. Стенки предсердия имеют разную толщину, межпредсердная перегородка ограничена клапаном овальной ямки и его мышечным «футляром». Межпредсердную перегородку лучше всего оценивать в поперечном сечении, она идет несколько косо, назад и направо (рис. 3). Легочные вены впадают в левое предсердие отдельными устьями. Правая верхняя легочная вена расположена позади ВПВ, а правая нижняя легочная вена – позади венозного синуса ПП. Устья левых легочных вен расположены выше, чем устья правых легочных вен. Иногда две легочные вены с одной или с двух сторон объединяются до входа в предсердие (рис. 4). В ряде случаев может быть найдена добавочная легочная вена (рис. 5), чаще справа. Сзади и снизу к левому предсердию прилежит коронарный синус, куда впадает большая вена сердца. Большая вена проходит чуть выше ушка левого предсердия, между левыми легочными венами. Эта вена у большинства пациентов отсутствует и встречается в 0,3% случаев.

Рельеф внутренней поверхности стенок предсердий определяют гребенчатые мышцы, пограничный гребень, овальная ямка, край овальной ямки, заслонки вен, заслонка овального отверстия,

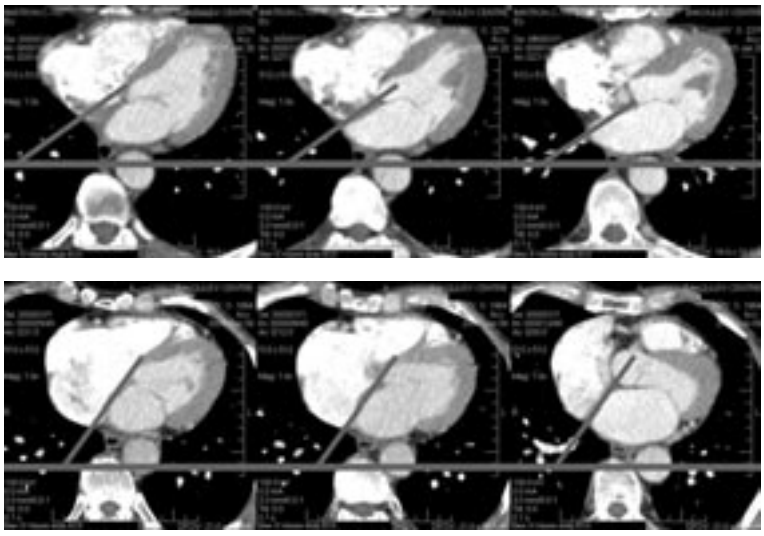
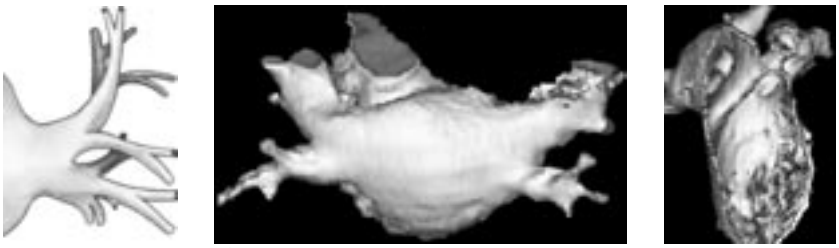


Рис. 3. Спиральные компьютерные томограммы ПП с внутривенным болюсным контрастированием.

Аксиальные срезы, расположение МПП по отношению к фронтальной оси.



а *б* *в*

Рис. 4. Впадение левых легочных вен общим стволом, справа – типичное впадение ЛВ.

а – схема; *б* – SSD-реконструкция; *в* – SSD-реконструкция, вид изнутри.

отверстия наименьших вен. Большинство из этих образований удается идентифицировать при СКТАГ.

Правое предсердие. Правое предсердие чаще всего имеет форму неправильного цилиндра или куба со сглаженными углами, его удобнее рассматривать в виде трех компонентов – ушко ПП, венозная часть и вестибюль. Четвертый компонент – межпредсердная перегородка, общая для двух предсердий. Со стороны эпикарда главная особенность – крупный треугольной формы придаток, который расположен спереди и сбоку. Обычно заполненное жиром углубление (sulcus terminalis) соответствует внутреннему пограничному гребню (crista terminalis), который может быть виден по боковой стенке. Синусный узел расположен субэпикардиально в этом углублении. Мускулатура правого предсердия часто на небольшом расстоянии распространяется в стенки ВПВ, но всегда заканчивается перед входом в НПВ.

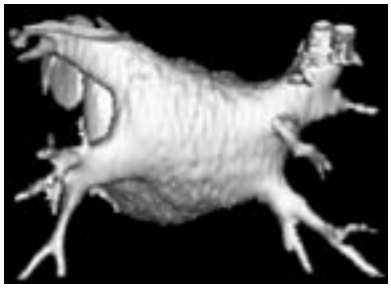


Рис. 5. Впадение верхней ветви правой нижней легочной вены в ПВЛВ (SSD-реконструкция).

Рис. 6. Строение ПП, аксиальный срез, впадение коронарного синуса в ПП (стрелка).

Характерной чертой правого предсердия является наличие гребенчатых мышц по всем стенкам ушка ПП, достигающих боковых и нижней стенок ПП. Между массивом гребенчатых мышц стенка очень тонка, почти подобна пергаменту. Внутри предсердия эта система может играть роль в возникновении внутрипредсердного круга риентри, хотя гребенчатые мышцы никогда не достигают отверстия ТК. Венозный компонент также представлен гладкими стенками. Граница между гладкой венозной и гребенчатой зонами представлена терминальным гребнем. Эта мышечная связка начинается у основания правого ушка и идет к латеральной стенке, поворачивая перед отверстием ВПВ, спускается по боковой стене. Локализация ее конечной порции не ясна, поскольку она делится на меньшие связки, продолжающиеся к вестибюлю и отверстию нижней полой вены и направляющиеся в область евстахиевой заслонки, которая прикрывает вход НПВ. Этот клапан также не всегда может быть развит и, как правило, не визуализируется при КТ. Евстахиева заслонка обычно представляет собой треугольную откидную створку волокнистой или волокнисто-мышечной ткани. В некоторых случаях клапан может быть большим и препятствовать потоку крови из НПВ в полость ПП. Иногда клапан может быть перфорирован. Свободный край евстахиева клапана продолжается в виде сухожилия, которое переходит в мышцу перегородки, являясь одной из границ треугольника Коха (Koch), который очерчивает зону атриовентрикулярного узла. Нижняя граница его – коронарный синус вместе с вестибюлем, расположенным спереди (рис. 6). Эта вестибюльная часть, также известная как перешеек между отверстием НПВ и септальной створкой ТК, является зоной замедленного возбуждения. А так называемый быстрый путь соответствует области миокарда, близко прилежащего к вершине треугольника Коха.

Маленькая полулунная створка тебезиева клапана прикрывает отверстие коронарного синуса. Клапан часто фенестрирован (с мелкими отверстиями). Клапан без фенестрации, полностью закрывающий отверстие, встречается очень редко. Нижняя стенка предсердия прилежит к отверстию коронарного синуса, подобна мешочку и часто

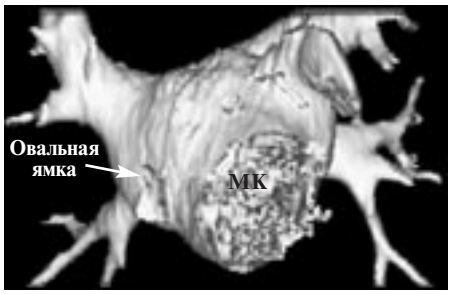


Рис. 7. Строение ЛП, вид со стороны МК (SSD-реконструкция).

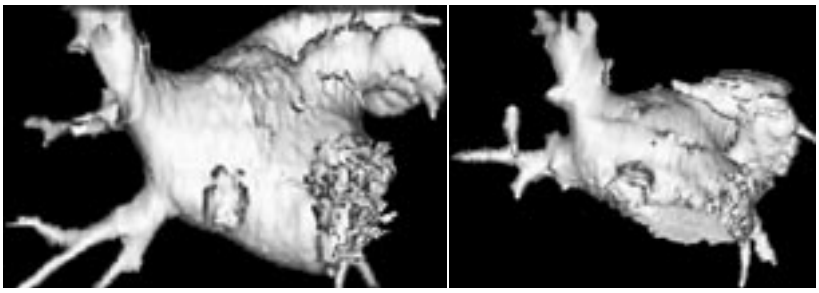


Рис. 8. Особенности строения ушка ЛП (SSD-реконструкция).

описывается как пазуха sub-Eustachian. Область между нижней полой веной и трикуспидальным клапаном соответствует перешейку медленной проводимости в кругообороте обычного (типичного) предсердного трепетания.

Межпредсердная перегородка. Межпредсердная перегородка разделяет полости предсердий. Справа межпредсердная перегородка ограничена клапаном овальной ямки и мышечным рельефом, начинающимся сразу спереди, сзади и снизу. Мышца, которая выглядит как обширная передняя септальная стенка, – это переднебоковая стенка предсердия, лежащая сразу позади аорты. Клапан овальной ямки – истинная, относящаяся к перегородке структура, которая может быть перфорирована катетером без риска перфорации сердца или повреждения артериального кровоснабжения синусного узла (рис. 7).

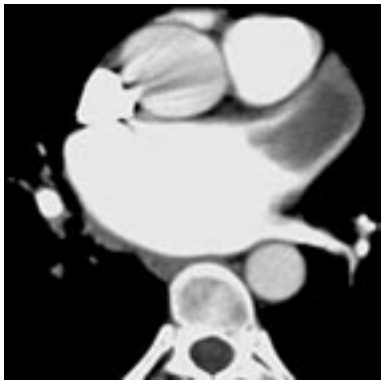
Длинные мышечные волокна между предсердиями, переходящие на межпредсердную перегородку, часто рассматриваются как мышечные мостики в субэпикарде. Наиболее заметный мышечный мостик – связка Бахмана. Это широкая мышечная полоска, которая субэпикардиально распространяется от верхней стенки верхней полой вены в верхние стенки обоих предсердий, которую невозможно визуализировать с помощью спиральной компьютерной томографии. Мышечные волокна в связке Бахмана, как и в терминальном гребне, могут проводить дополнительное возбуждение. Меньшие мостики часто присутствуют в предсердии, давая потенциал для макрориентри. Задние и нижние мостики обеспечивают потенциал для следующего крупного импульса синусного узла. Далее эти мышечные мостики от левой стенки предсердия переходят на стенку, граничащую с коронарным синусом.

Левое предсердие. Левое предсердие, как и правое, имеет три компонента и разделяющую перегородку. Ушко ЛП – маленький пальцеподобный тупик, где легко может формироваться тромб (рис. 8). Вследствие его трубчатой формы соединение с левым предсердием представляет собой узкий и хорошо видимый ход. В отличие от правого предсердия, все гребенчатые мышцы в левом предсердии сосредоточены в его ушке (на рис. 9 – выраженная трабекулярность, довольно редкое наблюдение). Они формируют сложную сеть, выстилающую эндокард. Большая часть левого предсердия, включая межпредсердную перегородку, является гладкостенной структурой. Самая гладкая часть – верхняя стенка ЛА (между устьями легочных вен), как и переход из полости предсердия в вены (на рис. 10 – устье ЛВ и рядом вход в ушко).

Миокард, выстилающий стенки предсердия, продолжается в устья вен. Мышцы стенок предсердия простираются в вены на небольшую длину (максимальная длина наблюдается в верхних ле-

а

б



в

Рис. 9. Строение ушка ЛП, аксиальный срез.

а – гипертрофия гребенчатых мышц; *б* – небольшой тромб в ушке ЛП; *в* – большой тромб в ушке ЛП.

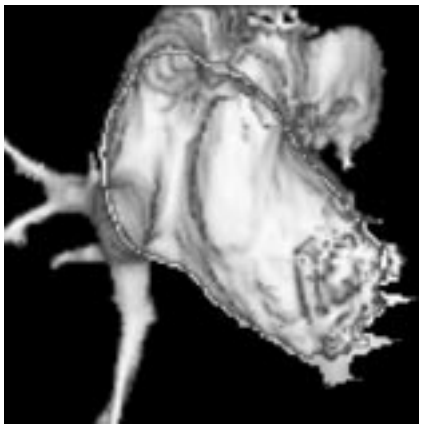


Рис. 10. Строение ЛП (SSD-реконструкция), взгляд изнутри на преддверие ушка ЛП и устья левых ЛВ.

гочных венах). Ближе к предсердию мышечный компонент в стенках вен более толстый и полностью окружает эпикардиальную оболочку, далее мускулатура постепенно исчезает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня совершенно очевидно, что в клинике появился и стал доступным новый метод визуализации камер сердца, позволяющий получить достоверную и прижизненную морфометрическую информацию. Результат спиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием может быть представлен в виде трехмерного объекта, отражающего реальную анатомию в каждом конкретном случае и при этом, строго говоря, не являющегося моделью, а скорее точной копией, так называемым виртуальным слепком внутренней поверхности камер сердца. Причем этот виртуальный слепок остается доступен для различных измерений размеров, площади, угла отхождения сосуда и т. д. Используя эти изображения, можно реально планировать, например, ход операции «лабиринт» или прогнозировать, как уменьшится объем предсердия при выкраивании лоскута той или иной конфигурации.

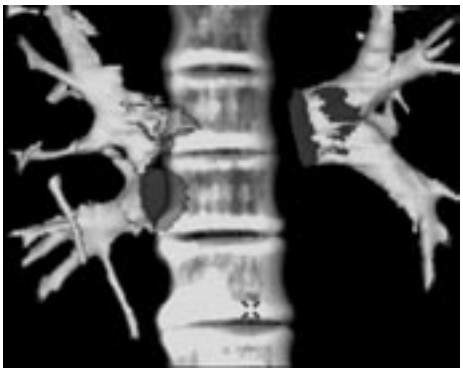


Рис. 11. Спиральная компьютерная ангиограмма. Скелетотопия устьев легочных вен, вид спереди.

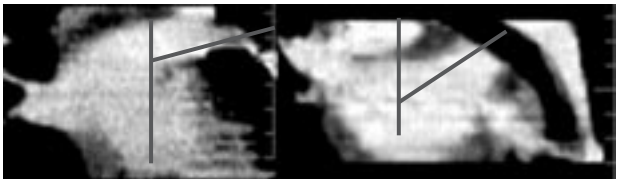


Рис. 12. Спиральная компьютерная ангиография, мультипланарная реконструкция. Особенности пространственной ориентации левой верхней легочной вены.

Не меньший интерес представляют такие изображения и для планирования интервенционных вмешательств, показывая не только реальное пространственное расположение интересующих образований с точным измерением диаметров, но и скелетотопию объекта, позволяя в свою очередь выбрать оптимальный угол наклона трубки, например, при выведении на контур устья интересующей вены (рис. 11, 12).

Дальнейшее развитие этой технологии представляется в двух направлениях. Первое – это углубленное изучение самой структуры стенок предсердия в плане визуализации мышечных мостиков, например, с помощью чреспищеводной радиочастотной катушки на современных МР-томографах. Очевидно, что стоимость исследования в этом случае будет достаточно высокой. Существует и более простой вариант визуализации путем наслоения (нанесения) изображения расположения мышечных пучков в стенках предсердий, исходя из существующих знаний анатомии и опираясь на известные анатомические образования – устья вен, овальное отверстие и т. д. Конечно, в этом случае эти изображения в определенной степени будут иметь предположительный характер, но использование этого варианта доступно уже сейчас.

Самым интересным, на наш взгляд, может быть непосредственное компьютерное наслоение результатов электрофизиологических исследований на изображения реальной анатомии интересующего предсердия. Решение этой задачи лежит уже в другой области знаний и скорее всего потребует создания новых программных средств или прикладных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бойцов С. А.* Мерцательная аритмия. – СПб.: «ЭЛБИ-СПт», 2001. – 335 с.
2. *Бокерия Л. А., Иваницкий А. В., Ревишвили А. Ш., Макаренко В. Н.* Оценка анатомии левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий с помощью спиральной компьютерной томографии // Progr. Biomed. Res. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 43–47.
3. *Бокерия Л. А., Машина Т. В., Голухова Е. З.* Трехмерная эхокардиография. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 90 с.
4. *Кушаковский М. С.* Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы и профилактика). – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 176 с.

5. *Мазаев П. Н., Гришкевич А. М., Койдаш А. Н.* Клинико-рентгенологическая диагностика осложнений ревматических пороков сердца. – М.: Медицина, 1985.
6. *Glover G. H., Pelc N. J.* Nonlinear partial volume artifacts in x-ray computed tomography // Med. Phys. – 1980. – Vol. 7. – P. 238–248.
7. *Glover L., Boxley W. A., Dotge H. T.* A quantitative evaluation of heart size measurement from chest roentgenograms // Circulation. – 1973. – Vol. 47. – P. 1289–1296.
8. *Haissaguerre M., Gencel L., Fischer B.* et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1994. – Vol. 5. – P. 1045–1052.
9. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D.* et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation // Ibid. – 1996. – Vol. 7. – P. 1132–1144.
10. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C.* et al. Spontaneous initiation of atril fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–666.
11. *Ho S. Y., Cabrera J. A., Tran V. H.* et al. Architecture of the pulmonary veins: Relevance to radiofrequency ablation // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 265–270.
12. *Jacman W.* Relationship between pulmonary venous distention and triggers for atrial fibrillation in humans. Personal communication at the Fifth Annual Symposium on Mechanisms and management of atrial fibrillation. – Boston, 2000, January 28–29.
13. *Kato R., Lickfett L., Meininger G.* et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation (lessons learned by use of magnetic resonance imaging) // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2004–2010.
14. *Lardo A., McVeigh E., Fried N.* et al. Quantification of pulmonary vein sleeves using higt resolution endoesophageal magnetic resonance imaging: Implications for focal atrial adlation // PACE. – Vol. 23. – P. 574.
15. *Nathan H., Eliakim M.* The junction between the left atrium and the pulmonary veins: An anatomic study of human hearts // Circulation. – 1966. – Vol. 34. – P. 412–422.
16. *Packer D. L., Walh M. R., Johnson S. B.* et al. 3-Dimensional computed tomographic characterization of pulmonary vein stenosis in patients undergoing focal AF ablation // PACE. – 2001. – Vol. 24 (Suppl. II). – P. 680.
17. *Saito T., Waik K., Becker A.* Left atrial myokardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhyithmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 11. – P. 888–894.
18. *Sanfilippo A., Abascal V., Sheehan M.* et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 792–797.
19. *Wei-Shiang L., Prakash V. S., Ching-Tai T.* et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins (implications for catheter ablation) // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1274–1281.
20. *Weiss C., Gocht A., Willems S.* et al. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation // PACE. – 2002. – Vol. 25. – P. 1352–1356.
21. *Wolf P. A., Mitchell J. B., Baker C. S.* et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158, № 3. – P. 229–234.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.125-616-092

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Ф. Г. Рзаев, Е. В. Любкина, Е. З. Лабарткава, О. В. Сопов, Ф. Р. Ханкишиева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Фибрилляция (мерцание) предсердий (ФП) – хаотическая активация участков миокарда предсердий с ЧСС более 300 уд/мин и неправильным проведением на желудочки сердца. ФП – не только наиболее широко распространенная аритмия, это также одна из самых первых описанных аритмий. Неоспоримо ее воздействие на повышение заболеваемости и увеличение затрат здравоохранения на лечение больных с ФП. Этот аспект становится все более важным на этапе происходящей реформы здравоохранения. Согласно большинству полных эпидемиологических данных, в частности Framingham Heart Study, распространенность ФП достигает 4% у пациентов старше 60 лет и до 15% – у пациентов старше 70 лет. Вследствие изменяющейся демографической ситуации в промышленно развитых странах из-за увеличивающегося числа людей старше шестидесяти лет распространенность болезни будет драматично увеличиваться в будущем. В настоящее время 3,4% из числа всех госпитализированных пациентов имеют диагноз ФП.

Мультиволновая гипотеза как риентри механизм ФП была выдвинута G. Moe и соавт. [24, 25], которые предположили фракционирование фронтов возбуждения по мере продвижения по предсердию с формированием самоподдерживающихся «дочерних» петель риентри. Число волн, суще-

Анатомические и электрофизиологические факторы, способствующие возникновению и/или поддержанию ФП

Анатомические факторы	Электрофизиологические факторы
Измененная проводимость ионных каналов	Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий
Нарушения межклеточного проведения	Перегрузка предсердных миоцитов кальцием
Нарушения симпатической иннервации	Триггерная активность и автоматизм предсердных миоцитов
Дилатация предсердий	Снижение скорости проведения в предсердии
Дилатация легочных вен	Негомогенность предсердной рефрактерности
Апоптоз предсердных миоцитов	Дисперсии проводимости
Интерстициальный фиброз	Повышенная чувствительность к катехоламинам и ацетилхолину

ствующих в конкретный момент времени, зависит от рефрактерного периода, массы предсердия и скорости проведения в различных участках предсердий. Предсердия большой массы с коротким рефрактерным периодом и медленным проведением предрасполагают к существованию большого количества волн, способствуя стабильной ФП.

В отличие от других аритмий, ФП включает несколько кругов риентри. Увеличение размеров предсердий влияет на длину пути, по которому циркулирует волна деполяризации, скорость проведения и рефрактерность, и соответственно может способствовать развитию ФП. Анизотропия ориентации предсердных мышечных волокон изучалась при помощи видеоизображения и картирования. Наблюдались гетерогенные типы прорывов к эпикарду, слияния волн и неполное риентри. Использование нефлюороскопических трехмерных электроанатомических регистрирующих систем позволит получить дополнительную информацию о механизмах, вызывающих ФП, и их электрофизиологическом происхождении (см. таблицу).

АНОМАЛИИ В ТРАНСМЕМБРАННЫХ ПОТЕНЦИАЛАХ

Ранние исследования, в которых изучались трансмембранные потенциалы в изолированных препаратах, полученных при операциях на открытом сердце у больных с ФП и нормальным или дилатированным предсердием, показали, что потенциалы покоя были существенно меньше по сравнению с такими же клетками в нефибриллирующем предсердии [32, 33]. Однако в более поздних работах гипополяризованные клетки предсердий были найдены у гораздо меньшего числа пациентов (15% клеток от фибриллирующего предсердия против 5% в нормальном сердце) [34]. Функциональное значение присутствия частично деполяризованных клеток двояко: сначала скорость проведения будет уменьшена из-за приведения скорости движения потенциала действия и амплитуды вверх, как следствие низкого трансмембранного потенциала покоя; затем в частично деполяризованных клетках кинетика восстановления быстрого и медленного внутренних токов заметно замедляется, рефрактерный период удлиняется и отстает от завершения реполяризации. Эта так называемая нечувствительная зона реполяризации приводит к пространственной дисперсии рефрактерных периодов. И уменьшение скорости проведения, и увеличение рефрактерности предрасполагают к риентри.

P. Attuel и соавт. [7, 8] были первыми, кто сообщили об аномалии, наблюдаемой у пациентов, имеющих предсердные аритмии, включая фибрилляцию. У этих больных не было адаптации рефрактерного периода предсердий к изменениям в частоте сердечного ритма. При исследовании на быстрых ритмах (длительность цикла, или ДЦ – 350–400 мс) диапазон рефрактерного периода у пациентов с ФП был подобен таковому у нормальных пациентов (приблизительно 160–250 мс). Однако после замедления частоты сердцебиений никакого удлинения рефрактерного периода не наблюдалось, так, при ДЦ, равной 800–1000 мс, рефрактерные периоды предсердий пациентов с аритмиями были намного короче. Эти результаты были в значительной степени подтверждены более поздними исследованиями, в которых были зарегистрированы потенциалы действия от изолированного предсердия на различных частотах стимуляции. Снова была найдена недостаточная адаптация длительности потенциала действия и рефрактерного периода к частоте сердечных сокращений. Кроме того, эффективный рефрактерный период был обычно короче в предсердной ткани пациентов с ФП, чем в нормальных предсердных препаратах. Кроме того, было установлено, что в группе больных с ФП соотношение треугольных потенциалов действия было гораздо больше, чем в группе контроля (97% против 23%). Наконец, дисперсия в длительности потенциала действия была намного больше в группе с ФП, чем в контрольной группе. Увеличенная дисперсия в рефрактерности была также найдена прямыми измерениями во время открытой операции у пациентов с хрониче-

ской ФП. В этом исследовании средний интервал между локальными активациями во время ФП, так называемый интервал сцепления ФП, использовался как индекс локальной рефрактерности. Было показано, что имелась прямая зависимость между продолжительностью рефрактерного периода, определенной экстрастимуляцией с базовой ДЦ 400 мс, и интервалом сцепления ФП, измеренным во время ФП на тех же самых правопредсердных эпикардиальных участках. Преимущество использования интервала сцепления ФП в том, что одномоментные регистрации во время коротких эпизодов ФП могли быть сделаны на 40 предсердных участках, тогда как классическое определение рефрактерных периодов на 40 участках методикой экстрастимуляции будет занимать необычно большое время и фактически является невозможным во время операции. Средний интервал сцепления ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП, зарегистрированный в сумме с 247 участков, составил 152±3 мс, по сравнению со значением 176±8,1 мс, зарегистрированным на 118 участках в контрольной группе (p<0,05). Возникает вопрос, является короткий рефрактерный период причиной или исходом ФП? Современные исследования говорят о том, что имеет место последнее [17].

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ИЛИ ОДИНОЧНЫЕ РИЕНТРИ?

Хотя общепринятым стало положение о том, что ФП является риентри аритмией, сегодня можно говорить, что приводить к ФП могут различные механизмы. Локальное приложение аконитина к миокарду предсердия приводит к ФП, которая зависит от появления быстрого эктопического фокуса в участке приложения препарата (рис. 1). Когда после приложения аконитина к ушку ПП ушко удаляется, синусовый ритм быстро восстанавливается в остальной части предсердия. При этом удаленное ушко по-прежнему фибриллирует. В данном случае аритмия инициировалась из фокуса, который подавал импульсы настолько быстро, что однородное возбуждение предсердия было невозможным. Вероятность фибрилляции может быть лучше всего описана как «фибрилляционная проводимость». Когда ФП вызвана быстрой стимуляцией ПП – это обычно короткий, самопроизвольно купирующийся приступ, если рефрактерный период предсердий не был изменен вагусной стимуляцией или введением ацетилхолина. При этом если во время данной ФП ушко удалить, то фибрилляция прекращается в ушке, но продолжается в остальной части предсердия. Чтобы объяснить характеристики этого типа фибрилляции, G. K. Moe развил гипотезу множественной волны, которая позже исследовалась M. A. Allessie и соавт., которые и продемонстрировали присутствие множественных независимых волн повторного входа [4, 5]. Ширина волн риентри могла составлять всего несколько миллиметров, но наблюдались также и широкие фронты волны, распространяющиеся равномерно по большим сегментам предсердия. Каждая волна существовала в течение очень короткого времени, не более нескольких сотен миллисекунд. Дисперсия волн могла быть вызвана слиянием с другой волной и достигать границы предсердия или заполнять рефрактерную ткань. Новые волны могли быть сформированы отделением волны в области локального блока проведения или частью волны, переместившейся к другому предсердию. Критическое число волн в предсердии, необходимое для сохранения фибрилляции, – от трех до шести. Присутствие множественных волн риентри при ФП, вызванной одиночными экстрастимулами в изолированном сердце собаки и внутривенным введением ацетилхолина, было подтверждено R. Schuessler. При увеличении дозы ацетилхолина рефрактерный период предсердия укорачивался на 95 мс, и ФП становилась стабильной, волны риентри стабилизировались в малом контуре. Одиночные риентри были также найдены во время интраоперационного картирования у людей во время ФП. Как писали J. Cox и соавт. [11], «...было бы просто сказать, что трепетание предсердий – это аритмия, вызванная одиночным риентри контуром, как и ФП – вызвана множественными цепями риентри, так и казалось ранее. Принимая во внимание, что трепетание предсердий всегда происходит на основе одиночного круга риентри, некоторые формы ФП могут быть также вызваны одиночными кругами риентри, но при этом более сложные формы связаны с множественными цепями риентри».

K. Konings и соавт. на основе моделей активации классифицировали ФП на три типа [6, 25]. При I типе одиночные широкие фронты волны распространяются с нормальной скоростью и имеется небольшое число областей с медленной проводимостью или блоком проведения. При II типе отмечаются одиночные волны с длинной или

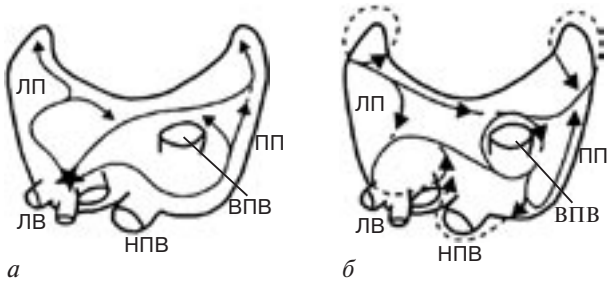


Рис. 1. Схема двух различных механизмов формирования фибрилляции предсердий в миокарде правого и левого предсердий.

а – эктопический очаг; *б* – множественные волны риентри.

множественной линией блока проводимости и/или медленного проведения, либо они были представлены двумя волнами. При III типе имелось три или более волн риентри с множественными дугами блока проведения и областей с медленной проводимостью. Средний интервал деполяризации был самым длинным при I типе (174 мс), более коротким при II типе (150 мс) и самым коротким при III типе (136 мс). Эти различные типы не нужно рассматривать как отдельные формы, а скорее как непрерывный спектр увеличивающейся сложности. Кроме того, эти авторы показали два механизма риентри: 1) имелся ведущий круг риентри, при котором ткань повторно возбуждалась тем же самым фронтом волны – эти риентри не были обычно стабильны; 2) так называемые случайные риентри, при которых распространяющаяся волна возбуждала область, прежде возбужденную другой волной. При II и III типе ФП были отмечены оба этих механизма, при этом в I типе в основном наблюдался ведущий круг риентри и не было «случайных риентри». Тип I мог бы быть вызван одиночным контуром макрориентри, вызывающим неправильную активацию других частей предсердия. Это может быть расценено как случай трепетания предсердий с такой высокой частотой, что оно не может быть проведено 1:1 всеми частями предсердия. Если это положение верно, то при I типе ФП могла бы быть легко купирована быстрой стимуляцией. В основных кругах риентри, где «голова» обратного фронта волны входит в его собственный относительно рефрактерный «хвост», никак не должны присутствовать разрывы, тогда и внешние стимулы не будут влиять на аритмию. Действительно, сверхчастая стимуляция во время ФП захватывала часть предсердия на расстоянии 3–4 см от участка стимуляции, окно вовлечения в пределах 12–16 мс. Область стимуляции была ограничена, потому что стимуляционный фронт волны сталкивался с фибрилляционными волнами, и из-за блока проведения ФП в этих экспериментах была классифицирована как II тип. Быстрая стимуляция могла бы быть методом выбора для купирования I типа ФП, а катетерная абляция могла бы быть использована для других типов, что фактически показывает направление для дальнейшего развития [19, 21].

Однако остаются некоторые сомнения в том, что большинство ФП имеет механизм риентри. Несмотря на очевидную хаотическую модель предсердной активации во время ФП, экспериментальные работы, выполненные G. Moe и M. Allessie, показывают, что составляющие фибрилляционных микрориентри волн прекращаются или в пределах предсердной ткани разделяются на фракции. Электрофизиологический субстрат для развития риентри включает в себя области с однонаправленной задержкой проведения или блоком, а также способностью восстанавливать возбудимость ткани, непосредственно примыкающей к области блока. Как было упомянуто выше, эпидемиологические данные указывают на то, что распространенность ФП увеличивается с возрастом. Хотя имелась определенная зависимость между процессом старения и изменениями в некоторых физиологических параметрах, типе автономного тонуса, – старение в основном сопровождается анатомическими изменениями предсердия, включающими в себя образование волокон коллагена, которые и могут создавать электрофизиологический субстрат, приводящий к риентри. В дополнение к анатомическому разделению клеток волокнами соединительной ткани, на клеточном уровне также возможны функциональные изменения, которые не могут быть вторичными. Однонаправленная задержка или блок проведения возникают из-за измененных электрических соединений между клетками миокарда, возможно, из-за специфического пространственного изменения механизмов ионного переноса и перерождения регулирующих мембранных белков.

В соответствии с понятием «риентри», обозначающимся главный механизм ФП, рассмотрим электрокардиографические проявления внутрипредсердных дефектов проводимости. Вообще, пациенты с фибрилляцией или трепетанием предсердий на ЭКГ часто имеют внутрипредсердные задержки проводимости, например, двугорбые *P*-волны или *P*-волны продолжительностью более 110 мс. Несколько исследователей показали, что продолжительность *P*-волны была больше у пациентов с ФП по сравнению с обычными людьми [12]. Кроме того, они предположили, что продолжительность *P*-волны может иметь хорошее прогностическое значение для развития послеоперационной ФП. A. Buxton и M. Josephson продемонстрировали, что 83% пациентов, у которых после операции аортокоронарного шунтирования развилась ФП, имели *P*-волну длительностью больше 110 мс. Пациенты, у которых в послеоперационном периоде развилась ФП, имели среднюю продолжительность *P*-волны 126 мс, в то время как ее средняя продолжительность у пациентов без ФП была 116 мс [9, 10].

Согласно наблюдениям многих специалистов, при продолжительности *P*-волны более 120 мс с изоэлектрическим интервалом более 10 мс в I, II, и III стандартных отведениях, статистически достоверно послеоперационный риск развития ФП составляет приблизительно 40% случаев (рис. 2).

T. Fukunami и сотрудники вычислили усредненные ЭКГ-сигналы у пациентов с анамнезом пароксизмальной ФП и у нормальных индивидов. Они нашли, что наличие P-волны более 120 мс,

Рис. 2. Общая продолжительность *P*-волны и измерение изоэлектрического интервала (ИИИ) от пунктирной линии во II стандартном отведении ЭКГ.

изоэлектрического интервала более 20 мс и амплитуды сигнала менее 3,5 mV предполагает прогноз развития ФП приблизительно в 90% случаев. Однако проблема неинвазивной оценки внутрипредсердных дефектов проводимости состоит в том, что при измерении сложно точно идентифицировать начало и конец *P*-волны на ЭКГ. Это может усложняться также из-за технических параметров – отсутствия дискретного начала *P*-волны или смещения ее в комплекс *QRS* [20, 32].

На основании длительного ЭКГ-мониторинга было показано, что индукции ФП неизменно предшествует преждевременная деполяризация предсердий (ПДП). Природу данного механизма риентри изучали во время стимуляции с помощью внутрисердечных электрограмм (ЭГ) у пациентов с анамнезом ФП или с индуцируемой ФП, которая может давать ценную информацию относительно электрофизиологического субстрата, а также помогает находить внутрипредсердные области, критические для индукции ФП. В 1968 г. H. Haft и соавт. сначала продемонстрировали, что ПДП при интервалах сцепления 180–280 мс может приводить к нестабильной ФП. У пациентов с пароксизмальной формой ФП или трепетанием предсердий стимуляция показала, что они связаны с внутрипредсердными задержками проводимости в предсердно-желудочковом узле (ПЖУ) и устье коронарного синуса. Кроме того, демонстрировалась зависимость между индуцируемой ФП и фрагментированной предсердной активностью [11]. Во время картирования области синусного узла и коронарного синуса T. Tanigawa показал присутствие длительных и фрагментированных электрограмм у пациентов с анамнезом ФП [28, 29]. Кроме того, фрагментация предсердных ЭГ была более явной у пациентов с пароксизмальной ФП во время стимуляции предсердий.

Также неоднократно наблюдали, что ФП чаще вызывалась правопредсердной стимуляцией и редко – одиночным экстрастимулом из левого предсердия, то есть дистального коронарного синуса (КС). P. Papageorgiou и соавт. продемонстрировали, что правопредсердная стимуляция связана с более длинными внутрипредсердными задержками проведения по сравнению со стимуляцией коронарного синуса [28, 29]. В результате критические внутрипредсердные задержки могут вести к формированию цепей риентри и облегчить индукцию ФП. Недавно исследовали гипотезу о том, что большие внутрипредсердные задержки проведения и задержки в критических участках чаще достигались при стимуляции верхних отделов правого предсердия, чем коронарного синуса, и приводили к участок-зависимой индукции ФП. Изучали 17 больных, которые имели симптоматические аритмии или анамнез наджелудочковых тахикардий. Ни один из этих больных не имел зарегистрированной ФП или ТП, а также структурной сердечной патологии. Исследователи проводили предсердную стимуляцию одним экстрастимулом из верхних отделов правого предсердия и дистального коронарного синуса. Протоколировали биполярные электрограммы из верхних отделов правого предсердия, по сухожилию Тодаро, по ходу КС и задней части треугольника Коха. При этом вычисляли локальную задержку на каждом предсердном участке как разность между локальным предсердным ответом (A1–A2) и интервалом сцепления стимула (S1–S2). У 8 из 17 пациентов ФП была вызвана одним стимулом только из верхних отделов ПП. Стимуляция дистального КС не индуцировала ФП, ТП или любой другой вид предсердного риентри ни у одного из пациентов. У всех пациентов стимуляция из верхних отделов ПП была связана с отмеченными внутрипредсердными задержками проведения (рис. 3).

На сегодняшний день не ясно, насколько наличие функциональных областей медленной проводимости может объяснять наблюдаемые задержки проведения при стимуляции верхних отделов ПП, или же основную роль играет терминальная линия (crista terminalis), пресекая распространение правопредсердных стимулов. Те пациенты, у которых была вызвана ФП, были такого же возраста, как и пациенты в группе с неиндуцируемой ФП, и во время стимуляции у них отмечали такую же степень локальной латентности на участках стимуляции. Однако критическая область задержки, которая была связана с развитием ФП, была зарегистрирована в области медленных путей (рис. 4).

В дополнение к аномалиям, связанным с внутрипредсердной проводимостью, у пациентов с ФП и ТП M. Josephson показал изменение характеристик предсердной рефрактерности. Он описал предсердные эффективные рефрактерные периоды (ЭРП), измеренные из верхних отделов правого предсердия и коронарного синуса у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий, но не у пациентов без предсердных аритмий. Эти соотношения остались неизменными с базовыми циклами стимуляции 600 и 450 мс (рис. 5). Нужно отметить, что хотя предсердный ЭРП сокращается во время базового ритма 450 мс, степень укорачивания ЭРП сильно отличалась у пациентов с аритмиями и без них (Josephson M. и соавт., 1984) [9, 10].

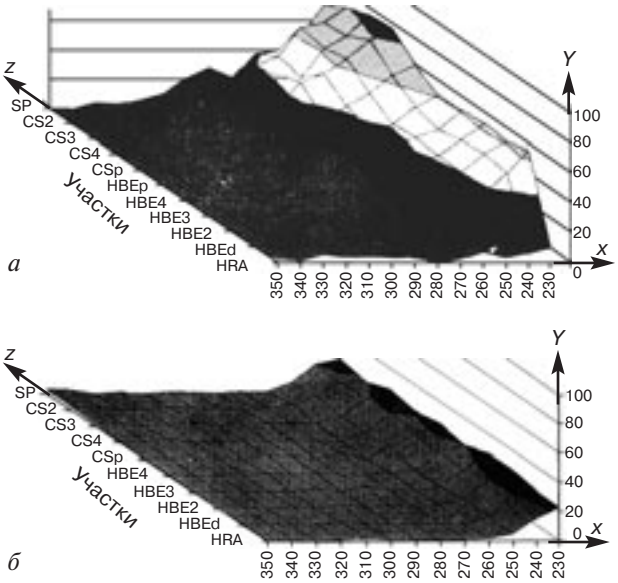


Рис. 3. Внутрипредсердное время проведения у одного пациента, зарегистрированное в ответ на стимуляцию из верхних выводных отделов ПП (HRA) (*а*) и из коронарного синуса (CS) (*б*).

График в трехмерном измерении показывает внутрипредсердную задержку (ось *y*, в мс), предсердные участки (ось *z*, в мс) и интервалы сцепления (ось *x*, в мс). Хорошо видно присутствие высокой предсердной задержки проведения на всех участках при стимуляции верхних отделов ПП (HRA) и ее отсутствие при стимуляции CS. Эффективный рефрактерный период левого и правого предсердий был одинаковым – 220 мс.

HBE – электрограмма пучка Гиса; SP – задняя часть треугольника Коха (область медленных путей) [28].

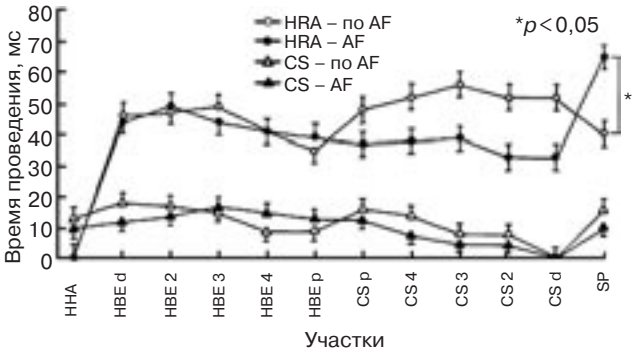


Рис. 4. Время максимальной задержки проведения по всем предсердным участкам во время стимуляции верхних отделов ПП (HRA) (круглые символы) и коронарного синуса (треугольники) у пациентов с ФП (n=8, заполненные символы) или без нее (n=9, полые символы). Хорошо видно, что у больных с ФП отмечено статистически существенное увеличение времени проведения по медленным путям (SP) во время стимуляции верхних отделов ПП [28].

На рисунке 6 показано, что во время правопредсердной стимуляции степень укорачивания ЭРП у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий была намного меньше по сравнению с нормальными индивидуумами, учитывая еще и то,

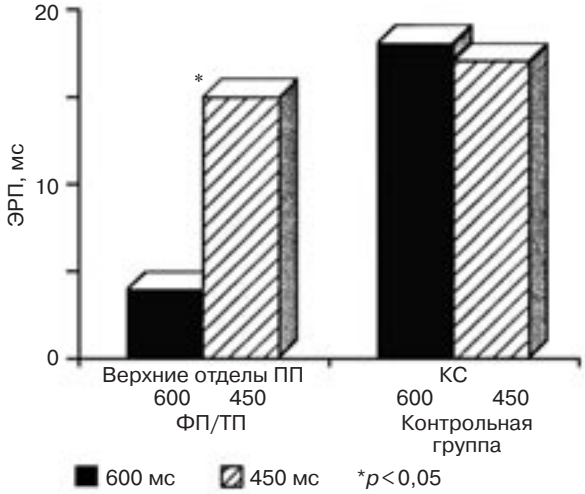


Рис. 5. Сравнение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) верхних отделов правого предсердия и коронарного синуса у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий и без них при длине цикла стимуляции 600 и 450 мс.

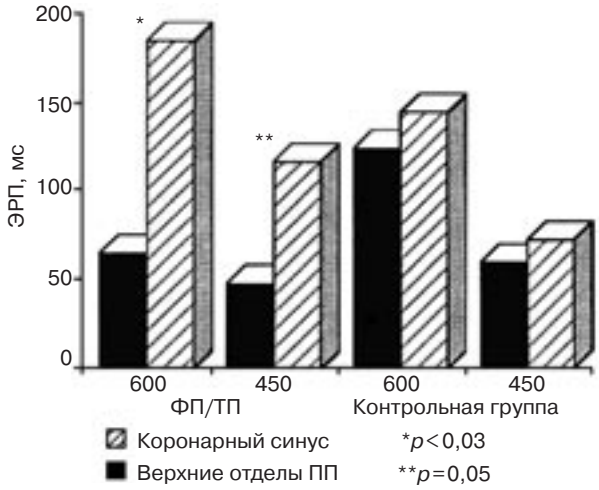


Рис. 6. Эффект воздействия длины цикла на рефрактерность предсердий.

Разность ЭРП при длинах цикла 600 и 450 мс видна во время стимуляции верхних отделов ПП и дистального КС у пациентов с ФП/ТП и в контрольной группе.

что во время стимуляции коронарного синуса имелась сопоставимая степень укорачивания ЭРП в обеих группах пациентов. Очевидно, что у пациентов с ФП ЭРП при стимуляции из верхних отделов ПП не будет укорачиваться в ответ на уменьшение длины цикла стимуляции (Josephson M. и соавт., 1984).

РОЛЬ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ФОКУСОВ В РАЗВИТИИ ФП

В 1998 г. Michel Haissaguerre и соавт. изучили пациентов с пароксизмальной формой ФП до и после аблации в левом предсердии, используя

электрофизиологические данные и многоэлектродные катетеры. Были выявлены три важные электрофизиологические характеристики во время аблации ФП: 1) существуют региональные различия в фибрилляционной активации во время ФП; 2) аритмогенные фокусы играют существенную роль в инициализации или поддержании ФП; 3) должны использоваться электрофизиологические критерии, оценивающие линейный блок проводимости в ЛП [18].

При аблациях ФП M. Haissaguerre и соавт. встретились с существенной частью аритмогенных фокусов у пациентов, подвергающихся аблации пароксизмальной ФП. Аритмогенные фокусы были определены на основе центробежной модели активации во время аритмии и устранены путем ограниченной катетерной аблации. Они могут быть дифференцированы на две группы: 1) фокусная ФП из первичного эктопического магистрального фокуса; 2) вторичные фокусы, которые были раскрыты только после организации предсердной фибрилляционной активности после линейной аблации.

При очень быстрой предсердной тахикардии, берущей начало из ограниченного субстрата, электрокардиограмма (ЭКГ) может быть подобна ЭКГ при крупноволновом ТП. Его распознавание важно, потому что оно может быть устранено одной катетерной аблацией. Авторы столкнулись с семью пациентами с таким фокусным происхождением ФП. Во время электрофизиологического исследования аритмия спонтанно индуцировалась у всех пациентов. Это не могло быть воспроизведено программируемой стимуляцией, картирование продемонстрировало центробежную модель активации во время регулярной аритмии. Однако когда фибрилляция являлась вторичной и была вызвана предсердной тахикардией, применение антиаритмического препарата преобразовывало ее в тахикардию, позволяя таким образом провести картирование. Эктопическая активация была неправильна, с короткими циклами в районе 140 мс. Самая ранняя активация наблюдалась за 30–70 мс перед началом эктопической волны *P*. Аномальный фокус был найден в правом предсердии (RA) в трех случаях, около верхней части синусного узла – в двух и в отверстии коронарного синуса – в одном случае. Происхождение аритмии было левопредсердным для других четырех пациентов – с фокусом около правой верхней легочной вены (три пациента) и в отверстии левой верхней легочной вены – у одного пациента [16, 17].

Пациенты с такими фокусными предсердными фибрилляциями обычно молодые, без каких-либо структурных сердечных болезней, и имеют частые эпизоды аритмий (несколько раз в день), которые характерно преобразовываются в мономорфную предсердную тахикардию или экстрасистолы (так называемые *P* на *T*), главным образом под действием антиаритмической терапии (ААТ). Точечная РЧ-аблация может быть эффективна для этой формы ФП. Однако число пациентов с такой формой ФП весьма ограничено и составляет менее 1% от всех пациентов с ФП [11, 17].

Линии аблации в левом предсердии создают организацию предсердной активации в течение ФП и ведут в конечном счете к синусовому ритму. Это облегчает нахождение право- или левопредсердных вторичных фокусов, выявляемых после линейной предсердной аблации, которые были ранее бессимптомны. Такие фокусы выявляются при холтеровском мониторировании у некоторых пациентов, которые имеют частые экстрасистолы или предсердные тахикардии [12, 13].

ЕСТЬ ЛИ ОРГАНИЗАЦИЯ В ФП?

Согласно гипотезе множественных «малых волн», при ФП происходит фрагментация фронта волны на независимые малые дочерние волны, которые перемещаются беспорядочно по предсердиям, давая начало новым волнам, сталкивающимся и взаимно уничтожающим друг друга или дающим начало новым «малым волнам», и так до бесконечности, и этот процесс напоминает броуновское движение. Однако более свежие исследования, которые использовали статистические методы при длительной внутрисердечной регистрации у людей, свидетельствуют о том, что ФП не полностью хаотична [20]. Фактически, учитывая сложную анатомию и неоднородный электрофизиологический субстрат предсердий, повторные круги активации, вероятно, имеют предпочтительные пути распространения. Таким образом, возможно, что последовательно появляющиеся «малые волны» могут активизировать области предсердий с определенной временной периодичностью.

Недавно J. Jalife и сотрудники его лаборатории пытались определить правильность догадки о том, что организованная активность играет ведущую роль в поддержании ФП [19, 20]. Они использовали комбинацию видеоизображения с высокой разрешающей способностью, электрокардиографическую регистрацию и спектральный анализ электрограмм, чтобы идентифицировать последовательность волн возбуждения с пространственными характеристиками распространения и временной периодичности во время эпизодов ФП в сердцах овец (рис. 7, 8).

Возможно, что доминирующий фронт, описанный в спектре электрической регистрации ФП, – результат активности устойчивого постоянного источника. Эта идея совместима с недавними наблюдениями, сделанными после РЧА ФП у

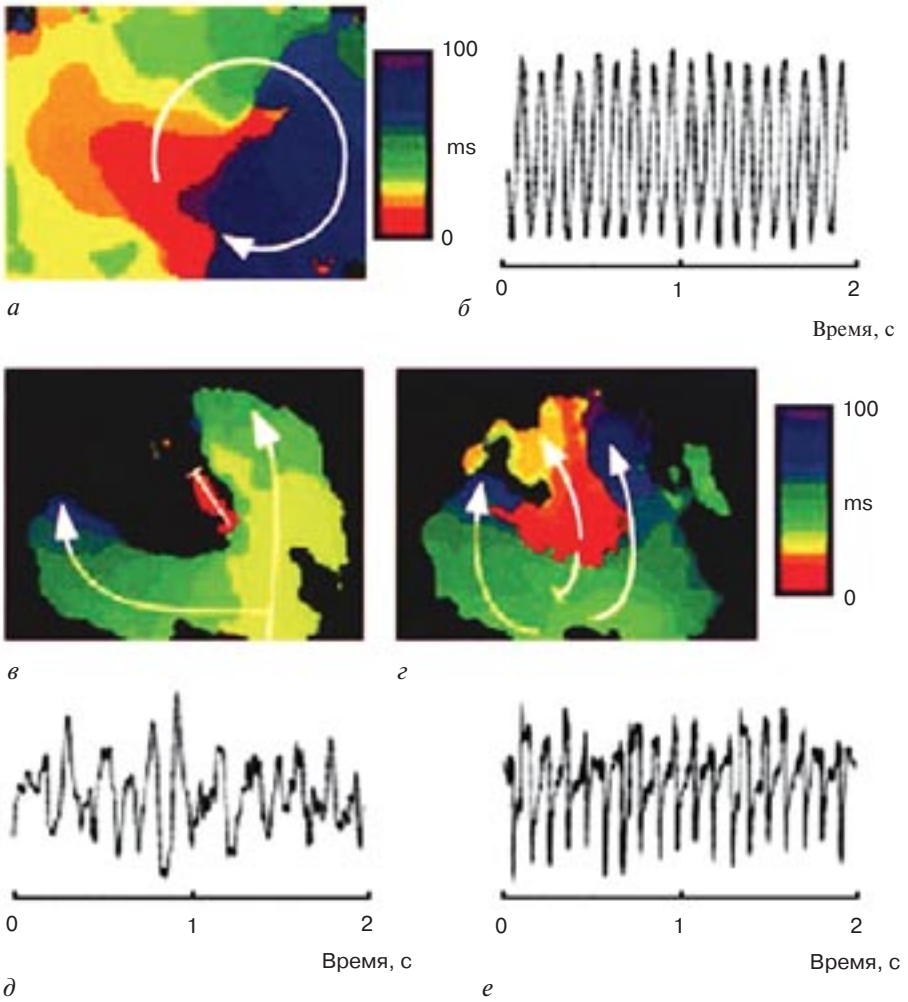


Рис. 7. Изохронные карты и псевдоэлектрограммы (pseudoEgs) левого (LA) и правого (RA) предсердий при оптическом сканировании во время фибрилляции предсердий.

а – изохронная карта одиночной волны от стабильного «ротора», записанная в ЛП (LA); *б* – псевдоэлектрограмма от этого «ротора» в ЛП, которая является мономорфной; *в, г* – изохронные карты двух различных охватов ПП (RA); *д* – псевдоэлектрограмма с ПП, можно видеть правильную активацию в ЛП и различную гетерогенную, двунаправленную активацию (пассивный фронт) в ПП; *е* – общая биполярная электрограмма с обоих предсердий во время ФП [20].

людей, показывающими, что единственный источник активности, возможно, находится в легочных венах, и возбуждение распространяется к предсердиям как волна фибрилляции. В целом эти данные совместимы с идеей о том, что существенная часть ФП – результат так называемого нечистого трепетания, как постулировалось T. Lewis много лет назад [23], где единственный источник риентри дает начало высокочастотному возбуждению и приводит к сложным видам активации по предсердиям. Следовательно, можно утверждать, что по крайней мере некоторые варианты ФП могут быть результатом активности одного источника, расположенного где-нибудь в ЛП, и ПП обычно пассивно по отношению к этому источнику. Также возможно, что более медленная правопредсердая частота является результатом сложного, частотнозависимого распространения возбуждения от левого предсердия к правому. Очень возможно, что однажды инициированный импульс подвергается спектральным преобразованиям при распространении от ЛП через пучок Бахмана и гребенчатые мышцы, связывающие эти два предсердия.

Чтобы проверить данную гипотезу, последующую работу авторы сосредоточили на исследовании частотных соотношений между ЛП и ПП при ФП, вызванной сверхчастой стимуляцией в присутствии ацетилхолина (0,1–0,5 μМ). Эти исследования продемонстрировали, что при персистирующей ФП была высокая степень пространственной и временной организации [19]. Кроме того, было показано, что частота активации в ЛП была намного выше, чем в ПП. Во многих случаях исследования с оптическим картированием продемонстрировали автоматизм «роторов», дающий начало периодическим электрическим волнам в ЛП, и доказали, что такие «роторы» были основным механизмом ФП в модели сердца овец. Поз-

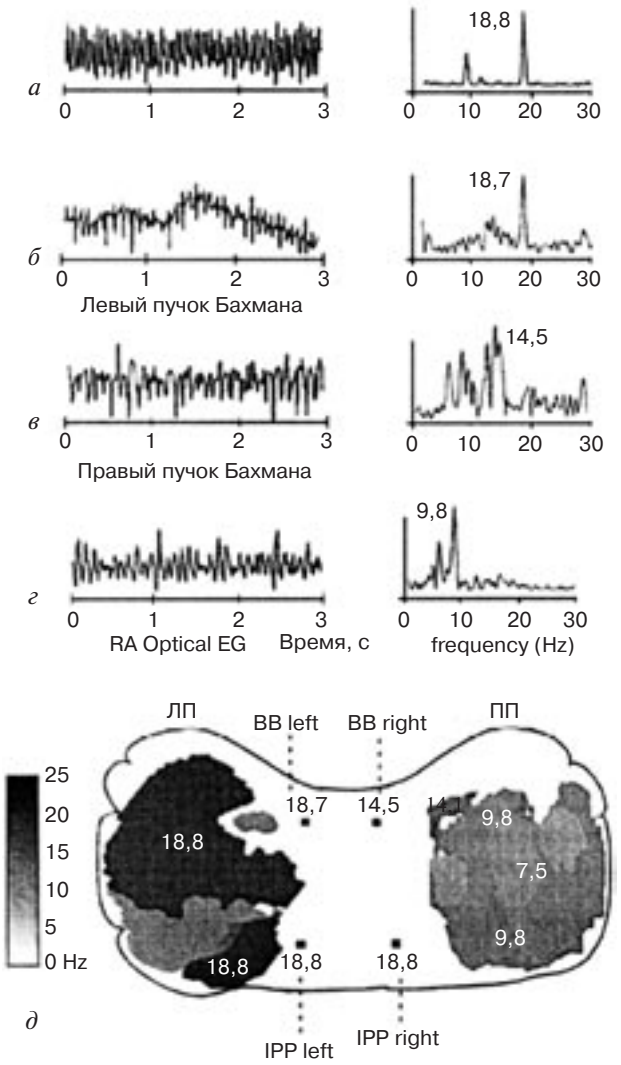


Рис. 8. Лево-правопредсердный градиент частотных характеристик зон возбуждения при ФП.

а – оптическая электрограмма и частотный спектр сигналов с ЛП; *б, в* – электрограммы и частотный спектр сигналов с левой и правой части пучка Бахмана (BB); *г* – оптическая электрограмма (EG) и частотный спектр сигналов с ПП (RA); *д* – карта активации ЛП и ПП, темно-серым показан основной фронт волны, распространяющийся на ПП через пучок Бахмана (BB) и через нижнезадние (infero-posterior pathway – IPP) пути проведения [20].

же была выдвинута гипотеза, что волны, отходящие от относительно стабильных «роторов», в ЛП подвергаются умножению, пространственно распределяются в блок проведения и распространяются к ПП, проявляясь как ФП.

Если вышеуказанные исследования применимы к ФП у человека, то они могут открыть захватывающие диагностические и терапевтические возможности.

ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Разработка и развитие моделей быстрой стимуляции привели к пониманию прогрессивной природы ФП. С продолжением ФП предсердие подвергается электрической и структурной модернизации. Признаками электрической модернизации являются уменьшение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий и длительности цикла ФП. Структурная же модернизация связана с расширением полостей предсердного миокарда, промежуточным фиброзом, миолизом и гистологическими изменениями, подобными изменениям гибернированного миокарда. Известно, что и электрическая, и структурная модернизация играют роль в поддержании ФП, однако механизм перехода от пароксизмальной к хронической форме не очень хорошо изучен. Изменения в организации ФП, как известно, происходят, и эти различия изучались на моделях пароксизмальной и хронической ФП, вызванной у собак с помощью сверхчастой стимуляции [1, 2, 15].

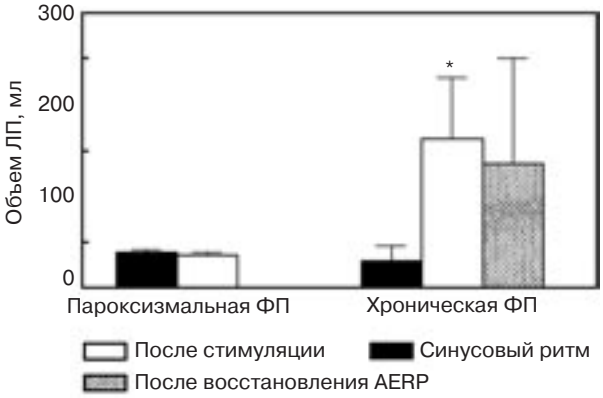
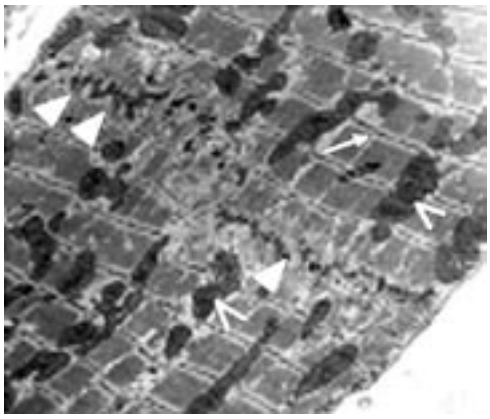


Рис. 9. Изменения объема левого предсердия (LA) в каждой группе (с пароксизмальной и хронической формой ФП).

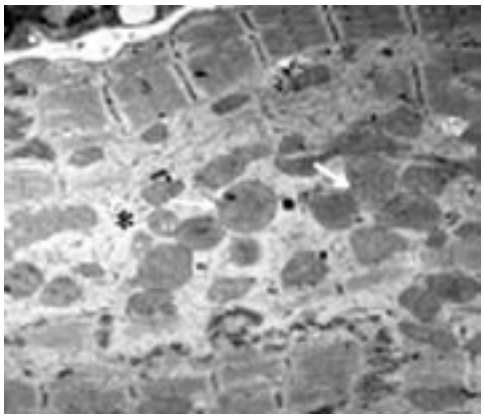
Не имелось никакого изменения среднего объема ЛП после 48 часов стимуляции по сравнению с базовым. Однако объем ЛП существенно увеличился при постоянной форме ФП и остался расширенным после восстановления эффективного рефрактерного периода (AERP) предсердий после восстановления синусового ритма, указывая на структурное ремоделирование миокарда предсердий (*p=0,01 при сравнении с базовым) (Haines D. E. и соавт., 2002).

J. G. Akar и соавт. [3], используя анализ частотных характеристик с множественных внутрисердечных электрограмм, полученных с 64-электродного катетера во время ФП, показали, что одиночный доминантный пик на спектре может представлять устойчивый «ротор» на задней стенке ЛП. Периодичность была определена количественно: вычислялись спектры амплитуд левопредсердных электрограмм, полученные от 64-электродного катетера-корзины (basket). Размеры левого предсердия измеряли методом внутрисердечной ЭхоКГ (рис. 9), а структурные изменения были оценены с помощью электронной микроскопии (рис. 10) [1, 3].

Авторы показали, что переход от пароксизмальной к хронической ФП связан с потерей про-



а



б

в

Рис. 10. Электронные микрофотографии, полученные от левопредсердного миокарда в различных группах.

а – пароксизмальная форма ФП. Клеточная ультраструктура кажется нормальной, видны организованные саркомеры с выпуклыми Z-линиями (жирная стрелка) и М-линии (открытая стрелка). Вставочные диски неповрежденные (жирная длинная стрелка), нормальные размеры митохондриальной кристы; *б* – постоянная форма ФП. Хорошо видны очаги существенного миолиза с областями серьезного разрушения сократительного аппарата. Имеется потеря нормального характера исчерченности, как на рис. 10, *а*. Митохондрии аномальны с существенным расширением и набуханием кристы (показано стрелками). Серьезные структурные аномалии с существенными очагами миолиза (*); *в* – предсердная ткань после восстановления синусового ритма и эффективного рефрактерного периода предсердий. Сохраняются аномалии вставочного диска (жирные стрелки), и видно митохондриальное набухание (открытые стрелки) (Haines D. E. и соавт., 2002).

странственно-временной организации. Одиночная доминирующая волна занимает большую часть левого предсердия при пароксизмальной форме ФП, а постоянная форма связана со структурной модернизацией и дисперсией доминирующей волны возбуждения – «ротора». Восстановление рефрактерности предсердий (после длительного поддержания синусового ритма) только частично восстанавливает пространственно-временную организацию, указывая на основную роль структурной модернизации в поддержании хронической формы ФП [2].

В заключение необходимо отметить, что теории, объясняющие механизмы развития ФП, на современном этапе времени весьма разнообразны и включают волновую теорию (возникновение первичного «ротора»), эктопический генез аритмии, а также пространственно-временное ремоделирование миокарда предсердий при длительном пароксизме ФП. Все эти теории описывают механизмы формирования отдельных нозологических форм ФП, но ведущую роль в механизме индукции и поддержания аритмии все равно отводят левому предсердию, в частности области легочных вен и их коллектора. Последние данные по интервенционным процедурам, направленным на изоляцию легочных вен (по методике M. Haissaguerre) и изоляцию ЛП (по методике C. Pappone), и их положительные результаты говорят о ведущей роли левого предсердия и легочных вен в механизме формирования и поддержания ФП. И все-таки, более вероятно, что основные механизмы изменяются соответственно разновидностям ФП, и в сердце человека существуют множественные механизмы формирования аритмии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ревишвили А. Ш., Имнадзе Г. Г., Любкина Е. В.* Особенности клинической электрофизиологии легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Вестник аритмол. – 2003. – № 34.

2. *Ревишвили А. Ш., Любкина Е. В., Торрес Дж.* и др. Результаты интервенционного лечения различных форм фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2004. – № 1. – С. 86–93.
3. *Akar J. G., Thomas H. E. IV, Lai-Chow K.* et al. Effect of electrical and structural remodeling on spatiotemporal organization in acute and persistent atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – P. 1027–1034.
4. *Allessie M. A., Konings K., Rrichhof C. J. H. J.* et al. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 10A–23A.
5. *Allessie M. A., Konings K. T., Kirchhof C. J.* Mapping of atrial fibrillation // Atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies / S. B. Olsson, M. A. Allessie, R. W. Campbell (eds). – Armonk, N. Y.: Futura Publ., 1994. – P. 37–49.
6. *Allessie M. A., Lammers W. J. E. P., Bonke F. I. M., Hollen J.* Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // Cardiac Arrhythmias / D. P. Zipes , J. Jalife (eds). – N. Y.: Grune & Stratton; 1985. – P. 265–276.
7. *Attuel P., Childers R., Cauchemez B.* et al. Failure in rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability // Int. J. Cardiol. – 1982. – Vol. 2. – P. 179–197.
8. *Attuel P., Pellerin D.,. Mugica J.* et al. DDD pacing: An effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias // PACE. – 1988. – Vol. 11. – P. 1647–1654.
9. *Buxton A. E., Josephson M. E.* The role of P-wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias // Chest. – 1981. – Vol. 80. – P. 68–73.
10. *Buxton A. E., Waxman H. L., Marchlinski F. E., Josephson M. E.*. Atrial conduction: Effects of extrastimuli with and without atrial dysrhythmias // Amer. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54. – P. 755–761.
11. *Chen S. A., Tai C. T., Yu W. C.* et al. Right atrial focal atrial fibrillation: Electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1999. – Vol. 10. – P. 328–335.
12. *Cheung D. W.* Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig // J. Physiol. (Lond.). – 1981. – Vol. 314. – P. 445–456.
13. *Cheung D. W.* Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia // Nature. – 1981. – Vol. 294. – P. 582–584.
14. *Cox J. L., Jaquiss R. D., Schuessler R. B.* et al. Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the Maze III procedure // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 110. – P. 485–495.
15. *Franz M. R., Karasik P. L., Li C.* et al. Electrical remodeling of the human atrium: Similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 1785–1792.
16. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C.* et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 11. – P. 2–10.
17. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C.* et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1409–1417.
18. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C.* et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–666.
19. *Jalife J.* et al. New insights into the pathophysiology of atrial fibrillation: implications for cathether ablathion // Cardiology international. – Atrial fibrillation (Special issue). – Summer 2002. – P. S21–S28.
20. *Jalife J.* et al. Rotor and spiral waves in atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 776–780.
21. *Jais P., Haissaguerre M., Shah D. C.* et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 572–576.
22. *Kumagai K., Yamanouchi Y., Hiroki T., Arakawa K.* Effects of transcatheter cardioversion on chronic lone atrial fibrillation // PACE. – 1991. – Vol. 14. – P. 1571–1575.
23. *Lewis T.* The mechanism and graphic registration of the heart beat. 3rd Edn. – London: Shaw and Sons, 1925. – P. 319–374.
24. *Moe G. K., Abildskov J. A.* Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // Amer. Heart J. – 1959. – Vol. 58. – P. 59–70.
25. *Moe G. K., Abildskov J. A.* Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart // Circ. Res. – 1964. – Vol. 4. – P. 447–460.
26. *Nathan H., Eliakim M.* The junction between the left atrium and the pulmonary veins: An anatomic study of human hearts // Circulation. – 1966. – Vol. 34. – P. 412–422.
27. *Paes D. A., Bohm C. M., de Paula C. M., Paes D. C.* The cardiac muscle in the pulmonary vein of the rat: a morphological and electrophysiological study // J. Morphol. – 1975. – Vol. 145. – P. 409–433.
28. *Papageorgiou P., Anseime F., Kirchof C. J.* et al. Coronary sinus pacing prevents Induction of atrial fibrillation // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 1893–1898.
29. *Papageorgiou P., Monahan K., Boyle N. G.* et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay; Relationship to initiation of atrial fibrillation // Ibid. – 1996. – Vol. 94. – P. 384–389.
30. *Rensma P. L., Allessie M. A., Lammers W. J.* et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs // Circ. Res. – 1988. – Vol. 62. – P. 395–410.
31. *Scherf D., Romano F. J., Terranova R.* Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation // Amer. Heart J. – 1948. – Vol. 36. – P. 241.
32. *Scherf D., Schaffer A. I., Blumfeld S.* Mechanism of flutter and fibrillation // Arch. Intern. Med. – 1953. – Vol. 91. – P. 241–251.
33. *Spach M. S., Barr R. C., Jewett P. H.* Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs // Amer. J. Cardiol. – 1972. – Vol. 30. – P. 844–854.
34. *Yue L., Feng J., Gaspo R.* et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation // Circ. Res. – 1997. – Vol. 81. – P. 512–525.

© Е. З. ГОЛУХОВА, 2005

УДК 616.125-008.313:612.172.2

МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ: ВОССТАНОВЛЕНИЕ РИТМА ПРОТИВ КОНТРОЛЯ ЕГО ЧАСТОТЫ. БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И БОГАТЫМ ИЛИ БЕДНЫМ И БОЛЬНЫМ?

Е. З. Голухова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

По данным мировой статистики, частота различных видов нарушений ритма в США в 1998 г. составила 4 300 000 случаев. Летальные исходы вследствие нарушений ритма были отмечены у 43 422 больных. Самыми частыми видами аритмии стали трепетание и фибрилляция предсердий (всего 2,5 млн случаев), на долю которых пришлось около 15% ишемических инсультов; на втором месте оказались различные тахикардии. Данные сводной статистики свидетельствуют о том, что использование чрескатетерной радиочастотной аблации (РЧА) позволяет достичь положительных результатов и полностью избавить больных от тахиаритмий более чем в 90–97% случаев, в зависимости от вида аритмий и локализации аритмогенного субстрата, при минимальном риске для жизни больного и риске возможных осложнений. Неслучайно поэтому в рекомендациях мировых медицинских сообществ наличие симптоматичных и/или устойчивых аритмий рассматривается как обоснованные данными контролируемых исследований показания к выполнению процедуры аблации. Высокая эффективность и малая травматичность процедуры РЧА в свою очередь привели к тому, что антиаритмическая терапия при большинстве видов суправентрикулярных реципрокных аритмий – таких как синдромы предвозбуждения желудочков, узловые тахикардии, – сдала свои позиции. Если есть надобность в постоянном приеме антиаритмиков при данных видах нарушений ритма сердца – такой больной нуждается в РЧА. *Исключением являются фибрилляция предсердий и сложные виды желудочковых аритмий, особенно у больных с сопутствующей сердечной патологией, ИБС и выраженной сердечной недостаточностью.* Что касается больных с ФП – эффективность изолированного использования РЧА по данным большинства авторов не превышает 60–70%, и поэтому эта проблема остается в основном проблемой терапевтической, и многие и многие тысячи пациентов нуждаются в антиаритмической и «гибридной» терапии, под которой понимают сочетанное использование различных видов лечения – антиаритмиков, стимуляции и аблации. Несмотря на то что с позиций обычной врачебной и человеческой логики синусовый ритм всегда «лучше» мерцательной аритмии, ни одно исследование на сегодняшний день не смогло доказать, что при адекватном контроле частоты сердечных сокращений при ФП качество жизни уступает таковому, а вероятность развития тяжелых и фатальных осложнений (инсультов, летальных исходов и других) выше, чем при постоянных попытках реставрировать и удержать синусовый ритм. Таким образом, один из фундаментальных вопросов в курации больных с ФП состоит в том, следует ли выполнять кардиоверсию и реставрировать синусовый ритм.

Этому важному вопросу, ответ на который лишь на первый взгляд кажется очевидным, посвящено несколько рандомизированных исследований. Отметим сразу, что во все эти исследования вошли в основном пациенты старшей возрастной группы (старше 65 лет); более молодые пациенты, лица женского пола и больные младших возрастных групп, в том числе без манифестирующей сердечной патологии, были представлены значительно скромнее, что, естественно, ограничивает значение проведенных исследований, особенно в указанных группах больных. В мультицентровом пилотном рандомизированном исследовании STAF (the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) сравнивали два лечебных подхода – контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий [1]. В первом случае использовали электрическую или фармакологическую кардиоверсию для восстановления ритма и антиаритмики 1 класса плюс соталол или кордарон для его удержания. Во второй группе для контроля частоты желудочковых сокращений применяли бета-блокаторы, антагонисты кальция, дигоксин или же аблацию атриовентрикулярного узла с последующей имплантацией электрокардиостимулятора (ЭКС). Все больные

получали антикоагулянтную терапию. В исследование были включены 200 пациентов, сроки последующего наблюдения составили 19,6±8,9 мес. Указанные группы не имели достоверных различий по частоте летальных исходов, необходимости проведения реанимационных мероприятий, числу цереброваскулярных осложнений и системных эмболий (5,54% против 6,09%, p=0,99). Авторы пришли к выводу, что попытки контроля ритма не имеют преимуществ в группе больных с высоким риском рецидива аритмий. В то же время следует отметить, что через 36 мес наблюдения на фоне приема антиаритмиков только у 23% больных сохранился синусовый ритм, а все «конечные точки», связанные с фатальными или сердечно-сосудистыми катастрофами, возникали именно у больных с ФП (даже в тех случаях, когда они входили в группу контроля ритма). Данное исследование явилось одним из первых, продемонстрировавших, что два терапевтических подхода вполне сопоставимы с точки зрения долгосрочных исходов и развития сердечно-сосудистых осложнений. Другим важным положением явилась невозможность удержания синусового ритма, несмотря на проводимую агрессивную медикаментозную антиаритмическую терапию у целого ряда больных.

Рандомизированное исследование PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) сравнивало результаты контроля частоты желудочковых сокращений с использованием дилтиазема с контролем ритма, для чего применяли кордарон (длительность наблюдения составила 7–360 дней, в исследование были включены 252 больных с ФП в возрасте от 17 до 75 лет с впервые возникшей или персистирующей ФП) [3]. Число больных, отметивших субъективное улучшение (изменение симптоматики было выбрано в качестве конечной точки), оказалось сопоставимым в обеих группах (61% больных в группе с дилтиаземом против 55% пациентов, принимающих кордарон, p=0,317). Кордарон позволил удержать синусовый ритм в сроки до 12 мес у 23% больных. В то же время в «кордароновой» группе была выше частота повторных госпитализаций (соответственно 69% против 24% в группе дилтиазема), побочных эффектов, потребовавших изменения терапии (24% против 14%, p=0,036). Авторы заключили, что две используемые стратегии дают сходные результаты. В группе получающих кордарон для контроля ритма отмечены лучшие показатели толерантности к физической нагрузке, при этом наблюдалась большая частота побочных реакций и повторных госпитализаций.

Еще одним исследованием, сравнивающим эффективность контроля ритма и его частоты у больных с ФП, стало исследование AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow – up Investigation of Rhythm Management) [4]. Данное рандомизированное мультицентровое исследование называют одним из наиболее важных в этом разделе, так как в него были включены больные с ФП и высоким риском развития летального исхода или инсульта, а в качестве конечной точки изучали уровень смертности. В исследование вошли более 4000 больных в возрасте не менее 65 лет (средний возраст составил 70 лет), которые имели хотя бы один фактор риска (гипертензия, диабет, ранее перенесенный инсульт, выраженная дисфункция левого желудочка). Лишь у 12% больных ФП имела так называемую идиопатическую форму. Для контроля частоты желудочковых сокращений использовали бета-блокаторы, недигидропиридиновые кальциевые блокаторы, дигоксин или их комбинацию. Для контроля ритма использовали антиаритмики (по назначению врача) или кардиоверсию. В обеих группах проводили должную антикоагулянтную терапию. Через 5 лет наблюдения уровень смертности был равен 23,8% в группе контроля ритма и 21,3% в группе контроля частоты желудочковых сокращений (p=0,08). В то же время в группе контроля ритма отмечен более высокий риск летального исхода у больных пожилого возраста и с ИБС. Обе группы не отличались по частоте развития инсульта; 70% всех инсультов развились у больных, прекративших прием антикоагулянтов или имеющих субоптимальные значения международного нормализованного отношения (менее 2). Частота развития полиморфной желудочковой тахикардии составила соответственно 0,8 и 0,2%, а частота повторных госпитализаций – 80,1 и 73,0% соответственно. Таким образом, в группе контроля частоты ритма отмечен меньший риск развития побочных эффектов и повторных госпитализаций. *Авторы вопреки «обывательским» ожиданиям заключили, что лечебная тактика, предусматривающая контроль ритма, не дает преимуществ в аспекте выживаемости больных по сравнению с контролем частоты желудочковых сокращений.*

Относительно недавнее исследование RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) включает относительно небольшую когорту пациентов – 522 больных, средний возраст которых составил 68 лет [2]. В качестве конечных точек исследовали сердечно-сосудистую смертность, развитие сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, кровотечения, имплантации ЭКС и выраженные побочные эффекты антиаритмиков. И вновь по указанным показателям в обеих группах больных, в которых контролировали ритм или частоту желудочковых сокращений, не было выявлено существенных различий по указанным композитным точкам. Отметим также, что несмотря на достаточно агрессивный протокол лечения, до конца

периода наблюдения синусовый ритм сохранился лишь у 39% больных в группе контроля ритма.

Пытаясь обобщить указанный опыт рандомизированных исследований, сравнивающих две лечебные тактики можно сделать вывод о сопоставимости подобных подходов как в вопросах субъективного характера, так и в области выживаемости и развития «больших» осложнений. В результате целый ряд медицинских сообществ согласно имеющимся рекомендациям считают контроль частоты желудочковых сокращений предпочтительной стратегией для большинства больных с ФП. Контроль ритма согласно этим представлениям оправдан при специальных обстоятельствах – при наличии соответствующих симптомов, плохой переносимости физических нагрузок или индивидуальных предпочтениях самих пациентов.

В качестве замечаний необходимо отметить следующее. *1. Лишь у небольшой группы больных удалось сохранить синусовый ритм на фоне приема антиаритмиков (в той ветви исследований, когда пытались контролировать ритм).* Это значит, что поиск эффективных антиаритмических средств и, что очень важно, нефармакологических путей элиминации ФП является чрезвычайно перспективным. Более того, бурно развивающаяся область нефармакологических и «гибридных» вариантов лечения ФП остается «за кормой» принятых международных рекомендаций. 2. В основном во все перечисленные исследования входили пациенты старших возрастных групп, имеющие факторы риска развития тромбоэмболических осложнений и инсульта. Определенные подгруппы относительно молодых пациентов, в частности с идиопатической ФП (а таковых в группе с пароксизмальной ФП насчитывается до 40–60%!), были представлены весьма скромно. Рекомендации в отношении лечебной тактики в этих подгруппах больных являются, таким образом, достаточно неопределенными. 3. Подход, предусматривающий контроль ритма, возможно, предпочтителен не у всей когорты больных, а только у пациентов, имеющих предикторы его успешного восстановления и *удержания,* – по данным ряда авторов и нашим собственным данным, это показатели размеров и объемов предсердий, некоторые демографические показатели возраста и пола, наличие сопутствующей клапанной патологии и ИБС, некоторые показатели сигнал-усредненной ЭКГ и другие (возможно, среди последних окажутся и морфометрические параметры устьев легочных вен и других анатомических структур предсердий, а также некоторые электрофизиологические данные). Мы полагаем, что *в правильно отобранной группе больных у значительно большего их числа удастся удержать синусовый ритм, особенно при использовании новых перспективных методов коррекции аритмий и «гибридных» вариантов лечения.* В связи с этим и конечные результаты могут существенно отличаться. 4. Наконец, определенные перспективы возможности удержания ритма могут быть связаны с использованием препаратов, не обладающих собственно антиаритмическим действием, но способных влиять на различные аспекты ремоделирования предсердий – например, ингибиторов АПФ. Их влияние также может оказаться весьма ощутимым и при изучении конечных точек, и при использовании различных режимов лечения ФП.

Сходные идеи, по-видимому, имелись и у авторов цитируемых клинических рекомендаций, которые присвоили им 2А класс достоверности, что отражает необходимость их адаптации в разных популяциях больных.

Таким образом, современные возможности в выборе тактики лечения ФП и обосновании необходимости кардиоверсии отражают более или менее удачный компромисс двух обоснованных терапевтических подходов и связаны в основном со следующим: 1) с поиском оптимальных путей восстановления и *удержания* ритма (в том числе с использованием РЧА легочных вен и/или аритмогенных зон другой локализации), когда это имеет *определенные перспективы.* Наши собственные данные свидетельствуют о том, что к числу последних следует отнести размеры левого предсердия, скорость кровотока в ушке предсердий, возраст, наличие сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии и некоторые другие параметры; 2) предпочтительным подходом (согласно международным рекомендациям) является контроль частоты ритма, в том числе с использованием фармакологических и нефармакологических средств, – когда попытки реставрации ритма *не оправданы.* С этой целью используют различные препараты, а также принип «ablate and pace» – создания атриовентрикулярной блокады и имплантации ЭКС. Для оптимизации режима стимуляции используют ЭКС с функцией переключения, а также бивентрикулярную стимуляцию, способную уменьшить явления сердечной недостаточности (исследование PAVE); 3) с поддержанием должного режима антикоагулянтной терапии у всех без исключения больных.

Отметим также необходимость соблюдения разумного компромисса между эффективностью лечения и его стоимостью. Более активный подход с использованием новейших (в том числе нефармакологических) методов контроля ритма у правильно отобранных относительно молодых больных без «больших» факторов риска с соответствующими предикторами эффективного его удержания может оказаться более успешным как в части улучшения качества жизни и соответствующих демографических показателей, так и в оптимизации

соотношения между эффективностью лечения и его стоимостью. Ибо быть здоровым и богатым, очевидно, лучше, чем бедным и больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Carlsson J., Miketic S, Windeler J. S.* et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study// J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1690–1696.
2. *Hagens V. E., Ranchor A. V., Van Sonderen E.* et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: Results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) study// Ibid. – 2004. – Vol. 43. – P. 241–247.
3. *Hohnloser S. H., Kuck K. H., Lilienthal J.* Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomized trial// Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1789–1794.
4. *Wyse D. G., Waldo A. l., DiMarco J. P.* et al., for the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation// N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.

© Л. А. БОКЕРИЯ, А. Ш. РЕВИШВИЛИ, 2005

УДК 616.125-008.313.2-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Первое успешное хирургическое устранение рефрактерной к антиаритмической терапии (ААТ) фибрилляции предсердий (ФП) было выполнено пионером хирургической аритмологии W. Sealy [81], который в 1981 г. провел криоаблацию предсердно-желудочкового узла и пучка Гиса в условиях торакотомии и ИК, с последующей имплантацией ЭКС. Начиная с 1982 г. методика фульгурации пучка Гиса стала основным интервенционным методом лечения рефрактерной к ААТ пароксизмальной и хронической ФП у больных без сопутствующей органической патологии сердца [1]. Несмотря на трансвенозный характер выполнения процедур, у всех пациентов сохранялись фибрилляция в предсердиях и соответственно повышенный риск тромбообразования, и в подавляющем большинстве случаев проводилась нефизиологическая желудочковая электрокардиостимуляция.

В последние 20 лет было разработано несколько типов операций на открытом сердце для радикального устранения ФП:

– хирургическая изоляция левого предсердия [31, 89];

– процедура «коридор», предложенная G. Guiraudon и соавт. в 1985 г. [36];

– наиболее эффективная операция радикальной коррекции ФП «лабиринт», первые сообщения о клиническом применении которой появились в 1987 г., и которая в руках автора методики J. Cox претерпела несколько модификаций («лабиринт I–III») [20, 23, 29]. J. Cox и соавт. выделили пять основных условий, которые обязательны для радикального устранения ФП и восстановления синусового ритма: 1) устранение ФП; 2) восстановление синусового ритма; 3) восстановление атриовентрикулярной синхронизации; 4) восстановление транспортной функции предсердий; 5) снижение риска тромбоэмболий. Только операция «лабиринт III» отвечает всем этим пяти критериям. Однако в связи с длительностью выполнения операции и пережатия аорты, особенно при наличии сопутствующей клапанной патологии, и возможностью развития послеоперационных осложнений большинство кардиохирургов избегает применения данной операции в своей повседневной клинической практике.

Разработка методов радикального лечения идиопатической формы ФП методами катетерной аблации связана с именами M. Haissaguerre и соавт. [37] и C. Pappone и соавт. [76], которым, безусловно, принадлежит приоритет в разработке методик электрофизиологического подхода при изоляции муфт легочных вен (методика клиники Бордо) и анатомической аблации по периметру всех легочных вен с использованием линейных воздействий в условиях нефлюороскопического картирования (методика клиники в Милане).

Целью настоящей работы является краткий анализ результатов хирургического и интервенционного лечения ФП с использованием различных методик и подходов, а также обзор новых методов устранения пароксизмальной и хронической форм ФП.

ОПЕРАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Первоначально операция хирургической (электрической) изоляции левого предсердия была разработана для лечения левопредсердных тахикардий [8]. Однако одно из первых успешных клинических применений данной операции при лечении левопредсердного трепетания произошло уже в 1981 г., операция была выполнена Л. А. Бокерия (рис. 1) [3].

Основным недостатком данной операции являлось сохранение левопредсердных аритмий и ФП в электрически изолированном левом предсердии, а следовательно, оставались условия для тромбообразования и необходимость постоянного приема антикоагулянтов.

A. Graffigna и соавт. [34] провели серию исследований по одномоментной хирургической коррекции митрального порока и хирургической изоляции левого предсердия у 100 пациентов. Было показано, что синусовый ритм (СР) восстанавли-

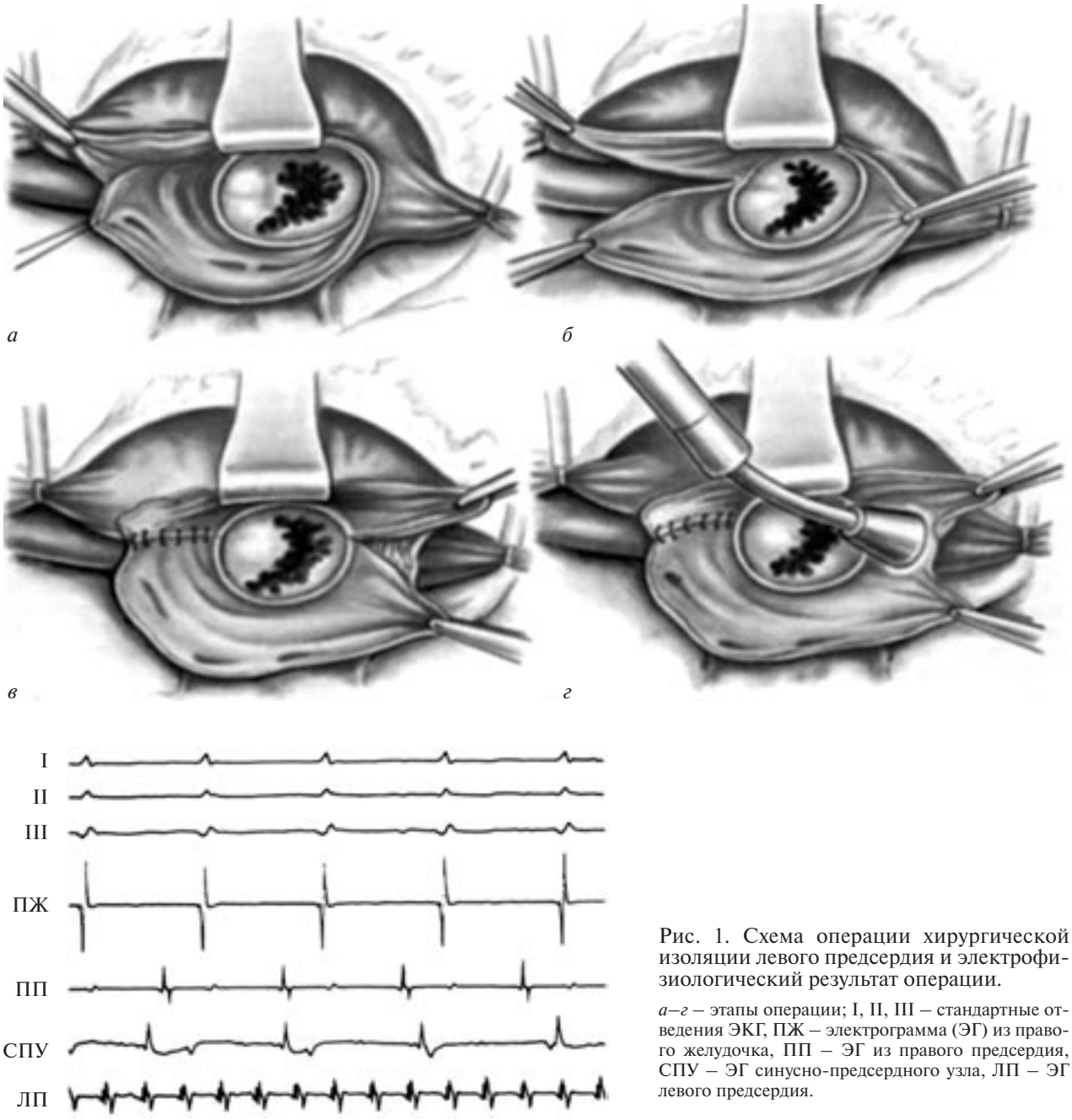


Рис. 1. Схема операции хирургической изоляции левого предсердия и электрофизиологический результат операции.

а–г – этапы операции; I, II, III – стандартные отведения ЭКГ, ПЖ – электрограмма (ЭГ) из правого желудочка, ПП – ЭГ из правого предсердия, СПУ – ЭГ синусно-предсердного узла, ЛП – ЭГ левого предсердия.

вается у 81% больных в госпитальном периоде, а в сроки до 2-х лет СР сохраняется у 71% оперированных больных. Опыт НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН насчитывает всего лишь несколько операций изоляции левого предсердия, и в настоящее время операция не применяется в клинической практике в связи с необходимостью постоянного приема пациентом антикоагулянтов и сохранением фибрилляции либо асистолии левого предсердия у большинства оперированных по данной методике больных.

ПРОЦЕДУРА «КОРИДОР»

В 1985 г. G. Guiraudon и соавт. [36] предложили хирургическим способом создавать «коридор», соединяющий синусно-предсердный узел (СПУ) и предсердно-желудочковый узел (ПЖУ) с участком межпредсердной перегородки, что позволяло сохранить синусовый ритм путем хирургической изоляции левого и правого предсердия. Сохранялась хронотропная функция сердца, и данная операция должна была стать альтернативой операции создания полной АВ-блокады и имплантации ЭКС. В 1992 г. авторы этой статьи Л. А. Бокерия и А. Ш. Ревишвили модифицировали методику операции «коридор», добиваясь во всех случаях сохранения источника кровоснабжения СПУ (артерии СПУ) и максимально сохраняя межпредсердную перегородку, сохранить транспортную функцию правого предсердия [2, 3] (рис. 2). Из 63 операций изоляции левого и правого предсердия в нашей серии операций СР сохранялся у 92% больных в отдаленные сроки (табл. 1). В первой серии исследований G. Guiraudon пяти из девяти больных понадобилось имплантировать электрокардиостимулятор (ЭКС). И в более поздней серии из 36 операций J. Defauw и соавт. [24] у 86% больных получен положительный результат, хотя 20% больных в госпитальном периоде потребовалось создание АВ-блокады и имплантация ЭКС.

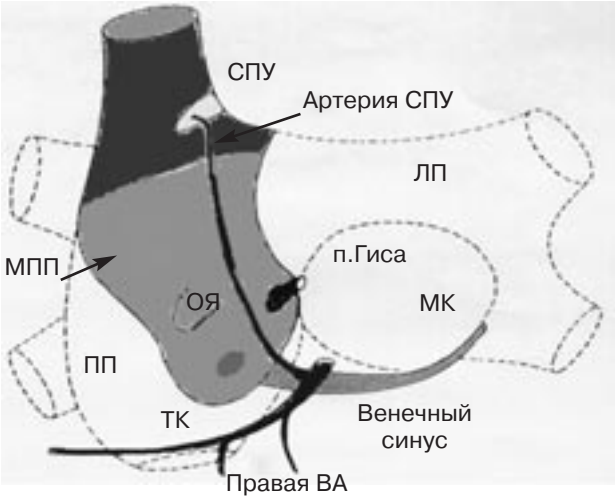


Рис. 2. Схема модифицированной операции «коридор».

Артерия СПУ – артерия синусно-предсердного узла, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, п. Гиса – пучок Гиса, МК, ТК – клапаны сердца, МПП – межпредсердная перегородка, СПУ – синусно-предсердный узел, ОЯ – овальная ямка.

В послеоперационном периоде отсутствовал вклад левого предсердия, сохранялась тахиаритмия в изолированных предсердиях, которые подвергались дилатации в отдаленные сроки после операции и, таким образом, сохранялась необходимость постоянного приема антикоагулянтов.

Операции «коридор» перестали использоваться в клинической практике после появления процедуры «лабиринт».

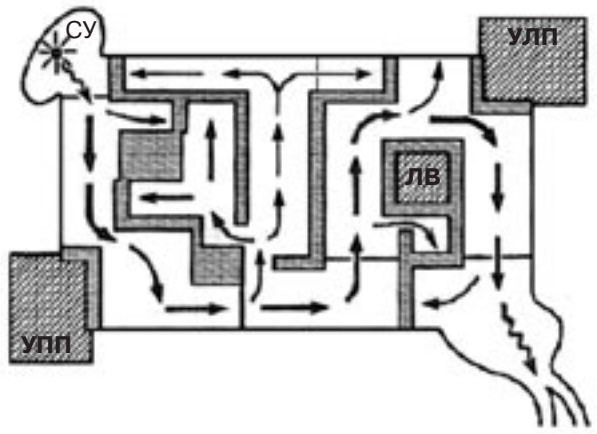
ПРОЦЕДУРА «ЛАБИРИНТ»

Фибрилляция предсердий имеет несколько основных патофизиологических механизмов,

Таблица 1

Опыт хирургического лечения фибрилляции/трепетания предсердий в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (1981–2004 гг.)

Тип операции	Число операций	Положительные результаты, %	Летальность, %
1. Модификация или аблация ПЖУ/п. Гиса			
в условиях ИК	200	90	4
катетерная аблация	230	96	0,4
2. Деструкция ДПЖС (WPW+ФП)	260	80	0,6
3. Криодеструкция/РЧА (ТП)	190	84	0
4. Изоляция/фрагментация предсердий	63	92	4
5. Процедура «лабиринт»	95	67	5
6. Имплантация двухкамерных ИКД	44	100	0
7. РЧА устьев ЛВ + РЧА «лабиринт»	240	87	0
Всего...	1322	>89	<2,3



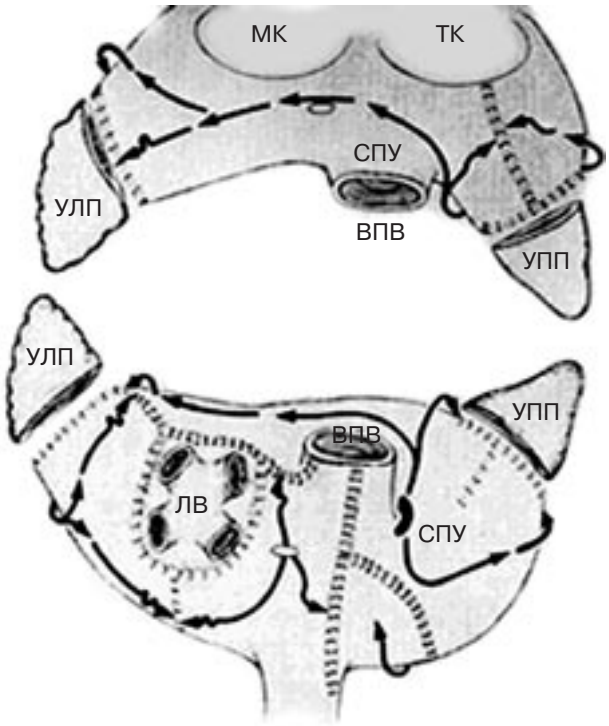


Рис. 3. Схема хирургической процедуры (операции) «лабиринт III».

УЛП, УПП – ушки левого и правого предсердий, ЛВ – легочные вены, МК, ТК – клапаны сердца, ВПВ – верхняя полая вена, СПУ – синусно-предсердный узел.

которые включают эктопическую активность в основном из мышечных муфт легочных вен, что характерно для так называемых идиопатических пароксизмальных форм ФП. При персистентных и хронических формах ФП пусковые и поддерживающие аритмию электрофизиологические механизмы имеют свое соотношение, в связи со структурными, а следовательно, и функциональными изменениями миокарда предсердий (прежде всего левого), дилатацией полости левого предсердия, дисперсией рефрактерности и замедлением проведения возбуждения. В 1991 г. J. Cox и соавт. [16, 20, 23] одними из первых в клинических условиях выполнили интраоперационное картирование сердца при индуцированной ФП у больных с синдромом ВПУ и показали наличие множественных волн повторного входа возбуждения (множественные макрориентри), что послужило «идеологической основой» разработки операции Maze, или «лабиринт» [21]. При операции Maze создается хирургический лабиринт для распространения синусового импульса в предсердиях, что не позволяет формироваться макрориентри, и в то же время сохраняется вклад предсердий (как правило, вклад предсердий значительно уменьшается после операции «лабиринт III») (рис. 3). Таким образом, операция «лабиринт III» отвечает в основном всем пяти условиям радикальной операции устранения ФП.

ИЗОЛИРОВАННАЯ (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ) ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

В таблице 2 представлены результаты лечения изолированной формы ФП, в том числе с использованием операции «лабиринт». По данным J. Cox

Таблица 2

Результаты хирургического лечения изолированной (идиопатической) формы фибрилляции предсердий

Процедура	Автор, год	Число больных	Летальность, %	ИК	ФП–, %	ПП+, %	ЛП+, %	ЭКС, %
«Лабиринт III»	Cox J., 1999	222	2	+	100	99	99	24
«Лабиринт III»	McCarthy P., 1997	31		+		81	71	
Процедура на ЛП	Mohr F., 2002	74	2	+	72			10
«Лабиринт»	Feinberg M., 1994	46		+	87	83	61	
РЧА вокруг ЛВ	Melo J., 2000	10	0	–	90	100	100	0

Примечание. ИК – искусственное кровообращение; «ФП–» – пациенты без ФП; «ПП+» – систола правого предсердия; «ЛП+» – систола левого предсердия; ЭКС – пациенты, нуждающиеся в электрокардиостимуляции.

Таблица 3

Результаты применения различных методик хирургического устранения хронической ФП

Авторы	Тип процедуры	Число больных	Летальность, %	Восстановление СР ⩾6 мес, %
Sie	Bi-atrial RF Maze	200	3,5	79
Benussi*	Left atrial RF Maze	132	0,8	77
Mohr	Left atrial RF Maze	234	4,2	81
Deneke	Left atrial RF Maze	21	9,5	82
	Bi-atrial RF Maze	49	12,2	75
Guden	Left atrial RF Maze	39	3,2	81
	Bi-atrial RF Maze	23	3,2	95
Williams	RF Maze	48	12,5	81
Ishii	Radial approach	32	6,3	91
Isobe	BAP procedure	47	2,1	96
	Maze III	40	2,5	97
Nakajima	Kosakai Maze	110	0	90
	Cryo Maze	110	0	98
Lee	Cryo Maze	53	0	100
	Maze III	30	0	97
Bando	Maze III	258	1,9	79
Cox	Maze III	346	3	99

* Эпикардиальная РЧА.

Примечание. В анализ включено 1919 операций устранения ФП. Летальность госпитальная – 2,9%, эффективность хирургического лечения (усредненная цифра) – 88%.

и соавт. [19], P. McCarthy и соавт. [65], летальность составила 2 и 0% соответственно. Транспортная функция правого и левого предсердия восстановилась соответственно в 99 и 75% случаев. Имплантации ЭКС в наибольшей серии операций, представленной J. Cox, оказалась необходимой в 24% случаев.

E. Jessurun и соавт. [49] показали, что в отдаленные сроки после операции «лабиринт III» у больных с длительно существующей изолированной ФП в 85% случаев восстанавливался синусовый ритм. В сроки до 3-х лет 95% оперированных больных были свободны от ФП, а 80% из них не принимали антиаритмических препаратов. Только в 5% случаев потребовалась трансвенозная РЧА пучка Гиса и имплантация ЭКС в связи с рецидивом ФП. Безусловно, операция «лабиринт III» сопровождается лучшими результатами как в плане стабильности сохранения синусового ритма, так и профилактики тромбоэмболических осложнений (табл. 3). Необходимо подчеркнуть, что транспортная функция предсердий восстанавливается, по данным ряда авторов, только в 21–95% случаев [12, 20, 27, 52]. Если при изолированной ФП транспортная функция предсердий восстанавливается почти у 90% больных, то после коррекции ДМПП, митральных пороков в сочетании с ФП транспортная функция левого предсердия в сроки от 3-х до 6 месяцев восстанавливается в среднем у 50% больных [95].

ОДНОМОМЕНТНАЯ КОРРЕКЦИЯ МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

У 30–40% больных, оперируемых по поводу ревматических пороков митрального клапана (МК), выявляют хроническую форму ФП [19], и в 90% случаев последняя сохраняется после изолированной коррекции митральных пороков [12]. В исследованиях ряда авторов показано, что одномоментная коррекция митрального порока и хронической ФП позволяет сохранить синусовый ритм почти у 80% оперированных больных [17, 18, 43, 46, 48, 49, 51, 52, 57, 58, 64, 66, 80, 83, 84, 87, 95] (табл. 4). Факторы, определяющие рецидив ФП после сочетанной операции, включают такие показатели, как степень дилатации ЛП, сниженная насосная функция левого желудочка, а также длительность существования аритмии [15, 84]. Нами определены *показания для одномоментной коррекции хронической ФП у больных с митральными пороками:*

Таблица 4

Результаты клинического применения процедуры «лабиринт III» у больных с митральным пороком и хронической ФП

Автор, год	*n*	Смертность, %	Длительность ишемии, мин	ФП-, %	ПП+, %	ЛП+, %	ЭКС, %
Cox et al., 2000	79	6		99	98	93	24
Handa et al., 1999	39	3	122	74			3
Nitta et al., 1999	13		165	92	100	100	15
Izumoto et al., 2000	100	4		53			6
Jatene et al., 2000	20	10	125	76			
Szalay et al., 1999	7		127	73			
Melo et al., 1997	17	0		62	80	50	6
Schaff et al., 2000	83	2		72/82			3
Kosak et al., 2000	90	0	142	84	84	71	

Примечание. *n* – число пациентов; «ФП–» – пациенты без ФП; «ПП+» – систола правого предсердия; «ЛП+» – систола левого предсердия; ЭКС – пациенты, нуждающиеся в электрокардиостимуляции.

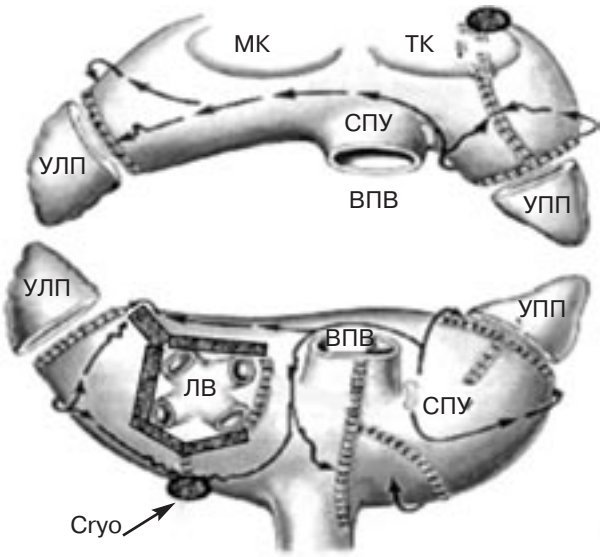


Рис. 4. Схема модифицированной операции «лабиринт III» с использованием криодеструкции.

Cryo – криодеструкция, остальные обозначения те же, что и на рис. 3.

– хроническая ФП (длительность – от 6 мес до 10 лет);

– эпизоды тромбоэмболий;

– возраст менее 70 лет;

– линейные размеры ЛП (по данным ЭхоКГ) менее 60–65 мм, объем ЛП (СКТ или МРТ) менее 200 мм^3;

– ФВ более 35%;

– амплитуда *f*-волн на ЭКГ в отведении V_1 более 0,1 мм.

Эти показания основаны на проспективном анализе 247 операций, выполненных у больных с митральными пороками и ФП в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (рис. 4; табл. 1, 5).

В своей интересной работе E. Jessurum показал, что при хронической ФП выполнение одной только коррекции порока МК приводит к возврату ФП у 75% пациентов в первые месяцы после операции. В то же самое время сочетание с операцией «лабиринт» позволяет восстановить синусовый ритм у 56% больных при выписке из клиники и у 92% в сроки до 12 мес после операции. Интересным является тот факт, что качество жизни

Таблица 5

Суммарная оценка результатов операции «лабиринт III» по шкале Santa Cruz в сроки до 5 лет (данные НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН)

Баллы	РЧА	«Лабиринт III»	Криодеструкция
0	9/24 (37%)	2/19 (10%)	1/13 (7,6%)
1	0	0	0
2	0	0	1/13 (7,6%)
3	0	2/19 (10%)*	1/13 (7,6%)
4	15/24 (63%)	15/19 (80%)	10/13 (77%)

* Имлантация ЭКС.
Госпитальная летальность – 2% (1 пациент).

улучшается в обеих группах оперированных больных, хотя показатели качества жизни у пациентов с синусовым ритмом имеют безусловное преимущество [49].

РОЛЬ ПРОЦЕДУРЫ «ЛАБИРИНТ» В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Хорошо известно, что персистентная форма ФП в несколько раз увеличивает риск тромбоэмболий [33, 86]. Частота тромбоэмболий у больных с изолированной ФП составляет 5% в год [8, 30, 50], причем у пациентов старше 80 лет это осложнение встречается в 36% случаев всех эпизодов тромбоэмболий [50].

H. Cai и соавт. [13] определили один из возможных патофизиологических механизмов гиперкоагуляции при персистентной ФП, а именно снижение экспрессии синтетазы окиси азота (NOS) и соответственно биологической активности самого оксида азота (NO), что наряду с экспрессией ингибитора 1 активатора плазминогена приводит к тромбообразованию. Последнее означает, что сохранение СР и транспортной функции ЛП играет решающую роль в профилактике тромбообразования.

Операция «лабиринт», как показал в своих работах J. Cox [22], значительно снижает риск тромбоэмболий. В частности, 306 пациентов, 58 из которых имели инсульты или эмболии в анамнезе, были оперированы и обследованы в сроки до 12 лет. На госпитальном этапе только у 0,7% больных отмечены эмболии, а в отдаленные сроки (11,5 года) лишь у одного из 265 обследованных больных выявлен микроинсульт. Транспортная функция

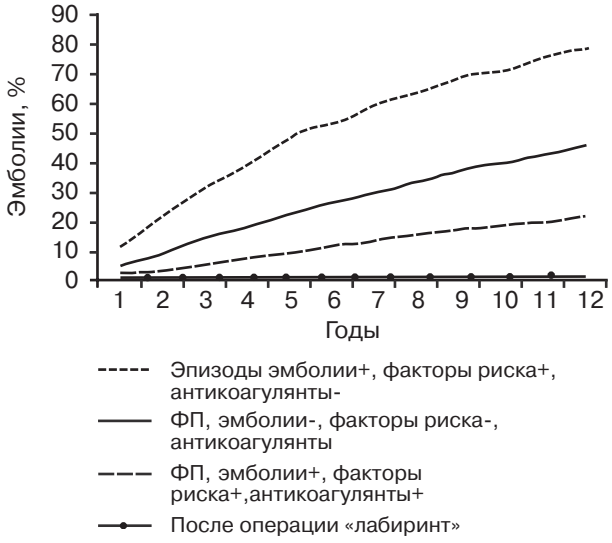


Рис. 5. Частота тромбоэмболий у пациентов с ФП при медикаментозном и хирургическом лечении аритмии (Cox J. и соавт., 1999).

ЛП была сохранена у 93% больных, правого предсердия – у 98% пациентов [29] (рис. 5). Подобные данные были получены и в серии H. Nakajima и соавт. [42], где актуарная свобода от тромбоэмболий составила 99% из 220 оперированных больных в сроки наблюдения более 3-х лет после выполнения сочетанной операции.

Удивительные результаты, полученные группой J. Cox, позволяют ему рекомендовать отмену приема непрямых антикоагулянтов, так как оба ушка предсердий (место локализации тромбов) ампутируются при операции «лабиринт» и соответственно при сохраняющемся механическом вкладе ЛП нет условий для формирования тромбов. Мы считаем, что значительное число разрезов, областей криовоздействия при выполнении процедуры «лабиринт» и сниженная транспортная функция ЛП позволяют исключить прием антикоагулянтов через 12 месяцев после операции только у больных, имеющих изолированную форму ФП, у которых восстановился синусовый ритм и хронотропная функция. Обязательно проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) для исключения наличия тромбов в ЛП и выявления систолического вклада левого предсердия (волна *A*).

НОВЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Впечатляющие результаты, полученные при хирургическом лечении хронической ФП с использованием методики рассечения и ушивания стенок предсердий («лабиринт III»), не нашли широкого клинического применения в связи со следующими обстоятельствами: 1) относительно длительным временем ИК и пережатия аорты; 2) риском интра- и послеоперационного кровотечения; 3) отсутствием достаточного опыта в выполнении оригинальной операции «Cox Maze III» у большинства кардиохирургов [13–23, 38, 49, 52, 95]. В последние годы был предложен ряд модификаций операции «лабиринт», включая операции мини-Maze (левосторонний «лабиринт»), с применением различных физических методов абляции стенок предсердий, в определенной степени заменяющих скальпель [4, 7, 10–12, 15, 25, 38, 40–44, 49, 54, 58, 61, 67–69, 75, 77, 82–84].

В таблице 6 представлены основные положительные и отрицательные стороны таких методов абляции, используемых как в условиях операции на открытом сердце, так и при проведении интервенционных процедур, таких как: конвекционная и холодовая радиочастотная абляция, лазерная фотоабляция. Как видно из таблицы, минимальное число осложнений и большая клиническая эффективность были получены при использовании криогенной и ультразвуковой деструкции

Таблица 6

Технические особенности аблации при модифицированных процедурах «лабиринт»

Факторы	Механизм повреждения					
	РЧ: тепловой резистентн. нагрев поверхности	Ирригацион. РЧ: тепловой резистентн. нагрев поверхности и интрамиокард. повреждение	Ультразвук: тепловой нагрев – меж-молекулярное «трение»	Крио: тепло-проводящее охлаждение	Лазер: тепловой нагрев с помощью фотонного поглощения	Микроволны: тепловой нагрев – меж-молекулярное «трение»
Контакт с тканью	Да	Да	Нет	Да	Нет	Да
Риск тромбо-образования	Средний	Средний/ низкий	Низкий	Низкий	Средний	Средний
Повреждение ВА	+	±	–	±	±	+
Клиническое применение	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Примечание. ВА – венечная артерия.

Таблица 7

Результаты применения классической методики операции «лабиринт» (группа II) и модифицированных методик устранения хронической ФП (группа I), в том числе в сочетании с митральными пороками

Группы	Возраст (ср.), годы	Пароксизмальная ФП	Персистентная ФП	Идиопатическая ФП	Без протезирования МК	Синусовый ритм, %	30-дневная смертность	Имплантация ЭКС
Группа I – РЧА, МВ, криодестр. (*n*=2249)	61,1	10,8% (222/2048)	89,2% (1826/2048)	3,5% (79/2241)	22,4 (503/2244)	78,1	3,8% (74/1935)	4,1% (85/2064)
Группа II – «разрез–шов» (*n*=1437)	55,3	20,7% (259/1252)	79,3% (993/1252)	21,4% (307/1436)	9,0% (129/1436)	83,8	1,9% (28/1437)	7,8% (112/1437)

миокарда предсердий. Клинические результаты применения различных методик хирургического лечения ФП с использованием хирургической техники («разрез–шов») и методов аблации суммированы в таблицах 3, 7.

РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Радиочастотная катетерная аблация (РЧА) стала на сегодняшний день основным методом лечения большинства симптоматических изолированных форм наджелудочковых и желудочковых тахикардий [51, 52–57, 59–68, 72]. Начиная с работ M. Haissaguerre (1996–2004) и B. Avitall и соавт. (1998–2003), C. Pappone и соавт. (1996–2004) было доказано, что сегодня катетерным методом РЧА можно устранить пароксизмальную форму ФП у 90% больных, а хроническую ФП – у 40–85% больных. Используя холодовую РЧА с применением орошаемых катетеров, нефлюороскопическое картирование, многополярные катетеры Lasso, можно эффективно устранять все виды изолированных форм ФП (рис. 6–8).

Наш 5-летний опыт интервенционного лечения ФП (табл. 1; рис. 8, 9) и результаты выполне-

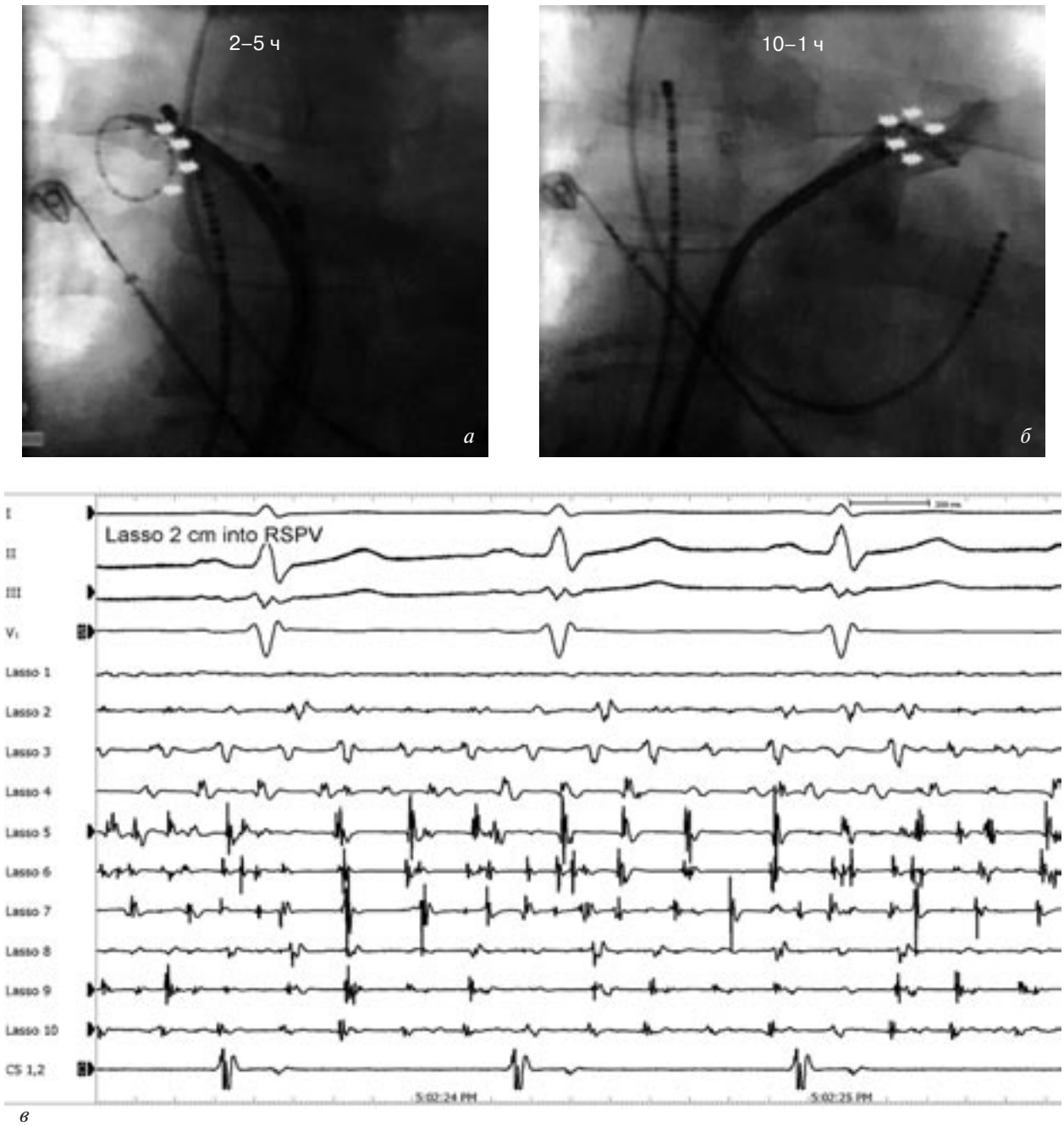


Рис. 6. Катетерная аблация устьев легочных вен с использованием циркулярного многополюсного катетера Lasso 2515 с указанием зон аблации.

а – правая верхняя легочная вена; *б* – левая верхняя легочная вена; *в* – результат электрической изоляции легочной вены, в которой сохраняется фибрилляторная активность (Lasso 1–10), в то время как предсердия сокращаются в синусовом ритме (I, II, III, V_1 – отведения ЭКГ, CS 1, 2 – электрограмма из венечного синуса).

ния 240 процедур (электрически изолирована 591 легочная вена) показал, что в 87% случаев (25% с использованием ААП класса IC) можно добиться хороших и отличных результатов лечения у больных с персистентной и хронической ФП, которым 4 года назад мы выполнили бы только процедуру создания АВ-блокады и имплантации ЭКС. Разработан алгоритм подготовки больных с ФП к процедуре РЧА (рис. 10), включающий:

1. РЧА устьев ЛВ и/или ЛП показана больным с ФП, рефрактерным к ААТ (2–3 класс ААП) на фоне антикоагулянтной терапии и отсутствии тромбов в камерах сердца (ЧПЭхоКГ).

2. РЧА холодовая изоляция ЛВ показана больным с пароксизмальной и персистентной формами ФП при объеме ЛВ менее 100 мл (контрастное КТ).

3. Линейная РЧА-холодовая аблация с использованием нефлюороскопических систем картиро-

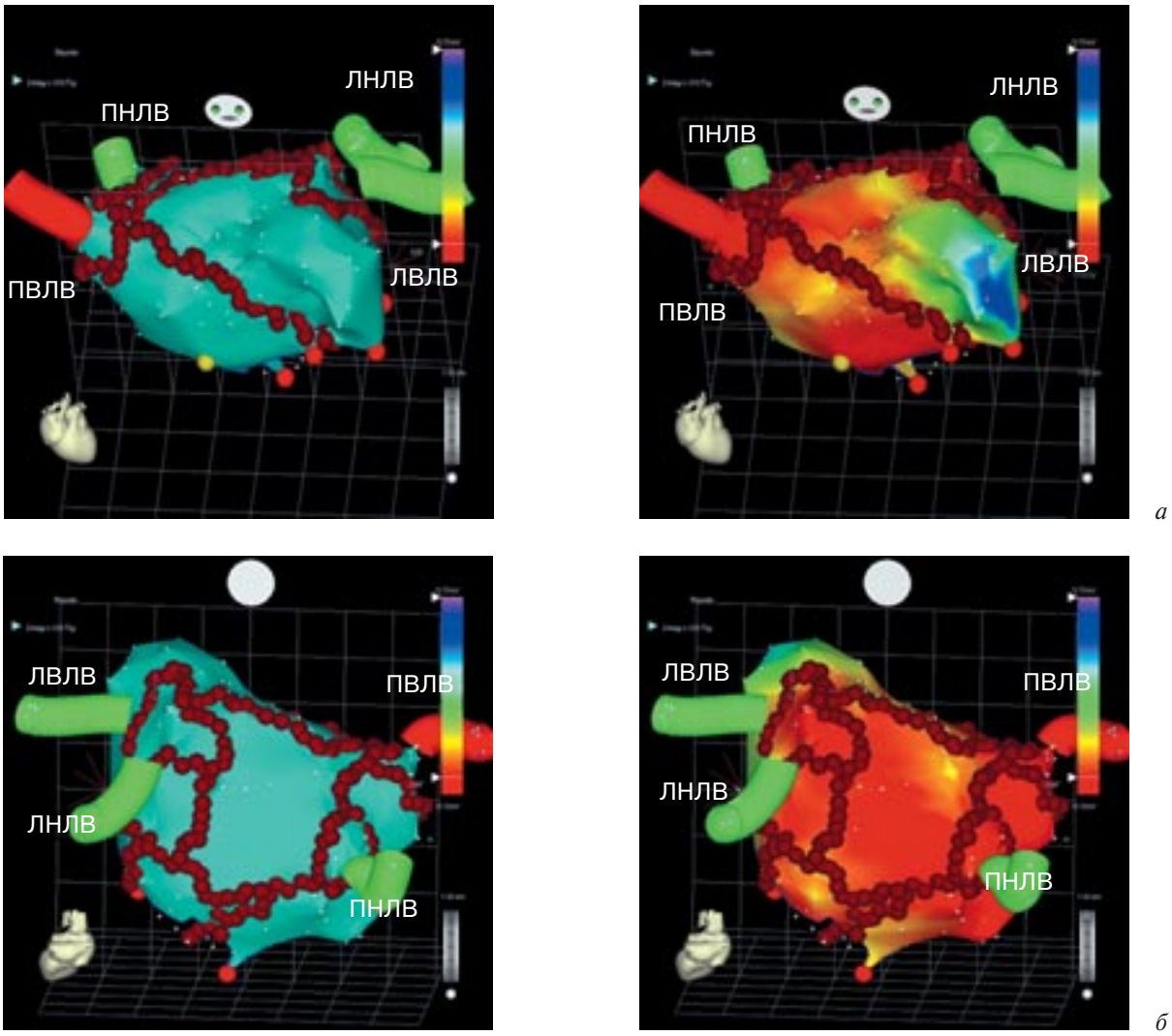


Рис. 7. Схема катетерной процедуры «лабиринт III» с использованием нефлюороскопической системы картирования (CARTO™, «Biosense Webster») у больного с хронической ФП. Показана схема аблации в левом предсердии.

а – вид спереди; *б* – вид сзади.
ПНЛВ, ПВЛВ, ЛНЛВ, ЛВЛВ – легочные вены.

вания показана больным с персистентной и хронической ФП, когда изоляция ЛВ не купирует ФП.

4. Всем пациентам с персистентной и хронической формами ФП показаны повторное ЭФИ и РЧ-процедура для верификации зон двунаправленной блокады проведения.

5. Использование метода холодовой РЧА (35–40 W, 45°C) в области перехода ЛП в ЛВ (внутрисердечная ЭхоКГ) позволяет избежать гемодинамически значимых стенозов ЛВ в отдаленные сроки.

6. В течение первых 3-х мес после РЧА в ЛП и/или изоляции ЛВ всем больным рекомендован прием антикоагулянтов и ААП (IC и III классов), ингибиторов АПФ по показаниям.

Методика и техника операции позволили исключить формирование гемодинамически значимых стенозов легочных вен, уменьшили в 2 раза длительность операции и резко повысили ее эффективность (см. рис. 10, 11; табл. 8). Как и другие ведущие клиники мира в области интервенционного лечения ФП, мы рекомендуем изоляцию по предсердному периметру всех 4-х легочных вен, создание правостороннего линейного блока проведения в правом нижнем перешейке всем больным с рефрактерными к ААТ ФП/ТП [5, 78]. Причем мы ставим показания к интервенции до постоянного назначения амиодарона. Дополнительные линейные РЧ-аблации проводятся у больных только с атипичным левопредсердным трепетанием и хронической формой ФП, прежде всего с использованием нефлюороскопических методик (система CARTO) (см. рис. 7). В ближайшие 10 лет

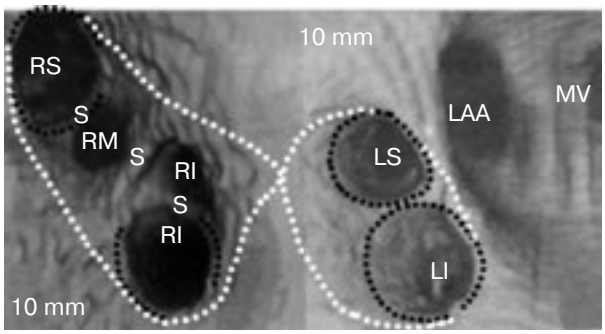


Рис. 8. Рекомендуемая схема катетерной аблации вокруг периметра легочных вен и задней стенки левого предсердия при устранении персистентной ФП.

RS, RM, RT – правые легочные вены; LS, LI – левые легочные вены, LAA – ушко левого предсердия, MV – митральный клапан (вид на заднюю стенку левого предсердия с использованием методики спиральной КТ).

Рис. 9. Схематическое изображение областей катетерной РЧ-изоляции или аблации у больных с ФП (число изолированных вен – 591).

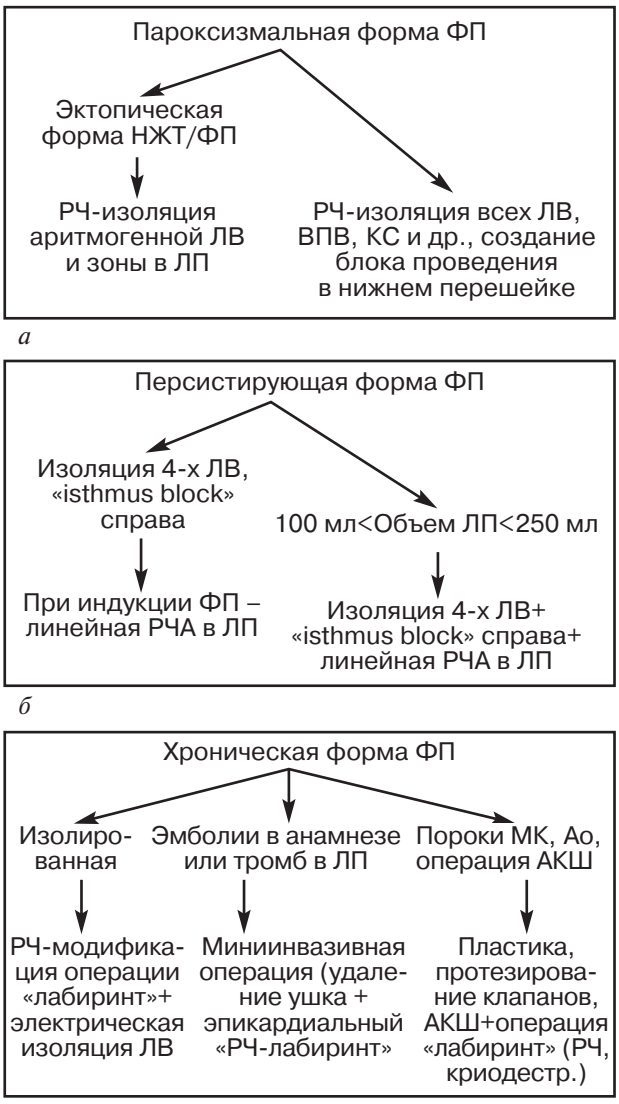


Рис. 10. Алгоритм радикального лечения различных форм фибрилляции предсердий, рефрактерных к ААТ.

а – пароксизмальная форма ФП; *б* – персистирующая форма ФП; *в* – хроническая форма ФП.

с внедрением новых методов аблации (криодеструкция, лазерная и ультразвуковая аблация) и появлением интегрированных систем МРТ, КТ с системами навигационного картирования, с использованием внутрисердечной эхокардиографии возможно дальнейшее расширение показаний к интервенционному лечению ФП (рис. 12).

В данной работе мы не проводим детальный анализ всех возможных методов нефармакологического лечения ФП, которые были проанализированы в других статьях, представленных в данном номере журнала. Однако, возвращаясь к хирургическому лечению ФП, хотим подчеркнуть, что сегодня сотни тысяч пациентов с митральными пороками и ФП нуждаются в сочетанной операции, а поэтому поиск более эффективных и малотравматичных методов аблации остается крайне актуальным.

РАДИОЧАСТОТНАЯМОДИФИКАЦИЯ ОПЕРАЦИИ «ЛАБИРИНТ»

H. Sie и соавт. [82, 83] одними из первых у 122 пациентов интраоперационно использовали традиционную монополярную РЧА при одномоментной коррекции у 89% больных с пороками сердца и хронической ФП. Катодом служил наконечник электрода, а анодом – пластина, которую подкладывали под спину больного. Через 3 мес после операции синусовый ритм восстановился у 82% больных. Эти результаты способствовали широкому внедрению РЧ-аблации в интраоперационный процесс лечения больных с митральными пороками и ФП. Холодовая РЧ, использованная K. Khargi и соавт. [54], позволила увеличить глубину повреждения миокарда и получить абсолютно сопоставимые результаты биатриальной РЧ-операции «лабиринт» и РЧ мини-Maze операции (использовался только левопредсердный этап операции РЧА «лабиринт III») (рис. 13). Синусовый ритм через 6–12 мес после использования биатриальной

Таблица 8

Клиническая характеристика больных и результаты катетерной РЧА ФП (опыт НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН)

Показатели	Значения
Число процедур / больных	240/172 (129 муж., 43 жен.)
Ср. возраст, годы	45,4±11,7
Анамнез ФП, лет	6,6±5,6 (от 1 до 27)
НЖТ / Эктопическая ФП	18/56
Персистетная ФП	70
Хроническая ФП	28
Трепетание предсердий	61 (РЧА«isthmus» – 49)
ДПЖС	5
Число процедур РЧА	1,39 на каждого пациента
Зона аблации	Легочные вены – 591, ВПВ – 5, ЛП – 14, ЛП (CARTO) – 24
Эффективность	Синусовый ритм (СР) – 62% СР + АА – 87% Без эффекта – 10% (ЭКС – 3%)

техники восстановился у 76% больных, после проведения левопредсердной РЧ-аблации – у 74% оперированных больных (рис. 14). Последнее еще раз доказало принципиальную роль ЛП и легочных вен в запуске и поддержании ФП, по крайней мере, у 90% больных.

При проведении холодовой биполярной РЧ-аблации в условиях открытого или закрытого сердца (миниинвазивная методика) (рис. 15) трансмуральное повреждение миокарда достигается более чем в 90% случаев, причем время РЧ «лабиринта» составляет от 10 до 20 мин, что в несколько раз меньше времени пережатия аорты при выполнении оригинальной операции J. Cox [15, 20, 21, 23, 58]. В таблице 7 проведена сравнительная оценка методов хирургического «лабиринта» и модификации операции с использованием аблации у 3686 больных (Khargi K., 2004). На основании анализа литературных данных было показано, что хирургический «лабиринт» позволяет восстановить синусовый ритм у 82% больных, модифицированный – у 78%. Необходимость имплантации ЭКС выше при использовании хирургической операции (7,8%), чем методики модифицированного «лабиринта» (4,1%). Уровень летальности выше в первой группе больных (3,8% против 1,9% в группе модифицированного «лабиринта» – табл. 7). Суммируя опыт нескольких десятков центров, использующих РЧ

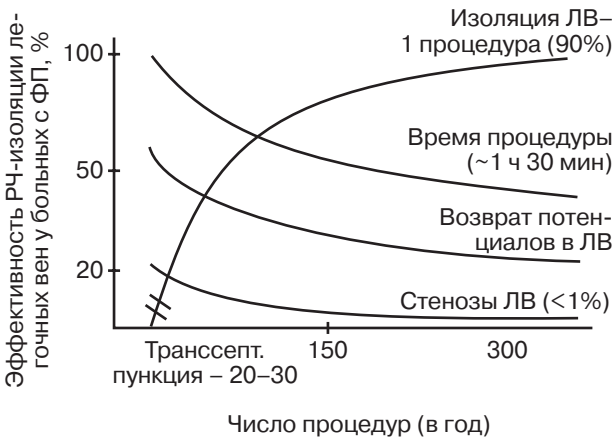


Рис. 11. Роль клинического опыта и его влияние на результаты РЧ-изоляции легочных вен (ЛВ) у больных с ФП.

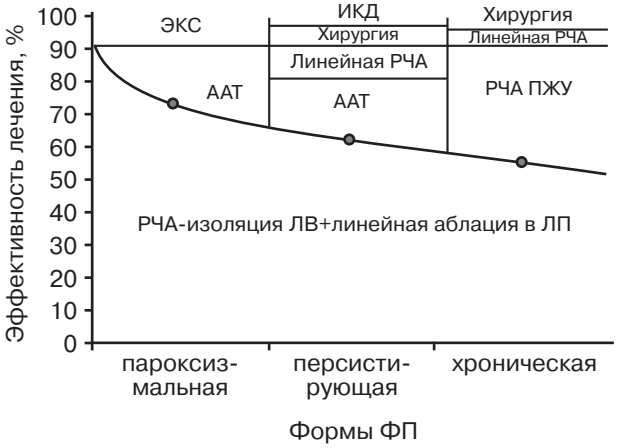


Рис. 12. Возможные интервенционные и хирургические подходы к лечению рефрактерной к ААТ фибрилляции предсердий и их эффективность.

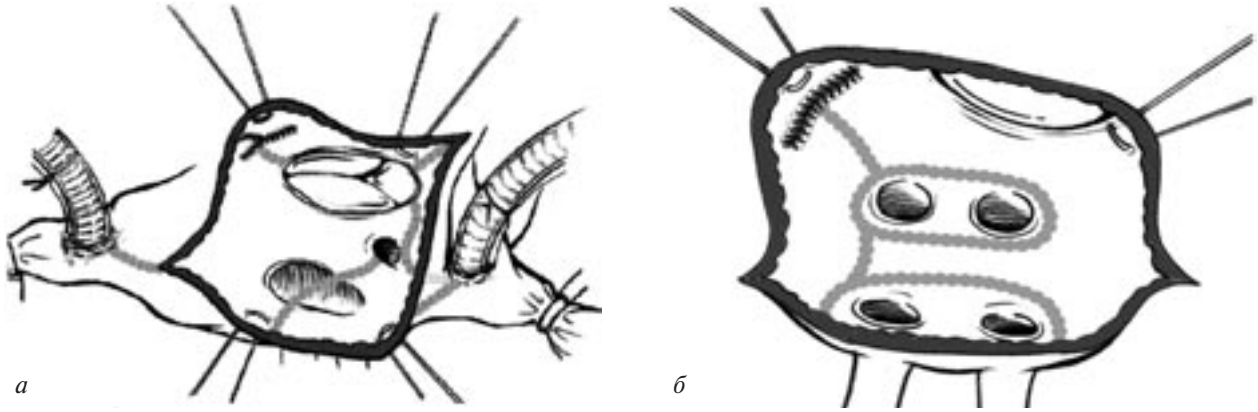


Рис. 13. РЧ-модификация процедуры «лабиринт III».
Этапы линейной абляции в правом (*а*) и левом (*б*) предсердиях. Ушко левого предсердия ампутировано.

Рис. 14. Ирригационная (холодовая) РЧА при изоляции левых легочных вен в условиях открытого сердца.

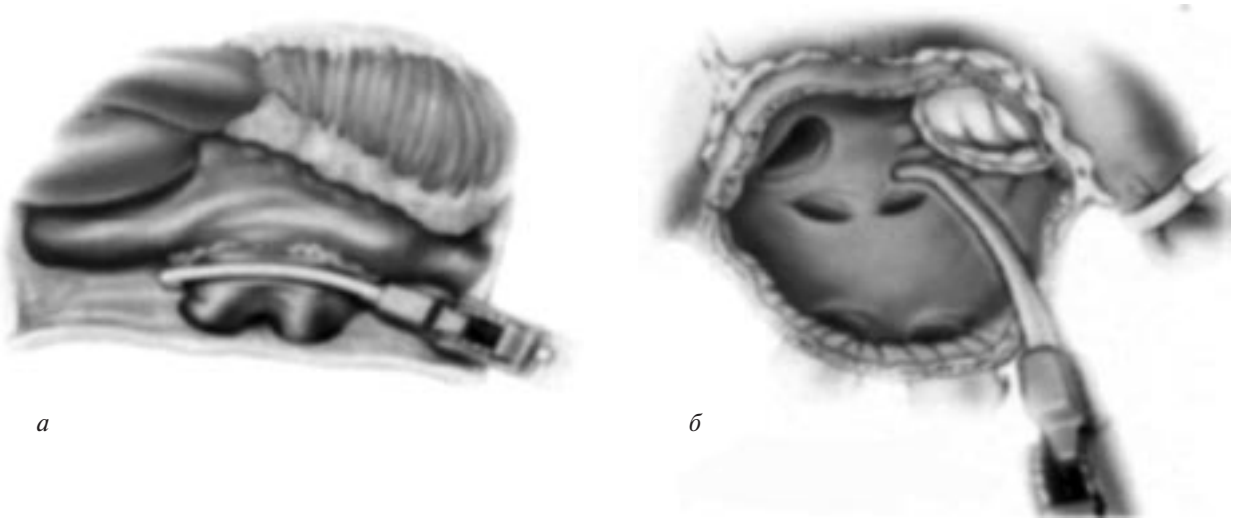


Рис. 15. Методика биполярной РЧА вокруг правых легочных вен (*а*) и на задней стенке левого предсердия (*б*).

интраоперационную аблацию, необходимо подчеркнуть, что СР к 12 мес после сочетанной операции удается сохранить в среднем у 78% больных, а транспортную функцию – у 90% больных [38, 52]. Так как РЧ-аблация, в том числе холодовая, не позволяет получить трансмурального повреждения стенок предсердия во всех областях ее аппликации, то сегодня необходимо рекомендовать использовать только биполярную РЧ холодовую аблацию как более эффективный метод формирования линейного трансмурального повреждения миокарда с использованием биполярного электрода Cardioablate («Medtronic»).

РАДИАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА

T. Nitta и соавт. [70–73] из группы J. Cox разработали так называемую методику радиальных разрезов, которые должны были улучшить транспортную функцию предсердий по сравнению с классической операцией «лабиринт III». Основная идея предлагаемой T. Nitta модификации – проводить радиальные разрезы от СПУ до фиброзных колец клапанов, параллельно распространению фронта возбуждения в предсердии, не повреждая венечных артерий. На небольшой сравнительной серии операций (n=45) было показано, что радиальная методика проще выполнима, и методом допплер-ЭхоКГ было показано улучшение показателей транспортной функции ЛП по сравнению с традиционной методикой «лабиринт». Синусовый ритм восстановился у 90% больных после радиальной операции и у 92% – после операции «лабиринт III».

ОПЕРАЦИЯ «ЛАБИРИНТ III» С СОХРАНЕНИЕМ УШЕК ПРЕДСЕРДИЙ

F. Isobe и соавт. [42] в серии из более чем 100 операций сравнили классический «лабиринт III» и операции, при которых не ампутируются либо правое, либо оба ушка предсердий. Сохранение продукции натрийуретического пептида (ANP), отсутствие задержки жидкости в полостях, что часто наблюдали при выполнении традиционной операции Cox–Maze, и одинаковые показатели восстановления синусового ритма (95%), полученные при сравнении результатов в обеих группах, позволяют рекомендовать данный вариант операции, учитывая ее высокую антиаритмическую эффективность.

В завершение раздела об использовании РЧА в лечении ФП необходимо отметить, что J. Melo и соавт. [66, 67] предложили сочетать эндо- и эпикардиальную РЧА при устранении хронической ФП на открытом сердце у 43 больных при одномоментном устранении ФП и митральных пороков. Эти результаты показали, что только 30% больных имели СР и транспортную функцию предсердий при использовании монополярной аблации. S. Benussi и соавт. [9] у 132 больных с митральными пороками и ФП, используя двухкомпонентную (эндо- плюс эпикардиальную) методику температурно-контролируемой РЧА с помощью монополярного электрода восстановили СР в 77% случаев (срок наблюдения до 3-х лет). Подобные же результаты были получены J. Raman и соавт. [77] у 26 пациентов, оперированных по той же методике, у 95% из которых проведены сочетанные операции на клапанах сердца.

МИКРОВОЛНОВОЙ, КРИОГЕННЫЙ И ДРУГИЕ МЕТОДЫ АБЛАЦИИ

Микроволновая (МВ) аблация позволяет за счет более высокой частоты импульсов – до 1,5 МГц получить большую зону повреждения в миокарде, а следовательно достичь в большем числе случаев трансмурального повреждения. Еще одно преимущество МВ-аблации – это эпикардиальная аппликация, что в принципе исключает формирование тромбов со стороны эндокардиальной поверхности [32, 53, 55, 59, 63, 92]. M. Knaut и соавт. [55] первыми использовали в клинической практике МВ-аблацию у 105 больных при одномоментной коррекции митрального порока и хронической ФП. Время МВ-аблации составило в среднем 13 мин, летальность – 1%, а СР в сроки до 12 мес восстановился только у 58% больных. J. Maessen и соавт. [63] использовали микроволновую антенну для создания со стороны эпикарда зон линейной блокады проведения вокруг легочных вен в условиях работающего сердца без применения ИК (миниинвазивная техника). У всех 24-х пациентов ампутировалось ушко левого предсердия. После операции СР восстановился у 84% оперированных пациентов на фоне постоянного приема ААП III класса.

Мы считаем, что только метод криодеструкции, причем при использовании температуры воздействия –120–150°С, позволяет получить трансмуральное повреждение миокарда [3]. Формирование микрокристаллов льда, с последующей геморрагией и локальным воспалением играет главную роль в необратимом повреждении мембран кардиомиоцитов. Криодеструкция широко используется в хирургическом лечении аритмий и по сравнению с другими методами аблации, в частности РЧА, позволяет при температуре от 0 до –10°С проводить так называемый криомэппинг. Кроме того, зона криодеструкции имеет правильные и четко очерченные границы, что не способствует формированию новых видов аритмий, то есть она не аритмогенна. Криоаблация является одним из самых важных этапов при выполнении операции «лабиринт III» (рис. 16).

H. Nakajima и соавт. [69] на серии из 220 операций показали, что криоаблация вокруг ЛВ досто-

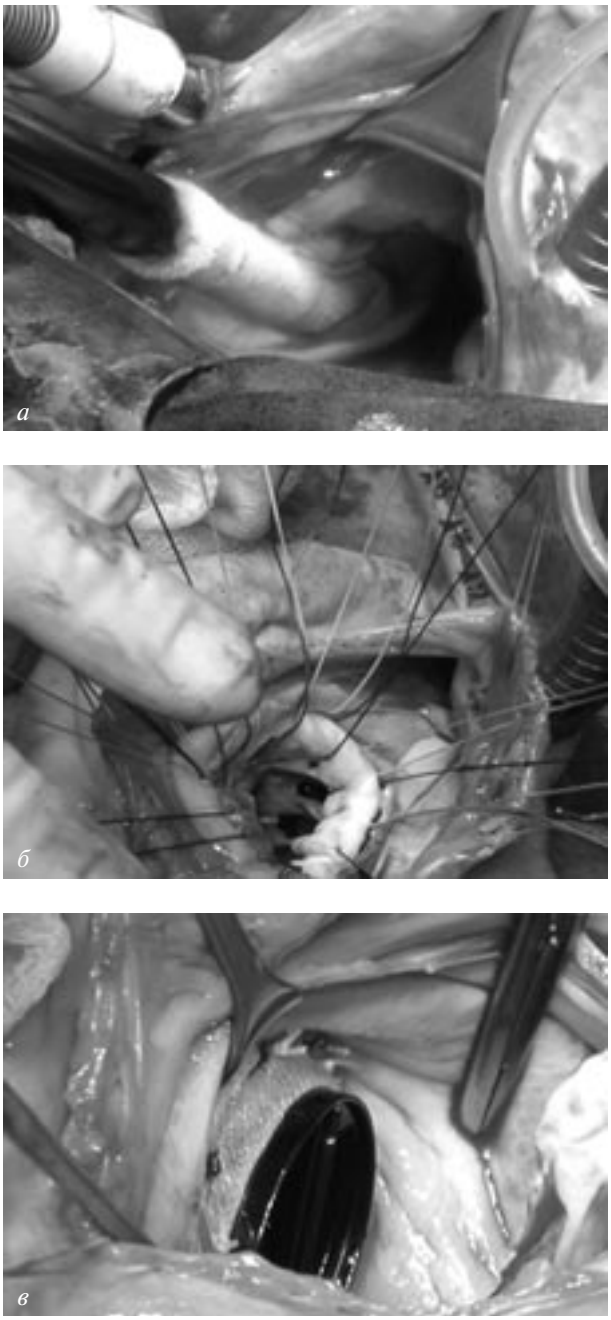


Рис. 16. Модификация операции «лабиринт III» с использованием криодеструкции при устранении ФП и протезировании митрального клапана (интраоперационное фото).

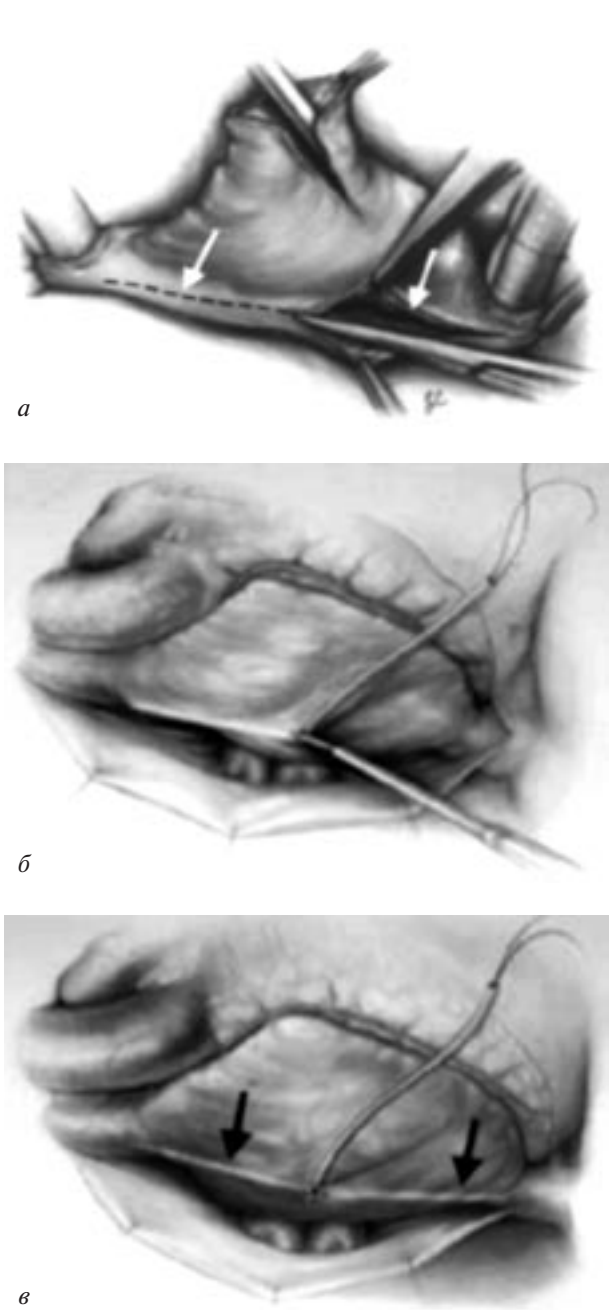


Рис. 17. Схема операции «лабиринт III» с использованием миниинвазивного доступа (Cox J., 2004).

верно уменьшает время ИК, время пережатия аорты и уменьшает кровопотерю в послеоперационном периоде. В сроки до 36 мес у 97% больных сохранялся СР, в то время как операция «лабиринт III» в классическом варианте позволила восстановить СР только у 90% больных (p=0,11).

Мы сравнили три методики одномоментной коррекции митральных пороков и хронической ФП (см. рис. 4, 16; табл. 5) в сроки до 5 лет с использованием специальной оценочной шкалы Santa Cruz (Melo J. и соавт., 1999) и не получили достоверной разницы в частоте восстановления СР после классической операции «лабиринт III» и ее криомодификации (80 и 77% положительных результатов соответственно) [4, 11].

Методы ультразвуковой деструкции и лазерной фотоаблации проходят первый этап экспериментальной и клинической апробации как в условиях интервенционного, так и хирургического (миниинвазивного или торакоскопического) устранения хронической ФП с использованием миниинвазивного доступа или торакотомии (рис. 17, 18).

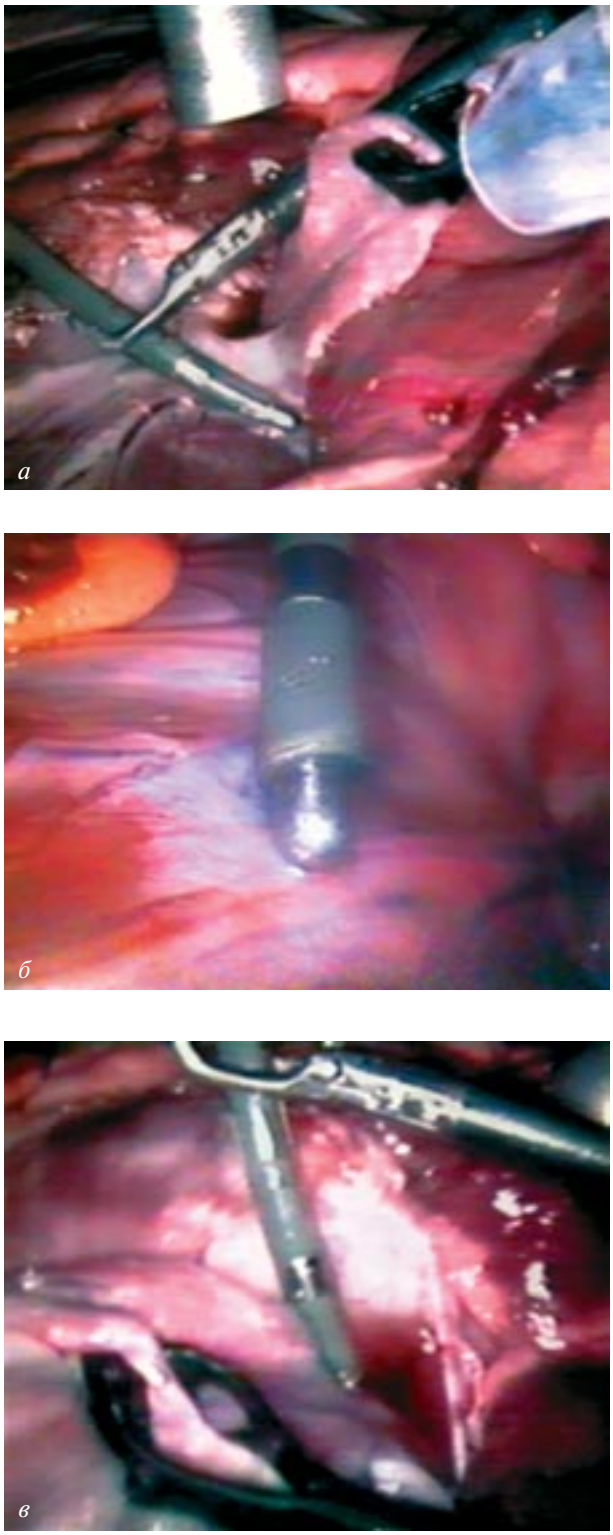


Рис. 18. Торакоскопическая эпикардиальная холодовая РЧА (эксперимент) (интраоперационное фото).

На основании анализа литературных данных и собственного 20-летнего опыта лечения ФП, в том числе сочетающейся с пороками сердца и ИБС, нами были разработаны алгоритмы радикального лечения ФП, рефрактерной к ААТ (см. рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое и интервенционное устранение рефрактерной к ААТ фибрилляции предсердий является сегодня единственным методом радикального лечения данной аритмии, в том числе у больных с клапанными пороками сердца и ИБС. Операция «лабиринт III» и на сегодняшний день остается золотым стандартом в лечении хронической ФП, в том числе у больных с митральными пороками сердца. Хирургическое лечение хронической формы фибрилляции предсердий как с использованием оригинальной методики «лабиринт III», предложенной J. Cox, так и с применением модифицированных методик аблации предсердного миокарда, позволяет восстановить синусовый ритм у 70–99% оперированных больных. Причем результаты радикального лечения хронической ФП получены при применении классической методики «лабиринт III», что позволяет исключить пожизненный прием непрямых антикоагулянтов. Модифицированные методики Cox–Maze с использованием альтернативных способов аблации (РЧА, криогенная, лазерная, микроволновая, ультразвуковая) находят все более широкое применение при коррекции пороков митрального клапана и хронической ФП.

При симптоматичной и резистентной к ААТ пароксизмальной форме ФП катетерные методы электрической изоляции легочных вен, дополненные линейной аблацией в случае персистентной формы ФП, позволяют радикально излечить от 60 до 92% больных, что сопоставимо с результатами лечения ФП с использованием модифицированных методик операции «лабиринт». Необходимо, однако, подчеркнуть, что при изолированной ФП эффективность классической операции «лабиринт III» составляет 90–99%.

Миниинвазивные методы лечения изолированной хронической ФП в настоящее время имеют ограниченное клиническое применение, для чего используется криогенная или микроволновая эпикардиальная аблация.

В заключение хотелось бы привести выдержку из одной из последних статей J. Cox [18], в которой он попытался обозначить пути развития методов нефармакологического лечения фибрилляции предсердий: *«...вероятно, это будет методика минимально инвазивной хирургии, включая эндоскопические методы, а также использование робототехники, которые будут конкурировать с катетерными методами лечения по уровню неинвазивности и могут быть более быстрыми в исполнении и более эффективными по результатам лечения. История показала, что только совместно кардиологи и кардиохирурги могут разработать наиболее оптимальные интервенционные схемы лечения фибрилляции предсердий».*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А., Петросян Ю. С., Ревишвили А. Ш.* Устранение резистентных к медикаментозной терапии наджелудочковых тахиаритмий методом трансвенозной электродеструкции // Кардиология. – 1985. – № 11. – С. 7–23.
2. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Ольшанский М. С.* Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: история вопроса и перспективы // Progress Biomed. Research. – 1997. – Vol. 2. – P. 74–83.
3. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Ольшанский М. С.* Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 1998. – № 1. – С. 7–14.
4. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Муратов Р. М.* и др. Наш опыт хирургического лечения фибрилляции предсердий в сочетании с коррекцией порока митрального клапана // Там же. – 2003. – № 6. – С. 12–18.
5. *Ревишвили А. Ш.* Фибрилляция предсердий: электрофизиологические механизмы и новые подходы к интервенционному лечению // Мед. кафедра. – 2004. – № 2. – С. 16–23.
6. *Avitall B., Gupta G., Bharati S.* Are transmural contiguous lesions essential? Post atrial fibrillation ablation: Lesion morphology vs. outcome // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31, № 2 (Suppl. 4). – P. 367A.
7. *Bauer E. P., Szalay Z. A., Brandt R. R.* et al. Predictors for atrial transport function after mini-Maze operation // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72, № 4. – P. 1251–1254, Disc. 1255.
8. *Benjamin E. J., Wolf P. A., D'Agostino R. B.* et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framinghain Heart Study // Circulation. – 1998. – Vol. 98 (Suppl. III). – P. 946–952.
9. *Benussi S., Nascimbene S., Agricola E.* et al. Surgical ablation of atrial fibrillation using the epicardial radiofrequency approach: Midterm results and risk analysis // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74, № 4. – P. 1050–1056.
10. *Boiling S. F., Deeb C. M., Bach D. S.* Mitral valve reconstruction in elderly, ischemic patients // Chest. – 1996. – Vol. 109. – P. 35–40.
11. *Bockeria L. A., Revishvili A. Sh., Muratov R. M.* et al. Results of surgical treatment of chronic atrial fibrillation in patients with mitral valve disease // Europace. – 2004. – Vol. 6. – P. 120.
12. *Brodel G. K., Cosgrove D., Schiavone W.* et al. Cardiac rhythm and conduction disturbances in patients undergoing mitral valve surgery // Clev. Clin. J. Med. – 1991. – Vol. 58. – P. 397–399.
13. *Cai H., Li Z., Goette A.* et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: Potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 22. – P. 2854–2858.
14. *Cauchemez B., Haissaguerre M., Fischer B.* et al. Electrophysiological effects of catheter ablation of inferior vena-tricuspid annuhis isthmus in common atrial flutter // Ibid. – 1996. – Vol. 93. – P. 284–294.
15. *Chen M. C., Quo G. B. F., Chang J. P.* et al. Radiofrequency and cryoablation of atrial fibrillation in patients undergoing valvular operations // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 1666–1672.
16. *Clua L. Y., Schaff H. V., Orszulak T. A., Morris J. J.* Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc Surg. – 1994. – Vol. 107. – P. 408–411.
17. *Cox J.* Current status of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 15–19.
18. *Cox J. L.* Cardiac surgery for arrhythmias // PACE. – 2004. – Vol. 27. – P. 266–282.
19. *Cox J. L., Ad N., Palazzo T.* Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 118. – P. 833. (abstr.)
20. *Cox J. L., Boineau J. P., Schuessler R. B.* et al. Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol. 56, № 4. – P. 814–823; disc. 823–824.
21. *Cox J. L., Jaquiss R. D. B., Schuessler R. B., Boineau J. P.* Modification of the Maze procedure for alrial flutter and alrial fibrillation. II. Surgical technique of the Maze III procedure // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 110. – P. 485–495.
22. *Cox J. L., Palazzo T.* Impact of the Maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 118, № 5. – P. 833–840.
23. *Cox J. L., Schuessler R. B., D'Agoslino Jr. H. J.* et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure // Ibid. – 1991. – Vol. 101. – P. 569–583.
24. *Defauw J., Van Hemel N. M., Kingma J. H.* et al. The corridor operation as an alternative in the treatment of atrial fibrillation // Atrial fibrillation, a treatable disease? / J. H. Kingma, N. M. Van Ileinel, K. Lie (eds). – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1992. – P. 167–181.
25. *Deneke T., Khargi K., Grewe P.* et al. Left atrial versus biatrial Maze operation using intraoperatively cooled-tip radio-frequency ablation in patients undergoing open-heart surgery: Safety and efficacy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, № 10. – P. 1644–1650.
26. *Elvan A., Pride H. P., Eble J. N., Zipes D. P.* Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2235–2244.
27. *Erdogan A., Grumbrecht S., Carlsson J.* et al. Homogeneity and diameter of linear lesions induced with multipolar ablation catheters: In vitro and in vivo comparison of pulsed versus continuous radiofrequency energy delivery // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 4. – P. 655–661.
28. *Feinberg M. S., Waggoner A. D., Kater K. M.* et al. Restoration of atrial function after the maze procedure for patients with atrial fibrillation. Assessment by Doppler echocardiography // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. II285–II292.
29. *Ferguson T. B., Cox J. L.* Surgery for atrial fibrillation // Cardiac eleclrophysiology: From coll to bedside. 2nd ed. / D. P. Zipes, J. Jalife (eds). – 1995. – P. 1563–1576.
30. *Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. W.* el al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee lo Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 17. – P. 2118–2150.
31. *Gallagher J. J., Svenson R. H., Kasell J. H.* et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306, № 4. – P. 194–200.
32. *Gillinov A. M., Srnedira N. G., Cosgrove 3rd D. M.* Microwave ablation of atrial fibrillation during milral valve operations // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74, № 4. – P. 1259–1261.
33. *Go A. S., Hylek E. M., Philips K. A.* et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 1. – P. 11–13.
34. *Graffigna A., Pagani F., Minzioni G.* et al. Left atrial isolation associated with mitral valve operations // Ann. Thorac. Surg. – 1992. – Vol. 54, № 6. – P. 1093–1097.
35. *Guden M., Akpinar B., Sanisoglu I.* et al. Intra-operative saline-irrigated radiofrequency modified Maze procedure for atrial fibrillation // Ibid. – 2002. – Vol. 74, № 4. – P. S1301–1306.

36. *Guiraudon G. M., Campbell C. S., Jones D. L.* et al. Combined sinoatrial node and atrioventricular node isolation. A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation (abstract) // Circulation. – 1985. – Vol. 72 (Suppl. III). – P. iii-20.
37. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C.* et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–666.
38. *Handa N., Schaff H. V., Morris J. J.* et al. Outcome of valve repair and the Cox Maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 118, № 4. – P. 626–635.
39. *Hart R. G., Halperin J. L.* Atrial fibrillation and stroke: Concepts and controversies // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 803–808.
40. *Ilioki M., Ikeshila M., Iedokoro Y.* et al. Successful combined operation for mitral stenosis and atrial fibrillation // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol. 55. – P. 776–778.
41. *Ishii Y., Nitta T., Fuji M.* et al. Serial change in the atrial transport function after the radial incision approach // Ibid. – 2001. – Vol. 71, № 2. – P. 572–576.
42. *Isobe F., Kuniano H., Ishikawa T.* et al. A new procedure for chronic atrial fibrillation: Bilateral appendage-preserving Maze procedure // Ibid. – 2001. – Vol. 72, № 5. – P. 1473–1478.
43. *Izumoto H., Kawazoe K., Eishi K., Kamata J.* Medium-term results after the modified Cox/Maze procedure combined with other cardiac surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2000. – Vol. 17. – P. 25–29.
44. *Izumoto H., Kawazoe K., Kitahara H., Kamata J.* Operative results after Cox/Maze procedure combined with mitral valve operation // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 66, № 3. – P. 800–804.
45. *Jackman W. M., Wang X., Friday K. J.* et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1605–1611.
46. *Jatene M. B., Martial M. B., Tarasoutchi F.* et al. Influence of the maze procedure on the treatment of rheumatic atrial fibrillation – evaluation of rhythm control and clinical outcome in a comparative study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2000. – Vol. 17. – P. 117–124.
47. *Jazayeri M. R., Hempe S. L., Sra J. S.* et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 1318–1328.
48. *Jessurun E. R.* Maze surgery for atrial fibrillation. – Academic Ihosis, 2001. ISBN 90-393–2861–7.
49. *Jessurun E. R., van Hemel N. M., Defauw J. A.* et al. Results of Maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 13. – P. 1559–1567.
50. *Kamata J., Kawazoe K., Izumoto H.* et al. Predictors of sinus rhythim restoration after Cox maxe procedure concomitant with other cardiac operations // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 64. – P. 394–398.
51. *Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D., McNamara P. M.* Epidemiologie features of chronic atrial fibrillation: The Framingham study // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306. – P. 1018–1022.
52. *Kawaguchi A. T., Kosakai Y., Sasako Y.* et al. Risks and benefits of combined Maze procedure for atrial fibrillation associated with organic heart disease // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 985–990.
53. *Keane D.* New catheter ablation techniques for the treatment of cardiac arrhythmias // Cardiac. Electrophysiol. Rev. – 2002. – Vol. 6. – P. 341–348.
54. *Khargi K., Deneke T., Haardt H.* et al. Saline-irrigated, cooled-tip radiofrequency ablation is an effective technique to perform the Maze procedure // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72, № 3. – P. S1090–1095.
55. *Knaut M., Spitzer S. G., Karolyi L.* et al. Intraoperative microwave ablation for curative treatment of atrial fibrillation in open heart surgery – the MICRO-STAF and MICRO-PASS pilot trial. MICRO wave application in surgical treatment of atrial fibrillation. MICRO wave application for the treatment of atrial fibrillation in bypass surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 47 (Suppl.). – P. 379–384.
56. *Knaut M., Tugtekin S. M., Spitzer S., Gulielmos V.* Combined atrial fibrillation and mitral valve surgery using microwave technology // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 14, № 3. – P. 226–231.
57. *Kosak A. Y.* Treatment of atrial fibrillation using the maze procedure: The Japanese experience // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 44–52.
58. *Kosakai Y., Kawaguchi A. T., Isobe F.* et al. Cox Maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease // Ibid. – 1994. – Vol. 108. – P. 1049–1055.
59. *Kubota H., Takamoto S., Morota T.* et al. Epicardial pulmonary vein isolation by cryoablation as concomitant cardiac operation to treat nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75, № 2. – P. 590–593.
60. *Kuinagai J. C., Tqju I. I., Yiisuda I.* et al. Treatment of mixed atrial fibrillation and typical atrial flutter by hybrid catheter ablation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 1839–1842.
61. *Lee J. W., Choo S. J., Kirn K. I.* et al. Atrial fibrillation surgery simplified with cryoablation to improve left atrial function // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72, № 5. – P. 1479–1483.
62. *Leitch J. W., Klein G., Yee R., Guiraudon G.* Sinus node-atrioventricular node isolation: Long-term results with the «corridor» operation for atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 15/17, № 4. – P. 970–975.
63. *Maessen J. G., Nijs J. F., Smeets J. L.* et al. Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74, № 4. – P. S1307–1311.
64. *McCarthy P. M., Gillinov A. M., Castle L.* et al. The cox-maze procedure: The Cleveland Clinic experience // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 25–29.
65. *Melo J. Q., Neves J., Adragao P.* et al. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: Assessment of results at one year // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 15. – P. 851–855.
66. *Melo J., Adragao P., Neves J.* et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device // Ibid. – 2000. – Vol. 18. – P. 182–186.
67. *Melo J., Neves J., Abecasis M.* et al. Operative risks of the maze procedure associated with mitral valve surgery // Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 5. – P. 112–116.
68. *Mohr F. W., Fabricius A. M., Falk V.* et al. Curative treatment of atrial fibrillation with intra operative radiofrequency ablation: Short-term and midterm results // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 123, № 5. – P. 919–927.
69. *Nakajima H., Kobayashi J., Bando L. C.* et al. The effect of cryo-Maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: Case matched study // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 12 (Suppl. I). – P. 146–150.
70. *Nitta T., Imura H., Bessho R.* et al. Wavelength and conduction inhomogeneity in each atrium in patients with isolated mitral valve disease and atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1999. – Vol. 10. – P. 521–528.
71. *Nitta T., Ishii Y., Ogasawara H.* et al. Initial experience with the radial incision approach for atrial fibrillation // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 68, № 3. – P. 805–810, Disc. 811.
72. *Nitta T., Lee R., Schuessler R. B.* et al. Radial approach: A new concept in surgical treatment for atrial fibrillation I. Concept, anatomic and physiologic bases and development of a procedure // Ibid. – 1999. – Vol. 67, № 1. – P. 27–35.
73. *Nitta T., Lee R., Watanabe H.* et al. Radial approach: A new concept in surgical treatment for atrial fibrillation. II.

Electrophysiologic effects and atrial contribution to ventricular filling // Ibid. – 1999. – Vol. 67, № 1. – P. 36–50.
74. *Obaida J. F., El Farm M., Bastien O. H.* et al. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 114. – P. 179–185.
75. *Panic M., Bergs P., Muller P.* et al. Intraoperative radiofrequency Maze ablation for atrial fibrillation: The Berlin modification // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72, № 5. – P. 1484–1490, Disc. 1490–1491.
76. *Pappone C., Oreto G., Lamberti F.* et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1203–1208.
77. *Raman J. S., Seevanayagam S., Storer M., Power J. M.* Combined endocardial and epicardial radiofrequency ablation of right and left atria in the treatment of atrial fibrillation // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72, № 3. – P. S1096–S1099.
78. *Revishvili A. Sh., Rzaev F., Lubkina E., Torres J.* Catheter ablation of paroxysmal or persistent atrial fibrillation by cooled RF isolation of pulmonary veins // Europace. – 2004. – Vol. 6. – P. 84–85.
79. *Rocken C., Peters B., Juenemann G.* et al. Atrial amyloidosis: An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 16. – P. 2091–2097.
80. *Schaff H. V., Dearani J. A., Orszulak T. A., Danielson G. K.* Cox-maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 30–37.
81. *Sealy W. C., Gallagher J. J., Kasell J.* His bundle inlerruption for control of inappropriate ventricular responses to atrial arrhythmias // Ann. Thorac. Surg. – 1981. – Vol. 32, № 5. – P. 429–438.
82. *Sie H. T., Beukema W. P., Ramdat Misier A. R.* et al. The radiofrequency modified Maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 19. – P. 443–447.
83. *Sie H. T., Beukema W. P., Ramdat Misier A. R.* et al. Radiofrequency modified Maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 122. – P. 249–256.
84. *Sie H. T., Beukema W. P., Elvan A., Misier A.* New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation // Cardiovasc. Research. – 2003. – Vol. 58. – P. 501–509.
85. *Szalay Z. A., Skwara W., Pitschner H.-F.* et al. Midterm results after the mini-maze procedure // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 16. – P. 306–311.
86. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study // J. Amer. Med. Assoc. – 1998. – Vol. 279, № 16. – P. 1273–1277.
87. *Thomas S. P., Wallace E. M., Ross D. L.* The effect of a residual isthmus of surviving tissue on conduction after linear ablation in atrial myocardium // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 4. – P. 273–281.
88. *Van Hemel N. M., Defaiiw J. J., Kingma J. H.* et al. Long-term results of the corridor operation for atrial fibrillation // Brit. Heart J. – 1994. – Vol. 71, № 2. – P. 170–176.
89. *Walther T., Falk V., Waltlier C.* et al. Combined stentless mitral valve implantation and radiofrequency ablation // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 70. – P. 1080–1082.
90. *Wen M. S., Yeh S. T., Wang C. C.* et al. Radiofrequency ablation therapy in idiopathic left ventricular tachycardia with no obvious structural heart disease // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1690–1696.
91. *Williams J. M., Ungerleider R. M., Lofland G. K., Cox J. L.* Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1980. – Vol. 80, № 3. – P. 373–380.
92. *Williams M. R., Knaut M., Berube D., Oz M. C.* Application of microwave energy in cardiac tissue ablation: From in vitro analyses to clinical use // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74, № 5. – P. 1500–1505.
93. *Williams M. R., Stewail J. R., Boiling S. F.* et al. Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy // Ibid. – 2001. – Vol. 71, № 6. – P. 1939–1943, Disc. 1943–1944.
94. *Yau M. T., Farag-El-Ghoneimi Y. A., Annstrong S.* et al. Mitral valve repair and replacement for rheumatic disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 119. – P. 53–61.
95. *Yuda S., Nakatani S., Kosakai Y.* et al. Long-term follow-up of atrial contraction after the Maze procedure in patients with mitral valve disease // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 6. – P. 1622–1627.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.125.2-008.313.2:616.14]

РАДИОЧАСТОТНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ИЛИ АБЛАЦИЯ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ

А. Ш. Ревишвили, Е. В. Любкина, Е. З. Лабарткава

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Фибрилляция предсердий (ФП) известна врачам с давних пор, и считается, что впервые она была описана ирландским врачом R. Adams в 1827 г. как проявление ревматического порока митрального клапана – митрального стеноза. С конца XIX в. и на протяжении XX столетия многие ученые занимались изучением этой аритмии, и параллельно развивались две ведущие теории о механизме ФП. В 1894 г. T. Engelmann высказал предположение о развитии ФП вследствие возникновения частых стимулов в нескольких предсердных очагах. Одной из первых теорий о патогенезе ФП была теория C. Rothberger и H. Winterberg, которые рассматривали ФП как цепь очень частых экстрасистол из автоматического очага, расположенного в предсердиях, и возникающих из-за укорочения рефрактерного периода предсердной мышцы. Другой точки зрения придерживался физиолог W. Garrey, который провел серию экспериментов по разделению предсердий на мелкие сегменты для опровержения этой теории. В результате этих опытов еще в 1914 г. были определены два основных положения, касающихся развития ФП:

1) необходимость критической массы тканей для появления ФП;

2) основным механизмом ФП является риентри, а не повышенный автоматизм.

Но, несмотря на четкое подтверждение механизма риентри в эксперименте, не умирала идея очаговой природы ФП, которую высказывали также M. Prinzmetal и соавт. (1951), D. Scherf и соавт. (1948, 1959–1964), R. J. Simpson и соавт. (1982), F. Cosio и соавт. (1984).

D. Zipes и соавт. (1984) и M. Allesie в своих работах показали, что кроме основного механизма циркулярного движения импульса при ФП возможны различные сочетания одного или нескольких очагов (автоматических, триггерных или по типу фокусного микрориентри) с единственным блуждающим кругом риентри или фибрилляторным проведением [5, 19]. А. В. Зайцев, Л. В. Розенштраух и О. Ф. Шарифов и соавт. (1994) в экспериментах на изолированном предсердии собаки подтвердили, что ацетилхолин или стимуляция правого блуждающего нерва сердца провоцируют появление предсердных экстрасистол, которые, в свою очередь, играют роль триггера для возникновения ФП вагусной природы.

Однако сама по себе фокусная активность, как было показано еще в начале XX в., не может индуцировать стабильную ФП, для этого необходим измененный миокард предсердий с нарушением проводимости и неравномерной рефрактерностью (анизотропией).

В итоге на основании обобщения результатов всех экспериментов к концу 80-х годов прошлого столетия уже достаточно отчетливо сформировалась теория синтеза существования в предсердиях частой фокусной импульсации и кругового движения импульса (Hashida E. и соавт., 1980; Allessie M. и соавт., 1985, 1994; Розенштраух Л. В., Зайцев А. В., 1991). Таким образом, аритмия, возникшая вследствие одного механизма (триггерная активность), может поддерживаться другим механизмом (риентри) [22].

Первые попытки радикального лечения ФП, предпринятые кардиохирургами в 80-х гг. XX в., были направлены на уменьшение критической массы предсердий, то есть на модификацию субстрата аритмии. G. Guiraudon и соавт. в 1985 г. предложили операцию «коридор», смысл которой заключался в создании изолированной полосы миокарда предсердий – «коридора» – от

СУ до АВ-соединения. Затем J. Cox разработал операцию «Maze», или «лабиринт», имеющую в настоящее время несколько модификаций. Суть процедуры заключается в уменьшении критической массы предсердного миокарда путем создания множественных насечек, с сохранением возможности проведения импульса между синусно-предсердным и атриовентрикулярным узлами (Cox J. L., Canavan T. E., 1991; Cox J. L., Boineau J. P., 1995; Cox J. L., Jaquiss R. D. и соавт., 1995) [7]. Результаты этих операций показали возможность поддержания синусового ритма при хронической фибрилляции предсердий у 70–90% пациентов. Поэтому с развитием интервенционного лечения аритмий вполне закономерно было появление идеи выполнения эндокардиальной операции «лабиринт» с помощью метода радиочастотной аблации (РЧА). Вместе с тем на основании теории фокусной активации, объясняющей вероятные источники инициации ФП, были разработаны операции, направленные на поиск и устранение этих аритмогенных очагов. На протяжении последних 6–7 лет параллельно развивались две методики интервенционного лечения ФП – радиочастотная изоляция левого предсердия (ЛП) вокруг устьев легочных вен (ЛВ) и аблация внутри самих ЛВ как главного источника аритмии. Достоинства и недостатки каждого из методов мы и постараемся далее рассмотреть.

ЛЕЧЕНИЕ ФП ПУТЕМ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛВ – УСТРАНЕНИЕ ПУСКОВОГО ФАКТОРА АРИТМИИ

Начиная с 1997 г. M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah и соавт. выдвинули гипотезу об инициации ФП из эктопических фокусов, расположенных в ЛВ [9]. Точечные радиочастотные (РЧ) воздействия на эти очаги автоматизма были достаточно эффективны при наличии одного фокуса, а в случае трех и более эктопических очагов требовалось проведение повторных процедур. Данные работы позволили выделить группу пациентов с эктопической ФП, которые имели частую раннюю предсердную экстрасистолию типа «*P* на *T*» и непрерывно-рецидивирующий характер ФП, что являлось идеальной ситуацией при картировании и последующей аблации эктопических очагов в ЛВ, дающей в таких случаях наилучшие результаты.

Были прооперированы 45 больных, страдавших пароксизмальной формой ФП с отсутствием эффекта от проводимой антиаритмической терапии (ААТ). При помощи многополюсных катетеров у этих пациентов было проведено картирование обоих предсердий и выявлены эктопические фокусы, инициирующие ФП. У 29 больных это был единственный очаг, у 9 – имелось два фокуса, и 7 пациентов имели 3 или 4 эктопических очага. Всего было обнаружено 69 фокусов, которые в 65 (94%) случаях были расположены в области устьев ЛВ, у 3-х пациентов аритмогенные очаги были выявлены в правом предсердии (ПП) и у 1 – в области задней стенки ЛП. После идентификации аритмогенного очага, который располагался в 31 случае в левой верхней ЛВ (ЛВЛВ), в 17 случаях – в правой верхней ЛВ (ПВЛВ), в 11 – в левой нижней ЛВ (ЛНЛВ) и в 6 случаях в правой нижней ЛВ (ПНЛВ), на расстоянии от 2 до 4 см внутри вены, была проведена РЧА (рис. 1).

В результате данного исследования установлено, что клиническая эффективность операции в виде отсутствия пароксизмов ФП была получена у 38 (84%) пациентов на госпитальном этапе, а в течение 8±6 мес после операции 28 больных (62%) не имели пароксизмов ФП и обходились без применения антиаритмических препаратов (ААП). Такие результаты явились настоящим прорывом в лечении больных, страдающих ФП. При этом большая часть рецидивов, по данным повторных процедур, была связана с возобновлением эктопической активности в зоне предыдущей аблации. С этой работы началась новая эра в осмыслении механизмов и главное – в лечении различных форм ФП.

Для облегчения процесса картирования ЛВ при данной процедуре используется циркулярный многополюсный катетер Lasso. Последние работы M. Haissaguerre и соавт., основывающиеся на большем количестве проведенных процедур, описывают новую стратегию и результаты лечения разных форм фибрилляции предсердий. В зависимости от клинического характера аритмии она поразному проявляет себя и в электрофизиологической лаборатории и непосредственно во время операции – от постоянной ФП до полного отсутствия эктопической активности даже после проведения провокационных тестов. Поэтому в конце 2001 г. D. C. Shah, M. Haissaguerre, P. Jais и соавт. предложили стратегию РЧ-изоляции ЛВ в зависимости от клинического течения аритмии, при этом в исследование вошли и пациенты с постоянной формой ФП [18]. Алгоритм аблации, предложенный этими авторами, представлен на рисунке 2.

Эффективность процедуры при данной стратегии составляет около 75% при пароксизмальной и меньше при хронической ФП. Для пациентов, имеющих множественные очаги в ЛВ и ЛП, начиная с 2002 г. было предложено после аблации в ЛВ выполнять линейные РЧ-воздействия в ЛП. Последние работы группы исследователей из Бордо, прооперировавших более 1000 пациентов, показа-

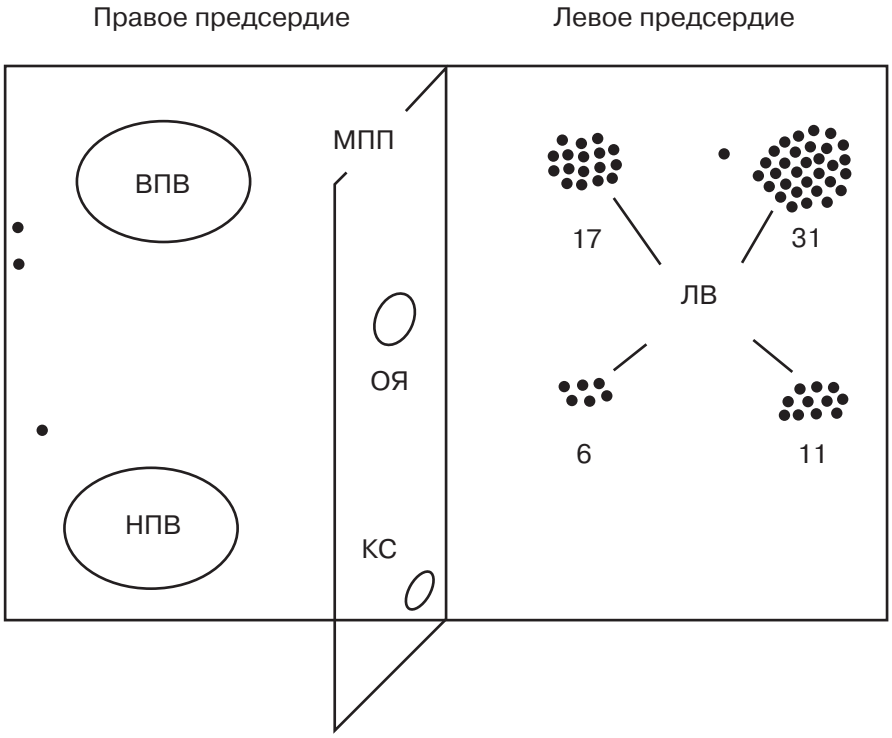


Рис. 1. Локализация триггерных фокусов у 45 пациентов с пароксизмальной ФП [9].

ВПВ – верхняя полая вена; НПВ – нижняя полая вена; МПП – межпредсердная перегородка; ОЯ – овальная ямка; КС – коронарный синус; ЛВ – легочные вены.

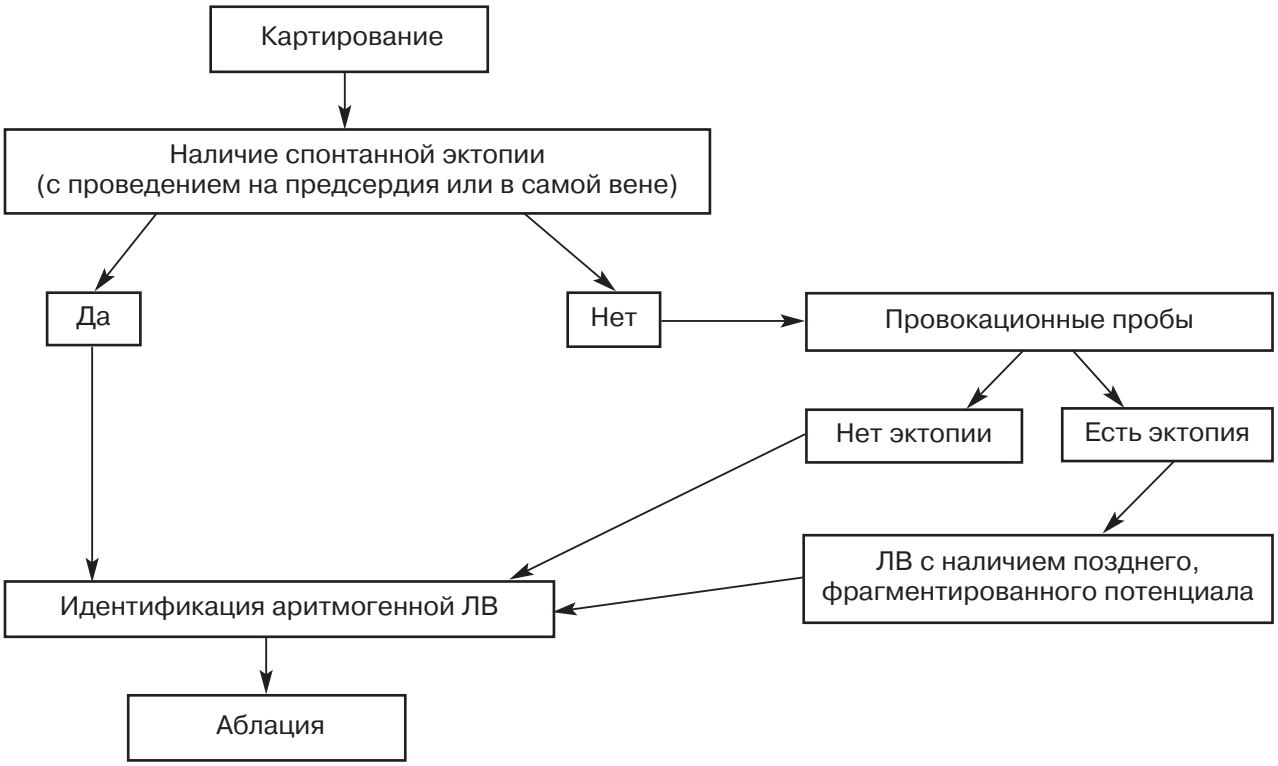


Рис. 2. Алгоритм – стратегия последовательного картирования в зависимости от наличия или отсутствия аритмии [18].

ли, что больным, у которых после РЧА устьев ЛВ индуцировалась стабильная ФП, были дополнительно проведены линейные РЧ-воздействия в перешейке ЛП («митральный истмус»), между верхними ЛВ и так называемая передняя линия от ПВЛВ к митральному клапану. Это позволило повысить эффективность процедуры до 90%.

Особенности анатомии и электрофизиологии легочных вен являются предметом изучения в ведущих лабораториях мира. Опыт последних лет показывает, что во многих случаях именно легочные вены являются пусковым и часто поддерживающим фактором в клинике ФП. Поэтому идея РЧ-изоляции эктопических очагов в ЛВ, предложенная впервые M. Haissaguerre и соавт. в 1998 г., получила широкое распространение, и в настоящее время эта операция производится во многих передовых клиниках мира, в том числе и в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН [2, 3]. Определение анатомических особенностей и размеров ЛВ важно для определения тактики выполнения операции с целью выявления потенциально аритмогенной ЛВ. Замечено, что вены, имеющие больший диаметр, являются потенциально аритмогенными и ответственны за запуск аритмии, что было отмечено и у наших пациентов (Becker, 1998; Jackman W., 2001; Александрова С. А., 2004). Также установлено, что наличие впадающего в ЛП общего коллектора ЛВ тоже является косвенным признаком аритмогенности [2].

Прослеживая развитие метода устранения эктопических очагов в ЛВ, необходимо отметить, что точечные аблации в одной из ЛВ, выполнявшиеся ранее, в настоящее время используются только у пациентов с эктопической предсердной тахикардией или при четком интраоперационном подтверждении аритмогенности только одной из ЛВ. M. Haissaguerre и соавт. в последних работах предлагают изоляцию всех ЛВ до полного исчезновения эктопии из них, так как даже если обнаружить аритмогенный очаг в ЛВ во время электрофизиологического исследования (ЭФИ) не удалось, она может оказаться аритмогенной [11].

АНАТОМИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ФП – ИЗОЛЯЦИЯ ЛП ПРИ ПОМОЩИ СИСТЕМЫ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ CARTO

Впервые попытку повторить операцию «maze» с помощью катетерной техники предприняли M. Haissaguerre и соавт. в 1994–1995 гг., проводившие линейные аблации в ПП у 55 пациентов. Однако эффективность этой процедуры была очень низкой и не превышала 11% [8]. Стало очевидно, что выполнение линейных радиочастотных РЧ-воздействий только в ПП в большинстве случаев недостаточно для устранения ФП. Этот факт подтверждал основную роль ЛП в развитии и поддержании данной аритмии. Поэтому в 1996 г. эти же авторы предприняли попытку проведения линейных радиочастотных воздействий в ЛП у 69 больных, при этом эффективность данной процедуры составила 57%. Затем в 1999 г. C. Pappone и соавт. предложили методику лечения ФП с помощью создания аблационных линий в обоих предсердиях. При этом они использовали систему электромагнитного картирования CARTO, позволяющую проводить довольно протяженные линейные аблации без флюороскопического контроля [14]. Первая группа состояла из 27 пациентов с пароксизмальной формой ФП, причем отсутствие аритмии после операции наблюдалось в 59,2% случаев, а клинически значимое уменьшение приступов – еще в 11%. По последним данным Миланского госпиталя San Rafael [15], опыт лечения пароксизмальной и хронической ФП, в том числе и у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), является у них самым большим в мире и составляет 4000 пациентов. Сопутствующая патология ССС представлена артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка, дилатационной кардиомиопатией. Критериями отбора пациентов были симптомная ФП с частыми пароксизмами (1 раз в неделю при пароксизмальной форме и 1 раз в месяц при персистирующей форме) и хроническая ФП, с резистентностью как минимум к трем ААП. Исключались больные старше 80 лет, с IV ФК по Нью-Йоркской классификации, с противопоказаниями к приему антикоагулянтов, при наличии тромбов в сердце, диаметре ЛП более или равном 65 мм, механическими протезами митрального и/или аортального клапанов. Всем пациентам после транссептальной пункции с помощью системы нефлюороскопического картирования CARTO строилась трехмерная анатомическая карта ЛП («серая») со всеми ЛВ и МК. В среднем для этого было необходимо около 100 точек. У пациентов с левопредсердной эктопической тахикардией создавалась карта активации, включавшая 200 точек, для более точной локализации аритмии. РЧА проводилась электродом с 8-мм наконечником при температуре 55–65° (при воздействии по задней стенке ЛП – 50–55°) и мощности 100 Вт, время аблации в одной точке – 10–15 секунд. Цель – создание циркулярных непрерывных линий вокруг ЛВ, при этом локальный потенциал должен был уменьшиться на 90%, то есть амплитуда его не должна превышать 0,05 мВ. Если конвекционная методика не имела успеха, использовалась холодовая аблация. Для предупреждения прове-

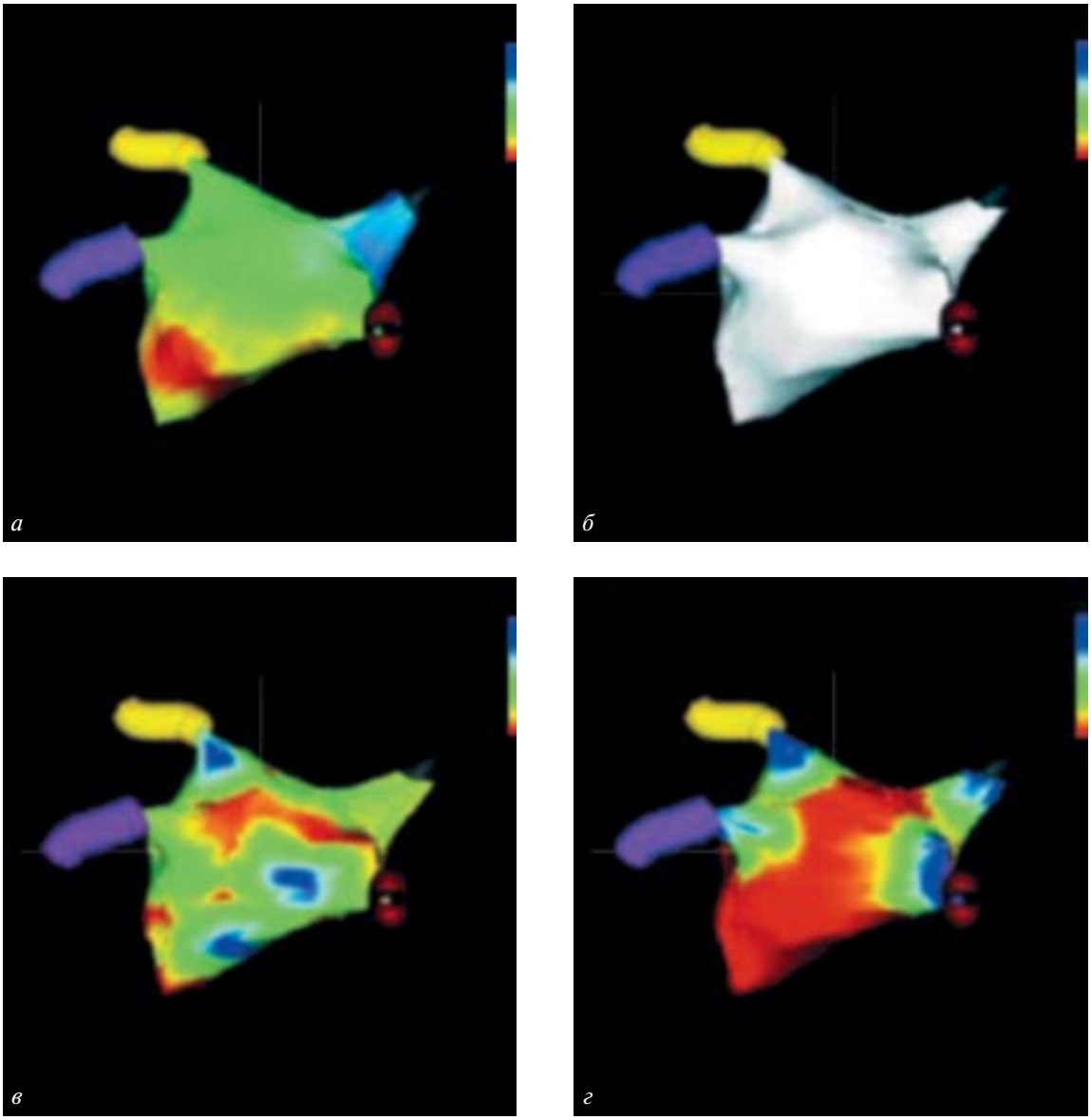


Рис. 3. Трехмерное нефлюороскопическое картирование ЛП с помощью системы CARTO.

а – карта активации; *б* – анатомическая (серая) карта; *в* – вольтажная карта; *г* – импедансная карта, показывающая сопротивление, считываемое радиочастотным генератором.

дения аблации внутри ЛВ применялся контроль сопротивления, повышение которого указывало на попадание катетера в ЛВ, и аблация прекращалась. После окончания РЧА вокруг ЛВ строилась новая – вольтажная карта ЛП и сравнивалась амплитуда сигнала в изолированных областях до и после аблации (рис. 3).

Также проводилась линейная аблация от ЛНЛВ к митральному клапану (МК) – в левом истмусе. После изоляции ЛП примерно у трети больных с ФП восстанавливался синусовый ритм, остальным проводилась наружная кардиоверсия. При возобновлении ФП после кардиоверсии проводились добавочные аблации в ЛП, а также у некоторых пациентов использовалась стимуляция предсердий и введение изопротеренола. У пациентов, имевших в анамнезе правопредсердное ТП, дополнительно изолировали кавотрикуспидальный перешеек. Среди осложнений C. Pappone и соавт. отмечают развитие инсульта в 0,03% случаев, транзиторные ишемические атаки – у 0,2% больных, тампонаду сердца – у 0,1%, выпот в полости перикарда – у 0,1%, предсердно-пищеводную фистулу – у 0,03%, развитие инцизионных левопредсердных тахикардий – у 6% пациентов.

После операции пациенты с хронической ФП и размерами ЛП более 55 мм получали кордарон в

течение 2-х мес, после чего при уменьшении размеров ЛП, стабильном синусовом ритме и восстановлении функции ЛП кордарон заменяли на соталол – 120 мг в течение 1 мес. Если рецидива ФП не было, соталол отменяли. Больным с пароксизмальной ФП и размерами ЛП от 40 до 55 мм на 1 месяц назначали соталол и флекаинид, при стабильном синусовом ритме еще на 1 месяц – только соталол с последующей отменой при отсутствии возврата ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП и неувеличенным ЛП проводили терапию соталолом в течение месяца. Всем больным назначалась антикоагулянтная терапия варфарином с МНО на уровне 2,0–3,0 на срок не менее 3 мес. Эффективность лечения, по данным C. Paponne и соавт., при пароксизмальной ФП составила 90%, а при хронической ФП – 80%.

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке безопасности процедуры надо заметить, что отмечается более частое развитие инцизионных аритмий после РЧА в ЛП, а также редкое, но очень опасное осложнение – предсердно-пищеводная фистула. В случае аблации в ЛВ наиболее значимым осложнением является развитие стенозов ЛВ. По данным H. Purerfellner (2003), проанализировавшего результаты РЧА 115 ЛВ у 37 пациентов методом спиральной компьютерной томографии через 3 мес после операции, «малые» стенозы (до 50%) выявлялись в 7 случаях, а выраженный стеноз (более 90%) был обнаружен у 2-х пациентов, при этом предикторами развития стеноза выступали мощность и время РЧА [16]. Чаще всего было отмечено сужение ЛНЛВ. Развитие стенозов ЛВ можно предупредить путем строгого лимитирования энергии при РЧА.

Остальные осложнения являются общими для обеих методик: частота эмболических осложнений по данным различных авторов составляет от 1 до 7%, тампонада сердца выявляется в 1–1,5% случаев [13, 18]. Достоинства и осложнения обеих методик по данным различных авторов представлены в таблице 1.

Рассматривая анатомический подход в лечении ФП на примере Миланского госпиталя, а РЧА в устьях ЛВ – по данным ведущего центра в Бордо, необходимо отметить, что, как следует из литературы, таких хороших результатов добиваются далеко не все электрофизиологические лаборатории. Результаты операций по данным разных авторов представлены в таблице 2.

Дополнительный прием ААП увеличивает эффективность процедур примерно на 10–20%.

Как видно из приведенных в таблице 2 данных, результаты операции РЧА в ЛВ зависят от формы ФП и опыта оперирующего хирурга. Выполнение процедуры изоляции ЛП при помощи системы CARTO дает несколько худшие результаты.

На основании вышеизложенного можно заключить, что выбор методики для интервенционного лечения ФП должен определяться, по нашему мнению, строго индивидуально, с учетом формы, характера и длительности аритмии, наличия сопутствующих заболеваний, размеров ЛП, опыта оперирующего хирурга, а также экономических затрат.

Таблица 1

Преимущества и недостатки при различных подходах в лечении ФП по данным разных авторов

Параметры	Методика	
	РЧА в ЛП	РЧА в устьях ЛВ
Время процедуры	+	+/–
Время флюороскопии	+	–
Эффективность, %		
пароксизмальная ФП	38–90	60–90
хроническая ФП	19–80	22–80
Осложнения, %		
инцизионные аритмии	6–35	0–6
стенозы ЛВ	0–2	0–8
предсердно-пищеводная фистула	Встречается	Не отмечено
тромбоэмболии	0–7	
тампонада сердца	0–1,5	
Экономический аспект	–	+

Примечание: «+» – преимущество; «–» – недостаток.

Таблица 2

Результаты изоляции ЛВ при пароксизмальной и хронической формах ФП по данным разных авторов

Автор и год публ.	РЧА в ЛВ	РЧА в ЛП	Отсутствие ФП без ААП, %	
Haissaguerre M., 2003 [11]	+		Пароксизмальная ФП/хроническая ФП	86
Chen S. A., 2001 [6]	+		Пароксизмальная ФП	81
Karagaratham L., 2001 [17]		+	Хроническая ФП	21
Oral, Circulation, 2002	+		Пароксизмальная Хроническая	85 22
Marrouche N., 2002 [13]	+		Пароксизмальная Хроническая	90 80
Pappone C., 2004 [15]		+	Пароксизмальная/хроническая	79
Ernst S., PACE, 2003	+		Пароксизмальная ФП	60–69
JACC, 2003		+	Хроническая ФП	19–58
Stabile, Circulation, 2003		+	Пароксизмальная/хроническая	38
Adragao P., 2002 [4]	+		Пароксизмальная ФП	69
Weiss C., 2002 [21]	+		Пароксизмальная ФП	70
Purerfellner H., 2003 [16]	+		Пароксизмальная ФП	50–70
Hsihh Ming-Hsiung, 2003 [12]	+		Пароксизмальная ФП	56
Ревишвили А. Ш., 2003 [2]; 2004 [3]	+		Пароксизмальная ФП Персистентная ФП Хроническая ФП	76 67 86

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Ольшанский М. С.* Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 1998. – № 1. – С. 7–14.
2. *Ревишвили А. Ш., Любкина Е. В., Торрес Дж.* и др. Результаты интервенционного лечения различных форм фибрилляции предсердий // Анналы аритмол. – 2004. – № 1. – С. 86–93.
3. *Ревишвили А. Ш., Имнадзе Г. Г., Любкина Е. В.* Особенности клинической электрофизиологии легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Вестник аритмол. – 2003. – № 34.
4. *Adragao P.* et al. Ablation of pulmonary vein foci for the treatment of atrial fibrillation // Europace. – 2002. – Vol. 4. – P. 391–399.
5. *Allessie M. A., Konings K. T., Kirchhof C. J.* Mapping of atrial fibrillation // Atrial Fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies / S. B. Olsson, M. A. Allessie, R. W. Campbell (eds). – Armonk, N. Y.: Futura Pub., 1994. – P. 37–49.
6. *Chen Y. J., Chen S. A., Chen Y. C.* et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implication in initiation of atrial fibrillation // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2849–2854.
7. *Cox J. L., Jaquiss R. D., Schuessler R. B., Boineau J. P.* Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 110. – P. 485–495.
8. *Haissaguerre M., Gencel L., Fisher B.* et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1994. – Vol. 5. – P. 1045–1052.
9. Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–667.
10. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C.* et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2463–2465.
11. *Haissaguerre M.* et al. Fourth International Symposium on Catheter Ablation Techniques, AFIB Highlight // J. Rapid Updates Advances Atrial Fibrill. – 2003. – Vol. 1. – P. 2–5.
12. *Hsihh Ming-Hsiung* et al. Clinical outcome of very late reccurence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 598–601.
13. *Marrouche N. F.* et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation // JAAC. – 2002. – Vol. 40. – P. 464–474.
14. *Pappone C., Oreto G., Lamberti F.* et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1203–1208.
15. *Pappone C., Santinelli V.* The Who, what, why, and how – to guide for circumferential pulmonary vein ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15, № 10. – P. 1226–1230.
16. *Purerfellner H.* et al. Pulmonary vein stenosis by ostial irrigated-tip ablation: Incidence, time course, and prediction // Ibid. – 2003. – Vol. 14. – P. 158–164.
17. *Robert A., Karagaratham L.* et al. A simple metod of mapping atrial premature depolarization triggering atrial fibrillation // PACE. – 2001. – Vol. 24. – P. 22–27.
18. *Shah D. C., Haissaguerre M., Jais P.* et al. Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: Strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias // Ibid. – 2001. – Vol. 24, № 10.
19. *Sih H. J., Berbari E. J., Zipes D. G.* Epicardial maps of atrial fibrillation after linear ablation lesions // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 8. – P. 1046–1054.

20. *Villagastin J.* et al. Left atrial flutter after radiofreguency catheter ablation of focal atrial fibrillation // Ibid. – 2003. – Vol. 14. – P. 417–421.
21. *Weiss C.* et al. Functional disconnection of arrytmogenic pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation guided by combined electroanatomical (CARTO) and conventional mapping // J. Interv. Cardiac Electrophysiol. – 2002. – Vol. 6. – P. 267–275.
22. *Zipes D. P.* Mechanisms of clinical arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 902–912.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.125-008.318.616-085

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е. З. Голухова, Н. Г. Кочладзе , Т. Т. Какучая

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных аритмий. Частота ее развития повышается с возрастом и достигает 3,8% среди людей старше 60 лет и 9% после 80 лет [1]. Наиболее частыми последствиями ФП являются инсульты как результат тромбоэмболии с типичной локализацией источника тромбоза в ушке левого предсердия [2]. Частота развития инсульта достигает 5–9,6% в год среди пациентов группы риска, принимающих аспирин [3]. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП риск развития инсульта сопоставим с таковым у пациентов с хронической ФП [4], продолжительность пароксизма и длительность анамнеза аритмии не влияют на риск развития инсульта. Особенно часто осложняется асимптомная ФП, при этом тромбоэмболические осложнения могут быть первым ее проявлением. По данным Фремингемского исследования у 24% пациентов ФП впервые диагностируется при развитии инсульта [5]. Адекватная антикоагулянтная терапия уменьшает частоту возникновения ишемического инсульта примерно на 2/3, однако даже на ее фоне ежегодно развивается от 2 до 5% инсультов [6]. Особую группу тромбоэмболических осложнений составляют так называемые нормализационные эмболии, возникающие после восстановления синусового ритма, частота которых колеблется по данным различных авторов от 0,3 до 5,6%. Наиболее опасными в этом плане являются первый месяц и особенно первая неделя после восстановления ритма.

Изменение ***коагуляционного статуса*** при ФП происходит за счет всех трех составляющих классической вирховской триады тромбогенеза: стаза, обусловленного отсутствием систолы предсердий и оцениваемого при трансэзофагеальной эхокардиографии как эффект спонтанного контрастирования и снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия; эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [7, 8]. Аномалии гемостаза, тромбоцитарного статуса и эндотелиальных маркеров сопровождают ФП независимо от вида сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [9]. В качестве наиболее чувствительных показателей гиперкоагуляции рассматриваются высокие уровни фибринопептида А и D-димера фибрина [10, 11].

Несмотря на очевидность пользы антикоагулянтной терапии при ФП, ее использование все еще не получило повсеместного распространения. Немаловажную роль в этом играют существующие расхождения в рекомендациях по антикоагуляции при ФП различных школ (табл. 1). Кроме того, большинство исследований касаются так называемой неклапанной, или неревматической ФП, в то время как в структуре этиологии аритмии большую часть занимают клапанные (митральные) пороки сердца. И если в отношении митрального стеноза возможен прямой перенос существующих алгоритмов антикоагуляции, то для недостаточности митрального клапана, характеризующейся меньшим риском тромбоэмболических осложнений [12], этот вопрос остается открытым. Впервые необходимость применения антикоагулянтов при ФП была доказана для больных с митральным стенозом [13]. Последующие рандомизированные исследования касались пациентов с неклапанной ФП [6, 14–20] и показали возможность снижения риска инсультов и других эмболических осложнений с помощью варфарина.

Таблица 1

Рекомендации по антитромботической терапии при фибрилляции предсердий (Page R. L., 2004)

	Рекомендации ACC-AHA и ESC	Отличие рекомендаций ACCP
Возраст <60 лет, отсутствие заболеваний сердца	Необязательно назначение аспирина 325 мг/сут	Аспирин 325 мг/сут для пациентов <60 лет без ФР**
<60 лет, сердечные заболевания, отсутствие ФР*	Аспирин 325 мг/сут	Нет расхождений
>60–75 лет, отсутствие ФР*	Аспирин 325 мг/сут	Необязательное назначение аспирина 325 мг/сут или варфарина (МНО 2,0–3,0) для пациентов 65–75 лет
>60 лет, СД или ИБС	Варфарин (МНО 2,0–3,0), Необязательное дополнительное назначение аспирина (81–162 мг/сут)	Необязательное назначение аспирина 325 мг/сут или варфарина (МНО 2,0–3,0) для пациентов < 60 лет с СД или ИБС
>75 лет, особенно женщины	Варфарин (МНО оптимально 2,0, около 1,6–2,5)	Варфарин (МНО 2,0–3,0), отсутствие рекомендаций по значениям МНО менее 2,0
Сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ<35, тиреотоксикоз, артериальная гипертензия	Варфарин (МНО 2,0–3,0)	Нет расхождений
Ревматические пороки сердца (митральный стеноз)	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	Только для пациентов с механическими клапанами сердца варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5)
Тромбоэмболии в анамнезе	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	Только для пациентов с механическими клапанами сердца варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5)
Тромбоз ушка левого предсердия при трансэзофагеальной эхокардиографии	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	Только для пациентов с механическими клапанами сердца варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5)
Протезированные клапаны сердца	Варфарин (МНО 2,5–3,5 или выше)	В зависимости от типа протеза варфарин (МНО 2,0–3,0, оптимально 2,5) или МНО 2,5–3,5, оптимально 3,0) ± аспирин 80–100 мг/сут
Варфарин противопоказан	Аспирин 325 мг/сут	Нет расхождений

ФР – факторы риска, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МНО – международное нормализованное отношение

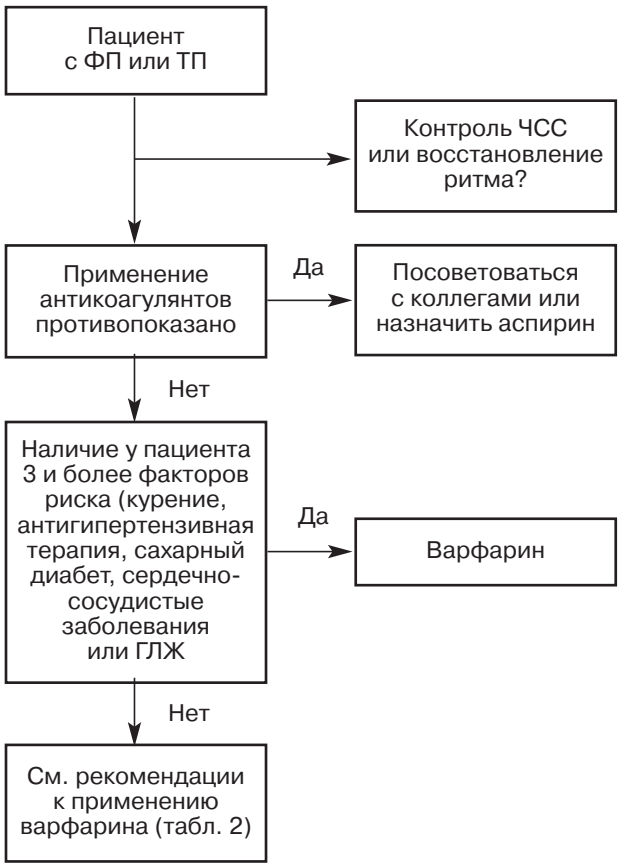
ACC – американский колледж кардиологов, AHA – американская ассоциация сердца,
ESC – европейское сообщество кардиологов, ACCP – американский колледж пульмонологов

* Согласно рекомендациям американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца и европейского сообщества кардиологов, факторы риска тромбоэмболий включают: СН, ФВ ЛЖ<35% и анамнез артериальной гипертензии.
** Согласно рекомендациям американского колледжа пульмонологов, умеренный риск инсульта характеризуют: возраст от 65 до 75 лет, сахарный диабет и ИБС с сохранной функцией ЛЖ; высокий – инсульт, транзиторные ишемические атаки или системные эмболии в анамнезе, артериальная гипертензия, сниженная сократимость ЛЖ, возраст более 75 лет, ревматический порок митрального клапана, протезы клапанов сердца.

Независимо от этиологии ФП при выборе тактики антитромботической терапии клиницист должен ответить на следующие вопросы:

1. К какой группе риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений относится пациент?

2. Какова оптимальная тактика его ведения (медикаментозная терапия, кардиоверсия, радиочастотная аблация, имплантация электрокардиостимулятора или другие методы хирургического лечения)?



Определение показаний к назначению варфарина при фибрилляции предсердий (Thomson R., Parkin D., Eccles M. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 355.– P. 958. Adapted by the Amer. Academy of Family Physicians).

3. Есть ли у пациента противопоказания для назначения антикоагулянтов или дезагрегантов?

4. Возможен ли адекватный мониторинг показателей коагулограммы (см. рис.)?

Основными факторами риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП являются: возраст более 60 лет (75 лет по данным Американской ассоциации семейных врачей), ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и тиреотоксикоз [13]. Каждому пункту присваивается 1 балл, за исключением инсультов и ТИА в анамнезе (2 балла). Значения от 0 до 1 балла рассматриваются как низкий риск, 2–3 – средний, 4–6 – высокий. Рядом авторов в качестве факторов риска также рассматриваются атеросклеротическое поражение стенок аорты, определяемое с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии [21], и кальциноз митрального клапана [17].

Существующие крупные многоцентровые рандомизированные исследования, определяющие риск развития ишемического инсульта, системных эмболий, инвалидизации и смерти у пациентов с ФП, изучали эффективность как первичной, так и вторичной (для пациентов, уже перенесших инсульт или ТИА) антикоагулянтной профилактики [22] (см. Приложение).

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

По результатам проведенных работ наиболее эффективным препаратом для профилактики системных эмболий у пациентов с ФП является варфарин. Сравнительный анализ эффективности варфарина и аспирина показал, что назначение аспирина в качестве монотерапии допустимо только при наличии противопоказаний к варфарину [23, 24] или при отсутствии у пациента факторов риска тромбоэмболических осложнений [13, 25]. Комбинированная терапия с одновременным назначением низких доз варфарина и аспирина оказалась менее эффективной, чем изолированный прием терапевтических доз варфарина. Комбинация варфарина (МНО 2,0–3,0) и аспирина (80–100 мг/сут) сегодня рекомендуется только части пациентов с механическими клапанами сердца для достижения оптимального агрегационного состояния крови. Если риск инсульта для пациента с ФП составляет 45 на 1000 пациентов в год, варфарин может предотвратить 30 инсультов ценой только 6 дополнительных геморрагических осложнений. При таком же риске аспирин может предотвратить 17 инсультов, но без увеличения числа кровотечений. Поэтому у пациентов группы низкого риска инсульта снижение числа инсультов с помощью варфарина может не компенсировать повышенный риск кровотечений [22]. Применение альтернативной антитромбоцитарной терапии (например, клопидогрель) в таких ситуациях недостаточно изучено. В качестве противопоказаний к назначению антикоагулянтов рассматриваются: неконтролируемая артериальная гипертензия, алкоголизм, геморрагическая ретинопатия, тромбоцитопения, недавние интракраниальное кровотечение, травма или хирургическое вмешательство.

Основным постулатом в определении показаний к антикоагулянтной терапии по данным Американской ассоциации семейных врачей является то, что варфарин должен назначаться всем пациентам с ФП, имеющим 3 и более фактора риска инсульта, а также при сочетании гипертрофии левого желудочка с любым другим фактором риска. Авторы также предлагают алгоритм, позволяющий «индивидуализировать» тактику ведения пациента с учетом его возраста, пола, артериального давления и наличия факторов риска (табл. 2).

Таблица 2

Показания к применению варфарина у пациентов от 60 до 64 лет*

Факторы риска		Систолическое АД (мм рт. ст.)						
		110	120	130	140	150	160	170
Нет								
Сахарный диабет или антигипертензивная терапия								
Курение или сердечно-сосудистые заболевания								
Сахарный диабет и антигипертензивная терапия								
Гипертрофия левого желудочка								
(Сахарный диабет или антигипертензивная терапия) и (Курение или сердечно-сосудистые заболевания)								
Курение и сердечно-сосудистые заболевания								

Антикоагулянты не показаны Абсолютные показания

Пограничная ситуация: польза от лечения только у пациентов, находящихся ближе к верхней границе данной возрастной группы

*Thomson R., Parkin D., Eccles M. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 355.– P. 956–962 (adapted by the Amer. Academy of Family Physicians).

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Пациенты с ФП, недавно перенесшие цереброваскулярные эпизоды, имеют высокий риск тромбоэмболий (примерно 12% в год). Оральные антикоагулянты снижают этот риск на 2/3, как и при первичной профилактике. Поэтому важным является вопрос о том, как быстро и насколько интенсивно необходимо начинать антикоагулянтную терапию после ишемического инсульта, поскольку геморрагические изменения могут усугублять неврологический дефицит.

В исследовании пациентов с неклапанной ФП и острым инсультом, включавшем 231 человека, гепарин назначался в дозах, увеличивающих АЧТВ в 1,5–2 раза. У части больных отсрочка в назначении гепарина составляла менее 6 часов от появления клинических симптомов, у остальных пациентов время начала гепаринотерапии колебалось от 6 до 48 часов. Регресс неврологической симптоматики осуществлялся быстрее у пациентов младше 70 лет и при более раннем назначении гепарина, несмотря на то, что оптимальные значения АЧТВ в течение первых суток после инсульта были достигнуты менее чем у 50% больных [26].

ВАРФАРИН

Общепризнанными оптимальными показателями международного нормализованного отношения (МНО) для пациентов с неклапанной ФП являются значения 2,0–3,0, хотя по поводу минимальных и максимальных эффективных доз варфарина до сих пор существуют разногласия. По данным E. M. Hylek и соавт. риск инсульта удваивается при МНО менее 1,7, тогда как значения МНО, превышающие 3,5, не приводят к повышению риска кровотечений [27]. В то же время результаты исследования M. C. Fang и соавт. [28] показали, что даже незначительное превышение терапевтических значений МНО (более 3,5) увеличивает риск развития геморрагических осложнений (особенно опасными считаются значения МНО ⩾ 4,0), а снижение значений МНО менее 2,0 не приводит к снижению их числа. При необходимости временной отмены варфарина у пациентов, имеющих низкий или умеренный риск тромбоэмболических осложнений, допускается недельный перерыв без замещающей гепаринотерапии. Пациентам с высоким риском или в случае необходимости перерыва терапии более, чем на 1 неделю, можно назначать нефракционированные или низкомолекулярные гепарины.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Большинство авторов подчеркивают дозозависимый эффект варфарина как в отношении профилактики тромбоэмболий, так и в отношении увеличения числа кровотечений. Наиболее подвержены кровотечениям на фоне приема варфарина пожилые пациенты, особенно старше 75 лет. Контроль показателей коагулограммы у пожилых пациентов зачастую труден за счет различных факторов: многие из них ограничены в передвижениях, страдают нейродегенеративными процессами и другими заболеваниями. Некоторые из них принимают амиодарон, антибиотики, кортикостероиды, статины, омепразол, нестероидные противовоспалительные средства, которые могут усиливать эффект варфарина. Кроме того, адекватный мониторинг может ограничиваться социальными проблемами. Поэтому необходим индивидуальный подход в назначении антикоагулянтов данной категории пациентов с учетом сопутствующих заболеваний, приема конкурирующих лекарств, физического и психического состояния пациента.

ДРУГИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Использование гепарина для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП ограничено ситуациями, при которых назначение оральных антикоагулянтов противопоказано или небезопасно. Гепарин назначается в периоперационном периоде у пациентов с ФП, подвергающихся хирургическому вмешательству, хотя на сегодняшний день не существует четких рекомендаций относительно того, когда и как назначать гепарин в таких случаях. Данные об использовании других антитромботических препаратов также немногочисленны. В единственном исследовании, оценивающем эффективность низкомолекулярных гепаринов по сравнению с плацебо, была доказана безопасность их применения в отношении риска кровотечений [29]. В другом исследовании, посвященном сравнению эффективности варфарина и индобуфена для вторичной профилактики инсульта, было показано, что варфарин снижает риск повторного инсульта, повышая риск кровотечений [30]. Таким образом, на сегодняшний день существует недостаточно доказательств целесообразности использования низкомолекулярного гепарина или новых антитромбоцитарных агентов при лечении ФП.

КАРДИОВЕРСИЯ

Риск тромбоэмболических осложнений при кардиоверсии не зависит от ее вида (электрическая или фармакологическая). Общепринято, что при длительности ФП менее 48 часов возможно выполнение кардиоверсии без предшествующей антикоагуляции, хотя данные, обосновывающие такую практику, немногочисленны [13]. При пароксизмах длительностью более 48 часов антикоагулянтная терапия назначается как до кардиоверсии, так и после нее в течение 1 месяца. Относительно подготовки пациента к процедуре кардиоверсии на сегодняшний день существует 2 тактики: традиционный подход с 3-недельным приемом варфарина до кардиоверсии и более современные рекомендации, включающие трансэзофагеальную эхокардиографию для исключения тромбоза левого предсердия. При отсутствии признаков тромбоза непосредственно перед кардиоверсией назначается гепарин или короткий курс варфарина. Этот алгоритм, не уступающий в безопасности традиционному подходу, минимизирует как период антикоагуляции, так и длительность аритмии, что в свою очередь повышает вероятность успеха кардиоверсии и сохранения синусового ритма [26]. Последний вариант соответствует рекомендациям Американской академии семейных врачей, пропагандирующим менее агрессивную антикоагулянтную терапию. Эти рекомендации касаются пациентов, не имеющих ТИА или инсультов в анамнезе, с 1 фактором риска инсульта [31]. По данным исследования ACUTE (Assesment of cardioversion using transesophageal echocardiography), оценивающего преимущества и недостатки представленных методов антикоагулянтной профилактики, частота тромбоэмболических осложнений не различалась между двумя группами, но в группе традиционной терапии значительно чаще встречались геморрагические осложнения. По частоте сохранения синусового ритма в течение 2 месяцев обе группы были сопоставимы [32].

Таким образом, выбор тактики ведения пациента до кардиоверсии должен основываться на клинической ситуации с учетом возможности выполнения или противопоказаний к трансэзофагеальной эхокардиографии, а также предпочтений пациентов, нередко отказывающихся от выполнения этого исследования. Также необходимо учитывать возможность как гиподиагностики (при наличии скрытых тромбов в мультилобарном ушке), так и гипердиагностики (за счет ошибочной интерпретации выступающих гребешковых мышц) предсердного тромбоза, что определяет важность оценки скорости кровотока в ушке левого предсердия (антероградной волны опорожнения ушка), как показателя, характеризующего его сократительную функцию. В сомнительных ситуациях можно использовать спиральную компьютерную томографию с контрастированием левого предсердия.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ТАХИАРИТМИЙ

Данные публикаций за последние 10 лет свидетельствуют о том, что тромбоэмболические осложнения при радиочастотной аблации (РЧА) аритмогенных очагов встречаются в 0,6% случаев. Их риск увеличивается до 1,8–2% при радиочастотном воздействии в области левых отделов сердца и до 2,8% при РЧА очагов желудочковой тахикардии [26]. При катетерном лечении ФП радиочастотные воздействия сопровождаются риском тромбоэмболических осложнений, поскольку к исходным нарушениям реологии крови, характерным для пациентов с ФП, присоединяется травма предсердий. В настоящее время исследуются возможности дополнительной терапии с помощью ингибиторов тромбоцитов в таких ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пациенты с фибрилляцией предсердий должны получать постоянную антикоагулянтную терапию, т.е. достаточные дозы варфарина (МНО 2,0–3,0), за исключением пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений и с противопоказаниями к антикоагулянтам, которым назначается аспирин.

2. При подготовке пациента к кардиоверсии предпочтителен короткий предшествующий курс антикоагулянтной терапии при отсутствии тромбоза по данным трансэзофагеальной эхокардиографии с последующим назначением антикоагулянтов в течение 1 месяца после восстановления синусового ритма.

3. Антитромботическая терапия у пожилых пациентов требует особо строгого клинического и лабораторного контроля в связи с повышенным риском как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A.* et al. 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 // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2370–2375.
2. *Halperin J. L., Hart R. G.* Atrial fibrillation and stroke: New ideas, persisting dilemmas // Stroke. – 1988. – Vol. 19. – P. 937–941.
3. *Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W., Boechler M.,* et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2854–2870.
4. *Hart R. G., Pearce L. A., Rothbart R. M.* et al. Stroke with Intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 183–187.
5. *Wolf P. A, Kannel W. B., McGee D. L.* et al. Duration of atrial fibrillation and immience of stroke: The Framingham Study // Stroke. – 1983. – Vol. 14. – P. 664–667.
6. *Connoly S. J. , Laupacis A., Gent M.* et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 18. – P. 349–355.
7. *Foo Leong L. S. H., Blann A. D., Lip G. Y. H.* A cross-sectional and diurinal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 53. – P. 1926–1931.
8. *Lip G. Y. H., Lowe G. D. O., Rumley A., Dunn F. G. I.* Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin therapy // Brit. Heart J. – 1995. – Vol. 73. – P. 527–533.
9. *Kumagai K., Fukunami M., Kitabatake A.* et al. Increased cardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 16. – P. 377–380.
10. *Lip G. Y. H.* The protrombotic state in atrial fibrillation: New insights, more questions and clear answers needed // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 140, № 3. – P. 348–350.
11. *Tayebjee M.H., Lip G. Y. H.* Fibrin D-dimer levels in atrial fibrillation as an index of thrombogenesis; a possible test to exclude left atrial thrombus? // Amer. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 92. – P. 47–49.
12. *Gonzales-Torrecilla E., Garcia Fernandes M.A.* et al. Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and trombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation // The Amer. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 86.
13. *Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. W.* et al. ACC, AHA, ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summery: A report of the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Cociety of Cardiology Committee for practice Guidelines Policy Conferences // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1231–1266.
14. *Page R. L.* Newly diagnosed atrial fibrillation // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2408–2416
15. *Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J.* et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation; the Copenhagen AFASAK study // Lancet. – 1989. – Vol. 1. – P. 175–179.
16. Stroke prevention in atrial fibrillation Study: Final results // Circulation. – 1991. – Vol. 84. – P. 527–539.
17. The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation (BATAF) investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 1505–1511.
18. *Ezekowits M. D., Bridgers S. L., James K. E.* et al. Warfarin in the prevention of stroke assotiated with nonrheumatic atrial fibrillation // Ibid. – 1992. – Vol. 327. – P. 1406–1412.
19. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation; analysis of pooled data from the randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. – 1994. – Vol. 154. – P. 1449–1457.
20. *Hart R. G., Benavente O.* et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 131. – P. 492–501.
21. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography // Ibid. – 1998. – Vol. 128. – P. 639–647.
22. *McNamara R. L., Tamariz L. J.* et al. Manegement of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography // Ibid. – 2003. – Vol. 139. – P. 1018–1033.
23. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atfial Fibrillation Trial) Study Group // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 1255–1262
24. *Yamaguchi T.* Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group // Stroke. – 2000. – Vol. 311. – P. 817–821.
25. *Gullov A. L., Koefoed B.* et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin and anticoagulation study // Arh. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1531–1521.
26. *Hirsh J., Anand S. S., Halperin J. L., Fuster V. l.* Guide to anticoagulant therapy: Heparin: A statement to healthcare professionals from the American heart association // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 24. – P. 2994–3018.
27. *Hylek E. M., Skates S. J., Sheehan M. A., Singer D. E.* An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 540–546.
28. *Fang M. C.* et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 745–752.
29. *Harenberg J., Weuster B.* et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin // Semin. Thromb. Hemost. – 1993. – Vol. 19. – P. 116–121.
30. *Morocutti C., Amabile G.* et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillatione Atriale) Investigators // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 1015–1021.
31. *Snow V., Weiss K. B, LeFevre M.* et al. Management of newly detected atrial fibrillation; a clinical practice guideline from the American Academy of family Physicians and the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 1009–1017.
32. *Klein A. L.* et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1411–1420.

Приложение

Крупные рандомизированные исследования антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Исследование, год	Характеристика исследования	Число пациентов, время наблюдения	Исследуемый препарат	Конечные точки исследования	Результаты
AFASAK Copenhagen AF aspirin and anti–coagulation I, 1989	Плацебо–контролируемое	1007 пациентов, 2 года	Варфарин (МНО 2,4–4,2), Аспирин – 75 мг/сут	Инсульт, ТИА, эмболии в сосуды брюшной полости и конечностей, смерть	Для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендуется варфарин, Прием аспирина не влияет на частоту развития осложнений
BAATAF Boston area anticoagulation trial for AF investigators, 1990	Плацебо–контролируемое	420 пациентов, 2,2 года	Варфарин (МНО 1,5–2,7)	Инсульт, геморрагические осложнения, смерть	Эффективность и безопасность низких доз варфарина для профилактики инсульта
CAFA Canadian AF anticoagulation, 1991	Двойное слепое, плацебо–контролируемое	383 пациента, 34 месяца	Варфарин (МНО 2–3)	Ишемический инсульт, системные эмболии, кровотечения	Эффективность и безопасность варфарина для профилактики инсульта и системных эмболий
SPAF I Stroke prevention in AF Study, 1991	Мультицентровое, плацебо–контролируемое	1330 пациентов, 1,3 года	Варфарин (МНО 2,0–4,5) или аспирин 325 мг/сут	Ишемический инсульт, системные эмболии, кровотечения, смерть	Риск кровотечений в группах варфарина и аспирина достоверно не различался, Аспирин рекомендован только при наличии противопоказаний к назначению варфарина,
Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic AF, 1992	Двойное слепое, плацебо–контролируемое	571 пациент с хронической ФП, 1,8 года	Варфарин (МНО 1,4–2,8)	Ишемический инсульт, внутричерепные кровотечения, смерть	Варфарин эффективен для профилактики ишемического инсульта и не приводит к увеличению частоты геморрагических осложнений
EAFT European AF trial, 1993	Мультицентровое, плацебо–контролируемое	1007 пациентов с ТИА или инсультами, 2,3 года	Варфарин (МНО 2,5–4,0), Аспирин (300 мг/сут)	Смерть от сосудистых заболеваний, инсульт, инфаркт миокарда, системные эмболии	Наиболее эффективно для профилактики сердечно–сосудистых осложнений назначение варфарина. Аспирин может рекомендоваться при противопоказаниях к варфарину
SPAF II Stroke prevention in AF II Study, 1994	Мультицентровое	1100 пациентов с хронической ФП	Варфарин (МНО 2,0–4,5) или аспирин 325 мг/сут	Ишемический инсульт, системные эмболии	Пациентам моложе 75 лет при отсутствии факторов риска тромбоэмболических осложнений* допустимо назначение аспирина в связи с высоким риском кровотечений в пожилом возрасте. Пациенты моложе 75 лет с факторами риска и пациенты старше 75 лет должны получать варфарин
SIFA Studio Italiano Fibrillazione Atriale, 1997	Мультицентровое	916 пациентов, 3 года	Варфарин (МНО 2,0–3,5), индобуфен (100–200 мг/сут)	Ишемический инсульт, системные эмболии, инфаркт миокарда, смерть	Наиболее эффективно для профилактики сердечно–сосудистых осложнений назначение варфарина. Антиагреганты могут рекомендоваться при противопоказаниях к варфарину
SPAF III Stroke prevention in AF III Study, 1996	Мультицентровое	1044 пациента, 1,1 года	Варфарин (МНО 1,2–1,5) + Аспирин (325 мг/ сут), Варфарин (МНО 2,0–3,0)	Ишемический инсульт, кровотечения, смерть	Комбинированная терапия сопровождалась значительно большей частотой тяжелых инсультов и сосудистой смерти. Рекомендовано назначение терапевтических доз варфарина
AFASAK II Copenhagen AF aspirin and anti–coagulation II, 1998	Мультицентровое	677 пациентов, 3 года	1. Варфарин 1,25 мг/сут; 2. Варфарин 1,25 мг/сут +Аспирин 300 мг/сут 3. Варфарин (МНО 2,0–3,0)	Тромбоэмболические и геморрагические осложнения	Группы пациентов, принимающие низкие дозы варфарина, аспирин и их комбинацию по числу кровотечений достоверно не отличались от группы, принимающей варфарин в терапевтических дозах. Не было выявлено зависимости между возрастом и частотой геморрагических осложнений
Effect of the intensity of oral anticoagulation on Stroke severity and mortality in AF, 2003	Ретроспективный анализ	13599 пациентов	Варфарин (МНО 2,0 и более)	Частота и тяжесть ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений, 30–дневная смертность после инсульта в зависимости от значений МНО	При значениях МНО 2,0 и более значительно снижается частота, тяжесть ишемического инсульта и риск смерти без увеличения риска геморрагических осложнений

* Факторы риска тромбоэмболических осложнений: артериальная гипертензия, тромбоэмболии в анамнезе, недостаточность кровообращения.

ФП – фибрилляция предсердий (AF – atrial fibrillation).