

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

В. А. Шульман

Красноярская государственная медицинская академия им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

Резюме. В статье обсуждаются этиология, классификация, антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий (ФП), а также антикоагулянтная терапия, применяемая для профилактики тромбэмболического инсульта. В основу обсуждения положены совместные американо-европейские рекомендации по ведению больных с ФП 2006 года. Рассматриваются недостатки современной терапии ФП и возможности ее совершенствования в ближайшей перспективе.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, этиология, классификация, антиаритмическая терапия, антикоагулянтная терапия.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частая сердечная аритмия после экстрасистол. Распространенность ФП в популяции равна 0,4-1,0% [8]. По данным Н. Г. Гоголошвили [2], в Красноярске частота ФП составляет 1,5%. При этом автором учитывались случаи латентно протекающей ФП. Кстати, установление случаев латентно протекающей ФП представляется актуальным, поскольку нередко она выявляется только тогда, когда обнаруживаются ее осложнения (ишемический инсульт, сердечная недостаточность). Летальность больных с ФП в 2 раза выше, чем в популяции (16). О том, насколько возрастает интерес к проблеме ФП, свидетельствует рост публикаций [16] по этой тематике за последние 20 лет, (рис. 1).

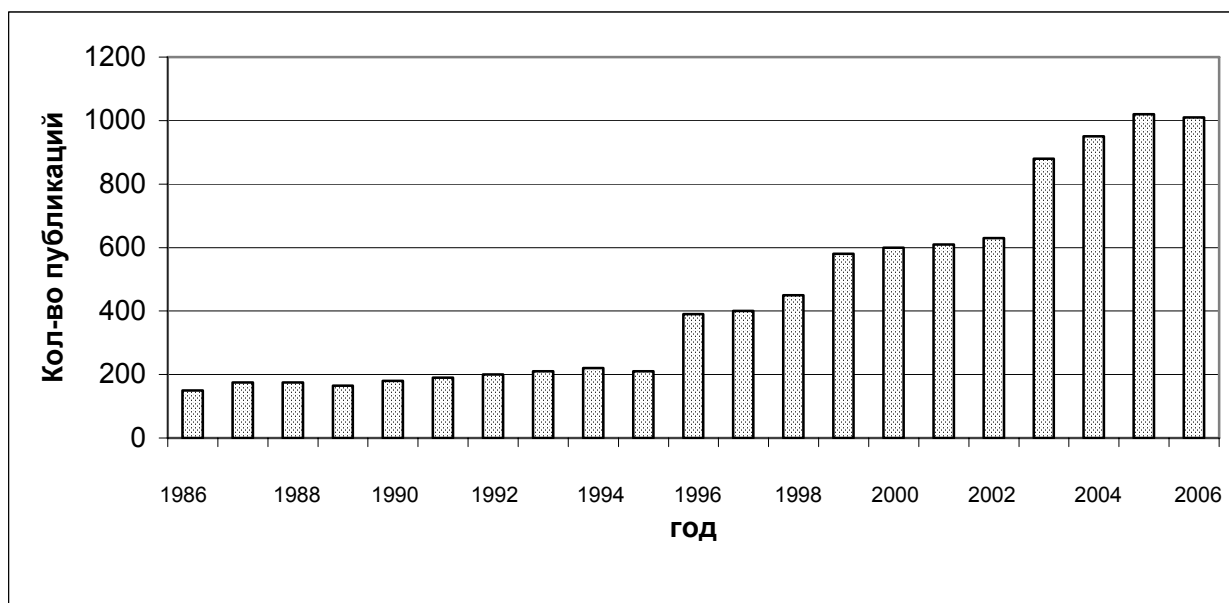


Рис. 1. Количество публикаций по фибрилляции предсердий в 1986-2006 годы (Pubmed website).

Вызывает интерес эволюция представлений об этиологии ФП. Общеизвестно, что причиной ФП может служить практически любое сердечно-сосудистое заболевание (ИБС, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, миокардиты, первичные, алкогольные миокардиопатии и др.). Вместе с тем примерно в 1/3 случаев этиологию ФП выявить не удастся. Такую ФП называют идиопатической или первичной (lone atrial fibrillation). Предполагается, что в значительной части случаев первичная ФП наследственно обусловлена. Имеется описание большого количества случаев семейной ФП. Но и вторичная ФП, т.е. на фоне какой-либо сердечно-сосудистой патологии, нередко имеет семейный характер. О семейной предрасположенности к возникновению ФП свидетельствуют масштабные исследования, проведенные в Исландии [11]. Они показали, что у родственников больных с ФП (1-я степень родства) риск ее возникновения составляет 1,77. А если ФП возникает в возрасте до 60 лет, то риск ее развития у родственников возрастает в 5 раз.

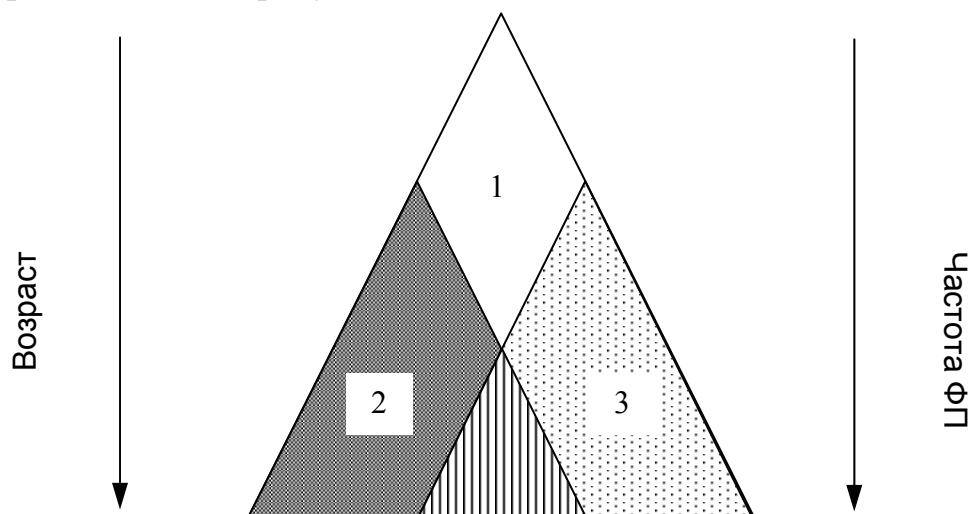
В настоящее время уже описано несколько мутаций, ответственных за возникновение наследственной ФП. Мутации были обнаружены в генах калиевых каналов кардиомиоцитов [13, 16]. Эти же гены ответственны за возникновение синдромов удлиненного QT, короткого QT и других аритмических синдромов.

Но все моногенные заболевания, в том числе и ФП, обусловленные мутациями в определенных генах, редки. В большинстве случаев наследственная предрасположенность к ФП обусловлена, по-видимому, сочетанием полиморфизмов различных генов, так называемых генов подверженности. Скрининг генов подверженности, их полиморфизмов

при различных заболеваниях – важнейшее направление современной генетики.

В настоящее время в нашей клинике активно изучается полиморфизм различных генов у больных с семейной ФП. Полученные к настоящему времени результаты опубликованы в этом выпуске журнала.

В целом ФП – это мультифакториальное заболевание. Возникновение его в значительной степени обусловлено сочетанием полиморфизма различных генов. Сердечно-сосудистые заболевания, различные внешние факторы могут при этом играть роль триггеров (пусковых факторов). Соотношение роли внешних воздействий, сердечно-сосудистых заболеваний и определенного полиморфизма различных генов представлено на рисунке 2 [14].



Примечание: 1. Мутации; 2. Внешние факторы; 3. Полиморфизмы генов.

Рис. 2. Вклад генетических и внешних факторов в патогенез фибрилляции предсердий.

В настоящее время общепризнанной является классификация ФП, представленная ACC/AHA/ESC-2006 (рис. 3) [8].

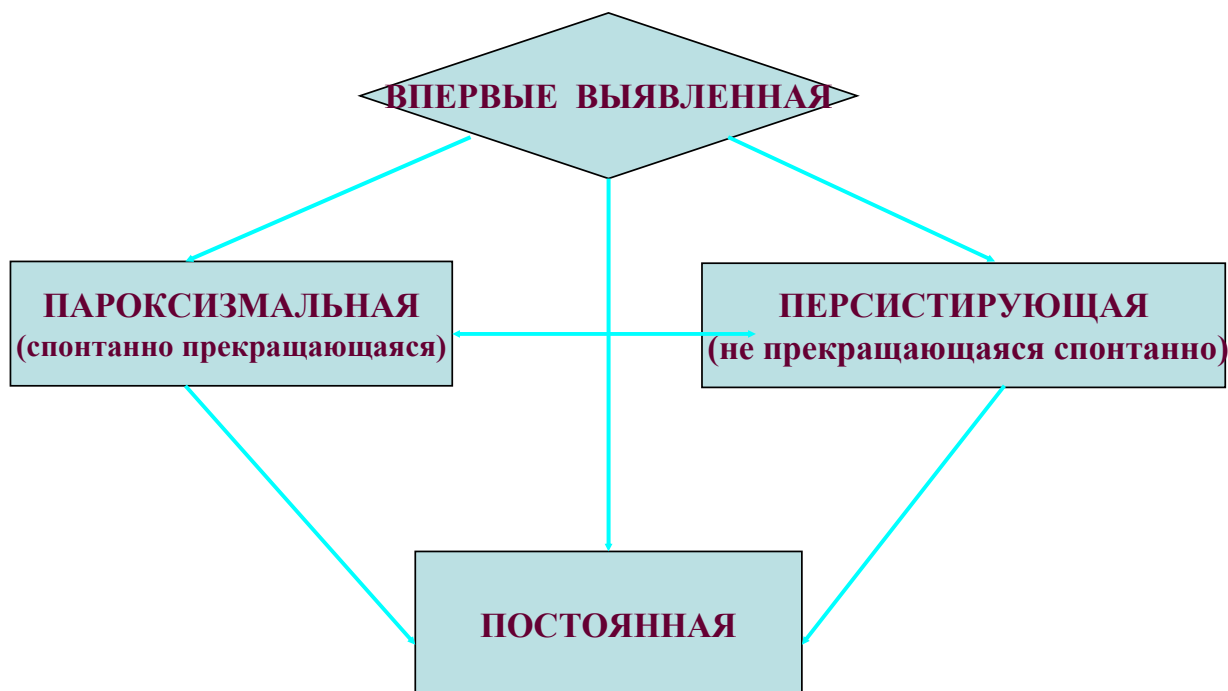


Рис. 3. Классификация фибрилляции предсердий.

В представленной классификации выделяется 3 варианта ФП в зависимости от продолжительности ее течения: пароксизмальная, персистирующая и постоянная. Согласно классификации, пароксизмальной мы можем называть ФП, которая спонтанно не прекращается в течение 7 дней. Но имеем ли мы право ждать до 7 дней, пока аритмия спонтанно прекратится или не прекратится, только для того, чтобы поставить правильный в соответствии с данной классификацией диагноз?

Известно, что чем дольше длится ФП, тем меньше вероятность восстановления синусового ритма. Во время ФП происходит электрическое ремоделирование волокон миокарда предсердий, которое заключается в укорочении их рефрактерного периода. Это, в свою очередь, создает предпосылки для возникновения новых волн micro-re-entry. Хорошо известен термин atrial fibrillation begets atrial fibrillation (ФП порождает ФП). Кроме того, известно, что если ФП продолжается более 48 часов, то значительно возрастает вероятность тромбообразования в предсердиях и соответственно риск тромбэмболий. При ФП продолжительностью более 2 суток мы обязаны назначить антикоагулянтную терапию и продолжать ее не менее 3 недель. Только после этого допустимы попытки купирования ФП. Но вероятность успешного купирования ФП при этом значительно снижается. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что попытки купирования ФП

мы должны предпринимать как можно раньше. Семидневное ожидание ее спонтанного прекращения абсолютно не оправдано.

Назвать ФП персистирующей, согласно представленной классификации, мы можем в том случае, если она продолжается от 8 дней до 1 года. Только через 1 год после возникновения аритмии мы можем назвать ФП постоянной. Какие-либо четкие критерии дифференцированной терапии персистирующей и постоянной ФП отсутствуют. Исходя из выше изложенного, целесообразность выделения персистирующей ФП нам представляется сомнительной.

Основные принципы медикаментозной терапии ФП представлены в российских рекомендациях 2005 года (2) и в совместных рекомендациях Американского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов, 2006 год (8).

Как в российских, так и в совместных американо-европейских рекомендациях для купирования пароксизмов ФП и поддержания синусового ритма представлены следующие антиаритмические препараты: амиодарон, ибутилид, дофетилид, соталол (препараты III класса), флекаинид, энкаинид, пропафенон (препараты Ic класса). Но из всех перечисленных препаратов Россия располагает только амиодароном, пропафеноном (таблетированным) и соталолом. Все это резко ограничивает возможности медикаментозной терапии ФП в российских условиях.

Вместе с тем следует вспомнить российский антиаритмический препарат, который отсутствует в вышеупомянутых рекомендациях – это аллапинин. К сожалению, этот препарат не изучался в рандомизированных, многоцентровых исследованиях и, следовательно, доказательная база для аллапинина практически отсутствует. Но мы имеем опыт лечения аллапинином сотен больных с ФП, у которых этот препарат на протяжении многих лет поддерживал синусовый ритм. А у больных с синусовой брадикардией и пароксизмами ФП аллапинин практически является безальтернативным, поскольку все упомянутые выше препараты оказывают угнетающее влияние на синусовый узел. Подобной точки зрения придерживаются многие российские аритмологи, например, А. В. Недоступ (4).

К сожалению, до настоящего времени не выпускается хорошо себя зарекомендовавший отечественный антиаритмический препарат III класса – нибентан.

В целом доказательная база для всех антиаритмических препаратов пока далека от совершенства. Большинство медикаментов, упомянутых в совместных американских и европейских рекомендациях по лечению ФП, имеют уровень доказательности C, т. е. поддерживаются мнением экспертов (рис.4) (16). Очень мало рекомендаций уровня A. Общеизвестно, что существующие антиаритмические препараты далеки от совершенства. Поэтому идет активный поиск новых

молекулярных и клеточных мишеней для медикаментозного лечения ФП.

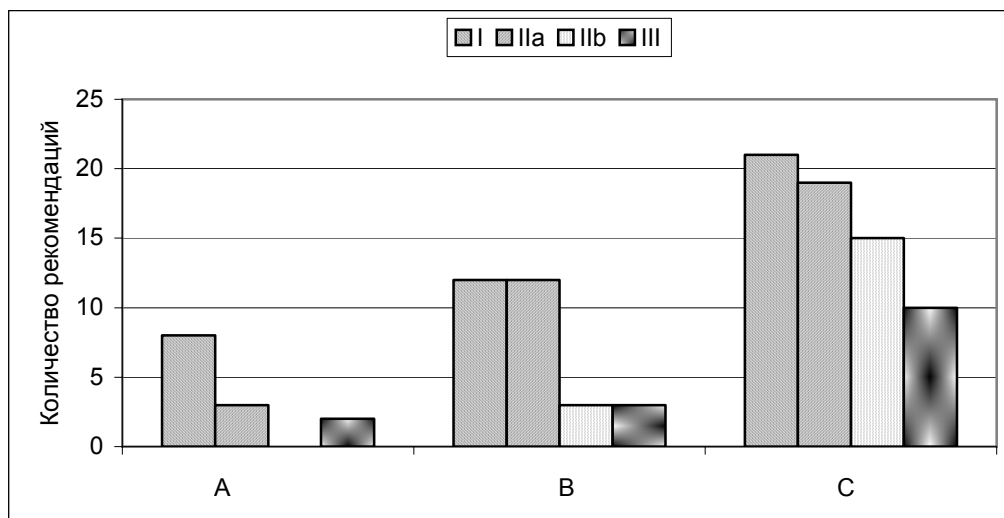


Рис. 4. Количество рекомендаций по лечению ФП и их доказательный уровень.

Вместе с тем в объединенных американских и европейских рекомендациях по ведению больных с ФП впервые появился новый раздел: первичная профилактика ФП. В нем указывается, что результаты анализа одиннадцати клинических исследований, проведенных на 56000 больных, свидетельствуют, что ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов снижают частоту возникновения ФП у больных артериальной гипертензией, ИБС. Это связано с тем, что указанные препараты способствуют регрессу гипертрофии и фиброза левого предсердия, замедляют процессы его структурного и электрического ремоделирования. Наиболее масштабными из этих исследований были LIFE (с лозартаном) и CHARM (с кандесартаном).

Появляется все больше данных об антиаритмических свойствах статинов, возможностях этих препаратов профилировать ФП. Антиаритмический эффект статинов связывают с их плеiotропными свойствами (противовоспалительный, антиишемический, антиоксидантный) (3, 15). Но пока что статины не вошли в перечень препаратов для первичной и вторичной профилактики ФП.

Во многих клиниках мира применяются и совершенствуются катетерные и хирургические методы профилактики и лечения ФП (изоляция устьев легочных вен, создание разделяющих линий с митральным кольцом и электрических барьеров в правом предсердии).

Хирургические методы в настоящее время применяются в основном у больных с ФП на фоне ИБС, клапанных пороков и других заболеваний, при которых проводятся хирургические операции в условиях искусственного кровообращения.

Катетерная абляция в лечении и профилактике ФП применяется в основном у больных без органических заболеваний сердца. В совместных американских и европейских рекомендациях по ведению ФП этот метод лечения занимает позицию 2-го ряда, наряду с такими антиаритмическими препаратами, как амиодарон, дофетилид, если препараты 1-го ряда (флекаинид, пропафенон, соталол) не эффективны. Но, по мнению одного из ведущих российских аритмологов В. А. Сулимова, «на современном этапе развития этой методики в России было бы целесообразно рассматривать ее как вмешательство 3-го ряда, когда все попытки медикаментозной терапии, направленной на удержание синусового ритма (включая амиодарон и дофетилид), оказываются не эффективными. Высокая эффективность процедуры катетерной абляции (70-80% сохранения синусового ритма в течение 1 года) достигается только в высококвалифицированных центрах (которых в России немного), выполняющих достаточное количество таких вмешательств в год» (6).

В настоящее время уделяется большое внимание такому осложнению ФП как ишемический (тромбэмболический) инсульт. Это связано с высокой частотой данного осложнения и его тяжестью. По данным Фремингемского исследования, ФП является причиной 15% всех инсультов и 1/3 инсультов после 65 лет (5).

Риск ишемического инсульта заметно возрастает даже при латентно протекающей ФП. В частности, нами было проведено проспективное наблюдение больных, перенесших инфаркт миокарда. Больные были разделены на 3 группы: 1-ая – больные без ФП, 2-я – с пароксизмальным ее вариантом (в остром или подостром периодах инфаркта миокарда), 3-я – с постоянным . Наблюдение продолжалось в течение 2 лет после инфаркта.

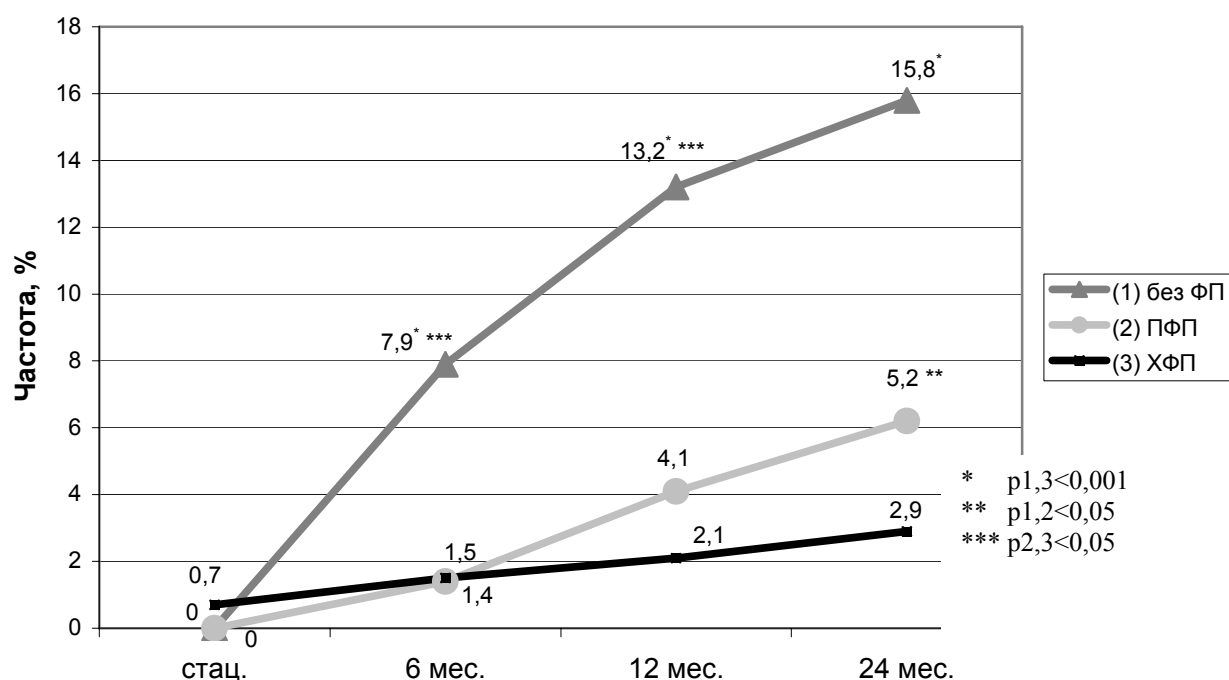


Рис. 5. Частота церебральных инсультов у больных инфарктом миокарда без –и с фибрилляцией предсердий и без нее в течение 24 месяцев.

Как видно на рисунке 5, частота ишемического инсульта у больных с пароксизмальной ФП за 2-х летний период наблюдения в два с лишним раза превышала частоту инсульта – без нее. Это можно объяснить только тем, что в группе больных с пароксизмами ФП в остром и подостром периодах инфаркта миокарда имели место рецидивы этих пароксизмов, не зарегистрированные в амбулаторных условиях и приводящие к возникновению тромбэмболий (7).

Профилактика тромбэмболий у больных с ФП представляет большую проблему. До последнего времени отсутствовали четкие рекомендации для назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии больным с ФП с целью профилактики тромбэмболий. В совместных американских и европейских рекомендациях по ведению больных с ФП (2006г.) впервые представлен индекс риска возникновения инсульта у больных с ФП (CHADS₂) и предложен метод профилактики его в зависимости от величины этого индекса.

Таблица

Риск инсульта у больных с неревматической фибрилляцией предсердий, не получающих лечение антикоагулянтами (CHADS₂)

Фактор риска		Баллы
Инсульт (транзиторная	или ишемическая	2

атака) в анамнезе	
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Сердечная недостаточность	1
Возраст ≥ 75 лет	1

При величине индекса $\text{CHADS}_2 \geq 2$ показана антикоагулянтная терапия варфарином. При величине индекса, равной единице, врач может сделать выбор между антикоагулянтной и антиагрегантной терапией (аспирин, клопидогрель). При величине индекса, равной 0, можно ограничиться антиагрегантной терапией.

Метаанализ 29 исследований показал, что варфарин снижает риск инсульта на 64%, аспирин – на 22% (13). Исследование ACTIVE-W по сравнению комбинации аспирин-клопидогрель против варфарина у больных с ФП было досрочно прекращено ввиду явного преимущества варфарина (18). По данным FDA, варфарин назначался в США в 1998 году 21 миллиону больных, в 2004 году – 31 миллиону (рост 45%) (17).

В то же время варфарин находится в числе 10 препаратов с наибольшим количеством побочных эффектов, а в 2003-2004 годах являлся основной причиной смерти от лекарственных средств. Частота больших кровотечений при применении варфарина достигает 10-16% (17). Таким образом, к настоящему времени варфарин является самым эффективным и в то же время опасным и трудным для использования (необходимость постоянного контроля состояния свертываемости крови) препаратом для профилактики инсульта у больных с ФП.

Учитывая сложность и опасности применения варфарина, в настоящее время идет активный поиск менее опасных антикоагулянтов, не требующих постоянного контроля уровня свертываемости крови. Наиболее перспективными считаются ингибиторы тромбина или фактора Ха. Наиболее известные из них – низкомолекулярные гепарины. Но инъекционные препараты мало приемлемы для многолетнего применения.

Более перспективным представлялся ингибитор фактора Ха – индопаринус. Его преимущество перед традиционными низкомолекулярными гепаринами в том, что он вводится подкожно 1 раз в неделю. Но исследование AMADEUS, в котором применялся индопаринус, было досрочно прекращено из-за недопустимо высокой частоты опасных кровотечений (18).

Наконец, был создан таблетированный ингибитор фактора Ха – ксимелатарган. Этот препарат не уступает по эффективности варфарину (исследование SPORTIF), не требует постоянного контроля за свертываемостью крови. К сожалению, этот препарат оказался гепатотоксичным. Зарегистрировано два случая токсического гепатита со смертельным исходом. Препарат был запрещен в США. Но в Европе исследования продолжаются (10).

В настоящее время проводится исследование ROCKET, в котором сравнивается новый таблетированный ингибитор фактора ХА – ривораксобан у больных с ФП и индексом CHADS ≥ 2 . Наша клиника принимает участие в этом исследовании. Поиски новых эффективных и безопасных антикоагулянтов для профилактики тромбэмболий у больных с ФП продолжаются.

Таким образом, ФП – одна из наиболее частых и проблемных аритмий, которая нередко приводит к тяжелым осложнениям (сердечная недостаточность, тромбэмболические инсульты и др.) и смерти больных. Предпринимаются большие усилия по поиску средств лечения, профилактики ФП и ее осложнений. Главными направлениями этих поисков являются создание новых антиаритмических препаратов, антикоагулянтов, совершенствование катетерных и хирургических методов лечения и профилактики ФП. В этой статье сделана попытка обобщить некоторые достижения в этой области и те проблемы, которые предстоит решить в будущем.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: ACHIEVEMENTS AND PROBLEMS

V.A. Shulman

Krasnoyarsk state medical academy named in honour of V.F. Vojno-Yasenetskij

Etiology, classification, antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation and also anticoagulant therapy for prophylaxis of thromboembolic stroke are given in the article. Combined American and European recommendations according patients with atrial fibrillation (2006) are the basis of the discussion. Disadvantages of modern therapy of atrial fibrillation and the methods of improvement are available.

Литература

1. Гоголошвили Н. Г. Распространенность, динамика развития и прогностическая значимость нарушений ритма и проводимости сердца в отдельных популяциях Восточной Сибири: автореф... докт. дисс. – Томск. – 2007. – 47 с.

2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. – 2005. – №4. – 28 с.

3. Мурашкина О. О. , Козырев О. А. Антиаритмические свойства статинов – прямое действие или опосредованный эффект // Вест. аритмологии. – 2007. – № 49. – С. 42-46.

4. Недоступ А. В. Некоторые трудности и спорные вопросы лечения аритмий // Кардиол. и серд.-сосуд. хирургия. – 2007. – №1. – С. 5-9.

5. Рычков А. Ю. Антикоагулянты при фибрилляции предсердий // Вест. аритмологии. – 2007. – № 50. – С. 46-49.

6. Сулимов В. А. Комментарии к рекомендациям американской коллегии кардиологов, американской кардиологической ассоциации и европейского общества кардиологов (2006) по ведению больных с фибрилляцией предсердий // Рацион. фармакотер. в кардиологии. – 2007. – № 3. – С. 112-113.

7. Шульман В. А, Шестерня П. А. , С. Е. Головенкин, В. В. Радионов В. В. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз // Вест. аритмологии. – 2005. – № 39. – С. 5-9.

8. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 26. – P. 1979-2030.

9. ACTIVE-W: warfarin beats clopidogrel/aspirin in atrial fibrillation // Cardiovascular J. of South Africa. – 2006. – Vol. 17. – P. 91.
10. Akins P. Secondary stroke prevention with ximelagartan versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials // Stroke. – 2007. – Vol.17. – P. 874-880.
11. Arnar D., Thorvaldson S., Manolio T. et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 708-712.
12. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // Science. – 2003. – Vol.299. – P. 251-254.
13. Hart R., Pearce L., Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 857-867.
14. Fatkin D., Otway R., Vandenberg J. Genes and atrial fibrillation. New look at an old problems // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 782-791.
15. Kallergis E. Inflammation consequence of atrial fibrillation // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 200-204.
16. Nieuwlaat R., Eurlings L., Capucci A., Crijns H. J. Atrial fibrillation in the « real world » : undecided issues. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 9, Supp. 1. – P. 1122-1128.
17. Stramba-Badiale M. Atrial fibrillation subtypes, risk of stroke and antithrombotic therapy // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 840-842.
18. Verheugt F., Stroke prevention in atrial fibrillation // Netherlands J.Med. – 2006. – Vol.64. – P. 31-33.

19. Wisowsky D., Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use a prevalent adverse effect resulting in regulatory action // Arch. Intern. Med.. – 2007. – Vol. 167. – P. 1414-1419.

20. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. – 1991. – Vol.22. – P.983-988.

21. Yang H., Xia M., Jin Q. et al. Identification of a KCNE2 – gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol.165. – P.1010-1032.