

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю.А. Бунин\*

Российская медицинская академия последипломного образования,  
123995 Москва, Баррикадная ул., 2/1

## Современные подходы и перспективы фармакотерапии фибрилляции предсердий

Ю.А. Бунин\*

Российская медицинская академия последипломного образования, 123995 Москва, Баррикадная ул., 2/1

Представлены данные об эпидемиологии фибрилляции предсердий (ФП) и ее влиянии на риск сердечно-сосудистых осложнений. Изложены общие принципы и тактика лечения больных с ФП с позиций доказательной медицины согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов. Описаны алгоритмы выбора оптимальной тактики лечения (на основании стратификации риска) антиаритмическими препаратами основных классов и антикоагулянтами. Обозначены перспективные направления в повышении эффективности и безопасности лечения ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, доказательная медицина, антиаритмическая терапия, антикоагулянты.

РФК 2009;1:87-95

## Current principles and trends of atrial fibrillation pharmacotherapy

Yu.A. Bunin\*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Barrikadnaya ul. 1/2, Moscow, 123995 Russia

Data on atrial fibrillation (AF) epidemiology and AF influence on the risk of cardiovascular complications are presented. Principles and tactics of AF therapy are discussed in accordance to evidence based medicine and European society of cardiology Guidelines. Algorithms for choice (on the basis of risk stratification) of different antiarrhythmic drugs and anticoagulants are described. Perspectives in improvement of efficacy and safety of AF therapy are reviewed.

**Key words:** atrial fibrillation, evidence based medicine, antiarrhythmic therapy, anticoagulants.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:87-95

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: yabunin@rol.ru

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся тахиаритмия, распространенность которой в общей популяции составляет 0,4-1,0% [1] и увеличивается с возрастом. На пациентов в возрасте 65-85 лет приходится около 70% всех случаев ФП. Средний возраст больных ФП составляет 75 лет. ФП чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и редко регистрируется у детей и подростков. Так, в Cardiovascular Health Study [2] среди 5 201 лиц в возрасте 65-79 лет ФП диагностирована у 4,8% женщин и 6,2% мужчин, а в возрасте 80 лет и старше, соответственно, у 6,7% и 8%. Не менее трети госпитализированных по поводу нарушений ритма сердца составляют больные ФП [3]. Во многих странах прогнозируется значительное увеличение числа пациентов с ФП. Предполагается, что в США к 2050 году их количество возрастет с 2,3 до 10 миллионов.

ФП является причиной 15-20% всех случаев инсульта [4]. Она также ассоциируется с увеличением смертности (в 1,5 раза у мужчин и в 1,9 раза у женщин) [5]. Последняя, вероятно, определяется тяжестью основного заболевания сердца, а не самой аритмии. Кроме того, ФП приводит к возрастанию риска развития хронической сердечной недостаточности (СН). По данным Framingham Heart Study [6], при наблюдении в течение 38 лет ХСН диагностирована у 20,6% муж-

чин и 26% женщин с ФП. При отсутствии ФП сердечная недостаточность была выявлена, соответственно, у 3,2% и 2,9% больных.

## Общие принципы и стратегия антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

Основными направлениями в лечении ФП являются:

1. Установление причины ФП и воздействие на устранимые факторы (хирургическое лечение митрального порока, лечение гипертиреоза, ограничение или прекращение приема алкоголя, устранение передозировок сердечными гликозидами, симпатомиметиками и др.).

2. Стратегия контроля синусового ритма (купирование и предупреждение рецидива аритмии).

3. Стратегия контроля ЧСС при сохраняющейся фибрилляции предсердий.

4. Профилактика тромбоэмбологических осложнений.

Для выполнения вышеперечисленных задач при исследовании больного с ФП необходимо выяснить:

- (1) продолжительность аритмии;
- (2) характер и тяжесть её симптомов;
- (3) наличие ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний;
- (4) наличие других (не сердечно-сосудистых) за-

болеваний, которые могут оказывать влияние на течение ФП и выбор терапии;

(5) необходимость кратковременного или длительного лечения;

(6) целесообразность фармакотерапии или немедикаментозных методов лечения.

В дальнейшем, если принято решение о медикаментозном лечении ФП, надо выбрать его стратегию:

- "ритм-контроль" – фармакологическая кардиоверсия или электроимпульсная терапия (ЭИТ) с последующей профилактической антиаритмической терапией

или

- "частота-контроль" – только назначение препаратов, влияющих на проводимость в атриовентрикулярном (АВ) узле, но без купирования приступов аритмии (исключение – осложненное течение ФП).

Даже если предпочтение отдается первой стратегии ("ритм-контроль"), как правило, уделяют внимание регулированию частоты желудочковых сокращений во время рецидива аритмии. В обоих случаях обязательным является проведение антитромботической терапии для предупреждения тромбоэмбологических осложнений. Результаты рандомизированных клинических исследований по сравнению двух стратегий ведения больных с ФП суммированы в табл. 1.

Длительное время считалось, что традиционное купирование пароксизма аритмии с последующим поддержанием синусового ритма антиаритмическими препаратами должно уменьшать количество осложнений и улучшать качество жизни пациентов. Однако анализ рандомизированных контролируемых исследований (см. табл. 1) показал, что имеется статистически недостоверная ( $p=0,08$ ) тенденция к увеличению смертности таких больных (исследование AFFIRM) [7]. При этом нет различий в количестве других осложнений (включая инсульты) по данным остальных исследований между стратегиями контроля ритма и контроля ЧСС.

Определенные сложности представляет сравнение двух стратегий лечения ФП при сердечной недостаточности. Так, в исследовании RACE [8] у 261 пациента с ФП и ХСН II-III ФК NYHA) смертность от сер-

дечно-сосудистых заболеваний и количество госпитализаций из-за обострения ХСН констатировались реже при проведении традиционного лечения ("ритм-контроль"). Эти результаты не подтвердились в недавно завершенном исследовании Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF), специально посвященном данной проблеме (1 376 больных с ФП и ХСН, продолжительность наблюдения 37 месяцев) [9]. Для профилактики рецидивов аритмии, в основном, использовался амиодарон (реже – сotalол или дофетилид), а ЧСС урежалась бета-блокаторами или дигоксином (иногда обоими препаратами). Достоверных различий в группах "ритм-контроль" и "частота-контроль" по сердечно-сосудистой смертности (26,7% и 25,2%,  $P=0,59$ ), количеству инсультов, ухудшению течения ХСН не было. Таким образом, и у больных с сердечной недостаточностью ни одна из стратегий не даёт преимущества.

Однако результаты обсуждаемых исследований не могут экстраполироваться на молодых пациентов с ФП, так как средний возраст больных в них превышал 65 лет. Необходимо указать на то, что назначение антиаритмических препаратов ассоциировалось с увеличением смертности, а наличие синусового ритма – с её снижением [10].

Завершая анализ двух стратегий лечения больных с ФП, можно сделать следующие выводы:

1) Не получено доказательств преимущества ни одной из стратегий.

2) У пожилых больных (старше 65 лет) с высоким риском аритмогенных эффектов при приеме антиаритмических препаратов в большинстве случаев целесообразно только контролировать частоту сердечных сокращений [11].

3) Теоретически у молодых больных с симптомной ФП и без выраженных структурных поражений миокарда может иметь преимущество стратегия контроля ритма. Но для такого мнения в настоящее время нет достаточных доказательств (необходимо проведение крупных контролируемых исследований).

4) При высоком риске тромбоэмбологических осложнений и рецидива ФП антитромботическая терапия (оральные антикоагулянты) должна продолжаться длительно и после восстановления синусового ритма

Таблица 1. Исследования по сравнению стратегий "частота-контроль" и "ритм-контроль" у больных с ФП [1]

Исследование	Количество больных	Продолжительность наблюдения	Возраст (лет) $M \pm SD$	Инсульт		Смерть	
				"Частота-контроль"	"Ритм-контроль"	"Частота-контроль"	"Ритм-контроль"
AFFIRM (2002)	4060	3,5	70 $\pm$ 9	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE (2002)	522	2,3	68 $\pm$ 9	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF (2000)	252	1,0	61 $\pm$ 10	0/125	2/127	2/125	2/127
STAF (2003)	200	1,6	66 $\pm$ 8	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFE (2004)	205	1,7	61 $\pm$ 11	1/101	3/104	1/101	3/104

Таблица 2. Препараты, используемые для контроля частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий

Препарат <sup>a</sup>	Внутривенно		Перорально	
	Доза	Начало действия	Доза	Начало действия
Верапамил <sup>ef</sup>	5 - 10 мг (0,075-0,15 мг/кг) в течение 2 мин	3 - 5 мин	120 - 360 мг/сут (в том числе и с замедленным высвобождением)	1 - 2 часа
Пропранолол <sup>b</sup>	5 - 10 мг (до 0,15 мг/кг) в течение 5 мин	5 мин	80 - 240 мг/сут	1,0-1,5 часа
Дилтиазем <sup>ef</sup>	20 мг (0,25 мг/кг) в течение 2 мин; продолжительная инфузия 5-15 мг/час	2 - 7 мин	180 - 360 мг/сут (в том числе и с замедленным высвобождением)	2 - 4 часа
Метопролол <sup>b</sup>	2,5 - 5 мг в течение 2 мин (можно ввести до 3-х доз по 5 мг)	5 мин	25 - 100 мг дважды в день	4 - 6 часов
Эсмолол <sup>b</sup>	0,5 мг/кг в течение 1 мин; продолжительная инфузия 0,05-0,2 мг/кг/мин	5 мин		
Дигоксин <sup>cf</sup>	0,25 мг каждые 2-4 часа до суммарной дозы не более 1,5 мг Поддерживающая доза 0,125-0,25 мг	1 - 2 часа	0,25 мг дважды в день 2 дня Поддерживающая доза 0,125-0,375 мг/сут	2 дня
Амиодарон <sup>d</sup>	150 мг за 10 мин (15 мг/мин), затем инфузия до 1,2-1,8 г/сут (50 мг/час)	30 - 40 мин (урежение ЧСС)	800 мг/сут - 1 нед, 600 мг/сут - 1 нед, 400 мг/сут- 4-6 нед, поддерживающая доза - 200 мг/сут	1 - 3 недели

<sup>a</sup> - при трепетании предсердий менее эффективно; <sup>b</sup> - другие бета-блокаторы могут использоваться с этой целью; при систолической СН рекомендуются метопролол, сукиннат, бисопролол, карведилол, небиволол (только перорально, титровать дозу); <sup>c</sup> - препарат первой линии только при застойной сердечной недостаточности; <sup>d</sup> - пероральное применение амиодарона не должно быть средством первой линии для урежения ЧСС, так как при его длительном использовании возможно развитие известных побочных эффектов; <sup>e</sup> - СН или ФВ<40% противопоказаны; <sup>f</sup> - противопоказаны при синдроме ВПУ

(возможны бессимптомные рецидивы аритмии).

5) Необходимо быстрое прекращение неэффективной профилактической антиаритмической терапии (стратегия "ритм-контроль"), так как в этом случае только увеличивается риск развития тяжелых аритмогенных эффектов.

6) Продолжать поиск новых эффективных и безопасных антиаритмических препаратов или немедикаментозных способов удержания синусового ритма для улучшения результатов лечения при контроле сердечного ритма [12].

### Урежение частоты желудочковых сокращений, профилактика тромбоэмболических осложнений и рецидивов фибрилляции предсердий

Важной задачей лечения тахисистолической ФП является урежение ЧСС. Она становится одной из основных (наряду с профилактикой тромбоэмболических осложнений) в случаях проведения стратегии "частота-контроль" и при постоянной форме аритмии. К сожалению, до сих пор не существует целевых уровней и общепринятых стандартных методов оценки контроля ЧСС при хронической ФП. Эксперты ACC/AHA/ESC [1] предполагают, что она должна составлять 60-80 в минуту в покое и 90-115 в минуту во время умеренной

физической нагрузки. Так, в цитируемом нами ранее исследовании AFFIRM [7] адекватным считался контроль частоты желудочковых сокращений, при котором в покое она была 80 и менее в минуту, а во время теста с 6-минутной ходьбой не превышала 110 в минуту. Однако в исследовании RACE [8] критерием удовлетворительной ЧСС являлся её уровень в покое менее 100 в минуту. I.C. Van Gelder с соавт. [13], оценив отдаленные результаты этих двух исследований в группах "частота-контроль", установили отсутствие различий в количестве случаев комбинированной конечной точки (смертность, госпитализации и ИМ) у больных с частотой сердечных сокращений  $\leq 80$  и  $\leq 100$  в минуту. В то же время, при ЧСС в покое более 100 в минуту прогноз был достоверно хуже. Исходя из этих данных, можно считать, что частота желудочковых сокращений в покое при длительно сохраняющейся ФП должна быть, по крайней мере, меньше 100 в минуту. Для более детальных рекомендаций нужны дополнительные исследования по обсуждаемой проблеме.

По данным клинических исследований, успешный медикаментозный контроль частоты желудочковых сокращений у больных с ФП достигает 80-90% [1]. С этой целью используется в/в введение или пероральный прием бета-блокаторов, верапамила, дилтиазе-

ма, сердечных гликозидов (предпочтение отдается дигоксину), амиодарона (перорально амиодарон назначается очень редко) (табл. 2).

Сердечные гликозиды малоэффективны для контроля ЧСС у пациентов с ФП, ведущих активный образ жизни, и в тех клинических случаях, когда существенно повышается уровень катехоламинов в плазме крови (послеоперационный период, гипоксия, инфекция и др.). Последнее обусловлено тем, что у данной группы препаратов первичным механизмом урежения частоты желудочковых сокращений является увеличение парасимпатического тонуса. Поэтому сердечные гликозиды могут быть препаратами выбора, очевидно, только в двух ситуациях: при систолической ХСН и у больных, имеющих малую физическую активность. В большинстве других случаев надо отдавать предпочтение недигидропиридиновым антагонистам кальция (верапамил, дилтиазем) или бета-блокаторам. Напомним, что применение сердечных гликозидов, верапамила и дилтиазема противопоказано при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ). Кроме того, два последних препарата не должны назначаться больным с систолической дисфункцией ЛЖ. В неотложных ситуациях урежение ЧСС при систолической ХСН или ФВ менее 40% проводят в/в введением только сердечных гликозидов или амиодарона.

Выбор между бета-блокаторами и недигидропиридиновыми антагонистами кальция определяет клинический сценарий заболевания, так как их эффективность приблизительно одинакова. У больных, перенесших ИМ, бета-блокаторы являются препаратами выбора, потому что они улучшают прогноз. Фибрилляция предсердий, индуцируемая физической нагрузкой, - ещё одно показание для применения бета-блокаторов. Это же относится к больным, причиной ФП у которых является гипертиреоз, хронические формы ИБС (исключение – вариантная стенокардия). В то же время, верапамилу или дилтиазему надо отдать предпочтение при наличии противопоказаний к бета-блокаторам. Прямое сравнение верапамила с дилтиаземом показало их одинаковую эффективность в урежении ЧСС при ФП [14]. Иногда в/в и пероральное применение антагонистов кальция и бета-блокаторов может быть ограничено артериальной гипотонией. В этом случае дигоксин является альтернативой данным препаратам.

При отсутствии эффекта от монотерапии для урежения частоты сокращений желудочков можно назначить комбинацию дигоксина с бета-блокаторами или недигидропиридиновыми антагонистами кальция. Не рекомендуется сочетать бета-блокаторы с верапамилом или дилтиаземом. Концентрация дигоксина в плазме крови и риск развития интоксикации увеличиваются при его совместном применении с вера-

памилом, амиодароном, пропафеноном. Если высокая частота желудочковых сокращений при ФП не контролируется фармакотерапией, возрастает риск развития тахикардией-индуцированной кардиомиопатии. В этом случае возможно проведение катетерной аблации АВ узла с имплантацией электрокардиостимулятора (для больных с ХСН может быть показана бивентрикулярная стимуляция).

Неклапанная ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5-7 раз по сравнению с контрольной группой (больные без ФП), а при ревматическом митральном стенозе с хронической ФП он возрастает в 14-17 раз [15]. Частота ишемического инсульта при неревматической ФП в среднем составляет 4-5% в год. В то же время, у больных, имевших в анамнезе инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, риск его повторного развития существенно увеличивается (до 14% в год) [16]. Фибрилляция предсердий является причиной инсульта у 7-31% больных старше 60 лет и у 36% больных в возрасте 80-89 лет [1]. Низкий риск инсульта у больных с идиопатической ФП моложе 60 лет – 1-2% в год.

Современные исследования с использованием чреспищеводной ЭхоКГ показывают, что при ФП более чем в 90% случаев тромб образуется в ушке левого предсердия (УЛП). С помощью этого метода он обнаруживается у 14% больных с продолжительностью ФП в течение 72 часов. В ряде случаев возможно формирование тромба в УЛП и при существовании ФП менее 2 суток. Одной из важнейших причин тромбообразования является ухудшение кровотока в ЛП/УЛП (появление спонтанного эхоконтрастирования), обусловленное снижением их сократимости во время ФП по сравнению с синусовым ритмом. Кроме того, формированию тромба у больных с ФП способствует системная и региональная гиперкоагуляция.

Независимо от способа кардиоверсии (фармакологическая, электрическая или спонтанная) сократимость ЛП/УЛП восстанавливается постепенно ("оглушенный" миокард). В ряде случаев для этого требуется 3-4 недели синусового ритма. В течение данного срока остается повышенным риск тромбоэмбологических осложнений.

До 1990 года антитромботическую терапию для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с ФП проводили лишь при наличии ревматических пороков или протезированных клапанов сердца. Антикоагулянты также использовались у больных, перенесших инсульт, для предупреждения его редицива. Появление современных данных о значительном риске тромбоэмбологических осложнений при неревматической ФП потребовало оценки различных фармакологических способов их профилактики.

Мета-анализ 6 рандомизированных исследова-

ний (AFASAKI, SPAFI, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT) по первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП показал, что оральные антикоагулянты – antagonисты витамина К (АВК) – уменьшают риск развития инсульта на 62% по сравнению с плацебо (95% ДИ от 48% до 72%) [16]. Оптимальное соотношение эффективности лечения и случаев тяжелых кровотечений (около 1,2% в год) достигается при уровне международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0. Так как у больных старше 75 лет геморрагии развиваются чаще, целевой уровень МНО у них при первичной профилактике инсульта, вероятно, должен быть меньше – около 2,0 (1,6-2,5). В настоящее время производным кумарина (варфарин, аценокумарол) отдается предпочтение перед другой группой АВК – производных индантиона (фенилипин) в связи с их хорошей биодоступностью и стабильностью достигнутой гипокоагуляции. В последние годы выявлены генетические факторы (генный полиморфизм), которые влияют на чувствительность больного к варфарину [18].

Аспирин значительно менее эффективен в предотвращении ишемического инсульта, чем АВК. По данным мета-анализа пяти рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований (AFASAKI, SPAFI, EAFT, ESPSII, LASAF), он редуцирует количество нарушений мозгового кровообращения только на 19% (95% ДИ от 2% до 34%) [16].

В настоящее время проводится или планируется выполнение ряда исследований, в которых будут изучены новые антикоагулянты с целью поиска препаратов более безопасных, чем варфарин, и не требующих постоянного мониторирования свертывающей системы. К этим новым антикоагулянтам относятся: прямой ингибитор тромбина dabigatran (будет обследовано 15 000 больных с ФП; окончание работы в 2010 г.), а также прямые и непрямые ингибиторы Ха фактора [19]. Разрабатываются методы нефармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. В дополнение к прямой хирургической ампутации УЛП проводятся исследования по его катетерной или трансперикардиальной облитерации [20]. Эксперты ACC/AHA/ESC в рекомендациях по лечению ФП [1] разделили все факторы риска тромбоэмболических осложнений на три группы (табл. 3) и в связи с этим делением предложили следующий подход к антитромботической терапии (табл. 4).

## Основные принципы профилактики рецидивов пароксизмальной и персистентной фибрилляции предсердий

Выбор препарата для поддержания синусового ритма зависит от ряда факторов. Последние включают эф-

Таблица 3. Группы факторов риска тромбоэмболических осложнений при ФП\*

### 1. Менее обоснованные или ненадежные факторы риска

Женский пол  
Возраст от 65 до 74 лет  
ИБС  
Тиреотоксикоз

### 2. Факторы среднего риска

Возраст 75 лет и больше  
Артериальная гипертензия  
Сердечная недостаточность  
Фракция выброса ЛЖ 35% или меньше  
Сахарный диабет

### 3. Факторы высокого риска

Инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения или системная эмболия в анамнезе  
Митральный стеноз  
Искусственный клапан сердца

\* Адаптировано из ACC/AHA/ESC [1]

Таблица 4. Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП\*

Факторы риска	Рекомендуемое лечение
Нет факторов риска	Аспирин (81 - 325 мг/сут)
Один фактор среднего риска	Аспирин (81 - 325 мг/сут) или Варфарин (МНО 2,0 - 3,0, цель 2,5)
Любой фактор высокого риска или более 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0 - 3,0, цель 2,5) **

\* - адаптировано из ACC/AHA/ESC guidelines [1];  
\*\* - при механических клапанах сердца МНО более 2,5

фективность антиаритмического препарата, риск развития кардиальных и некардиальных побочных реакций при его применении, наличие или отсутствие сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. Лечение антиаритмическим препаратом должно начинаться с минимально эффективной дозы, а ЭКГ регистрироваться после каждого её увеличения. Необходимо учитывать сопутствующую терапию: например, дозы дигоксина и варфарина должны подвергаться коррекции при применении амиодарона, так как сочетание с ним приводит к увеличению концентрации дигоксина в плазме крови и возрастанию МНО.

Для профилактики рецидивов пароксизмальной и персистентной ФП у больных без органического поражения сердца используются антиаритмические препараты IA, IC и III классов. У данных больных, у которых возникновение пароксизмов аритмии связано с физической нагрузкой ("адренергическая" ФП), могут применяться бета-блокаторы, но их эффективность меньше.

Больным с дисфункцией ЛЖ (sistолическая СН или ФВ ЛЖ < 40%) терапия препаратами IA и IC классов

противопоказана в связи с ухудшением прогноза жизни из-за увеличения риска развития аритмий. Кроме того, антиаритмические препараты IC класса не должны назначаться при хронической ИБС и, тем более, в случаях её обострения (不稳定ная стенокардия, ИМ). На фоне их приема ишемия миокарда может вызвать значительное замедление проводимости и привести к злокачественным реципрокным (re-entry) желудочковым тахиаритмиям (ЖТ/ФЖ).

Антиаритмические препараты IA и IC классов уменьшают частоту активации предсердий, а дизопирамид и хинидин имеют еще и антихолинергическое действие. Поэтому они могут "улучшать" предсердно-желудочковое проведение и увеличивать частоту сокращений желудочков у больных, имеющих высокую ЧСС во время пароксизма ФП. По этой причине при проведении противорецидивного лечения целесообразно комбинировать их с препаратами, угнетающими проводимость в АВ узле (бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды). Кроме того, надо иметь в виду, что при лечении ФП препаратами IC класса она может трансформироваться в трепетание предсердий (ТП).

При синдроме слабости синусового узла (СССУ) для безопасного проведения антиаритмической терапии показана имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

Аритмогенное действие антиаритмических средств реже проявляется у больных с идиопатической ФП. Однако при тяжелом органическом поражении сердца, электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия), гипоксии, нарушении функции почек и др. они возникают значительно чаще. Можно выделить два направления в развитии таких аритмий: утяжеление течения уже имевшейся аритмии (увеличение её частоты и/или продолжительности) или появление нового нарушения ритма сердца (брадиаритмии или тахиаритмии). К наиболее тяжелым аритмиям, безусловно, относятся ФЖ, устойчивая мономорфная ЖТ (МЖТ) и полиморфная ЖТ (ПМЖТ) при удлиненном интервале QT ("torsades de pointes"). Чаще всего они развиваются при применении антиаритмических препаратов IA, IC и III классов.

Надо иметь в виду, что у больных с сердечной недостаточностью, нарушением функции синусового узла, атриовентрикулярной или внутрижелудочковой блокадой подбор профилактической терапии любыми антиаритмическими препаратами целесообразно проводить в клинике.

Опубликовано более 30 крупных контролируемых исследований, посвященных оценке профилактической антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной и персистентной ФП. Их анализ показывает, что к препаратам первого ряда в предупреждении рецидивов ФП можно отнести амиодарон, сotalол и препараты IC класса (пропафенон, флекаинид). Эффек-

тивность сotalола в профилактике пароксизмов ФП высокая и сопоставима с препаратами IC класса [21]. Эффективен при наджелудочковых тахиаритмиях (включая ФП) созданный в СССР антиаритмический препарат IC класса аллапинин, являющийся производным алкалоида лаппаконитина, выделенного из растения аконита белоустого. Его эффективность в профилактике пароксизмальной ФП составляет 50-70% (наблюдение до 24 мес) [22].

В процессе антиаритмической терапии надо контролировать ширину комплекса QRS (особенно когда назначаются антиаритмические препараты IC класса), продолжительность интервалов QT (терапия препаратами IA и III классов) и PR (назначение аллапинина, этацизина, флекаинида, пропафенона, амиодарона, сotalола). Ширина комплекса QRS не должна увеличиваться более чем на 50% от исходного уровня, а QTК не должен превышать 500 мс.

### Выбор препарата для профилактической антиаритмической терапии пароксизмальной и персистентной фибрилляции предсердий

Приступая к анализу алгоритма проведения противорецидивной терапии ФП (рис. 1), ещё раз подтверждим, что выбор антиаритмического препарата основывается на оценке его эффективности и безопасности. Если эффективность антиаритмических препаратов приблизительно одинакова, то основное значение приобретают противопоказания к нему, а также учет возможных побочных, в том числе и аритмогенных, действий [15].

Можно согласиться с мнением, выраженным в международных рекомендациях по ведению больных с ФП [1], что противорецидивную терапию у больных без патологии сердца или с минимальными структурными изменениями его следует начинать с сotalола или антиаритмических препаратов IC класса – пропафенона, флекаинида. Эти препараты достаточно эффективны и лишены выраженных экстракардиальных побочных действий (добавим к ним отечественные препараты этого класса – аллапинин и этацизин). Об эффективности аллапинина мы писали выше. Эффективность этацизина в профилактике пароксизмов ФП меньше – 40-58% (наблюдение в течение 6-24 мес) при более частом развитии побочных эффектов [22,23]. Если эти препараты не предотвращают рецидивов ФП или их использование сопровождается побочными реакциями, нужно переходить к назначению антиаритмических препаратов второй линии (амиодарон, дофетилид) или применять нефармакологические методы лечения (катетерная деструкция). Отнесение амиодарона к антиаритмическим препаратам второй линии у данной категории больных, несмотря на его высокую

эффективность, очевидно, оправданно из-за возможности появления известных побочных действий при его длительном применении.

У больных с "вагусной" ФП, вероятно, целесообразно начинать лечение с дизопирапмида, обладающего антихолинергической активностью. В то же время, при "адренергической" ФП можно ожидать большего эффекта от терапии сotalолом, бета-блокаторами, амиодароном.

Медикаментозное лечение ФП у больных с систолической ХСН, как правило, ограничивается использованием амиодарона и дофетилида [1]. Эффективность и безопасность амиодарона при сердечной недостаточности и ИБС (включая ИМ) доказана достаточно давно, а дофетилида – в более поздних плацебо-контролируемых исследованиях DIAMOND-CHF и DIAMOND-MI [24]. В этих исследованиях дофетилид не влиял на смертность, но способствовал достоверному увеличению сохранения синусового ритма у больных с ХСН и ФП/ТП.

У больных ИБС рекомендуется следующая последовательность назначения антиаритмических препаратов:

- (1) сotalол, дофетилид;
- (2) амиодарон.

Сotalол рассматривается экспертами ACC/AHA/ESC [1] как препарат первого ряда при ИБС из-за того, что он сочетает в себе свойства бета-адреноблокатора (без-условно, полезные при данном заболевании) и эффективного антиаритмического препарата III класса. Кроме того, в отличие от препаратов I класса он не влияет отрицательно на прогноз у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Аритмогенные эффекты (брadiкардия и желудочковая тахикардия, в том числе "torsades de pointes"), проявляющиеся иногда в основном в начале лечения сotalолом, требуют ежедневной регистрации ЭКГ (контроль продолжительности интервалов QT, PQ, частоты желудочковых сокращений, появления желудочковой эктопии) в первые 3-4 дня приема препарата. Однако у больных без тяжелого органического поражения миокарда, брадикардии, нарушений электролитного баланса и исходным некорrigированным интервалом QT менее 450 мс проаритмическое действие сotalола отмечается редко. Препараты IC класса не рекомендуются при коронарной болезни сердца, а IA класса (хинидин и дизопирапмид) могут быть у них препаратами резерва (только при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ).

Артериальная гипертония является независимым фактором риска развития ФП и её осложнений, включая тромбоэмболии. Кроме того, приводя к гипертрофии ЛЖ, она увеличивает риск развития полиморфной ЖТ "torsades de pointes". В связи с этим антиаритмическим препаратам, которые существенно не

влияют на продолжительность реполяризации и интервала QT (IC класс), а также амиодарону, хотя и удлиняющему их, но крайней редко вызывающему ПМЖТ, отдаётся предпочтение в предупреждении рецидивов ФП у больных с повышенным артериальным давлением и выраженной гипертрофией миокарда.

Таким образом, алгоритм фармакотерапии ФП при АГ представляется следующим (см. рис. 1):

- (1) выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (1,4 см и более) – только амиодарон;
- (2) гипертрофии миокарда ЛЖ нет или она менее 1,4 см: начинать лечение с сotalола или пропафенона, флоканида (иметь в виду возможность применения отечественных антиаритмических препаратов IC класса аллапинина, этацизинва), а в случае их неэффективности использовать амиодарон, дофетилид.

Препараты резерва: хинидин, дизопирапмид (отсутствие эффекта от амиодарона и сotalола или их плохая переносимость). Как и при ХСН, назначение пациентам с АГ препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) – ингибиторов АПФ, ассоциируется с уменьшением инцидентов ФП [25]. Это связывается, во-первых, со снижением АД, а во-вторых, с их влиянием на редукцию структурных изменений миокарда.

B.N. Singh (США) и E. Aliot (Франция) в 2007 г. опубликовали в European Heart Journal статью [26], в которой констатировали необходимость поиска новых путей увеличения эффективности и безопасности медикаментозного лечения ФП. По их мнению, для достижения этой цели надо использовать следующие подходы:

- (1) создание новых антиаритмических препаратов;
- (2) использование комбинаций антиаритмических препаратов различных классов;
- (3) изучение эффективности комбинаций антиаритмических с неантиаритмическими препаратами.

Они считают, что, в идеале, новый антиаритмический препарат должен обладать свойствами, представленными в табл. 5.

В настоящее время изучаются три новых группы антиаритмических препаратов:

- (1) селективно влияющие на электрофизиологические свойства предсердий;
- (2) родственные амиодарону, но лишенные йода;
- (3) с различными другими механизмами антиаритмического действия: блокаторы мускариновых M2-рецепторов, антагонисты серотониновых 5-HT4-рецепторов.

Известно, что монотерапия ФП большинством антиаритмических препаратов позволяет сохранить синусовый ритм в течение 1 года приблизительно только у 50% больных. Поэтому, когда лечение одним антиаритмическим препаратом неэффективно, можно ис-

## Фармакотерапия фибрилляции предсердий

Таблица 5. Идеальные свойства нового антиаритмического препарата

- 1) отсутствие проаритмического действия
- 2) эффективность и безопасность при наджелудочковых и желудочковых аритмиях
- 3) увеличение выживаемости или отсутствие влияния на неё
- 4) сохранение эффективности при длительном применении, при отсутствии существенных побочных, в том числе и органо-токсичных действий
- 5) положительный инотропный эффект, увеличение ФВЛЖ при её снижении
- 6) совместимость с другими часто используемыми кардиоактивными препаратами
- 7) снижение частоты синусового ритма
- 8) уменьшение частоты желудочковых сокращений при рецидиве ФП/ТП
- 9) увеличение продолжительности потенциала действия и QT/QT<sub>c</sub>, эффективного рефрактерного периода предсердий без риска развития ЖТ "torsades de pointes"
- 10) уменьшение аритмогенного влияния ранних постдеполяризаций
- 11) уменьшение внутренней и индуцированной лекарствами гетерогенности рефрактерности миокарда

пользовать их комбинации, начиная с половинных среднесуточных доз. Однако исследований по комбинированной фармакотерапии пароксизмальной и персистентной форм ФП явно недостаточно, результаты их противоречивы, среди них мало плацебо-контролируемых и длительных исследований. В рекомендациях ACC/AHA/ESC [1] указывается на возможность сочетания препаратов I<sup>С</sup> класса с бета-блокаторами, амиодароном или сotalолом. Есть данные об эффективности комбинации амиодарона с бета-блокаторами и верапамилом [27] и препаратов I<sup>С</sup> класса (пропафенон, флекаинид) с антагонистами кальция (верапамил,

Таблица 6. Неантиаритмические препараты, эффективность которых изучается при нарушениях ритма сердца\*

Группы препаратов	Предположительная цель влияния	Доказательная база
Ингибиторы АПФ, БАР	АГ, ХСН, возможен прямой антиаритмический эффект	Данные экспериментов, ретроспективных и проспективных исследований, мета-анализ
Антагонисты альдостерона	АГ, ХСН, возможны прямой антитромботический и антиаритмический эффекты	Клинические исследования (уменьшение внезапной сердечной смерти)
Статины	ИБС, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты	Данные экспериментов, ретроспективные и обсервационные исследования
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	Липидснижающий эффект, прямое антиаритмическое действие	Экспериментальные доказательства, клинические данные о влиянии на ЖТ/ФЖ
Кортикоステроиды	Противовоспалительное и антиаритмическое действие	Непрямые доказательства, маленькие проспективные исследования
Блокаторы медленных натриевых каналов	Влияние на метаболизм предсердий, прямое антиаритмическое действие	Нет данных

\* Адаптировано из Singh B.N., Aliot E. [26]

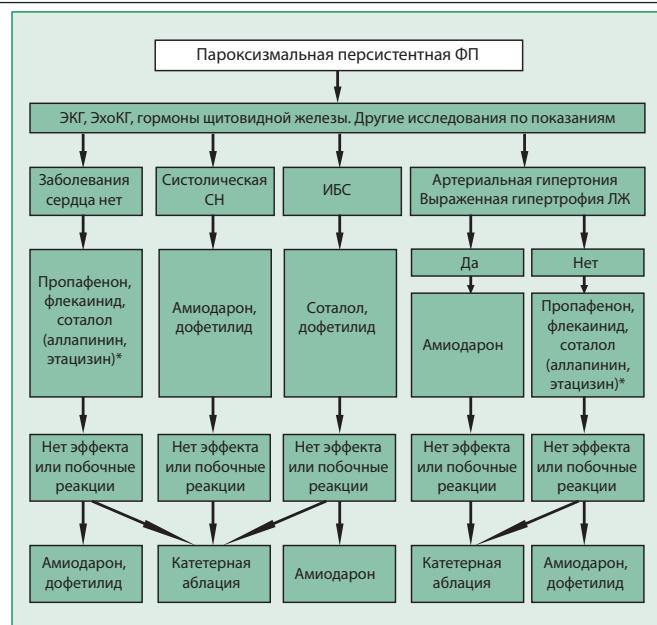


Рисунок 1. Алгоритм выбора препарата для профилактической антиаритмической терапии рецидивирующей пароксизмальной и персистентной ФП. Адаптировано из ACC/AHA/ESC guidelines [1]

\* - отечественные антиаритмические препараты, не входящие в алгоритм ACC/AHA/ESC

дилтиазем) [1].

Комбинация антиаритмических препаратов не только способна в ряде случаев преодолеть резистентность к монотерапии, но и помогает иногда избегать её дозозависимых побочных эффектов. Она подбирается в стационаре, и каждый из препаратов, составляющих комбинацию, не должен иметь противопоказаний к применению у данного больного. Мы считаем, что не надо комбинировать антиаритмические препараты, удлиняющие интервал QT (IA и III классы), а при сочетании амиодарона с бета-блокаторами или верапамилом (дилтиаземом) необходимо тщательно

контролировать ЧСС и АВ проводимость (особенно у больных пожилого и старческого возраста). Наибольший опыт использования у больных с ФП неантиаритмических препаратов совместно с антиаритмическими накоплен в отношении ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР). Предполагается, что их положительное влияние на течение данной аритмии связано с антигипертензивным эффектом, благоприятным влиянием на ХСН и, возможно, прямым антиаритмическим действием (табл. 6). Меньше данных об эффективности использования других не-

антиаритмических средств.

## Заключение

Таким образом, в арсенале врача имеются несомненные достижения в фармакотерапии ФП, связанные с усовершенствованием дифференцированного подхода к ее проведению, внедрением в клиническую практику новых антиаритмических препаратов и комбинированной антиаритмической терапии. Однако необходимо еще много сделать для того, чтобы медикаментозное лечение ФП было более эффективным,

## Литература

1. Fuster V, Ryd n LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8(9):651-745.
2. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
3. Bialy D., Lehmann M.N., Schumacher D.N. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance atrial fibrillation (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992;19:41A.
4. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32(3):803-8.
5. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-52.
6. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-4.
7. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
8. Hagens V.E., Crijns H.F., Van Veldhusen D.J. et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;149(6):1106-11.
9. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2667-77.
10. Steinberg J.S., Sadianantz A., Kron J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109(16):1973-80.
11. Curtis A.B., Rich M.W. Atrial fibrillation in the elderly: mechanisms and management. *Heart Rhythm* 2007;4(12):1577-9.
12. Van Gelder I.C., Hemels M.E. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006;8(11):943-9.
13. Van Gelder I.C., Wyse D.G., Chandler M.L. et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8(11):935-42.
14. Lundström T., Ryd n L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(1):86-90.
15. Ogin J.E.. Zipes D.P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p.803-863.
16. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
17. Finkle J.K., Plunkett K., Kowey P.R. Pharmacologic management of atrial fibrillation. In Ganz L.I. Braunwald E., eds. *Management of cardiac arrhythmias*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p.97-118.
18. Becker R.C., Fintel D.J., Green D. Antithrombotic therapy. Third edition New York: Professional communications; 2004.
19. Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(2):155-65.
20. Ostermayer S.H., Reisman M., Kramer P.H. et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):9-14.
21. Bellandi F., Simonetti I., Leoncini M. et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;88(6):640-5.
22. Сулимов В.А., Маколкин В.И., редакторы. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. М.: "Медицина", 2001.
23. Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф., Байровский П.А., Казанков Ю.Н. Комбинированная профилактическая антиаритмическая терапия этаизином и пропранололом пароксизмальной фибрилляции и трепетания предсердий. Материалы VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва, 2000. С.124.
24. Sager P.T. New advances in class III antiarrhythmic drug therapy. *Curr Opin Cardiol* 2000;15(1):41-53.
25. L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P.F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):159-64.
26. Singh B.N., Aliot E. Newer antiarrhythmic agents for maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: simplicity or complexity? *Eur Heart J Suppl* 2007;9(Suppl G):G17-G25.
27. Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Комбинированная профилактическая антиаритмическая фармакотерапия фибрилляции и трепетания предсердий. *Российский кардиологический журнал* 2006;(6):35-45.