

**БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИДА РАДИОЧАСТОТАЛИ АБЛАЦИЯСИДАН КЕЙИН
КЕЧКИ РЕЦИДИВЛАРНИ ПРОГНОЗ ҚИЛИШ: ЛАППАКОНИТИН УНУМЛАРИ
ВА ПРОПАФЕНОН ҚИЁСИЙ САМАРАДОРЛИГИ**

ЎРАЛОВ Х.И., ЗАКИРОВ Н.У., АМИРКУЛОВ Б.ДЖ., ХОЛМУРОДОВ Ш.Ш., МАХМУДОВ М.С.

*Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон*

РЕЗЮМЕ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ПРИ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАП-
ПАКОНИТИНА И ПРОПАФЕНОНА**

Ўралов Х.И., Закиров Н.У., Амиркулов Б.Дж., Холмуродов Ш.Ш., Махмудов М.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Радиочастотная абляция легочных вен является эффективным методом лечения фибрилляции предсердий, однако постабляционные рецидивы сохраняются. Применение антиаритмических препаратов в «слепом периоде» может снижать частоту ранних рецидивов, однако их сравнительная эффективность и предикторы поздних рецидивов изучены недостаточно.

Цель. Оценить эффективность лаппаконитина гидробромида и пропafenона после РЧКА, а также определить факторы, прогнозирующие поздние рецидивы.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование включены 67 пациентов с фибрилляцией предсердий. После РЧКА в течение 3 месяцев применялись лаппаконитина гидробромид или пропafenон. Период наблюдения составил 12 месяцев. Использованы ROC-анализ и логистическая регрессия.

Результаты. Сохранение синусового ритма через 12 месяцев составило 53 % в группе лаппаконитина и 51,5 % в группе пропafenона ($p>0,05$). Частота поздних рецидивов между группами не различалась. В группе лаппаконитина независимыми предикторами являлись уровень свободного T4 и индексированный объем левого предсердия, тогда как в группе пропafenона – ранние рецидивы (наиболее сильный предиктор) и индексированный объем левого предсердия.

Заключение. Лаппаконитина гидробромид не уступает пропafenону по эффективности. Ранние рецидивы, ремоделирование левого предсердия и уровень тиреоидных гормонов имеют важное значение в прогнозировании рецидивов фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, радиочастотная абляция, «слепой период», ранний рецидив, поздний рецидив, предикторы, свободный тироксин, мочевиная кислота, скорость клубочковой фильтрации.

SUMMARY

**PREDICTION OF LATE RECURRENCES AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION IN ATRIAL
FIBRILLATION: COMPARATIVE EFFICACY OF LAPPACONITINE DERIVATIVES AND PROPAPENONE**

Uralov Kh.I., Zakirov N.U., Amirkulov B.J., Kholmurodov Sh.Sh., Makhmudov M.S.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Radiofrequency ablation of the pulmonary veins is an effective treatment for atrial fibrillation; however, post-ablation recurrences remain common. The use of antiarrhythmic drugs during the «blinking period» may reduce early recurrences, but their comparative efficacy and the predictors of late recurrences are insufficiently studied.

Objective. To evaluate the efficacy of lappaconitine hydrobromide and propafenone after radiofrequency catheter ablation (RFCA) and to identify predictors of late recurrences.

Materials and Methods. This prospective randomized study included 67 patients with atrial fibrillation. Following RFCA, patients received lappaconitine hydrobromide or propafenone for 3 months. The follow-up period was 12 months. ROC analysis and logistic regression were applied.

Results. At 12 months, sinus rhythm was maintained in 53 % of patients in the lappaconitine group and 51,5 % in the propafenone group ($p>0,05$). No significant differences in late recurrence rates were observed between the groups. In the lappaconitine group, independent predictors of recurrence

were free T4 level and left atrial indexed volume, whereas in the propafenone group, early recurrence (the strongest predictor) and left atrial indexed volume were identified as independent predictors. **Conclusion.** Lappaconitine hydrobromide is non-inferior to propafenone in maintaining sinus rhythm after RFCA. Early recurrences, left atrial remodeling, and thyroid hormone levels are important predictors of atrial fibrillation recurrence.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, radiofrequency ablation, blanking period, early recurrence, late recurrence, predictors, free thyroxine, uric acid, glomerular filtration rate.

ХУЛОСА

БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИДА РАДИОЧАСТОТАЛИ АБЛАЦИЯСИДАН КЕЙИН КЕЧКИ РЕЦИДИВЛАРНИ ПРОГНОЗ ҚИЛИШ: ЛАППАКОНИТИН УНУМЛАРИ ВА ПРОПАФЕНОН ҚИЁСИЙ САМАРАДОРЛИГИ

Ўралов Х.И., Закиров Н.У., Амиркулов Б.Дж., Холмуродов Ш.Ш., Махмудов М.С.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Ўпка веналари радиочастотали аблацияси бўлмачалар фибрилляциясини даволашда самарали усул ҳисоблана-да, постаблацион рецидивлар сақланиб қолмоқда. «Кўр давр»да маҳаллий антиаритмик дори воситаларини қўллаш эрта рецидивларни камайтириши мумкин, аммо уларнинг қиёсий самарадорлиги ва кечки рецидивлар предикторларини аниқлаш етарлича ўрганилмаган.

Мақсад. РЧКАдан кейин лаппаконитин гидробромид ва пропафеноннинг самарадорлигини баҳолаш ҳамда кечки рецидивларни башорат қилувчи омилларни аниқлаш.

Материал ва методлар. 67 нафар БФ билан бемор иштирок этган проспектив рандомизация қилинган тадқиқотда РЧКАдан кейин 3 ой давомида лаппаконитин гидробромид ёки пропафенон қўлланилди. Кузатув даври – 12 ой. Таҳлилда ROC ва логистик регрессия усуллари қўлланилди.

Натижалар. 12 ойда синус ритм сақланиши лаппаконитин гуруҳида 53 %, пропафенон гуруҳида 51,5 % ни ташкил этди ($p>0,05$). Кечки рецидивлар частотаси гуруҳлар ўртасида фарқ қилмади. Лаппаконитин гуруҳида мустақил предикторлар сифатида эркин Т4 даражаси ва чап бўлмача индексирланган ҳажми пропафенон гуруҳида эса эрта рецидивлар (энг кучли предиктор) ва чап бўлмача индексирланган ҳажми мустақил омиллар сифатида қайд этилди.

Хулоса. Лаппаконитин гидробромид пропафенондан кам самарали эмас. Эрта рецидивлар, чап бўлмача ремоделланиши ва тиреоид гормонлари даражаси БФ рецидивини прогноз қилишда муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: бўлмачалар фибрилляцияси, антиаритмик воситалар, радиочастотали аблация, кўр давр, эрта рецидив, кечки рецидив, предикторлар, эркин тироксин, сийдик кислота, коптокча филтрация тезлиги.

Кириш. Катетер аблацияси пароксизмал бўлмачалар фибрилляциясини (ПБФ) даволашда биринчи қатор терапия усули сифатида кенг қабул қилинган бўлиб, ўпка веналарини изоляция қилиш аблация стратегиясининг асосий компоненти ҳисобланади [1]. БФ катетер аблацияси усулида даволаш юрак етишмовчилиги мавжуд бўлган беморларда клиник самарадорлик ва умумий омон қолиш кўрсаткичларини ошириш нўқтаи назаридан антиаритмик дори воситалари билан олиб бориладиган стандарт терапияга нисбатан ишончли равишда устун эканлиги бир қанча клиник тадқиқотлар билан тасдиқланган [2]. Бироқ, радиочастотали катетерли аблация (РЧКА) технология ва техникалари такомиллашиб, клиник муваффақият кўрсаткичлари ошиб бораётганига қарамай, аввалги клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, пароксизмал БФда 5 йиллик кузатув давомида биринчи марта ўтказилган РЧКАдан кейин рецидивлар 11–29 % ҳолатларда, такрорий РЧКАдан кейин эса 7–24 % ҳолатларда кузатилган, персистирловчи БФда эса рецидивлар улуши 70 % гача етган [3].

Эрта рецидив (ЭР) деб аблациядан кейинги биринчи уч ой давомида камида 30 сония давом этувчи ҳар қандай бўлмачалар тахиаритмияси (БФ, бўлмачалар титраши, бўлмачалар тахикардияси) эпизодининг юзага келиш ҳолатига айтилади [4]. РЧКАдан кейин дастлабки уч ой ичида ЭР ҳолатлари беморларнинг 50 % гача қисмида қайд этилган [5]. Ҳозирги кунда ЭР, кечки рецидив (КР)дан (РЧКАдан кейин 3–12 ой оралиғида юзага келувчи рецидив) фарқли равишда, аблацияга боғлиқ яллиғланиш реакциялари ва юракнинг автоном регуляцияси бузилиши билан изоҳланувчи вақтинчалик ҳолат сифатида қаралади [6, 7]. ЭР ҳолатларининг аксарияти қўшимча даволашсиз синус ритмига қайтиши сабабли, РЧКАдан кейинги дастлабки уч ой «кўр давр» (blanking period) деб белгиланган. Гарчи ЭР узоқ муддатли кузатувда ҳар доим ҳам КРга олиб келмаса-да, кўплаб тадқиқотлар ЭРни КР билан боғлиқ мустақил хавф омили эканлигини тасдиқлаган [8]. Кўр даврда

антиаритмик дори воситаларини (ААД) қисқа муддатли қўллаш ЭР хавфини самарали равишда камайтириши мумкин [9]. Бироқ, қайси антиаритмик препарат ЭРни камайтиришда самаралироқ эканлиги ҳанузгача аниқ эмас.

Маҳаллий клиник қўлланмаларга кўра, юракда структур касалликлари мавжуд бўлмаган БФ билан беморларда синус ритми назоратида лаппазонитин гидробромид ва пропафенон ва этацин тавсия этилади [10]. Амалиётда пропафенон аниқ клиник самарадорлиги ва ножўя таъсирларининг нисбатан камлиги сабабли кўпроқ афзал кўрилган. Шунингдек, маҳаллий антиаритмик ҳисобланган лаппазонитин гидробромиднинг яллиғланишга қарши ҳамда антипарасимпатик таъсирларга эга эканлиги ҳақида маълумотлар мавжуд [11], бу эса кўр даврда ЭР ривожланишини камайтиришга ёрдам бериши мумкин.

Бундан ташқари, РЧКАдан кейин БФ рецидивини башорат қилувчи омилларни аниқлаш жуда муҳим бўлиб, бу абляциянинг муваффақиятлилигини ошириш ва клиник амалиётни тўғри йўналтиришга хизмат қилади. Ҳозирги пайтга қадар олиб борилган кўплаб тадқиқотлар асосан бўлмачалар ремоделланиш жараёнларига таъсир этувчи ҳамда БФ патогенезида иштирок этувчи омилларни БФ рецидивини прогноз қилиш маркери сифатида баҳолаш билан чекланиб қолган. Бироқ, мазкур омилларнинг РЧКАдан кейин БФ рецидивини олдиндан айтиб беришдаги прогностик аҳамияти ҳозирга қадар бир маъноли хулоса билан тасдиқланмаган ва илмий жиҳатдан баҳсли ҳисобланади.

Ушбу тадқиқотда РЧКАдан кейинги кўр даврда ЭРни камайтиришда лаппазонитин гидробромид ва пропафеноннинг самарадорлиги ҳамда РЧКАдан кейин кечки БФ рецидивини башорат қилувчи мустақил хавф омилларини аниқлаш мақсадида бир омилли ва кўп омилли логистик регрессия таҳлили қўлланилди ҳамда ажратиб олинган омиллар асосида ҳар бир бемор учун БФ рецидиви эҳтимолини индивидуал тарзда баҳолаш имконини берувчи номограммага асосланган прогноз модели ишлаб чиқилди.

Материал ва метод: Ушбу проспектив, рандомизация қилинган очиқ тадқиқотга 2022–2025 йиллар оралиғида юракда органик ўзгаришларсиз ёки минимал даражадаги структур ўзгаришлар мавжуд бўлган 67 нафар бемор киритилди (эркаклар – 47 нафар, 70 %). Беморларга тез-тез такропланувчи бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) ташхиси қўйилган бўлиб, улардан 46 нафарида пароксизмал, 21 нафарида персистик БФ шакли аниқланган. Барча беморларга ўпка веналарини РЧКА амалга оширилди, бу жараёнда Carto системаси қўлланилмаган.

РЧКАдан олдин беморлар қуйидаги текширувлардан ўтказилди:

- 12-каналли электрокардиография (ЭКГ);
- Эхокардиография (ЭХОКГ);
- Чап бўлмача қулоқчасида тромбни истисно қилиш мақсадида қизилўнгач орқали ЭХОКГ;
- 24 соатлик ЭКГ мониторинг;
- Қоннинг умумий таҳлили ва биокимёвий таҳлил (АЛТ, АСТ, мочевино, креатинин, глюкоза, липид спектри, С-реактив оқсил);
- 50 ёшдан катта беморларда коронар томирлар зарарланишини инкор этиш мақсадида коронароангиография.

Пароксизмал БФ бўлган беморларда хуружлар сонини баҳолаш учун Levy таснифи қўлланилди.

Барча беморларга РЧКАдан олдинги операцияга тайёргарлик доирасида амалдаги тавсияларга мувофиқ антикоагулянт терапия олиб борилди [12]. Шунингдек, РЧКАгача амиодарон қабул қилиб келаётган беморлар камида 40 кун олдин ушбу дорини тўхтатган.

Электрофизиологик текширув (ЭФТ) ва РЧА. ЭФТ рентгеноскопик назорат (С-дуга Siemens) ва маҳаллий анестезия (0,5 % новокаин ёки лидокаин) остида бажарилди. Ўнг бўйинтуруқ ва икки марта сон венаси пункция қилиниб, PREFACE («Biosense Webster») интродьюсерлари орқали транссептал пункция йўли билан чап бўлмага кирилди. Ангиография катетери билан ўпка веналари ўлчам ва жойлашиши аниқланиб, сўнг уни Lasso катетерига алмаштирилди, иккинчи интродьюсер орқали аблацион электрод ўтказилди. Lasso катетери орқали ўпка веналари айланма картографияси ўтказилиб, мушак манжетларининг ҳажми ва электр фаолияти баҳоланди. Синус ритмида ўпка веналари оғзи периметрида икки ёки кўп компонентли потенциаллар аниқланди: паст частотали – чап бўлмача, юқори частотали – ўпка венаси манжетаси фаолиятини акс эттирди. Қийин ҳолларда коронар синус стимуляцияси орқали улар дифференция қилинди. Электр изоляцияси ўпка венаси манжетасининг энг эрта активация нуқтасидан бошланиб, 12 сектор бўйлаб тўлиқ изоляцияга эришилди (Stockert аблатори, «Biosense Webster»). Суғориш абляция параметрлари: ҳарорат 40–44°C, қувват 30–35 Вт, эритма оқими 17–30 мл/мин. Операциядан кейин ўпка веналари оғзининг рефрактер даврлари, БФ индукцияси, фрагментланган фаолияти ва импульс ўтказиш вақти қиёсланиб баҳоланди.

РЧКАдан сўнг барча беморларга 3 ой муддатга I C синф антиаритмик дори воситалари тайинланди: пропафенон ($n=33$) ёки лаппаконитин гидробромид ($n=34$), шунингдек, антикоагулянт терапия ва кўрсатмаларга мувофиқ симптоматик даволаш олиб борилди.

Амбулатор кузатув даври РЧКАдан кейинги 12 ойни ташкил қилди. Беморлар 1 йил мобайнида 3 ой, 6 ой ва 12 ойда режали кўриқка чақирилди ва ушбу даврда суткалик ЭКГ мониторинги ҳамда ЭХОКГ текширувлари ўтказилди.

30 секунддан узоқ давом этувчи ҳар қандай бўлмачалар тахиаритмияси (бўлмачалар фибрилляцияси, флаттери ёки тахикардия) рецидив сифатида қабул қилинди.

Беморлар операциядан кейинги 3 ой даврида рецидив юзага келишига кўра ЭР, 12 ой мобайнида рецидив юзага келишига кўра КР гуруҳларига ажратилди.

Статистика. Статистик таҳлил IBM SPSS Statistics дастури (Statistical Package for Social Sciences), 27-версия ёрдамида амалга оширилди. Нормал тақсимотли миқдорий кўрсаткичлар учун ўртача қиймат (M)±стандарт оғиш (SD), нормал тақсимотга эга бўлмаган миқдорий кўрсаткичлар учун – медиана, 1- ва 3-квартиллар оралиғи, сифат кўрсаткичлар учун эса абсолют сони ва фоизлари ҳисобланди. Нормал тақсимотли икки мустақил гуруҳдаги миқдорий кўрсаткичлар – Student t -тести, нормал тақсимотга эга бўлмаган ҳолларда – Mann–Whitney U -тести орқали таққослаш усули қўлланди. Сифат кўрсаткичлар учун гуруҳлар орасидаги фарқ Fisher’s Exact тести (кичик қутилган сонлар ҳолатида) ёки χ^2 Пирсон (кичик қутилган сонлар ҳолатида) ёрдамида баҳоланди. Рецидивни прогноз қилишга таъсир этувчи омилларни баҳолаш учун ROC-анализ ва логистик регрессия модели қўлланди. ROC-анализ орқали асосий кўрсаткичларнинг прогностик қиймати баҳоланиб, «cut-off» нуқталари аниқланди, уларнинг сезгирлик ва спецификлиги ҳисобланди. Логистик регрессия таҳлили орқали рецидив ривожланишига таъсир этувчи мустақил предикторлар аниқланди. Унивариант таҳлилда $p < 0,25$ бўлган омиллар мультивариант моделга киритилди. Статистик аҳамият даражаси $p < 0,05$ деб қабул қилинди.

Натижалар: Беморлар РЧАдан олдинги дастлабки клиник хусусиятлари гуруҳлараро ўрганилганда беморларнинг жинс, ёш, БФ тури, давомийлиги, пароксизмал турида пароксизмлар частотаси ҳамда ёндош касалликлари бўйича, лаборатор кўрсаткичлардан қалқонсимон без гормонлари, липид спектри ва биокимёвий таҳлили натижалари бўйича иккала гуруҳ ўртасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади (1-жадвал).

1-жадвал

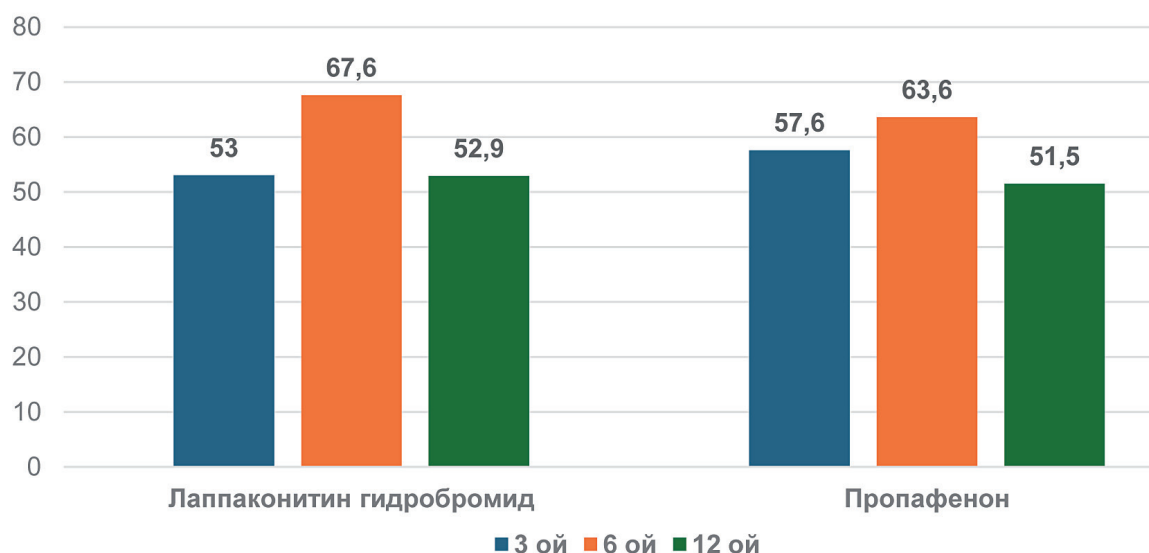
Иккала гуруҳ беморларнинг дастлабки умумий характеристикаси

	Лаппаконитин гуруҳ, $n=34$	Пропафенон гуруҳ, $n=33$	p
Эркак, n (%)	26 (76,4 %)	21 (63,6 %)	0,294
Ўртача ёш, йил,	52,3±9,1	50,7±14,28	0,59
БФ давомийлиги, йил,	3 (2–8)	4 (2–7)	0,884
Пароксизмал, n (%)	22 (64,7 %)	24 (72,7 %)	$\chi^2=0,5$; $p=0,48$
CHA2DS2VASc, балл	2 (1–2)	2 (0–3)	0,59
HASBLED, балл	2 (1–2)	1 (0–2)	0,3
ГК, ЮИК n (%)	26 (76,5 %)	24 (72,7 %)	0,23
Қандли диабет, n (%)	4 (11,8 %)	6 (18,2 %)	0,512
Семизлик, n (%)	17 (50 %)	10 (30 %)	$\chi^2=2,7$; $p=0,1$
Умумий холестерин, мг/дл,	187,26±33,8	197,73±49,2	0,3
Триглицерид, мг/дл,	131 (80–202)	154 (114–202)	0,6
ПЗЛП, мг/дл,	111,18±34,38	119,7±48,8	0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,7–5,7)	5,1 (4,8–5,8)	0,95
Мочевина, ммоль/л	6,0±1,39	5,66±1,34	0,1
Креатинин, мкмоль/л,	90,71±19,8	87,5±21,6	0,09
КФТ мл/мин/1,73 м ² ,	74 (65–88)	80 (68–110)	0,08
Сийдик кта, мг/дл	5 (4,3–6,9)	5,2 (4,5–5,6)	0,86
С-РО, мг/л	2,4 (1,4–3,5)	2 (0,86–3,44)	0,24
Эркин Т4, пмоль/мл	2,28±1,38	2,34±0,77	0,82

ТТГ, мIU/мл,	17,9±2,67	17,8±2,76	0,87
ҚАТ, см	1,05 (1–1,18)	1 (0,9–1,1)	0,15
ЯДХ, мл	92,6 (80,6–112)	91,5 (82–118)	0,7
ЯСХ, мл	35 (31,3–50)	35 (31,3–50)	0,2
ЧБ диаметри, см	4,35 (4–4,6)	4,15 (3,95–4,5)	0,55
ЧБ инд.хажми, мл/м ²	25,9 (22,1–28)	26 (21–33)	0,82
ОФ, %	60,9 (59–62,65)	60,45 (58,8–62,3)	0,98
ЎБ ўртача, см	4 (3,9–4,15)	4 (3,8–4,35)	0,82
ЧҚ инд.массаси	86 (76,2–107,1)	86,9 (75–101,1)	0,95
Б-блок, n (%)	14 (41,2 %)	18 (54,5 %)	X ² = 1,2; p = 0,27
Пропафенон, n (%)	22 (64,7 %)	25 (75,8 %)	0,425
Аллапинин, n (%)	15 (44,1 %)	10 (30,3 %)	X ² = 1,4; p = 0,24
Амиодарон, n (%)	8 (23,5 %)	11 (33,3 %)	0,37
ААФ и ёки АРА, n (%)	18 (52,9 %)	15 (45,5 %)	X ² = 0,4; p = 0,54
МКРи, n (%)	2 (5,9 %)	5 (15,2 %)	0,26
Статин, n (%)	3 (8,8 %)	7 (21,2 %)	0,1

Изоҳлар: ГК – гипертония касаллиги; ЮИК – юрак ишемик касаллиги; ПЗЛП – паст зичликдаги липопротеидлар; КФТ – коптокча фильтрация тезлиги; СРО-С – реактив оқсил; ТТГ – тиреотроп гормон; ААФ – ангиотензин айлантирувчи фермент ингибиторлари; МКРи-минералокортикоид рецептор ингибиторлари; ҚАТ – қоринчалараро тўсиқ; ЧҚОД – чап қоринча орқа девори; ЯДХ – якуний диастолик ҳажм; ЯСХ – якуний систолик ҳажм; ЧБ – чап бўлмача; ЯДЎ – якуний дистолик ўлчам; ЯСЎ – якуний систолик ўлчам; ОФ – отиш фракцияси; ЎБ – ўнг бўлмача; ЧҚ – чап қоринча.

Кузатув даврида синусли ритм ларраконитин гидробромид қабул қилган беморларда 53 %, пропафенон гуруҳида эса 57,6 % ҳолатда сақланди, гуруҳлар орасида статистик аҳамиятли фарқ қайд этилмади (p=0,7). Бу самарадорлик БФ турлари бўйича ҳам гуруҳларда ўзаро фарқ қилмади (1-расм). 6 ойлик кузатувда синусли ритм сақланиши 3 ойлик кўрсаткичларга нисбатан озгина ошганлиги қайд этилди: асосий гуруҳда 67,6 %, назорат гуруҳда 63,6 % (p=0,73). Бу ҳолат, кўр даврда баъзи беморларда рецидив кузатилган бўлса-да, кейинги 3 ой мобайнида синус ритмининг тикланиши билан изоҳланади. Асосий гуруҳда пароксизмал ва персистик БФ беморларида синус ритм сақланиши деярли бир хил бўлса, назорат гуруҳда БФ тури бўйича фарқ кўринган (75 % га 33,4 %), аммо бу фарқ статистик аҳамиятли эмас эди (p=0,6 пароксизмал БФ учун; p=0,19 персистик БФ учун). 6–12 ойлик кузатув даврида рецидивлар сонининг ортиши туфайли синус ритм сақланиши улуши ҳар икки гуруҳда ҳам камайди: асосий гуруҳда 53 %, назорат гуруҳда 51,5 % ни ташкил қилди (p=0,9). БФ турлари бўйича ҳам гуруҳлар орасида статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади (1-расм).



1-расм. Беморларда синусли ритм сақланиш кўрсаткичлари

12 ойлик кузатув даврида рецидив сифатида бўлмачалар тахиаритмияси тури, кардиоверсия ва унинг ўтказилганлик шароити бўйича ҳам иккала таққослов гуруҳлари орасида статистик фарқ аниқланмади. Бу 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

Гуруҳларда кечки даврлардаги рецидивланиш ва кардиоверсия ўтказиш

Кечки рецидив, <i>n</i> (%)	Лаппаконитин 16 (47,1%)	Пропафенон 16 (48,5%)	<i>p</i> =0,9
БФ, <i>n</i> (%)	5 (31,2%)	10 (62,5%)	0,15
БТ, <i>n</i> (%)	7 (43,8%)	4 (25%)	0,45
БФ+БТ, <i>n</i> (%)	4 (25%)	2 (12,5%)	0,4
Медикаментоз кардиоверсия, <i>n</i> (%)	14 (87,5%)	16 (100%)	0,24
Электрик кардиоверсия, <i>n</i> (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Мурожаат килмаган, <i>n</i> (%)	2 (12,5%)	0 (0%)	0,24
Стационар, <i>n</i> (%)	10 (62,5%)	6 (42,8%)	0,18
Амбулатор, <i>n</i> (%)	4 (25%)	8 (57,2%)	0,17
Мурожаат килмаган, <i>n</i> (%)	2 (12,5%)	0 (0%)	0,24
БФ дан холи кунлар Ме [Q1-Q3] M±SE	7 (1,5–95) 64,6±25,6	24 (9–75) 49,1±14,8	0,09

3 ойдан 12 ойгача бўлган даврда рецидив кузатилган беморларда БФ дан холи кунлар асосий гуруҳда 65 кун [Ме 7 (1,5–95)], пропафенон гуруҳда 50 кун [Ме 24 (9–75)] ни ташкил этди, *p*=0,9.

Лаппаконитин гидробромид гуруҳ беморларда кечки рецидивлар юзага келишига таъсир қилувчи омиллар.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг дастлабки умумий клиник, лаборатор ва инструментал кўрсаткичларининг 3 ойдан 12 ойгача бўлган даврдаги рецидивларга таъсири ўрганилганда қуйидаги омиллар аниқланди (3-жадвал).

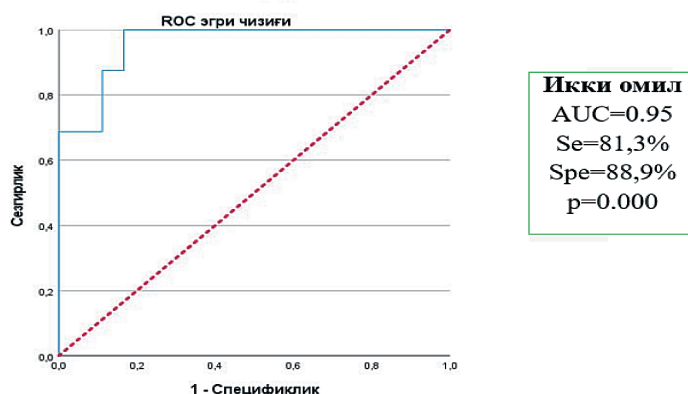
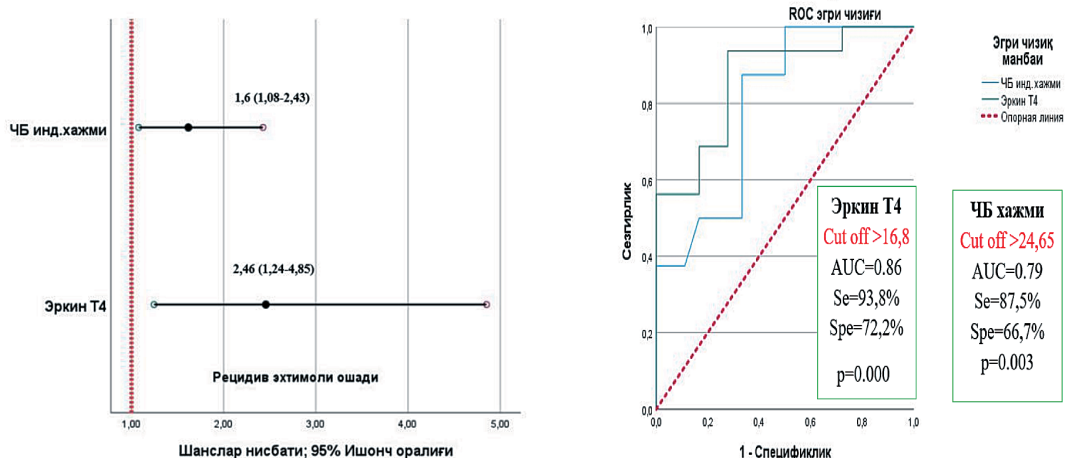
3-жадвал

Кечки даврдаги рецидивланишга таъсир қилувчи омиллар (Асосий гуруҳ)

Омиллар	Рецидив, <i>n</i> = 16	Рецидивсиз, <i>n</i> = 18	<i>p</i>
1. Охириги 3 ойдаги хуружлар сони	8 (5–10)	3 (1–5)	<0,001
2. Қандли диабет, <i>n</i> (%)	4 (25 %)	0 (0 %)	0,039
3. Чап бўлмача диаметр, мм	4,53±0,36	4,1±0,35	0,001
4. ЧБ индексирланган ҳажми	28,5±4,2	23,9±3,4	0,001
5. С-реактив оқсил (3 ой) мг/л	5 (0,5-5)	0,5 (0,5-0,5)	<0,001
6. Эркин Т4 пмоль/мл	19,6±2,72	16,37±1,45	<0,001
7. Креатинин мкмоль/л	104,38±20	89,9±17,5	0,032
8. КФТ мл/мин/1,73 м ²	67±19	82,8±12,7	0,007
9. Сийдик кислота	5,8±1,38	4,76±1,56	0,048
10. 3 ойдаги рецидивлар	11 (68,8 %)	5 (27,8 %)	0,037

Кўп омилли логистик регрессион анализда 12 ойлик рецидивларнинг предикторлари сифатида эса эркин Т4 ва ЧБ индексирланган ҳажми муваққил предиктор бўла олиши аниқланди. Логистик регрессион модел (*p* < 0,001), Найджелкерка псевдо-R² қиймати 0,745 ни ташкил этди. Эркин Т4 даражасининг ҳар 1 пмоль/мл га ортиши рецидив ривожланиш эҳтимолини 2,46 баробарга оширди (95% ишонч оралиғи [ИО]: 1,24–4,85; *p*=0,01). РОК таҳлилда AUC – 0,86; Cut off – 16,8 пмоль/л, сезгирлик – 93,8% ва спецификлик – 72,2%. ЧБ индексирланган ҳажмининг ҳар 1 мл га ортиши рецидив эҳтимолини 1,6 баробарга оширди (95% ИО: 1,078–2,427; *p*=0,02). РОК анализда AUC кўрсаткичи 0,79; Cut off – 24,65 мл/м². Аммо сезгирлик (87,5%) юқори бўлса-да спецификлик пастроқ (66,7%) эканлиги аниқланди.

Иккала омил биргаликдаги РОК таҳлилида AUC кўрсаткичи 0,95, сезгирлик 81,3%, спецификлик 88,9% ни кўрсатди.



3-расм. Логистик регрессия ва РОК таҳлили

Пропафенон гуруҳида кечки рецидивларга таъсир қилувчи омиллар

Кўр давр мобайнида пропафенон қабул қилган беморларда ҳам дастлабки характеристик хусусиятларининг кечки рецидивланишларга таъсири ўрганилганда 15 та омил унивариат анализда аниқланди (4-жадвал).

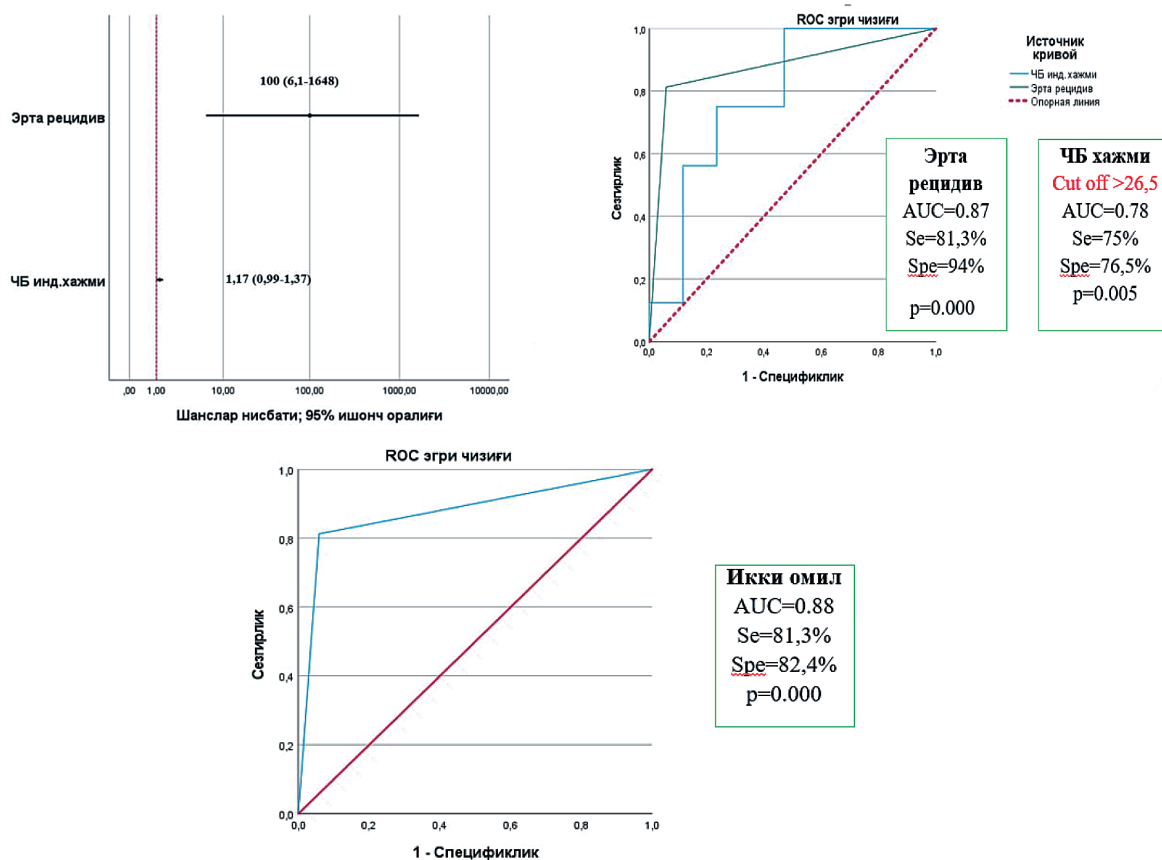
4-жадвал

Кечки рецидивларга таъсир қилувчи омиллар (Назорат гуруҳи)

Омиллар	Рецидив, n=16	Рецидивсиз, n=17	p
1. Ўртача ёш, йил	57,06 ± 11,13	44,76 ± 14,63	0,006
2. Охирги 3 ойдаги хуружлар сони	7 (5–8)	2 (0,5–3)	<0,001
3. CHA2DS2VASc балл	3 (1,5–4,5)	0,5 (0,5–1)	0,023
4. HASBLED балл	2 (1–2)	1 (0,5–2)	<0,001
5. ЧБ индексирилган ҳажми	32,7 (24,6–37,6)	21 (20–26)	0,004
6. ЧБ диаметр	4,45 (4,1–4,67)	4 (3,7–4,3)	0,017
7. ЧҚ индексирилган массаси	97,4(81,2–102,7)	80,9 (72,7–87,9)	0,005
8. С-реактив оқсил (3 ой) мг/л	5 (3,4–5)	0,5 (0,2–0,8)	<0,001
9. Мочевина ммоль/л	6 (5,5–6,6)	4,6 (3,9–5,5)	0,014
10. Креатинин мкмоль/л	90 (79,5–96)	72 (68–89)	0,019
11. ҚФТ мл/мин/1,73 м ²	70,5 (57,5–79)	110 (80–119)	<0,001
12. 1 + қон гуруҳи	11 (68,8 %)	2 (11,8 %)	0,001
13. 3 ойда рецидив	13 (81,3 %)	1 (5,9 %)	<0,001
14. иМКР	5 (31,3 %)	0 (0 %)	0,018
15. Статин	7 (43,8 %)	0 (0 %)	0,003

Ушбу омиллар ўта аҳамиятли тарзда статистик фарқ билан қайд этилган бўлса-да, улардан 12 ойлик рецидивларнинг предикторлари сифатида фақатгина эрта рецидивлар (кўр даврда юзага келган рецидивлар) ва ЧБ индексирланган ҳажми мустақил предиктор бўла олиши аниқланди. Логистик регрессион модель ($p < 0,001$), Найджелкерка псевдо- R^2 қиймати 0,741 ни ташкил этди. Эрта рецидив кузатилганлиги рецидив ривожланиш эҳтимолини 100 баробарга оширди (95% ишонч оралиғи [ИО]: 6,1–1648; $p = 0,001$). Чап бўлма индекс ҳажмининг ҳар 1 мл га ортиши рецидив эҳтимолини 1,17 баробарга оширди (95% ИО: 0,99–1,37; $p = 0,05$). РОК таҳлилда ЧБ индексирланган ҳажми учун cut off чегараси 26,5 мл/м², AUC кўрсаткичи 0,78.

Моделнинг прогностик самарадорлиги юқори даражада бўлиб, сезгирлик (sensitivity) – 81,3%, спецификлик (specificity) – 82,4% ва умумий аниқлик (overall accuracy) – 81,8% ни ташкил этди. Бу натижалар логистик моделнинг рецидив ҳолатларини аниқ башорат қилиш қобилияти юқори эканлигини кўрсатади (4-расм).



4-расм. Логистик регрессион таҳлил натижалари

РЧАдан олдинги хуружлар частотаси билан РЧА дан кейинги БФдан холи кунлар, яъни илк рецидив бўлган кун орасида чизикли регрессион таҳлил ўтказилганда тескари корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди, асосий гуруҳда $R = 0,76$, назорат гуруҳида $R = 0,72$. Лаппаконитин гуруҳда РЧАдан олдинги ҳар бир ортиқча хуруж илк рецидивланиш кунини 97,5 кунга қисқартирса, пропафенон гуруҳда 103 кунга қисқартириши аниқланди. Натижалар гуруҳлар орасида статистик жиҳатдан фарқ қилмади, $p > 0,05$.

Муҳокама: Ушбу тадқиқот натижалари пароксизмал ва персистик БФ билан беморларда ўпка веналарини РЧАсидан кейинги «кўр давр»да I С синф антиаритмик препаратларини қўллаш самарадорлиги ҳамда кечки рецидивларни башорат қилувчи омилларни баҳолаш имконини берди. Олинган натижаларга кўра, лаппаконитин гидробромид ва пропафенон ўртасида синус ритмини сақлаш самарадорлиги бўйича статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади. 3 ойлик, 6 ойлик ва 12 ойлик кузатув натижаларида ҳам ҳар икки препарат деярли тенг клиник самарадорликни намоён қилди. Бу ҳолат I С синф антиаритмик препаратларининг РЧАдан кейинги даврда ритм назоратида «non-inferiority» хусусиятини тасдиқлайди ва амалиётда лаппаконитин гидробромидни пропафенонга муқобил вариант сифатида қўллаш мумкинлигини кўрсатади. Шу билан бирга, 6 ойлик даврда

синус ритм сақланишининг нисбатан ошиши «кўр давр»да кузатилган эрта рецидивларнинг маълум қисми қайтувчан ва вақтинчалик характерга эга эканлигини яна бир бор тасдиқлайди. Тадқиқотда эрта рецидивлар (ЭР)нинг клиник аҳамияти алоҳида эътиборга лойиқ бўлди. Пропафенон гуруҳида ЭР кечки рецидивларнинг энг кучли мустақил предиктори сифатида намоён бўлди ва рецидив хавфини кескин ошириши (OR≈100) аниқланди. Бу натижа халқаро тадқиқотлар билан мос келиб [13], ЭРни фақат вақтинчалик ҳолат сифатида эмас, балки келгуси рецидивларнинг муҳим прогностик белгиси сифатида баҳолаш зарурлигини кўрсатади. Шу нуқтаи назардан, «кўр давр» концепциясига қарамасдан, ЭР кузатилган беморларда яқин мониторинг ва индивидуаллаштирилган даволаш тактикаси талаб этилади.

Лаппаконитин гуруҳида эса кечки рецидивларнинг мустақил предикторлари сифатида эркин Т4 даражаси ва чап бўлмача индексирланган ҳажми (ЧБИХ) аниқланди. Эркин Т4 даражасининг ортиши рецидив хавфини сезиларли даражада ошириши тиреоид гормонларининг, ҳатто субклиник ўзгаришлари ҳам аритмоген таъсир кўрсатишини тасдиқлайди [14]. Бу ҳолат БФ патогенезида нейрогуморал механизмлар, хусусан тиреоид функциясининг аҳамиятини яна бир бор таъкидлайди. Шунингдек, ЧБИХнинг ортиши – бўлмачалар ремоделланишининг интеграл кўрсаткичи сифатида – ҳар икки гуруҳда ҳам муҳим прогностик омил эканлиги аниқланди. Бу натижа БФнинг структура-воситали субстрати қанчалик чуқур бўлса, абляциядан кейин рецидив эҳтимоли шунчалик юқори бўлишини кўрсатади. Ўпка веналари абляциясидан кейинги даврларда фойдаланиш учун ишлаб чиқилган бир қанча шкалалар (MB-LATER [15], SAAP-AF [16], BASE-AF [17]) да чап бўлмача диаметри мос равишда 47 мм, 45 мм, 43 мм ва ундан юқори бўлиши рецидивларнинг асосий мезонларидан бири деб ҳисобланган. APLLE [18] шкаласи бўйича чап бўлмача диаметри 43 мм дан, индексирланган ҳажмининг 28 мл/м² дан юқори бўлиши рецидив предиктори сифатида кўрсатилган.

ROC-таҳлил натижаларига кўра, эркин Т4 ва ЧБИХнинг комбинацияси юқори прогностик қийматга эга бўлиб (AUC=0.95), бу омиллар асосида индивидуал хавфни баҳолаш имконияти юқори эканлиги намоён бўлди. Бу эса ишлаб чиқилган номограмма модели клиник амалиётда қўллаш учун истиқболли эканлигини кўрсатади. Пропафенон гуруҳида ҳам ЧБИХ универсал прогностик омил сифатида сақланиб қолди, бу унинг БФ рецидивини башорат қилишдаги аҳамиятини янада мустаҳкамлайди.

Қўшимча равишда, чизикли регрессия таҳлили РЧКАдан олдинги БФ хуружлари частотаси билан операциядан кейинги рецидивгача бўлган вақт ўртасида тескари боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Яъни, хуружлар қанчалик тез-тез кузатилган бўлса, рецидив шунчалик эрта ривожланган. Бу ҳолат БФ «аритмия аритмияни келтириб чиқаради» (AF begets AF) концепциясини қўллаб-қувватлайди ва абляцияни кечиктирмасдан, касалликнинг эрта босқичларида амалга ошириш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Шуни таъкидлаш лозимки, тадқиқотда гуруҳлар ўртасидаги дастлабки клиник ва лаборатор кўрсаткичлар бўйича фарқнинг йўқлиги натижаларнинг ишончлилигини оширади. Бироқ, тадқиқотнинг айрим чекловлари ҳам мавжуд: намуна ҳажмининг нисбатан кичиклиги, тадқиқотнинг бир марказда ўтказилганлиги ва очиқ дизайнда эканлиги натижаларни умумлаштиришда эҳтиёткорликни талаб қилади. Шунингдек, Carto 3D картография тизимидан фойдаланилмаганлиги абляция натижаларига маълум даражада таъсир кўрсатган бўлиши мумкин.

Хулоса қилиб айтганда, РЧКАдан кейинги «кўр давр»да лаппаконитин гидробромид пропафенонга нисбатан кам самарали эмас ва унинг клиник қўлланилиши мақсадга мувофиқ. Эрта рецидивлар, чап бўлмача ҳажми ва тиреоид гормонлари даражаси эса кечки рецидивларни башорат қилишда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, беморларнинг индивидуал риск стратификациясида инобатга олиниши лозим.

АДАБИЁТЛАР

1. Kuck K.H., Hoffmann B.A., Ernst S. et al (2016) Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the gap-atrial fibrillation–German atrial fibrillation competence network 1 trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*9:e3337
2. Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D. et al (2018) Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl JMed*. 378. P. 417–427.
3. Lulk A., Kunzmann K., Honmann P. «Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term freeze AF outcomes,» *BM*

-
4. Olshausen A., Uijl M. Jensen-Urstad et al., «Early recurrences of atrial tachyarrhythmias post pulmonary vein isolation,» *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020. Vol. 31(3). P. 674–681.
 5. Yanagisawa S., Inden Y., Kato H. et al., «Effect and significance of early reablation for the treatment of early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation,» *The American journal of cardiology*. 2016. Vol. 118(6). P. 833–841.
 6. Liang J.J., Dixit S., Santangeli P. «Mechanisms and clinical significance of early recurrences of atrial arrhythmias after catheter ablation for atrial fibrillation,» *World Journal of Cardiology*. 2016. Vol. 8(11). P. 638–646.
 7. Mujović N., Marinković M., Marković N. et al. «The relationship of early recurrence of atrial fibrillation and the 3-month integrity of the ablation lesion set,» *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8(1). P. 9875.
 8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al., «2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS,» *European heart journal*. 2016. Vol. 37(38). P. 2893–2962.
 9. Xu X., Alida C.T., Yu B., «Administration of antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm after catheter ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis,» *Cardiovascular therapeutics*. 2015. Vol. 33(4). P. 242–246.
 10. Курбонов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов ДЖ.Б., Кучкаров Х.Ш. Бўлмачалар фибрилляцияси бўлган беморларни ташхислаш ва даволаш бўйича миллий клиник баённома – Юрак қон томир касалликлари бўйича миллик клиник баённомалар. 2023. 243–285 бетлар.
 11. Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения // *Кардиология*. 2002. № 7. С. 96–102.
 12. Tzeis S., Gerstenfeld E.P., Kalman J., et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024. Vol. 26(4):euae043. doi:10.1093/europace/euae043
 13. Sultan A., Lüker J., Andresen D. et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Sci Rep* 7, 16678 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16938-6>
 14. Tang R.B., Liu D.L., Dong J.Z., et al. High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J*. 2010. Vol. 74(7). P. 1316–1321. doi:10.1253/circj.cj-09-0708
 15. Mujović N., Marinković M., Marković N., Shantsila A., Lip G.Y., Potpara T.S. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score. *Sci Rep*. 2017. Vol. 7:40828. Published 2017 Jan 20. doi:10.1038/srep40828
 16. Winkle R.A., Jarman J.W., Mead R.H., et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm*. 2016. Vol. 13(11). P. 2119–2125. doi:10.1016/j.hrthm.2016.07.018
 17. Canpolat U., Aytémir K., Yorgun H., Sahiner L., Kaya E.B., Oto A (2013) A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int J Cardiol*. Vol. 169(3). P. 201–206. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.097
 18. Kornej J., Hindricks G., Shoemaker M.B., et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015. Vol. 104(10). P. 871–876. doi:10.1007/s00392-015-0856-x