

# Контроль частоты сердечных сокращений или контроль ритма: возможен ли компромисс?

*Ю.А. Карпов, К.А. Талицкий*

## Контроль над мерцательной аритмией: к чему стремиться?

За последние 20 лет распространенность мерцательной аритмии (МА) в популяции развитых стран выросла в среднем на 66% [9]. По данным Фремингемского исследования, мерцательная аритмия развивается у каждого 4-го жителя в возрасте 40 лет и старше [1]. Рост числа страдающих МА в популяции способствует смещению фокуса внимания к вопросам ведения таких пациентов от аритмологов к кардиологам широкого профиля, и далее – к врачам общей практики.

Современный подход к терапии мерцательной аритмии предполагает пять направлений терапевтического вмешательства [3]:

- 1) профилактика тромбоэмболических осложнений;
- 2) контроль симптомов аритмии;
- 3) лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;
- 4) контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- 5) контроль ритма.

Необходимо отметить, что первые три пункта могут и должны быть реализованы у всех больных МА. В отношении же собственно антиаритмической терапии врачу приходится делать выбор в пользу одной из двух терапевтических стратегий: контроля ЧСС или контроля ритма. Выбор оптимальной стратегии у конкретного больного нередко является непростой задачей.

Контроль ритма видится логичным и патофизиологически обоснованным выбором. Особенность естественного течения МА – ее самоподдерживающий характер. Возникающее во время пароксизма МА электрическое, а затем структурное ремоделирование миокарда предсердий способствует персистенции МА, снижает вероятность восстановления и удержания синусового ритма. С другой стороны, при длительном удержании синусового ритма может происходить обратное ремоделирование, восстановление сократительной функции миокарда предсердий

и нормализация внутрисердечной гемодинамики, что также важно с точки зрения риска тромбоэмболических событий. Восстановление синусового ритма наилучшим образом устраняет симптомы МА. Синусовый ритм является более гемодинамически эффективным по сравнению с МА за счет регулярности сердечных сокращений, наличия предсердной “подкачки” и меньшей средней ЧСС. Эти гемодинамические факторы особенно важны у больных с диастолической дисфункцией, стенозами клапанных отверстий, недостаточностью кровообращения [17]. Однако потенциальные преимущества стратегии контроля ритма, которые можно было бы ожидать исходя из нашего понимания патофизиологии МА и результатов небольших исследований и ретроспективных анализов, не нашли подтверждения в специально спланированных крупных рандомизированных исследованиях.

## Сравнительные исследования стратегий контроля ЧСС и контроля ритма при МА

В исследовании AFFIRM 4660 пациентов старше 65 лет с любой формой МА длительностью 6 лет и более и хотя бы с одним дополнительным фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения или смерти были рандомизированы в группы контроля ЧСС и контроля ритма [26]. В течение 3,5 лет наблюдения смертность в обеих группах достоверно не различалась, хотя отмечалась тенденция к росту смертности в группе контроля ритма (26,7 против 25,9%,  $p = 0,08$ ), особенно среди пожилых и страдающих ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью. При этом частота инсультов была несколько выше в группе контроля ритма (7,3 против 5,7%), возможно за счет более частой отмены антикоагулянтной терапии. Частота госпитализаций (преимущественно за счет повторных кардиоверсий) также была выше в группе контроля ритма (80 против 73%), как и количество эпизодов тахикардии *torsade de pointes* (0,8 против 0,2%).

Аналогичные результаты были получены в схожих по дизайну исследованиях RACE, STAF [4], PIAF [13] и HOT CAFE [16], куда включали только больных с персистирующей формой МА, которых рандомизировали в группы контроля ЧСС и агрессивного контроля ритма. Частота первичных конечных точек во всех исследованиях достоверно

ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России.

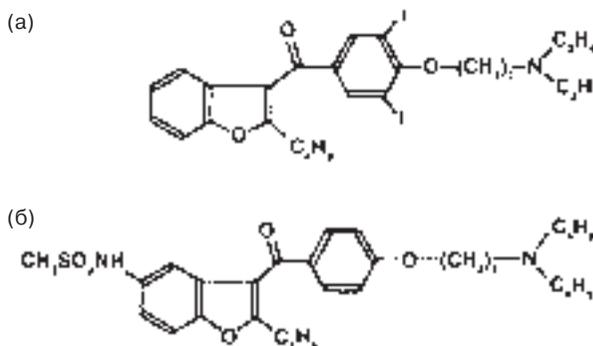
**Юрий Александрович Карпов** – профессор, первый заместитель генерального директора.

**Константин Александрович Талицкий** – врач отдела ангиологии Института клинической кардиологии.

не различалась между группами. В исследовании RACE [20, 25] наблюдалась тенденция к увеличению частоты конечных точек в группе контроля ритма (22,6 против 17,2%), особенно среди больных с артериальной гипертензией (30,8 против 17,3%). Тенденция к увеличению общей смертности в группах контроля ритма характерна для всех перечисленных исследований. Показатели качества жизни достоверно не различались между группами, хотя в исследованиях PIAF и HOT SAFE в группе контроля ритма толерантность к нагрузкам была выше.

Таким образом, стратегия контроля ЧСС не уступает контролю ритма в отношении влияния на прогноз, контроля симптомов МА, качества жизни, а по профилю побочных эффектов, соотношению стоимость–эффективность и потребности в госпитализациях выглядит более предпочтительно. В рассмотренных исследованиях преимущества сохранения синусового ритма могли быть нивелированы рядом сопутствующих обстоятельств: побочными эффектами антиаритмических препаратов, более частой отменой антикоагулянтов, необходимостью повторных госпитализаций для проведения кардиоверсии, а также недостаточной эффективностью самой антиаритмической терапии. Действительно, лишь 30–60% больных в группах контроля ритма имели синусовый ритм к концу периода наблюдения, что согласуется с данными других исследований антиаритмической терапии при МА. Эффективность антиаритмической терапии выше у более молодых пациентов, которые в эти исследования не включались, и у больных с пароксизмальной формой МА, которые представлены лишь в исследовании AFFIRM (где доля сохранивших синусовый ритм была наибольшей – 65%). С другой стороны, реальная эффективность антиаритмической терапии может быть еще ниже. В ряде других исследований с транстелефонным мониторингом ЭКГ частота бессимптомных пароксизмов была в 12 раз выше, чем симптомных [18]. В исследовании PAFAC 70% повторных пароксизмов МА после кардиоверсии были бессимптомными [8]. Плохое удержание синусового ритма также может быть причиной того, что в группе контроля ритма не удалось добиться уменьшения числа тромбэмболических событий. Результаты сравнения двух стратегий однозначно указывают на необходимость антикоагулянтной терапии у больных МА с высоким риском тромбэмболий вне зависимости от выбранной стратегии.

Большое значение имеет и профиль безопасности антиаритмических препаратов. Как известно, антиаритмические препараты I класса обладают значительной проаритмогенной активностью и противопоказаны при структурной патологии сердца, а наиболее эффективный для удержания синусового ритма препарат амиодарон имеет целый “буquet” серьезных экстракардиальных побочных эффектов при длительном применении. По данным субанализа исследования AFFIRM, синусовый ритм ассоциировался со снижением смертности на 50%, а прием антиаритмических препаратов – с ее увеличением на 49%. В исследовании утверждалось, что при улучшении профиля безопасно-



**Рис. 1.** Структурные формулы амиодарона (а) и дроне- дарона (б).

сти антиаритмической терапии преимущества поддержания синусового ритма у больных МА могут стать явными [6]. Появление в арсенале врача нового противоаритмического препарата дронедаарона (Мультак) переводит эту дискуссию в практическую плоскость.

### Дронедаарон – новый антиаритмический препарат

Дронедаарон – антиаритмический препарат III класса, являющийся производным бензофурана, сходным по электрофизиологическим свойствам с амиодароном (рис. 1). За счет добавления метансульфониловой группы удалось добиться значительно меньшей липофильности препарата и тем самым укорочения периода его полувыведения до 24 ч и уменьшения накопления в тканях, что наряду с удалением из структуры препарата молекулы йода должно снизить риск нежелательных явлений со стороны легких и щитовидной железы при длительном применении.

Впервые способность дронедаарона удерживать синусовый ритм оценивалась в исследовании DAFNE у 270 больных с персистирующей МА, которым после кардиоверсии назначали дронедаарон в различных дозах (800, 1200 либо 1600 мг/сут) или плацебо [24]. В группе больных, получавших дронедаарон в дозе 800 мг/сут, длительность удержания синусового ритма составила 60 дней против 5,3 дня в группе плацебо ( $p = 0,001$ ). В группах, получавших более высокие дозы дронедаарона, значимого эффекта не наблюдалось, что, вероятно, обусловлено высокой частотой отмены препарата (до 22,6% больных в группе 1600 мг/сут), преимущественно в связи с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Во всех последующих исследованиях дронедаарон назначали в дозе 800 мг/сут (400 мг 2 раза в день).

Основная клиническая оценка антиаритмической эффективности дронедаарона была дана в плацебоконтролируемых исследованиях EURIDIS и ADONIS, проведенных по общему протоколу [23]. Исследование EURIDIS (European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedronarone for the maintenance of Sinus rhythm) проводилось в 77 центрах Европы; в нем приняли участие 612 пациентов. В исследовании ADONIS (American-Australian-African trial with

DronedarONE In atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of Sinus rhythm) было включено 625 пациентов в 115 центрах США, Канады, Аргентины, Австралии и ЮАР. Средний возраст участников составил 63 года, 69% мужчин. У 41% пациентов имелась структурная патология сердца. Трепетание предсердий отмечено у 10% больных в EURIDIS и у 11% в ADONIS. При объединении данных обоих испытаний среднее время до рецидива фибрилляции предсердий (ФП) оказалось 116 сут в группе дронедаона против 53 сут в контроле. В течение года 64,1 и 75,2% пациентов соответственно имели рецидивы аритмии. Относительный риск возврата ФП составил 0,75 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,87;  $p < 0,001$ ) в пользу дронедаона. При исключении участников, принимавших препарат менее 5 сут (из-за отказа приема или рецидива ФП), снижение риска рецидива ФП за 12 мес в группе дронедаона составило 29% в исследовании EURIDIS ( $p = 0,006$ ) и 26% в исследовании ADONIS ( $p = 0,02$ ).

В исследовании DIONYSOS 504 пациента с персистирующей МА, которым планировалась электрическая кардиоверсия, были рандомизированы в группы дронедаона и амиодарона [11]. Первичной конечной точкой исследования был рецидив МА или отмена препарата в связи с побочными эффектами либо недостаточной эффективностью. Первичная конечная точка за 12 мес наблюдения зарегистрирована у 75,1% больных в группе дронедаона и у 58,8% в группе амиодарона. Рецидив МА зафиксирован у 36,5% больных, получавших дронедаон, и у 24,3% больных, получавших амиодарон. Подтвердились сведения о безопасности терапии дронедаоном. Досрочная отмена препарата имела место у 26 больных в группе дронедаона и у 34 больных в группе амиодарона. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота) чаще наблюдались в группе дронедаона, но частота побочных эффектов со стороны других органов и систем и случаев отмены препарата в связи с побочными эффектами была в этой группе на 39% ниже, чем у больных, получавших амиодарон. Случаев тахикардии torsade de pointes отмечено не было, в группе дронедаона наблюдалось в 2,75 раза меньше эпизодов брадикардии и в 1,93 раза меньше случаев удлинения интервала QT, чем в группе амиодарона.

По своей способности удерживать синусовый ритм дронедаон проигрывает лишь амиодарону, не имея при этом тяжелых экстракардиальных побочных эффектов. Так, в исследовании STAF в группе больных, получавших пропафенон либо соталол, рецидивы МА наблюдались у 63% больных в течение 1,5 лет наблюдения, среднее время до рецидива МА – 98 сут [21]. В исследовании SAFE-T среднее время до рецидива МА в группе соталола составило 74 дня [22]. На этом фоне дронедаон (116 сут до рецидива МА) ничуть не уступает “коллегам по цеху”.

В метаанализе J.P. Piccini et al. сравнивалась эффективность дронедаона и амиодарона по предупреждению пароксизмов МА [19]. В метаанализ вошли данные исследова-

ований DAFNE, EURIDIS, ADONIS, ERATO, DIONYSOS и 83 исследований по изучению эффективности амиодарона. Относительный риск возникновения пароксизма по сравнению с плацебо составил 0,79 для дронедаона (40 случаев предупрежденных пароксизмов на 1000 леченых в течение 6 мес) и 0,12 для амиодарона (401 случай на 1000 пролеченных). При сравнительном анализе двух препаратов дронедаон по своей способности предотвращать пароксизмы МА в 2,04 раза уступал амиодарону. Таким образом, амиодарон еще раз подтвердил свое звание наиболее эффективного препарата для предупреждения пароксизмов МА. Однако дронедаон оказался закономерно лучше по профилю безопасности: частота побочных эффектов, требующих отмены препарата, у получавших амиодарон была в 6,65 раза выше, чем у получавших дронедаон. Частота серьезных побочных эффектов со стороны щитовидной железы и печени, а также частота симптомных брадиаритмий на фоне терапии дронедаоном не отличались от таковых при приеме плацебо, в то время как снижение клиренса креатинина чаще наблюдалось у получавших дронедаон.

### Дронедаон и контроль ЧСС

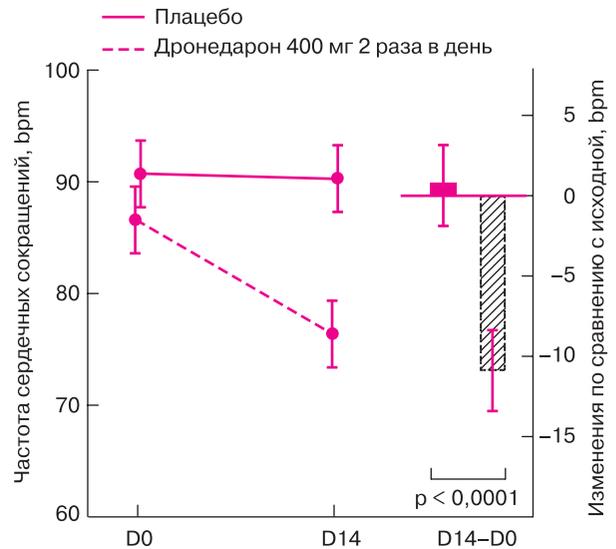
В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2010) предложено два подхода к целевым значениям ЧСС у больных МА: “строгий” и “мягкий” [3]. “Жесткий” подход рекомендуется применять у симптомных больных, которые плохо переносят тахикардию, “мягкий” – у малосимптомных больных. “Жесткий” контроль ЧСС предполагает целевые значения ЧСС 60–80 в 1 мин в покое и 90–115 в 1 мин при умеренной физической нагрузке, что было стандартом для всех больных МА в предыдущей версии рекомендаций. Однако в исследовании AFFIRM применение “жесткого” контроля ЧСС вызвало необходимость установки электрокардиостимулятора у 7,3% больных в связи с симптомной брадикардией. Более “мягкие” целевые значения ЧСС в исследовании RACE II (менее 110 в 1 мин в покое, адекватный прирост ЧСС при нагрузке) не ухудшали прогноз и качество жизни больных, и при этом требовалось меньше визитов в клинику. Вместе с тем у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (стенокардия малых напряжений, митральный стеноз, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), обструкция выносящего тракта ЛЖ и т.п.) целесообразно использовать более жесткие целевые значения ЧСС, однако при выборе “жесткого” подхода рекомендуется проводить холтеровское мониторирование ЭКГ для исключения эпизодов брадиаритмий.

Важным эффектом оказалась способность дронедаона достоверно уменьшать частоту сокращений желудочков (ЧСЖ) во время рецидивов МА. Так, в исследовании EURIDIS ЧСЖ составила  $102,3 \pm 24,7$  в 1 мин в группе дронедаона против  $117,5 \pm 29,1$  в 1 мин в группе контроля ( $p < 0,001$ ). При этом частота симптомных рецидивов при приеме дронедаона была ниже, чем в контроле: 37,7 против 46,0% при объединении данных обоих исследова-

ний ( $p < 0,001$ ). При вторичном анализе данных обоих исследований частота госпитализации или смерти в течение 12 мес оказалась на 27% ниже в группе дронедарона (22,8 против 30,9% в группе контроля;  $p = 0,01$ ). Дронедарон уменьшал частоту синусового ритма в сравнении с исходной на 6,8%, удлинял интервал QT и скорректированный интервал QT на 23,4 и 9,0 мс соответственно. Дронедарон показал хороший профиль безопасности: препарат не увеличивал риск смерти и внезапной смерти, частоту инсульта, кашля, одышки, гипотиреоза и гипертиреоза, брадикардии и блокад сердца, сердечной недостаточности и желудочковых аритмий. Прием дронедарона не сопровождался большей частотой неврологических, желудочно-кишечных, печеночных и кожных нарушений. В группе вмешательства отмечено 20 случаев незначительного повышения уровня креатинина против 1 случая в контроле (2,4 против 0,2%;  $p = 0,004$ ). Повышение уровня сывороточного креатинина не связано с нефротоксическим действием, имеет преходящий характер и нивелируется после отмены препарата. Для контроля безопасности терапии рекомендуется через 7 дней после начала лечения проконтролировать уровень креатинина сыворотки и в дальнейшем учитывать этот результат в качестве исходного. При этом незначительное повышение уровня креатинина не должно служить основанием для отмены сопутствующего лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину II. Не отмечено случаев поражения легких, достоверно связанных с приемом дронедарона. Не зарегистрировано ни одного эпизода желудочковой тахикардии типа torsade de pointes.

Способность дронедарона уменьшать ЧСЖ у пациентов с постоянной формой МА была изучена в исследовании ERATO (Efficacy and safety of dronedARone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation). В это многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 174 пациента с постоянной формой МА, сопровождавшейся клинической симптоматикой в течение 6 мес и более [7]. Была выявлена способность дронедарона улучшать контроль ЧСЖ при совместном применении со стандартными методами лечения у пациентов, у которых текущая терапия с применением  $\beta$ -блокаторов, сердечных гликозидов и блокаторов кальциевых каналов оказалась недостаточно эффективной. К 14-му дню терапии дронедарон снижал среднюю суточную частоту сердечного ритма на 11,7 удара в 1 мин по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,0001$ ), а в группе, получавшей плацебо, различий по сравнению с исходным уровнем не обнаружено (рис. 2). Частота сокращений желудочков при максимальной нагрузке снижалась в группе дронедарона на 27,4 удара в 1 мин по сравнению с 2,9 удара в 1 мин в группе плацебо.

Таким образом, в исследованиях с плацебоконтролем удалось подтвердить эффективность дронедарона у больных МА как для контроля ритма, так и для контроля ЧСС. В сочетании с хорошим профилем безопасности это от-

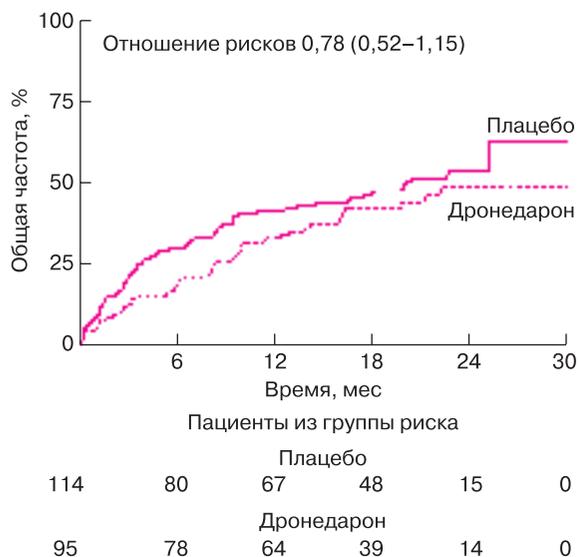


**Рис. 2.** Влияние дронедарона на ЧСС в покое: средняя ( $\pm$  стандартное отклонение) ЧСЖ в начальный момент (D0) и спустя 2 нед терапии (D14), а также среднее изменение от D0 до D14 (95% ДИ). (По [7].)

крывает перспективы для дронедарона как препарата выбора для большинства пациентов с МА. Возможность назначения «единого» антиаритмического препарата, эффективного в рамках обеих стратегий, может значительно облегчить подбор терапии больным МА в реальной клинической практике.

### Компромисс двух стратегий

Согласно рекомендациям прошлых лет [2, 10], амиодарон был единственным антиаритмическим препаратом, применение которого признавали эффективным как в рамках стратегии контроля ритма, так и для контроля ЧСС у больных МА. Лечение амиодароном больного с пароксизмальной МА (при условии надежной профилактики тромбоэмболий) можно рассматривать как компромисс этих двух стратегий, учитывая высокую эффективность препарата в отношении как восстановления и удержания синусового ритма, так и контроля ЧСС во время пароксизма МА. Однако высокая частота экстракардиальных побочных эффектов препарата при длительном применении сужает круг пациентов, для которых амиодарон может быть препаратом выбора, до больных с высоким риском аритмической смерти или недостаточным эффектом других препаратов. При этом дронедарон, который задумывался как безопасная альтернатива амиодарону, всё же не может полностью занять его нишу, поскольку обладает заметно меньшей антиаритмической активностью. Вместе с тем при сравнении дронедарона с другими антиаритмическими становится очевидно, что дронедарон ничуть не уступает им в эффективности, обладая при этом универсальностью и хорошим профилем безопасности. В современной версии Европейских рекомендаций [3] дронедарон назван одним из препаратов выбора (класс рекомендаций I, уро-



**Рис. 3.** Кумулятивные кривые Каплана–Мейера: время до первой “сердечно-сосудистой” госпитализации или смерти у пациентов с застойной сердечной недостаточностью II/III ФК по NYHA и фракцией выброса левого желудочка  $\leq 0,40$  в начальный момент терапии дронедавроном или плацебо. (По Hohnloser S.H. et al. // Eur. Heart J. 2010. V. 31. P. 1717.)

вень доказательности А) для всех категорий больных МА, за исключением пациентов с декомпенсацией кровообращения. Наряду с соталолом, амиодароном, пропафеноном, флекаинидом, также имеющими категорию IA, дронедавроном занял место в ряду основных средств удержания синусового ритма.

В основных исследованиях, в которых изучалась антиаритмическая эффективность дронедаврона, не предполагался анализ выживаемости. Первым завершённым исследованием дронедаврона с жесткими конечными точками стало ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter). Его главной целью была оценка эффективности дронедаврона в сравнении с плацебо в отношении снижения риска госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и общей смертности у больных с МА [12]. Все пациенты получали стандартную терапию МА, включая  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, дигоксин, статины, ингибиторы АПФ или сартаны, антагонисты витамина К, аспирин.

В исследование включались больные с пароксизмальной или персистирующей МА, если они удовлетворяли еще по крайней мере одному из следующих условий: возраст 70 лет и старше; артериальная гипертензия (прием не менее двух антигипертензивных препаратов различных классов); сахарный диабет; перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия; размер левого предсердия при эхокардиографии в М-режиме не менее 50 мм; фракция выброса ЛЖ не более 40%. Не включались больные с хронической сердечной недостаточнос-

тью IV функционального класса (ФК) по NYHA, с постоянной формой МА, терминальной почечной недостаточностью, брадиаритмиями. Первичной конечной точкой испытания была первая госпитализация по сердечно-сосудистой причине либо смерть от любой причины.

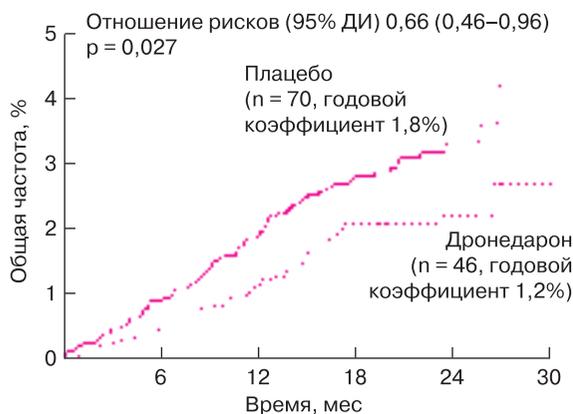
Всего было включено 4628 пациентов, средний возраст участников составил 71,6 года, 46,9% женщин. Наиболее частым фоновым сердечно-сосудистым заболеванием была артериальная гипертензия. Структурная патология сердца отмечена у 59,6% больных. Фракция выброса менее 45% выявлена у 11,9% пациентов, у 3,9% она составила менее 35%. Анамнез сердечной недостаточности присутствовал у 21,2% участников, в том числе у 17,1% – II ФК и у 4,4% – III ФК по NYHA. Среднее время наблюдения составило  $21 \pm 5$  мес.

Первичная конечная точка отмечена у 31,9% пациентов группы дронедаврона, в том числе 29,3% – случаи госпитализации и 2,9% – смертельные исходы. В группе плацебо соответствующие показатели составили 39,4; 36,9 и 2,5%. Вероятность развития первичной конечной точки при терапии дронедавроном оказалась на 24% меньше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Положительный эффект дронедаврона прослеживался во всех основных подгруппах участников: в возрасте до 75 лет и старше, у мужчин и женщин, при наличии и отсутствии МА на момент рандомизации, при наличии и отсутствии органической патологии сердца, при застойной сердечной недостаточности и без нее, при различных значениях фракции выброса, применении ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов и без них.

Терапия дронедавроном сопровождалась меньшим риском смерти от сердечно-сосудистых причин (2,7 против 3,9% в группе контроля;  $p = 0,03$ ) и аритмической смерти (1,1 против 2,1%;  $p = 0,01$ ).

При ретроспективном анализе данных исследования ATHENA [5] было выявлено снижение частоты инсультов в группе дронедаврона на 34% ( $p = 0,027$ ), при этом эффект был более выражен у больных высокого риска (2 балла и более по шкале CHADS2) (рис. 4). Механизм данного эффекта на сегодняшний день остается неясным. Группы не различались между собой по числу больных, получавших антикоагулянтную терапию, и уровню тромбоэмболического риска. Одним из объяснений может быть более длительное сохранение синусового ритма, чем при приеме плацебо. Другие исследователи указывают на небольшую разницу в уровне артериального давления между группами дронедаврона и плацебо (около 3 мм рт. ст.), которая и могла повлиять на частоту инсультов. Поскольку снижение риска инсульта в группе дронедаврона было выявлено при ретроспективном анализе, для исключения возможных погрешностей необходимо проведение специально спланированных проспективных исследований.

Досрочная отмена препарата наблюдалась одинаково часто в группах дронедаврона и плацебо: 30,2 и 30,8% соответственно. При терапии дронедавроном чаще встречались брадикардия, удлинение интервала QT, диарея, тошнота,



Плацебо		Дронедарон	
2327	2275	2220	1598
2301	2266	2223	1572
618	608	618	608
6	6	4	4

**Рис. 4.** Кумулятивные кривые Каплана–Мейера: риск инсульта. (По [5].)

сыпь и повышение уровня креатинина. Однако частота легочных симптомов, включая поражение интерстиция легких, и дисфункции щитовидной железы между группами не различалась. Зафиксирован один нефатальный эпизод желудочковой тахикардии типа torsade de pointes в группе дронедарона.

В исследовании ATHENA удалось показать, что антиаритмическая терапия, которую с середины 2000-х годов стали считать лишь средством контроля симптомов и улучшения качества жизни, может иметь преимущество над стратегией контроля ЧСС по влиянию на жесткие конечные точки. Однако терапия дронедавроном не может рассматриваться в рамках лишь стратегии контроля ритма, поскольку дизайн исследования не предусматривал проведения кардиоверсии. Скорее мы можем говорить о новом видении антиаритмической терапии в рамках компромисса двух стратегий. Первыми это подтвердили новые британские рекомендации (NICE guidance), поддержавшие использование дронедаврона у больных МА с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых не удается обеспечить контроль симптомов МА на фоне терапии первой линии (β-блокаторы). Теперь дронедавроном прочно занял позиции в рекомендациях Европейского общества кардио-

логов в качестве полноправного препарата выбора для большинства категорий больных МА. Убедительная доказательная база дронедаврона позволила европейским экспертам в рекомендациях 2010 г. представить его в качестве препарата первой линии (уровень доказательности 1A) для всех групп пациентов, за исключением пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (III/IV класс по NYHA или II класс по NYHA с недавней декомпенсацией).

На сегодняшний день механизмы влияния дронедаврона на смертность остаются до конца не ясными. Но несомненные благоприятные эффекты дронедаврона в виде уменьшения частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, уменьшения частоты госпитализаций, улучшения качества жизни в сочетании с благоприятным профилем безопасности делают дронедавроном (Мультак) перспективным препаратом для многих пациентов с МА.

### Список литературы

1. Benjamin E.J. et al. // JAMA. 1994. V. 271. P. 840.
2. Blomström-Lundqvist C. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. V. 42. P. 1493.
3. Camm J. et al. // Eur. Heart J. 2010. V. 31. P. 2369.
4. Carlsson J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. V. 41. P. 1690.
5. Connolly S.J. et al. // Circulation. 2009. V. 120. P. 1174.
6. Corley S.D. et al. // Circulation. 2004. V. 109. P. 1509.
7. Davy J.M. et al. // Am. Heart J. 2008. V. 156. P. 527.e1.
8. Fetsch T. et al. // Eur. Heart J. 2004. V. 25. № 16. P. 1385.
9. Friberg J. et al. // Epidemiology. 2003. V. 14. P. 667.
10. Fuster V. et al. // Circulation. 2006. V. 114. P. e257.
11. Le Heysey J.-Y. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2010. V. 21. № 6. P. 597.
12. Hohnloser S.H. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. № 7. P. 668.
13. Hohnloser S.H. et al. // Lancet. 2000. V. 356. P. 1789.
14. Kober L. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 358. P. 2678.
15. National Institute for health and clinical excellence. Press release. New draft NICE guidance recommends limited use of dronedarone for atrial fibrillation. March 30, 2010. Ref : 2010/040.
16. Opolski G. et al. // Chest. 2004. V. 126. № 2. P. 476.
17. van den Berg P. et al. // Eur. J. Heart Fail. 2002. V. 4. P. 571.
18. Page R.L. et al. // Circulation. 2003. V. 107. P. 1141.
19. Piccini J.P. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. V. 54. № 12. P. 1089.
20. Rienstra M. et al. // Eur. Heart J. 2007. V. 28. P. 741.
21. Roy D. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. № 13. P. 913.
22. Singh B. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 1861.
23. Singh B.N. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 357. № 10. P. 987.
24. Touboul P. et al. // Eur. Heart J. 2003. V. 24. P. 1481.
25. Van Gelder I.C. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 1834.
26. Wyse D.G. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 1825. ●

На сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) в БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ вы найдете ПОЛНУЮ электронную версию нашего журнала, а также журналов “Лечебное дело”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA, GOLD, ARIA, ИКАР.