

О.М. Корнелюк¹, А.Г. Мрочек¹,
И.В. Корнелюк², В.А. Рабцевич³

¹Республиканский научно-
практический центр
«Кардиология», Республика
Беларусь

²Белорусский государственный
медицинский университет,
Республика Беларусь

³Белорусский государственный
экономический университет,
Республика Беларусь

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Резюме

У пациентов с неклапанной пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) предоперационное повышение уровня интерлейкина-6 выше 1,77 нмоль/л увеличивает риск рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после радиочастотной абляции легочных вен (ОШ 7 [0,61; 79,88]). Регистрация по данным суточного мониторинга ЭКГ перед операцией максимальной суточной частоты сердечных сокращений более 120 уд/мин ассоциировано с повышением вероятности рецидива ФП (ОШ 4,95 [0,86; 28,64]). Пациентам с повышенным риском рецидива ФП показано назначение антиаритмической терапии на срок не менее 6 месяцев.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, прогнозирование рецидива, антиаритмическая терапия.

Проблема борьбы с фибрилляцией предсердий (ФП) является одной из самых актуальных в лечении нарушений ритма сердца, так как ФП является одним из наиболее часто встречающихся видов тахикардий. ФП может протекать как в виде пароксизмов (пароксизмальная и персистирующая формы), так и в хронической (постоянной) форме. Одним из вопросов, стоящих перед врачом, к которому обратился пациент с ФП, является дилемма, какую тактику выбрать — восстановления ритма или достижения нормосистолии при сохранении фибрилляции предсердий. Другими словами, что предпочесть — контроль ритма или контроль частоты. Проведенные многоцентровые исследования не подтвердили преимуществ одной из стратегий по сравнению с другой в отношении профилактики тромбоэмболизма, смертности и госпитализации и качества жизни [1-5]. В то же время было доказано преимущество контроля ритма в отношении более высокой

толерантности к физической нагрузке и улучшению симптоматики, что особенно важно у молодых пациентов [1, 5]. Кроме того, вопрос поддержания синусового ритма (СР) особенно важен у лиц с пароксизмальной ФП, при которой ритм восстанавливается самостоятельно. К сожалению, проведение антиаритмической терапии не всегда дает ожидаемый результат. Учитывая недостаточную эффективность антиаритмической терапии (ААТ) для сохранения СР, все большее распространение получают хирургические методы. Наиболее широкое распространение получила интервенционная методика радиочастотной абляции легочных вен (РЧА ЛВ).

Следует отметить, что интервенционные вмешательства также не способны полностью ликвидировать источник ФП. По данным Европейского общества кардиологов, эффективность 1-й процедуры РЧА ЛВ составляет 40-60% [6]. В связи с этим после проведения операции требуется продолжение ААТ. На сегодняшний день не существует чет-

ких рекомендаций о продолжительности приема антиаритмических препаратов после РЧА. В большинстве исследований применение антиаритмических препаратов длилось на протяжении 3 месяцев после РЧА ЛВ [6].

Однако в исследовании EAST было установлено, что 90-дневное назначение препаратов I и III классов после РЧА уменьшает количество пароксизмов только в текущем периоде, но не влияет на наличие отдаленных рецидивов [7]. Это было подтверждено в исследовании AMIO-CAT, которое продемонстрировало, что краткосрочное назначение амиодарона после РЧА не снижает риск рецидива через 6 месяцев [8]. Учитывая, что назначение антиаритмических препаратов (ААП) в период до 3 месяцев не снижает риск развития рецидива при дальнейшем наблюдении, решение вопроса о продолжении приема ААП должно приниматься на основании оценки риска рецидива ФП.

Прогнозирование рецидива ФП после РЧА ЛВ поможет принять решение об интенсивности дальнейшего наблюдения пациента, длительности назначения ААП и необходимости повторной процедуры. В настоящее время доказанными предикторами возврата ФП считаются: увеличение левого предсердия более 50 мм, митральные пороки, аортальная регургитация, персистирующая форма ФП, снижение сократительной функции левого желудочка, а также наличие застойной сердечной недостаточности [9].

РЧА ЛВ более эффективна при пароксизмальной форме ФП, но даже в этом случае почти у половины пациентов после первой абляции отмечены рецидивы ФП [10]. В связи с этим выявление новых факторов риска рецидива ФП у этих лиц продолжается. В частности, изучаются лабораторные маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6). Доказано, что их повышение ассоциировано с длительным персистированием ФП и развитием рецидива после кардиоверсии, а также с повышенным числом тромбоемболических осложнений и смертности у пациентов с ФП [11-14]. Однако прогностическое значение предоперационного повышения уровней СРБ и ИЛ-6 с точки зрения эффективности РЧА ЛВ не изучалось.

Кроме того, перспективным может быть оценка риска по результатам исходного суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ). Учитывая, что выполнение этого исследования является рутинным методом предоперационного обследования, определение прогностических показателей по СМ ЭКГ не потребует дополнительных расходов.

Разработка и внедрение в практику метода оценки риска рецидива неклапанной пароксизмальной ФП после РЧА ЛВ поможет определить длительность назначения антиаритмической терапии. Это позволит уменьшить количество реци-

дивов ФП, но в то же время избежать избыточного назначения ААП.

Цель исследования — изучить влияние предоперационного повышения уровня ИЛ-6 и максимальной суточной ЧСС на развитие рецидивов ФП через 3-6 месяцев после РЧА ЛВ.

Материалы и методы

В исследование было включено 36 пациентов в возрасте от 28 до 72 лет с пароксизмальной неклапанной ФП, подвергшихся РЧА ЛВ. Из них 27 (75%) мужчин и 9 (25%) женщин. Средний возраст составил 50,5 [44; 57,5] лет.

Перед операцией РЧА ЛВ проводилось следующее обследование: ЭКГ-12, ЭхоКГ, включая тканевой доплер, СМ ЭКГ, биохимический анализ крови (определение показателей липидного спектра, СРБ, гомоцистеина, ИЛ-6, NT-proBNP). Кроме того, в процессе наблюдения пациенты заполняли дневники-хронокарты (ДХК), на которых отмечали возникновение симптомных пароксизмов. Для выявления рецидивов ФП использовались: ЭКГ при каждом визите и при возникновении пароксизма, СМ ЭКГ и анализ ДХК.

Оценка значимости различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна – Уитни. Для определения пороговых значений статистически значимых показателей был использован ROC-анализ. Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня ИЛ-6 рассчитывалась при помощи составления таблиц сопряженности и установления отношения шансов (ОШ).

В зависимости от наличия или отсутствия рецидива в сроки от 3 до 6 месяцев после РЧА, пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу (группа рецидива) составили 16 (44,4%) человек, у которых в этот период был зарегистрирован рецидив ФП, вторую группу (группа без рецидива) — 20 (55,6%) пациентов без эпизодов ФП в указанные сроки.

Результаты и их обсуждение

При сравнительном анализе клинико-анамнестических данных в группах наблюдения (пол, возраст, длительность аритмического анамнеза, количество пароксизмов и нагрузка ФП за месяц до РЧА, наличие сопутствующей патологии) значимых различий выявлено не было.

При обследовании перед операцией показатели ЭхоКГ у пациентов обеих групп не выходили за рамки нормальных значений. Кроме того, размеры камер сердца (ПП, ЛП, ПЖ), уровень КДР, КСР, КДО, КСО, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем ЛЖ, среднее и систолическое давление в легочной артерии, интегральный показатель гипертрофии миокарда — индекс массы миокарда (ИММ) у лиц из сравниваемых групп были сопоставимы.

При исследовании исходных лабораторных показателей: липидного спектра, уровней NT-proBNP, гомоцистеина, а также D-димера и АТ-III статистически значимых различий не наблюдалось. В то же время у пациентов с пароксизмальной ФП без рецидива уровень ИЛ-6 был статистически значимо ниже (1,76 [1,57; 2,7]), чем в группе с наличием ФП (4,75 [2,27; 6,76]) ($p=0,03$).

При оценке данных исходного СМ ЭКГ установлено, что группы были сопоставимы по данным минимальной и средней суточной ЧСС ($p=0,76$ и $p=0,82$ соответственно), а также по количеству суправентрикулярных экстрасистол и длительности зарегистрированных эпизодов ФП ($p=0,63$ и $p=0,72$ соответственно). В то же время максимальная суточная ЧСС была статистически значимо выше в группе рецидива (154 [123; 183]) по сравнению с пациентами без возврата ФП (120 [105; 143]) — $p=0,02$. ФП при СМ ЭКГ перед операцией была зарегистрирована у 7 (44%) пациентов группы рецидива (44%) и у 7 (35%) человек без рецидива (данные сопоставимы — $p=0,73$, сопоставимость оценивалась по критерию χ^2). Анализ сегмента ST также не выявил ишемических изменений у пациентов обеих исследуемых групп.

С целью оценки риска рецидива после РЧА у пациентов с пароксизмальной ФП был проведен дополнительный регрессионный анализ с построением ROC-кривой. В анализ были включены исходные показатели, значения которых статистически значимо отличались: уровень ИЛ-6 и максимальная суточная ЧСС.

Для ИЛ-6 было определено пороговое значение 1,77 мкмоль/л. При $p \leq 1,77$ определяется низкая вероятность развития рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ; при $p > 1,77$ — высокая вероятность возврата ФП (чувствительность — 87,5%, специфичность — 58,33%), $AUC=0,8$ [0,54; 0,94], $p < 0,014$ (рис. 1).

Кроме того, было доказано, что у пациентов, уровень ИЛ-6 которых превышал пороговое значение в 1,77 мкмоль/л, вероятность отдаленного рецидива была выше в 7 раз (ОШ 7 [0,61; 79,88]) (рис. 2).

Таким образом, выявление при предоперационном обследовании пациентов с пароксизмальной ФП повышения уровня ИЛ-6 более 1,77 мкмоль/л свидетельствует о прогнозируемом повышенном риске рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ.

Для максимальной суточной ЧСС по данным СМ ЭКГ было также определено пороговое значение — 120 уд/мин. При $p \leq 120$ определяется низкая вероятность развития рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ; при $p > 120$ — высокая вероятность возврата ФП (чувствительность — 84,62%, специфичность — 55,56%), $AUC=0,752$ [0,56; 0,89], $p < 0,0042$ (рис. 3).

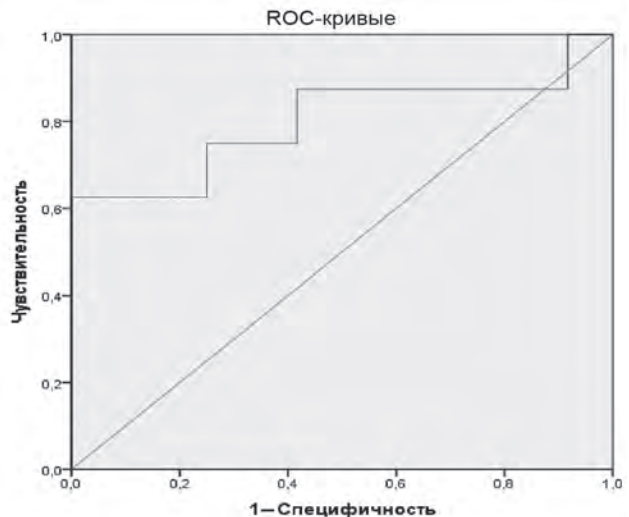


Рис. 1. ROC-кривая уравнения логистической регрессии для определения риска развития рецидива ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ в зависимости от исходного уровня ИЛ-6

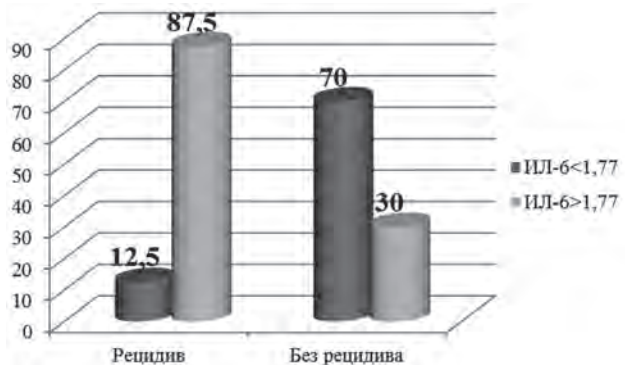


Рис. 2. Достижение ИЛ-6 пороговых значений в группе с отдаленным рецидивом и без него

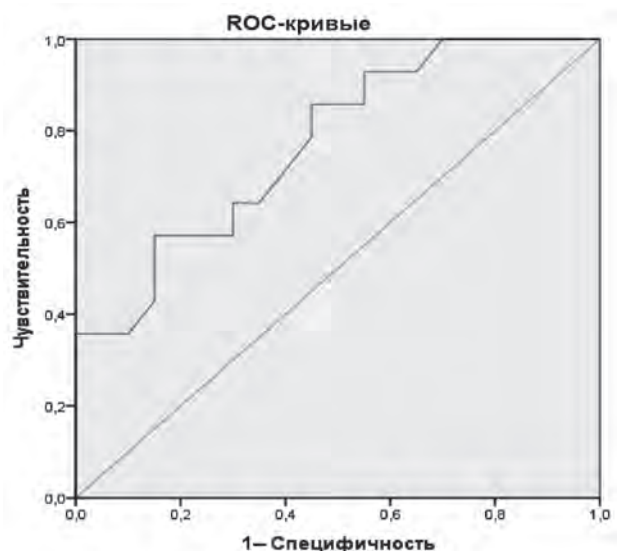


Рис. 3. ROC-кривая уравнения логистической регрессии для определения риска развития рецидива ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ в зависимости от исходного уровня максимальной суточной ЧСС

Шанс віддаленого рецидива у лиц с ЧСС_{макс.} перевищує 120 уд/мин, був вище в 4,95 рази (ОШ 4,95 [0,86; 28,64]) (рис. 4).

Таким образом, в нашом дослідженні підтверджена прогностическа значимість підвищення рівня ІЛ-6, а також виявлен новий прогностический критерій — збільшення максимальної суточної ЧСС по даним СМ ЕКГ, определяемых

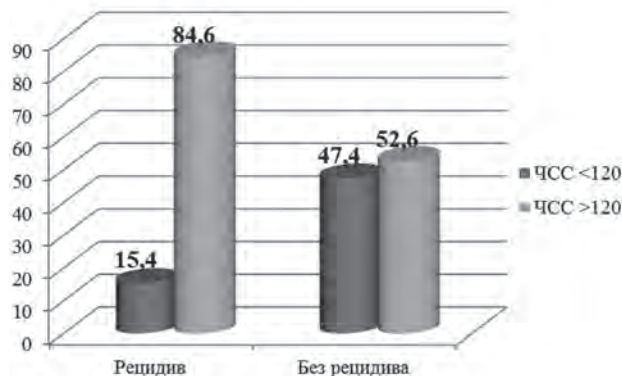


Рис. 4. Достижение ЧСС_{макс.} пороговых значений в группе с рецидивом и без него

при исходном обследовании для оценки риска рецидива после РЧА ЛВ.

Учитывая результаты ряда исследований, доказавших, что краткосрочное назначение ААТ не предотвращает появление рецидивов через 6 месяцев после операции, у пациентов с высоким риском возврата ФП обосновано более длительное назначение ААТ. У пациентов с пароксизмальной ФП рекомендовано назначение ААТ на срок не менее 6 месяцев в случае, если при предоперационном обследовании выявлено повышение уровня ІЛ-6 более 1,77 мкмоль/л или максимальной суточной ЧСС более 120 уд/мин.

Заключение

У пациентов с неклапанной пароксизмальной ФП предоперационное повышение уровня ІЛ-6 выше 1,77 мкмоль/л или максимальной суточной ЧСС более 120 уд/мин ассоциировано с повышенной вероятностью рецидива ФП в период от 3 до 6 месяцев после РЧА ЛВ. В связи с этим им показано продолжение антиаритмической терапии на этот срок.

Список использованной литературы

1. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure / D. Roy, M. Talajic, S. Nattel [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2667-2677.
2. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study / J. Carlsson, S. Miketic, J. Windeler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 1690-1696.
3. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study / J.S. Steinberg, A. Sadaniantz, J. Kron [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 1973-1980.
4. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study / G. Opolski, A. Torbicki, D.A. Kosior [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 476-486.
5. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study / V.E. Hagens, A.V. Ranchor, S.E. Van [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 241-247.
6. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design / H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato [et al.] // Europace. — 2012. — Vol. 14. — P. 528-606.
7. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial / K. Kaitani, K. Inoue, A. Kobori [et al.] // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37. — P. 610-618.
8. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARONE after CATHETER ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial) / S. Darkner, X. Chen, J. Hansen [et al.] // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P. 3356-3364.
9. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 2369-2429.
10. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks [et al.] // J. Am. Heart Assoc. — 2013. — Vol. 2. — ID e004549.
11. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation / T. Liu, L. Li, P. Korantzopoulos [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 101. — P. 1749-1752.
12. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation / D.S. Conway, P. Buggins, E. Hughes, G.Y. Lip // Am. Heart J. — 2004. — Vol. 148. — P. 462-466.
13. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation / E. Hatzinikolaou-Kotsakou, D. Tziakas, A. Hotidis [et al.] // Am. J. Cardiol. — Vol. 97. — P. 659-661.
14. C-reactive protein and atrial fibrillation: «Evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia» / M. Acevedo, R. Corbalán, S. Braun [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 108. — P. 326-331.

Надійшла до редакції 23.11.2016

DETERMINATION OF ANTIARRHYTHMIC THERAPY DURATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AFTER RADIOFREQUENCY PULMONARY VEINS ISOLATION ON THE RESULTS OF PREOPERATIVE ASSESSMENT

A.M. Karnialiuk, A.G. Mrochek, I.U. Karnialiuk, V.A. Rabtsevich

Abstract

In patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation (AF) preoperative elevation of interleukin-6 (IL-6) above 1.77 μmol/L increases the risk of AF recurrence within 3-6 months after radiofrequency pulmonary veins isolation (RF PVI) (OR 7 [0.61; 79.88]). Daily maximum heart rate above 120 beats per minute on ECG monitoring before RF PVI is associated with an increased likelihood of AF recurrence (OR 4.95 [0.86; 28.64]). Antiarrhythmic drug therapy during 6 months is recommended for patients with increased risk of AF recurrence.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, recurrence prediction, antiarrhythmic therapy.