

Я.В. Скибчик^{1, 2}, К.О. Міхалєв³, О.Й. Жарінов¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ

Варіанти перебігу і ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь

У статті розглянуто суперечливі аспекти сучасного ведення пацієнтів із персистентною фібриляцією передсердь (ФП). Поява персистентної форми ФП є переважно наслідком процесів фіброзу та електричної перебудови (ремоделювання) тканини передсердь. Утім питання щодо причин і механізмів формування фіброзу тканини передсердь є доволі дискусійним. Наведено пропозиції експертів щодо поділу персистентної ФП залежно від особливостей аритмологічного анамнезу: поява стійких епізодів ФП як етап прогресування хвороби в пацієнтів, в яких раніше спостерігали пароксизмальну форму аритмії, або ж «персистентна ФП від початку». З позицій прогнозування перебігу хвороби та диференціації ведення хворих існують також підстави для виділення «ранньої персистентної ФП» у випадках, коли тривалість епізоду становить понад 7 днів і менше ніж 3 місяці, а також «пізньої персистентної ФП» тривалістю від 3 до 12 місяців. З позицій доказової медицини парадигма ведення пацієнтів із персистентною ФП зміщується в бік якнайшвидшої і агресивної боротьби за синусовий ритм. Зміни на користь стратегії контролю ритму значною мірою відбулися внаслідок стрімкого розвитку технологій катетерного лікування. Його ефективність загалом менша, ніж при пароксизмальній ФП, що обумовлено вираженішим структурним ремоделюванням передсердь, а також електрофізіологічними змінами міокарда на тлі тривалого епізоду аритмії. Водночас тривають дослідження нових методик з використанням модифікації субстрату аритмії.

Ключові слова: персистентна фібриляція передсердь, рання і пізня персистентна фібриляція передсердь, первинно персистентна фібриляція передсердь, контроль ритму, катетерне лікування.

Фібриляція передсердь (ФП) – залишається найбільш поширеною (від 2 до 4 % популяції) стійкою суправентрикулярною аритмією в дорослих, зареєстрованою у приблизно 44 млн осіб в усьому світі і пов'язаною зі значною захворюваністю та смертністю [6, 13, 43]. З огляду на нерідко безсимптомний перебіг, значною є питома вага випадків ФП, уперше діагностованих уже після виникнення її серйозних наслідків, зокрема, перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу або формування дисфункції лівого шлуночка [6, 38]. Прогностичне значення ФП, пріоритети обстеження і вибір стратегії ведення хворих суттєво відрізня-

ються в пацієнтів з різними клінічними формами цієї аритмії. Зокрема, найчастіше суперечливі моменти пов'язані з персистентною ФП, коли епізоди аритмії зазвичай тривають більш як тиждень і не завершуються спонтанною кардіоверсією. Утім навіть за наявності визнаної протягом більш ніж 10 років класифікації клінічних форм ФП очевидно те, що термін «персистентна ФП» охоплює широкий спектр станів з позиції електрофізіологічних характеристик і, отже, має різні перспективи відновлення синусового ритму [3]. Цей аспект може мати вагоме значення для розробки стандартів ведення пацієнтів із стійкими епізодами ФП.

Варіанти персистентної фібриляції передсердь

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [13], «персистентну» ФП визначають як епізод аритмії тривалістю понад 7 днів (рис. 1). Практичний сенс вказаної часової межі полягає в тому, що після її досягнення спонтанна кардіоверсія є малоймовірною, очікувана ефективність антиаритмічних препаратів для відновлення синусового ритму суттєво знижується, і нерідко виникає потреба в електричній кардіоверсії [1]. Крім того, стійкий епізод ФП асоціюється з підвищенням ризику тромбоемболічних ускладнень, що безпосередньо впливає на деякі аспекти ведення пацієнтів, зокрема, потребу в черезстравохідному ехокардіографічному дослідженні для заперечення наявності тромбу у вуську лівого передсердя перед плановою кардіоверсією. Утім ризик тромбоемболічних ускладнень суттєво зростає вже при тривалості пароксизму ФП більше ніж 48 годин; тому при запланованій кардіоверсії таким пацієнтам обов'язково показана антикоагулянтна терапія [37].

Поява персистентної форми ФП є переважно наслідком процесів фіброзу та електричної перебудови (ремоделювання) тканини

передсердь. Водночас при значно коротших епізодах пароксизмальної ФП, які зазвичай закінчуються спонтанним відновленням синусового ритму, нерідко можна встановити пускові фактори – «тригери». Ними можуть бути часта або групова передсердна екстрасистоля за механізмами рінтрі або патологічного автоматизму, вагусна активація, фізичні або психоемоційні стреси, вживання алкоголю тощо. Відмінності механізмів формування відносно коротких пароксизмів і стійких (персистентних) епізодів ФП безпосередньо впливають на тактику ведення пацієнтів, зокрема на підходи до медикаментозної терапії, використання кардіоверсії та катетерних утручань.

Верхня межа тривалості персистентної ФП не визначена. Для описання відносно малопоширених клінічних ситуацій, коли аритмія триває більш як рік, але через різні причини обирається стратегія відновлення синусового ритму, в європейських рекомендаціях запропонували термін «тривало персистентна ФП» [13]. Імовірність відновлення та, особливо, збереження синусового ритму відтоді, як минув більш ніж один рік від початку епізоду аритмії, досить низька. За винятком окремих випадків, коли вдається усунути причину ФП, наприклад, після протезування мітрального клапана в молодих пацієнтів

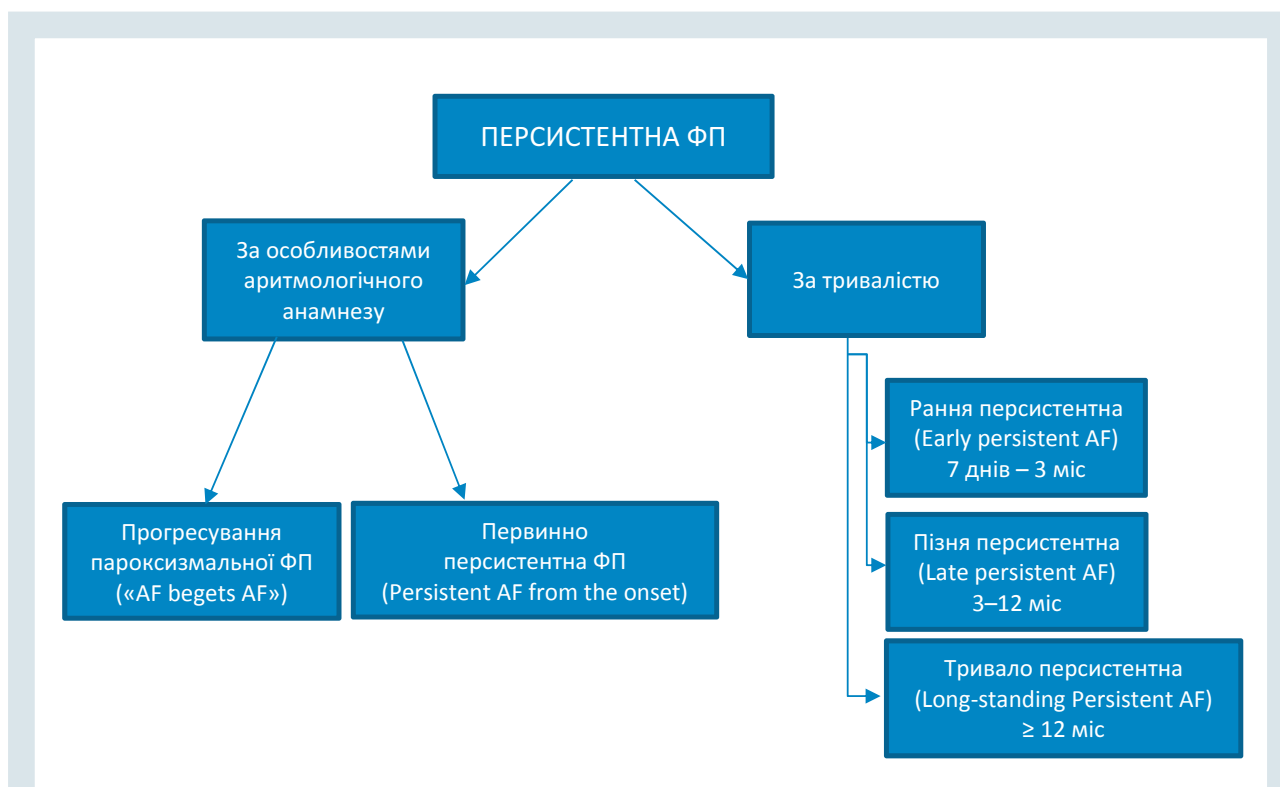


Рис. 1. Сучасна систематизація персистентної ФП

з мітральним стенозом або після хірургічного лікування вузлового зоба, який супроводжувався тиреотоксикозом [1]. Інколи в пацієнтів з тривалими епізодами аритмії її перебіг вдається модифікувати шляхом використання складніших методик катетерних утручань [5].

Але в широкому часовому діапазоні персистентної ФП від 7 днів до 12 місяців можна виділити різні варіанти перебігу аритмії. Зокрема, американські експерти запропонували використовувати термін «рання персистентна ФП» у випадках, коли тривалість епізоду становить більше як 7 днів і менше ніж 3 місяці [5], оскільки для цієї підгрупи пацієнтів отримано кращі результати катетерного лікування [24] порівняно з тривалішими епізодами аритмії. Діапазон від 3 до 12 місяців вони позначили як «пізню персистентну ФП», яка може мати суттєві відмінності перебігу аритмії та ведення хворих [5].

Не можна також залишити без уваги позиції щодо поділу персистентної ФП залежно від особливостей аритмологічного анамнезу. Переважно поява стійких епізодів ФП є етапом прогресування хвороби в пацієнтів, в яких протягом певного періоду (кількох місяців або років) спостерігали пароксизмальну форму аритмії [36, 42]. Утім у частини пацієнтів спостерігають «персистентну ФП від початку» (persistent AF from the onset) [17, 22]. Критерії її діагностики: 1) персистентний перебіг з моменту першої реєстрації ФП; 2) відсутність попередньо задокументованої пароксизмальної ФП (шляхом клінічного обстеження або електрокардіографії (ЕКГ) та/або холтеровського моніторингу ЕКГ); 3) відсутність скарг на серцебиття в анамнезі до первинного встановлення діагнозу ФП. Існують дані про частіше рецидивування ФП навіть після кількох процедур катетерного лікування і набагато меншу ймовірність стійкого утримання синусового ритму в пацієнтів із «персистентною ФП від початку» порівняно з тими, в яких персистентна ФП виникла як етап прогресування хвороби від пароксизмальної форми [22, 42].

Патофізіологічні механізми

Друга половина ХХ століття стала часом відкриттів основних патофізіологічних механізмів розвитку й прогресування ФП, а також розробки на їхній основі методик катетерного лікування. У 1959 р. G.K. Moe та співавтори запропонували гіпотезу «множинних хвиль» (multiple wavelets) [29]. На їхню думку, ФП поширюється через множинні кола зворотної циркуляції збудження – мікроорієнтри, які постійно змінюють свою локалізацію та розміри, «мандруючи» передсер-

дями. Своєю чергою, їхнє формування визначається погіршенням умов проведення імпульсів у тканині лівого передсердя, скороченням рефрактерних періодів і збільшенням маси передсердь. У 1998 р. M. Haissaguerre та його колеги заклали основу розуміння фокальних тригерів ФП, які переважно походять з легеневих вен [11]. Пізніше це забезпечило підґрунтя для розробки методу катетерного лікування пароксизмальної ФП шляхом радіочастотної або кріоізоляції легеневих вен.

«Наріжним каменем» розуміння механізмів прогресування ФП від пароксизмальної до персистентної є концепція самопідтримання («ФП породжує ФП», *AF begets AF*) [36, 42]. Збільшення періоду від першого виявлення аритмії та тривалості окремого епізоду ФП поєднується зі змінами електрофізіологічних властивостей передсердь («електричним ремоделюванням»), що обумовлює не лише можливість рецидиву ФП у більшості пацієнтів, а й труднощі відновлення та збереження синусового ритму при збільшенні тривалості епізоду аритмії. В експерименті з індукцією ФП доведено, що з часом аритмія стає стійкішою, супроводжується більшою частотою і меншою амплітудою фібриляторних хвиль, причому електрофізіологічні характеристики передсердь можуть повертатися до вихідного рівня через тиждень після відновлення синусового ритму [1]. Процес електричного ремоделювання пояснюють змінами експресії протеїнів іонних каналів, які регулюють вхід у клітину іонів кальцію (ICa) і вихід іонів калію (IK_{ur}, IK_r, IK_s) та обумовлюють накопичення іонів кальцію з притаманною їм токсичною дією. Крім того, часті й раптові зміни тривалості серцевого циклу асоціюються з порушенням відновлення потенціалу дії. Феномен електричного ремоделювання, яке зазвичай передуює формуванню структурних змін міокарда, дозволяє загалом думати про доцільність якомога швидшого відновлення синусового ритму в пацієнтів зі стійкими епізодами ФП [5].

Очевидно, персистентна ФП сама собою сприяє електричному ремоделюванню і фіброзу передсердь [27, 32]. Експериментальні та клінічні дані вказують на складну патофізіологію фіброзування, що охоплює оксидативний стрес, перевантаження кальцієм, дилатацію передсердь, роль мікроРНК, запалення та активацію міофібробластів [2, 30, 41]. У недавньому дослідженні транскрипційних змін, пов'язаних із ФП, сприйнятливості до аритмії визначалася зниженою експресією мішеней кількох транскрипційних факторів, пов'язаних із запаленням, окисненням і реакціями клітинного стресу [2, 8]. Крім того, висока частота збудження передсердь сприяє

Таблиця

Анатомічні й електрофізіологічні фактори, які викликають і підтримують ФП [1]

Анатомічні фактори	Електрофізіологічні фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Експресія генів іонних каналів • Зміни розподілу вразливих ділянок • Дилатація передсердь • Дилатація легеневих вен • Інтерстиціальний фіброз • Збільшення маси міокарда передсердь 	<ul style="list-style-type: none"> • Скорочення ефективного рефрактерного періоду передсердь • Перевантаження кальцієм міоцитів • Тригерна активність або автоматизм міоцитів • Зниження швидкості проведення імпульсу • Дисперсія провідності • Гіперчутливість до катехоламінів і ацетилхоліну

активації фібробластів і, отже, сама ФП може сприяти фіброзу міокарда [2, 7]. З іншого боку, саме фіброз міокарда, який може з'являтися у відповідь на пошкодження міокарда передсердь різного генезу, є основою формування персистентної ФП [31].

Питання про те, чому виникає фіброз – унаслідок самої ФП, впливу окремих факторів ризику, асоційованих з аритмією, чи як прояв специфічної фібротичної кардіоміопатії передсердь (ФКП), є доволі дискусійним [19, 20]. ФКП описують як специфічне захворювання з різними проявами, від легкого до середнього, важкого передсердного фіброзу, і з потенційно прогресивним характером. Проявами ФКП можуть бути не лише ФП, а й інші передсердні тахікардії, а також захворювання синусового вузла [10]. Ступінь вираження фіброзу в пацієнтів з ФП може суттєво відрізнятися [17, 33]. Зокрема, згадана вище підгрупа пацієнтів із «персистентною ФП від початку» характеризувалася дифузним аномальним фіброзом обох передсердь [22]. Уявленням про домінування ролі віку та інших факторів ризику ускладнень ФП у розвитку фіброзу суперечать дані про незначну частку фіброзно-жирової тканини в зразках тканини передсердь у пацієнтів з високим рівнем ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc, але без аритмії [34]. Крім того, не було чіткого зв'язку між факторами ризику та фіброзним субстратом, оціненим за допомогою електроанатомічного картування в пацієнтів з персистентною ФП [4]. З іншого боку, ступінь вираження серцево-судинних факторів ризику був подібним у пацієнтів з різним ступенем вираження фіброзу лівого передсердя за даними магнітно-резонансної візуалізації серця. До того ж структурне ремоделювання передсердь було подібним у пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику і без них [4]. Загалом існують різноманітні докази того, що деякі фактори ризику ФП справді сприяють виникненню фіброзу передсердь, але сама ФП також може мати про-фібротичний ефект [2].

Збільшення «тягаря» ФП асоціюється з прогресом ремоделювання передсердя, появою неоднорідності міокарда передсердь, коли ділянки здорового міокарда чергуються з вогнищами фіброзу. Так формується різниця електрофізіологічних властивостей, яка сприяє персистенції аритмії (таблиця). Поєднання множинного рієнтрі та зменшення тривалості ефективних рефрактерних періодів вважається спільним механізмом формування персистентної і постійної ФП [1].

Стратегія лікування персистентної фібриляції передсердь

Персистентна ФП – клінічна форма аритмії, при якій потенційно можуть розглядатися стратегії відновлення та збереження синусового ритму і контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС). Утім погляди на співвідношення і вибір стратегій ведення хворих з ФП суттєво змінилися протягом останніх двох десятиліть. У 2000-х у жодному з великих рандомізованих досліджень (RACE, AFFIRM, PIAF, CHF-AF) не було доведено переваг жодної зі згаданих стратегій. Таким чином, в узгоджених настановах тривало зберігалось твердження, що стратегії збереження синусового ритму і контролю ЧСС є загалом еквівалентними щодо впливу на прогноз. Утім до таких досліджень переважно залучали осіб похилого віку, з тривалим анамнезом аритмії і, що найважливіше, – без тяжких клінічних симптомів, асоційованих з ФП. По суті, ідея визначення оптимальної стратегії ведення пацієнтів з ФП трансформувалася в порівняння наслідків продовження тривалої боротьби за збереження синусового ритму і переходу врешті-решт на контроль ЧСС. «Випадкове» визначення стратегії збереження ритму або контролю ЧСС у відповідно підібраних пацієнтів не виявило значущих відмінностей за виходами між клінічними групами.

Наслідком тривалого збереження в узгоджених настановах ідеї про «еквівалентність» основних стратегій ведення пацієнтів стала частина відмова від відновлення та збереження синусового ритму в клінічній практиці. Авторитетні реєстри свідчать про те, що при лікуванні 75–85 % пацієнтів із ФП за «замовчуванням» початково обирається тактика контролю ЧСС [9, 16]. Водночас тактика контролю ритму «резервується» переважно для зменшення симптомів, які зберігаються, попри адекватний контроль ЧСС [4, 13].

Співвідношення основних стратегій ведення пацієнтів із ФП суттєво змінилося на користь вибору контролю ритму після широкого впровадження методів катетерного лікування, які водночас зменшили потребу в специфічній антиаритмічній терапії. Спочатку в дослідженні CASTLE-AF було доведено зменшення кількості випадків смерті або госпіталізації внаслідок серцевої недостатності (СН) після катетерної абляції в пацієнтів з ФП і СН із фракцією викиду лівого шлуночка менше ніж 35 % [26]. Далі в дослідженні SABANA було показано здатність катетерного втручання зменшувати імовірність рецидиву і тягар ФП протягом 5 років спостереження, полегшувати симптоми, асоційовані з аритмією, і поліпшувати якість життя хворих [25]. Крім того, в низці ретроспективних аналізів даних тривале збереження синусового ритму асоціювалося з кращим перебігом і прогнозом захворювання. «Крапку» в тривалій дискусії щодо доцільності відновлення та збереження синусового ритму поставило рандомізоване дослідження EAST AFNET 4 [15]. У ньому важливим критерієм залучення пацієнтів була тривалість анамнезу аритмії не більше ніж 12 місяців, а середня тривалість періоду спостереження становила більш як 5 років. У випадку рандомізації в групі контролю ритму за рішенням лікаря могли застосовуватися різні антиаритмічні засоби та/або радіочастотна абляція, а при персистентній ФП – електрична кардіоверсія. Ранній початок лікування і часте застосування катетерних втручань стали основними факторами, які забезпечили успіх стратегії контролю синусового ритму для зменшення ймовірності серцево-судинних наслідків.

Отже, оптимальне рішення щодо стратегії лікування в клінічній практиці не може бути «випадковим» (як у рандомізованих дослідженнях), оскільки базується на унікальних особливостях конкретного пацієнта. У клінічній практиці аргументів проти наполегливого відновлення синусового ритму відносно небагато: старечий вік, різноманітні коморбідності, відсутність виражених симптомів аритмії, значна дилатація ліво-

го передсердя, тривалість ФП понад один рік за відсутності причин аритмії, які можна усунути, протипоказання або обмеження щодо прийому антиаритмічних засобів, неможливість проведення електроімпульсної терапії і катетерної абляції. Водночас на користь збереження ритму, зокрема з використанням катетерних втручань, свідчать поєднання епізодів ФП з вираженими клінічними симптомами, молодий і середній вік пацієнтів, наявність причини ФП, яку можна усунути (вада серця, тиреотоксикоз, певні особливості способу життя), або ідіопатичної ФП, нормальний розмір або незначна дилатація лівого передсердя, відносно незначна тривалість епізоду ФП (кілька тижнів або місяців), виникнення СН або дисфункції лівого шлуночка на тлі ФП, відсутність серйозних супутніх захворювань.

Дискусійними аспектами залишаються терміни та спосіб відновлення синусового ритму, вибір між ранньою кардіоверсією (за умови обов'язкового виконання черезстравохідної ехокардіографії) та відтермінованим відновленням ритму (після тритижневого застосування пероральних антикоагулянтів і без обов'язкового черезстравохідного дослідження). Очевидно, рання кардіоверсія (після введення гепарину або через кілька годин після прийому перорального антикоагулянта) є прийнятною для пацієнтів з «ранньою» (до 1–3 місяців) персистентною ФП [37]. З іншого боку, збільшення тривалості епізоду аритмії асоціюється зі зменшенням шансів на відновлення синусового ритму. Водночас при «пізній» персистентній ФП збільшується імовірність формування тромбу у вушечку лівого передсердя, що своєю чергою визначає доцільність черезстравохідної ехокардіографії, причому незалежно від тривалості підготовки антикоагулянтами. Важливою особливістю підготовки до електричної кардіоверсії в багатьох пацієнтів з персистентною ФП є також фонове використання антиаритмічних засобів з метою підвищення шансів на відновлення синусового ритму. Для вказаної категорії пацієнтів найбільш обґрунтованим є насичення аміодароном протягом 1–6 тижнів, з продовженням прийому препарату протягом певного періоду після відновлення синусового ритму [39]. Але надалі однак потрібно розглядати доцільність використання катетерних методів лікування ФП.

Катетерне лікування персистентної фібриляції передсердя

«Проривом» у веденні пацієнтів із ФП в останні десятиліття стало впровадження катетерних

методів лікування, які забезпечили кращі результати в профілактиці рецидивів ФП порівняно з антиаритмічними засобами [3]. Поєднання обох компонентів «стратегії контролю ритму» (катетерного лікування й антиаритмічної терапії) дало змогу збільшити тривалість збереження синусового ритму та стримати прогресування не лише від пароксизмальної до персистентної, а й від персистентної до постійної ФП [12, 15]. Утім одним із основних аргументів на користь катетерного лікування, а саме радіочастотної або кріоізоляції легеневих вен, на цей час залишається пароксизмальна форма ФП. Водночас у пацієнтів із персистентною ФП докази ефективності катетерної абляції значно менш переконливі, ніж у хворих з пароксизмальною ФП [5, 40]. Крім того, при персистентній ФП частіше виникає потреба в повторних катетерних втручаннях, що своєю чергою збільшує ризик виникнення ускладнень [3].

Для досягнення кращих результатів катетерної абляції в пацієнтів з персистентною ФП ізоляцію легеневих вен часто поєднують з модифікацією субстрату [21, 40], яку здійснюють за такими методиками: 1) створення лінійних пошкоджень у лівому передсерді [40] та 2) фокальна абляція передсердних сигналів з підвищеною комплексною активністю (іноді їх називають «комплексними фракціонованими електрограммами» – complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) (рис. 2).

Комплексні фракціоновані передсердні електрограми (CFAE) визначають ділянки передсердь (частіше лівого передсердя) із значно фракціонованим електричним потенціалом і дуже короткою довжиною циклу (≤ 120 мс) і, як правило, з низьковольтними багатопотенціальними сигналами від 0,06 до 0,25 мВ, які потенційно є субстратом ФП (рис. 3). Зазначимо, що методика поєднання ізоляції легеневих вен з абляцією комплексних фракціонованих електрограм передсердь виявилася неефективною в довготерміновій перспективі [23]: ефективність одноразової процедури протягом одного року становила 35 %, а ефективність за 5 років – 17 % [35].

Ще одна нова стратегія абляції персистентної ФП полягає у виявленні ділянок фіброзу на основі електроанатомічного картування вольтажу (electroanatomical voltage mapping, EAVM) або магнітно-резонансної візуалізації серця. Методика EAVM дозволяє створити індивідуальну стратегію абляції – «обмежена ізоляція фіброзних ділянок» з електричною амплітудою $< 0,5$ мВ (box isolation of fibrotic areas, BIFA). Перші пілотні дані з використанням цього підходу в поєднанні з ізоляцією легеневих вен були обнадійливими, але їх потрібно підтвердити у

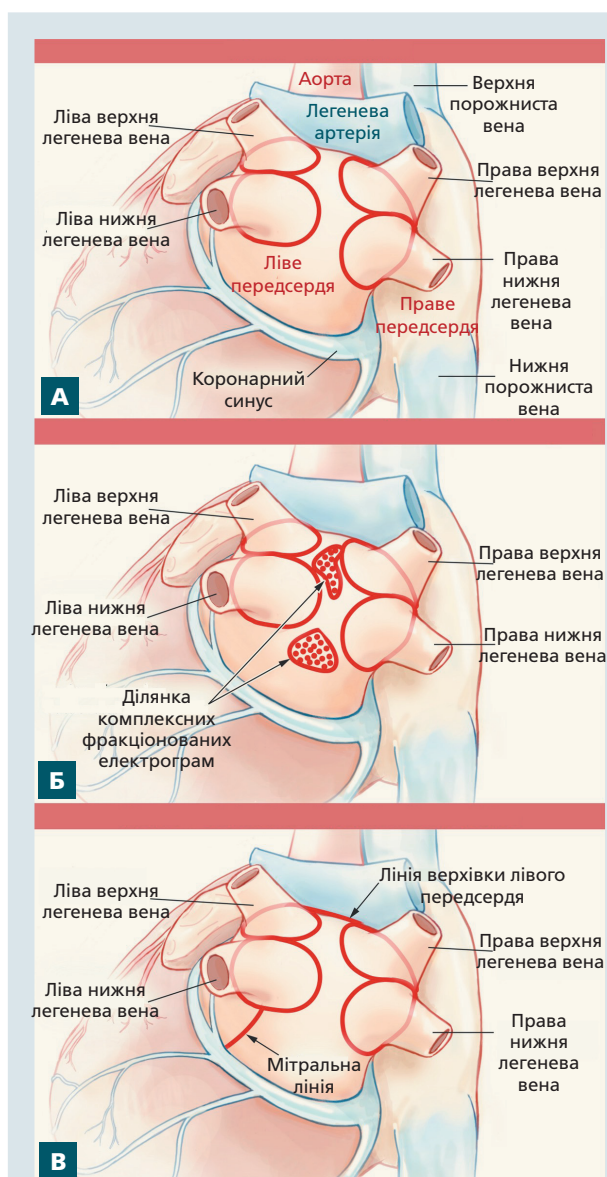


Рис. 2. Три стратегії абляції при стійкій ФП [40]:
А – ізоляція легеневих вен; Б – ізоляція легеневих вен у поєднанні з абляцією комплексних фракціонованих електрограм передсердь;
В – ізоляція легеневих вен у поєднанні з лінійною абляцією: уздовж верхівки лівого передсердя та перешийка мітрального клапана

відповідно організованих рандомізованих дослідженнях, на основі використання уніфікованих критеріїв оцінки фіброзу [28, 42].

Загалом, катетерні методи лікування при персистентній ФП забезпечують успіх лише в половині пацієнтів. За даними 41 дослідження за участю 7502 пацієнтів з персистентною або тривало персистентною формами ФП, рецидивів ФП через 12 місяців після втручання не було у 51 % пацієнтів (95 % довірчий інтервал

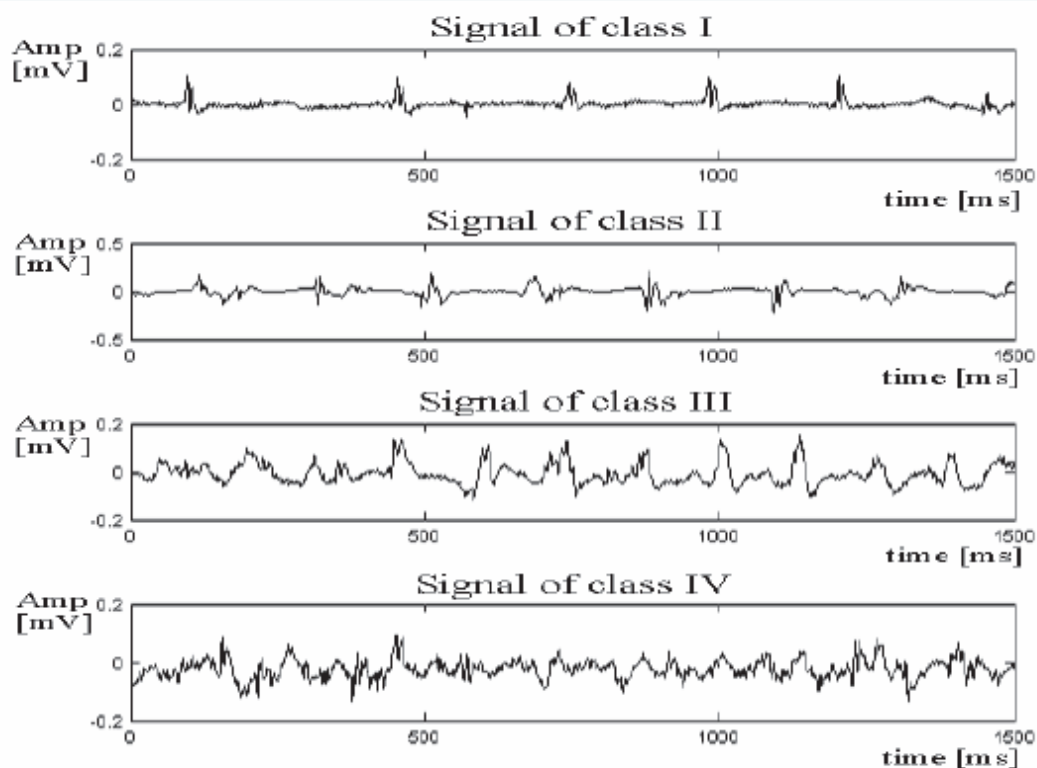


Рис. 3. Комплексні фракціоновані передсердні електрограми [18]: I – організована передсердна активність; II – легкий ступінь фракціонування, III – середній ступінь фракціонування; IV – високий ступінь фракціонування

(ДІ) 46–56 %). У 29 дослідженнях за участю 3133 пацієнтів при застосуванні антиаритмічних засобів після катетерного втручання частота досягнення ефекту становила 58 % (95 % ДІ 54–63 %). У пацієнтів із персистентною ФП «звільнення» від ФП після використання лише методики ізоляції легеневих вен досягалося у 53 % (95 % ДІ 42–62 %) без потреби в антиаритмічній терапії та в 57 % (95 % ДІ 46–67 %) – з використанням антиаритмічних засобів. Припинення ФП після використання методики ізоляції легеневих вен у поєднанні з додатковими лінійними пошкодженнями лівого передсердя зареєстрували лише у 49 % (95 % ДІ 42–55 %) без антиаритмічної терапії та у 55 % (95 % ДІ 50–60 %) – з антиаритмічною терапією [3, 28]. Для порівняння: ефективність катетерних методів лікування при пароксизмальній ФП сягає 79 % [14].

З огляду на недостатню ефективність катетерних методів лікування персистентної ФП, з урахуванням успішності процедури Cox-Maze (нанесення лінійних пошкоджень тканини передсердь під час кардіохірургічного втручан-

ня), була розроблена методика малоінвазивної хірургічної абляції. Епікардіальна ізоляція легеневих вен зазвичай виконується з торакотомічного мінідоступу накладанням затискачів навколо легеневих вен. Крім того, за допомогою цих пристроїв можна створити додаткові лінії абляції лівого та правого передсердь, а також видалення вушок лівого передсердя – з метою зменшення ризику інсульту [3]. Зазначимо, що мінімально інвазивна хірургія в пацієнтів із персистентною ФП частіше (ніж катетерні втручання) асоціювалася з ускладненнями, такими як потреба в стернотомії, імплантації кардіостимулятора, параліч діафрагмального нерва, тромбоемболічні ускладнення [5]. З іншого боку, отримано дані про її більшу ефективність у відновленні синусового ритму: відсутність ФП через 12 місяців зареєстрували у 69 % (95 % ДІ 64–74 %) після хірургічного втручання порівняно з 51 % (95 % ДІ 46–56 %) після катетерної абляції [3]. Але кількість рандомізованих досліджень, які б прямо порівнювали обидві стратегії лікування, є обмеженою, з відносно невеликими за обсягом когортами пацієнтів.

Висновки

Термін «персистентна фібриляція передсердь» охоплює широкий спектр станів з позиції електрофізіологічних характеристик і, очевидно, різними перспективами відновлення синусового ритму. Визначення стратегії ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь залежить від наявності етіологічних факторів, які піддаються модифікації, тривалості епізоду аритмії («рання» і «пізня» персистентна фібриляція передсердь), а також попереднього анамнезу (прогресування від пароксизмальної фібриляції передсердь або персистентна фібриляція передсердь від початку). Основою для розробки підходів до диференційованого

ведення пацієнтів із персистентною фібриляцією передсердь є концепція «самопідтримання» аритмії та розуміння патогенетичного значення фіброзу міокарда передсердь. Загалом, ефективність лікування персистентної фібриляції передсердь є значно меншою, ніж пароксизмальної, що пов'язано з більш вираженим структурним ремоделюванням передсердь унаслідок природного прогресування захворювання, а також електрофізіологічними змінами міокарда на тлі тривалого епізоду аритмії. Сучасні клінічні дослідження свідчать про доцільність якомога швидшої та «агресивної» боротьби за синусовий ритм з використанням антиаритмічних засобів, катетерних методів лікування та малоінвазивної хірургії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, написання статті – Я.С., О.Ж.; огляд літератури – Я.С., К.М.

Література

1. Фібриляція і тріпотіння передсердь / За ред. О.Й. Жарінова, В.О. Куця. Київ: Четверта хвиля, 2022. 248 с.
2. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114(9):1453-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211. PMID: 24763464.
3. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, et al. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol*. 2019;278:137-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.127. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30553497.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.
5. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018;20(1):e1-e160. doi: 10.1016/0735-1097(91)90592-w.
6. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, et al. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19):1932-48. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.337. PMID: 35550691.
7. Cochet H, Mouries A, Nivet H, et al. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):484-92. doi: 10.1111/jce.12651. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25727248.
8. Deshmukh A, Barnard J, Sun H, et al. Left atrial transcriptional changes associated with atrial fibrillation susceptibility and persistence. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):32-41. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001632. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25523945; PMCID: PMC433469.
9. Fosbol EL, Holmes DN, Piccini JP, et al. Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):e000110. doi: 10.1161/JAHA.113.000110. PMID: 23868192; PMCID: PMC3828776.
10. Goette A, Kalman J, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *EP Europace*. 2016;18(10):1455-90. doi: 10.1007/s10840-012-9727-9
11. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66. doi: 10.1056/NEJM199809033391003. PMID: 9725923.
12. Heijman J, Hohnloser S, Camm J, et al. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *EP Europace*. 2021;23(2):ii14-ii22. https://doi.org/10.1093/europace/euaa426.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. doi: 10.1007/s12410-019-9520-6.
14. Imberti JF, Ding WY, Kotalczyk A, et al. Catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;107:1630-6.
15. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32865375.
16. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *EP Europace*. 2014;16(1):6-14. https://doi.org/10.1093/europace/eut263
17. Konrad T, Theis C, Mollnau H, Sonnenschein S, Ocete BQ, Bock K, Münzel T, Rostock T. Primary Persistent Atrial

- Fibrillation: A Distinct Arrhythmia Subentity of an Ablation Population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(12):1289-94. doi: 10.1111/jce.12818. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26303513.
18. Kordik P, Kriemen V, Lhotska L. The GAME Algorithm Applied to Complex Fractionated Atrial Electrograms Data Set. 1970;5164:859-68. doi: 10.1007/978-3-540-87559-8_89.
 19. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(7):797-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x. Epub 2012 May 3. PMID: 22554187.
 20. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2731-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs194. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23761394.
 21. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(2):196-206. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.034. PMID: 25593061.
 22. Lim H, Denis A, Middeldorp M, et al. Persistent Atrial Fibrillation From the Onset: A Specific Subgroup of Patients With Biatrial Substrate Involvement and Poorer Clinical Outcome. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2016;2(2):129-39. doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.010.
 23. Lo LW, Tai CT, Lin YJ, et al. Predicting factors for atrial fibrillation acute termination during catheter ablation procedures: implications for catheter ablation strategy and long-term outcome. *Heart Rhythm.* 2009;6(3):311-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.11.013. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19251203.
 24. Magnocavallo M, Parlavacchio A, Vetta G, et al. Catheter Ablation versus Medical Therapy of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(19):5530. doi: 10.3390/jcm11195530. PMID: 36233407; PMCID: PMC9572511.
 25. Mark D.B, Anstrom K.J, Sheng S et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:1275-85.
 26. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D et al.; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417-27.
 27. Martins RP. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;129(14):1472-82.
 28. Mody BP, Raza A, Jacobson J, et al. Ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann Transl Med.* 2017;5(15):305. doi: 10.21037/atm.2017.05.21. PMID: 28856145; PMCID: PMC5555980.
 29. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58(1):59-70. doi: 10.1016/0002-8703(59)90274-1. PMID: 13661062.
 30. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1870-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs079. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22507975.
 31. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):2335-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24613319.
 32. Nattel S. Paroxysmal atrial fibrillation and pulmonary veins: relationships between clinical forms and automatic versus re-entrant mechanisms. *Can J Cardiol.* 2013;29(10):1147-9.
 33. Oliveira IM, Oliveira BD, et al. Fibrosis, myocardial crossings, disconnections, abrupt turns, and epicardial reflections: do they play an actual role in human permanent atrial fibrillation? A controlled necropsy study. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1):65-9. doi: 10.1016/j.carpath.2012.06.001. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22917538.
 34. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.061. PMID: 22078429.
 35. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):18-24. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001943. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25528745.
 36. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;48(3):153-68.
 37. Steffel J, Collins R, Matthias Antz, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace.* 2021;23(10):1612-76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
 38. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF trial. *Eur Heart J.* 2015;36:288-96.
 39. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2019;21(6):856-63. doi: 10.1093/europace/euy310.
 40. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1812-22. doi: 10.1056/NEJMoa1408288. PMID: 25946280.
 41. Wei SK, Ruknudin AM, Shou M, et al. Muscarinic modulation of the sodium-calcium exchanger in heart failure. *Circulation.* 2007;115(10):1225-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650416. Epub 2007 Mar 5. PMID: 17339552.
 42. Wijffels MC, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954-68.
 43. Zoni-Berisso M, Lercari Y, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *J. Clin. Epidemiol.* 2014;67:213-20.

Ya.V. Skybchik^{1,2}, **K.O. Mikhaliev**³, **O.J. Zharinov**¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Variants of development and management of patients with persistent atrial fibrillation

The article discusses controversial aspects of modern management of patients with persistent atrial fibrillation (AF). The appearance of a persistent form of AF is mainly a consequence of the processes of fibrosis and electrical restructuring (remodeling) of the atrial tissue. However, the question of the causes and mechanisms of the formation of fibrosis of the atrial tissue is quite debatable. The suggestions of experts regarding the division of persistent AF depending on the features of the arrhythmological anamnesis are presented: the appearance of persistent episodes of AF as a stage of disease progression in patients who previously had a paroxysmal form of arrhythmia, or «persistent AF from the beginning». From the standpoint of predicting the course of the disease and differentiating the management of patients, there are also grounds for distinguishing «early persistent AF» in cases where the duration of the episode is more than 7 days and less than 3 months, as well as «late persistent AF» lasting from 3 to 12 months. From the point of view of evidence-based medicine, the paradigm of managing patients with persistent AF is shifting towards the fastest and most aggressive fight for sinus rhythm. Changes in favor of the rhythm control strategy have largely occurred due to the rapid development of catheter treatment technologies. Its effectiveness is generally lower than in paroxysmal AF, which is due to more pronounced structural remodeling of the atria, as well as electrophysiological changes in the myocardium against the background of a prolonged episode of arrhythmia. At the same time, research into new techniques using modification of the arrhythmia substrate is ongoing.

Key words: persistent atrial fibrillation, early and late persistent atrial fibrillation, primary persistent atrial fibrillation, rhythm control, catheter treatment.