

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ч II)

Татарский Б. А.

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Продолжение. Начало в №2-2008

При наличии противопоказания для лечения ААП IС класса (например, блокада ножек пучка Гисса, ИБС с выраженными структурными изменениями миокарда, инфаркт миокарда) рекомендуется применение препаратов III класса.

Амиодарон. Возможно использование амиодарона внутривенно: болюс 5 мг/кг в течение 15–20 мин. с последующим инфузионным введением 500–900 мг в течение 12 часов. Уровень эффективности составлял 50–60 % со средним временем купирования 12 часов. Низкая частота купирования пароксизмальной формы ФП в первые 2–3 часа после внутривенного введения препарата, объясняется особенностями фармакодинамики и фармакокинетики амиодарона. Побочные эффекты сводятся в основном к гипотензии. Также было показано, что амиодарон в единичной пероральной дозе эффективен и безопасен для пациентов с недавним началом ФП: к 8 часу около 50 % пациентов в группе амиодарона и 20 % в группе плацебо восстановили СР, а после 24 часов пропорции пациентов, находившиеся на СР, были 87 % и 35 % соответственно. Представляется, что использование амиодарона предпочтительнее использовать у пациентов с СН, ИБС и после операции реваскуляризации [28,29]

Ибутилид для купирования пароксизмальной ФП вводится 1 мг в/в + 1 мг через 15 минут. Средний уровень эффективности составляет 30–40 % в течение 60–90 минут. При использовании ибутилида необходимо постоянное мониторирование ЭКГ в условиях палаты интенсивной терапии, ввиду риска torsades de pointes (1–5 % случаев). Кроме того, было установлено, что ибутилид также эффективен у пациентов с длительным пароксизмом ФП [30].

Дофетилид изучался у пациентов с ФП и трепетанием предсердий. Восстановление СР происходило у 30 % пациентов, но эти данные относились в основном к длительно продолжающимся эпизодам ФП. В двух исследованиях EMERALD и SAFIRE-D при использовании дофетилида 500 мг дважды в день в течение 3 дней в 30 % достигнуто восстановление СР. Так же, как при

использовании ибутилида, назначение дофетилида может сопровождаться развитием torsades de pointes [31,32].

Так как все препараты, связанные с блокадой K^+ каналов могут приводить к torsade de pointes (особенно часто после успешной фармакологической КВ, когда появляется пауза и/или имеется замедление автоматизма СУ), их введение необходимо проводить при постоянном ЭКГ-мониторировании, следует также осуществлять коррекцию гипокалиемии и гипомagneмией. Необходима осторожность при наличии факторов, увеличивающих вероятность возникновения torsade de pointes: гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛЖ, женский генотип, исходно длинный интервал QT.

Менее эффективные или недостаточно изученные препараты.

Хинидин: из-за вызываемой гипотензии редко используется внутривенно, обычно назначается после дигоксина или верапамила, применяемых для контроля ЧСЖ. Хинидин, вероятно, так же эффективен, как большинство других препаратов для фармакологической КВ недавно возникшей ФП, но проведенных исследований явно недостаточно для такого вывода. В отдельных небольших исследованиях было показано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП эффективность хинидина в дозе 1200 мг в сутки составляла 55–60 %, при устойчивой форме – 25 %. Осложнения: гипотензия, удлинение QT-интервала, что может предшествовать желудочковой тахикардии torsade de pointes, учащение ЧСЖ счет ваготонического эффекта, тошнота, диарея, лихорадка, дисфункция печени, тромбоцитопения и гемолитическая анемия, угнетение автоматизма СУ [33].

Прокаионамид (новокаионамид): введение внутривенно часто используется для КВ, хотя применение ограничено из-за возможной гипотензии, умеренной эффективности и иногда развития проаритмий. Дозирование: 10–15 мг/кг, вводится по 100 мг каждые 5 минут, а затем поддерживающая доза внутривенно или перорально. У пациентов с постоперационной ФП прокаинамид часто используется перорально несколько недель или месяцев,

Таблица 4

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП больше 7 дней

Препарат	Путь введения	Класс рекомендации	Уровень признака
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Перорально	I	A
Амиодарон	Перорально или в/в	IIa	A
Ибутилид	в/в	IIa	A
Малозэффективные и недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	в/в	IIb	B
Флекаинид	Перорально	IIb	B
Прокаинамид	в/в	IIb	C
Пропафенон	Перорально или в/в	IIb	B
Хинидин	Перорально	IIb	B
Препараты, запрещенные к применению			
Дигоксин	Перорально или в/в	III	B
Соталол	Перорально или в/в	III	B

когда пароксизмы наиболее вероятны. Осложнения: те же, что и у хинидина.

Дизопирамид (ритмилен) не протестирован адекватно, но может быть эффективным при назначении его внутривенно. Побочные эффекты включают сухость слизистых оболочек, запор, задержку мочи и снижение сократительной способности левого желудочка. Последнее действие снижает степень выбора для фармакологической КВ [33].

Идеально для внутривенной КВ подходят пациенты: а) впервые возникшей ФП либо с редкими пароксизмами (в анамнезе не было необходимости в поддерживающей терапии); б) недавним началом ФП; в) отсутствием маркеров возникновения *torsade de pointes*, в) низкой вероятностью быстрого рецидива и/или чтобы “выиграть время” для контроля ЧСЖ. Идеально для КВ пероральными формами препаратами IC класса, например, пропанорм подходят пациенты: а) острым началом приступа; б) отсутствием ИБС или развернутой картины структурной болезни сердца; в) для первоначального и быстрого достижения контроля частоты (менее 2–6 часов). Обладая достаточно высокой эффективностью при использовании в первый день острого приступа ФП, они оставляют возможность в случае неудачи провести электрическую КВ на следующий день до начала антикоагулянтной терапии. Этот подход привлекателен для пациентов с нечастой устойчивой ФП, когда можно избежать побочных эффектов от ежедневного назначения препарата.

При длительности ФП более 7 суток снижается эффективность ААП (не более 50 %). Эта группа пациентов нуждается в проведении антикоагуляции до КВ. Препараты, рекомендуемые для медикаментозной КВ устойчивых форм также ФП разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью (дофетилид, амиодарон, ибутилид), менее эффективные и недостаточно изученные препараты (дизопирамид, флекаинид, прокаинамид, пропафенон, хинидин) и препара-

ты, запрещенные к применению (дигоксин, соталол). У пациентов с персистирующей ФП возможны два варианта проведения КВ: первый связан с более коротким временем конверсии у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, либо у тех, кому была выполнена ЧП Эхо-КГ для выявления тромбов в предсердиях. В этих случаях с помощью ибутилида было достигнуто купирования в 30–40 %, а инфузия амиодарона была менее эффективна. Второй вариант лечения требует больше времени до КВ, что связано с назначением варфарина.

В ряде исследований по использованию амиодарона (600–800 мг/сутки) или пропафенона (600–900 мг/сутки), как ААП перед электрической КВ, было отмечено, что среднее время медикаментозного купирования составило 15 дней, а уровень эффективности – 35–50 % с несколько более выраженным эффектом пропафенона. В табл. 4 представлены рекомендации по фармакологической КВ ФП длительностью более 7 дней.

В заключение данного раздела следует сказать о сложности проведения исследований по оценке купирующего эффекта ААП. И главное ограничение в исследованиях фармакологической КВ – это обширный список критериев исключения, используемых в большинстве этих работ, что ограничивает использование их результатов в общей клинической практике.

Так, пациенты с нестабильной или прогрессирующей структурной болезнью сердца были исключены из этих исследований. Кроме того, большинство исследований по оценке фармакологической КВ были либо обзорными, либо в них отсутствовал плацебо-контроль, что вызывало сложности в трактовке эффективности препарата, поскольку с течением времени все больше и больше пациентов спонтанно переходили на СР.

Следовательно, в большинстве случаев было практически невозможно разделить эффект препарата от спонтанной КВ, особенно в отдаленном периоде. Представляется, что длительность пери-

ода после приема препарата является важным определяющим фактором эффективности лекарственного средства. Поэтому, требуется проведение дополнительных, тщательно организованных исследований по оценке купирующих эффектов ААП у пациентов пароксизмальными формами ФП с возможной минимизацией эффекта спонтанной КВ.

Поддержание синусового ритма

Независимо от того, является ли ФП пароксизмальной (пароксизмы купируются спонтанно) или устойчивой (для восстановления СР необходима фармакологическая или электрическая КВ), она представляет собой хроническое расстройство с высокой вероятностью рецидивирования. Таким образом, большинство пациентов с пароксизмальной (устойчивой) формами ФП нуждаются в протекторной ААТ. Длительная ААТ назначается для предупреждения эпизодов ФП, поскольку сохранение АВ синхронизации и предотвращение тахисистолии уменьшает предсердное давление, улучшает функцию ЛЖ и в результате увеличивается толерантность к физической нагрузке [34].

Стратегической целью такой терапии является уменьшение риска тромбоэмболических осложнений и уменьшение или исчезновение симптомов. Вместе с тем, до сих пор не известно, способствует ли сохранение СР профилактике тромбоэмболии, СН или смерти. Поскольку клинические факторы, увеличивающие риск рецидива ФП (пожилой возраст, СН, АГ, увеличение левого предсердия и дисфункция ЛЖ) являются также факторами риска тромбоэмболии, риск инсульта может не уменьшаться при коррекции ритма. Кроме того, в исследовании SPAF было показано, что пациенты с СН в анамнезе, получавшие ААТ препаратами 1А класса для профилактики ФП, имели повышенный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии в 3 раза и от нарушений ритма в 6 раз. Вместе с тем, в последние годы получены новые данные, свидетельствующие о том, что антиаритмическая терапия и восстановление СР увеличивают выживаемость и снижают число регоспитализаций. Ниже приведены результаты некоторых исследований [35,36], свидетельствующие в пользу поддержания СР:

- **AFFIRM** — поддержание СР увеличило выживаемость ($HR=0.53$ $CL=0.39-0.72$ $p<0.0001$).
- **CHF-STAT** — смертность была 35 % у пациентов с восстановленным СР по сравнению с 46 % с сохранившейся ФП ($p<0.04$).
- **DIAMOND** — смертность у 40 % пациентов с восстановленным СР по сравнению 70 % с ФП ($p<0.01$).
- **DIAMOND-CHF** госпитализации по поводу СН в группе плацебо 290/756 vs 229/762 в группе дофетилида ($p<0.001$).

- **EURIDIS/ADONIS** — дронедазон показал тенденцию к снижению периода времени до первой сердечно-васкулярной госпитализации или смерти $HR=0.80$ $CL=0.59-1.09$ $p<0.16$.

- **RACE** — долгосрочное поддержание СР улучшало функцию ЛЖ и снижало размер левого предсердия.

- **PIAF** — при контроле ритма по сравнению с контролем частоты увеличивалась толерантность к ФН по данным 6-минутного теста.

- **SAFE-T** — поддержание СР у пациентов персистирующей ФП имело статистически высокий QOL и уровень толерантности к физической нагрузке по сравнению с отсутствием СР.

Как правило, опубликованные результаты эффективности протекторной ААТ основаны на данных 2 типов исследований: 1 — исследования, оценивающие эффективность ААТ после электрической КВ при устойчивой ФП; 2 — исследования, оценивающие эффективность препаратов для поддержания СР у пациентов с очень частыми пароксизмами ФП. Результатам, полученным в ходе таких исследований, присущи некоторые ограничения, что затрудняет оценку терапевтических стратегий, направленных на сохранение СР.

Вместе с тем, после проведения медикаментозной или электрической КВ необходимо решить вопрос о необходимости назначения ААП для предотвращения повторных эпизодов ФП. Согласно Guidelines ACC/ANA/ESC-2006 года, для поддержания СР рекомендуются:

Класс I.

Перед началом приема ААП рекомендуется провести лечение, направленное на предотвращение ситуаций, способствующих возникновению приступов ФП (уровень доказательности С).

Класс IIa.

1. ААТ может быть использована у больных с ФП для поддержания СР и предотвращения КМП, вызванной тахикардией (уровень доказательности С).

2. Нечастые, хорошо переносимые рецидивы ФП рассматриваются как успешный результат ААТ (уровень доказательности С).

3. Амбулаторное инициирование ААТ обоснованно у больных с ФП, не имеющих структурных заболеваний сердца, когда переносимость средства хорошая (уровень доказательности С).

4. У больных без структурных заболеваний сердца, применение пропафенона или флекаинида может быть полезным на амбулаторном этапе (уровень доказательности В).

5. Соталол может использоваться у амбулаторных больных с незначительной структурной болезнью сердца или ее отсутствием, склонных к пароксизмальной ФП, если изначально интервал QT

меньше, чем 460 мс, электролитный состав в норме и факторы риска развития проаритмии не присутствуют (уровень доказательности С).

6. РЧА — обоснованная альтернатива ААТ для предотвращения текущей ФП у пациентов с симптомами и нормальным или незначительным расширением ЛП (уровень доказательности С).

Класс III.

1. ААТ не рекомендуется для поддержания СР у больных с ФП, имеющих явно выраженные факторы риска развития проаритмии (уровень доказательности А).

2. Фармакологическая терапия не рекомендуется для поддержания СР у больных синдромом слабости СУ или дисфункцией АВ узла, если не установлен кардиостимулятор (уровень доказательности С).

Пациенты с первым эпизодом ФП подвергаются КВ без последующей протекторной терапии, кроме случаев: а) имеются маркеры высокого риска повторных эпизодов; б) риск рецидивов представляет большую опасность, чем риск ААТ. Назначение ААТ можно также избежать у пациентов с нечастыми и хорошо переносимыми пароксизмами ФП. Аналогично, при нечастых и хорошо переносимых рецидивах ФП пациентам может не требоваться изменения ААТ. У больных с развитием пароксизмов ФП только во время физической нагрузки эффективным может быть назначение бета-блокаторов.

К сожалению, только у относительно небольшого числа пациентов имеется единственный иницирующий фактор, ответственный за все эпизоды ФП, и большинство больных не сохраняют СР без ААТ. При отсутствии протекторной ААТ эпизоды ФП возобновляются после фармакологической/электрической КВ в среднем в 44–85 % через 12 мес. Следует отметить, что при проведении лечения частота рецидивов ниже, но достаточна высока — 17–89 %, особенно в первый месяц после восстановления СР [37].

Выбор ААП основывается на оценке степени тяжести аритмии, типе сопутствующей патологии сердца, тяжести симптомов, риске побочных эффектов и предпочтении пациента. Рецидивирование ФП не эквивалентно неудаче терапии: многие пациенты с рецидивирующей ФП предпочитают продолжать прием препарата, поскольку пароксизмы ФП становятся менее частыми, короткими и купируются самостоятельно.

Различные меры используются для оценки успешности терапии антиаритмическими препаратами, включая время первого рецидива ФП, различные рецидивы ФП, тяжесть ФП и снижение симптоматики. Тяжесть (бремя ФП) характеризуется, как общий процент времени ФП у пациента,

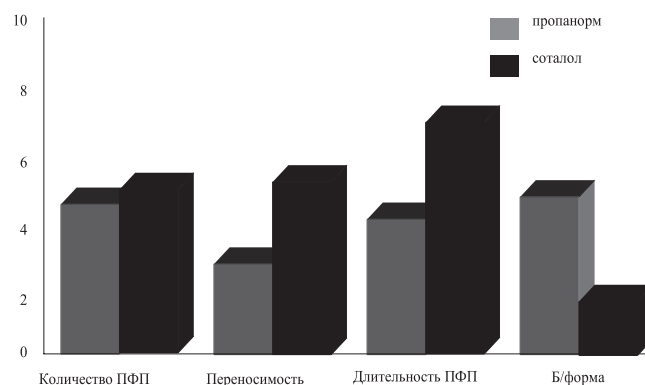


Рис. 3. Протекторная терапия ФП пропанормом и соталолом (0-10-условные баллы).

и определяется числом и продолжительностью эпизодов ФП. Время первого рецидива ФП — это общий метод для оценки успешности антиаритмической терапии при контроле ФП. В то время как это может быть приемлемо для статистической модели и для регуляции препарата, все же имеет меньше ценности в клиническом применении. К примеру, пациент может иметь краткие рецидивы ФП 2 недели после начала лекарственной терапии, но, в общем, показать снижение эпизодов ФП. Если пациент чувствует себя лучше, едва ли можно отказаться от лекарственной терапии из-за раннего рецидивирования ФП.

Снижение бремени ФП плюс симптомов кажется лучшей мерой успеха. Важна комбинация, так как уменьшение 100 длинных эпизодов ФП до лекарственной терапии до 20 коротких эпизодов при лекарственной терапии, но с сохранением высокой симптоматичности эпизодов, не является клиническим успехом. Необходимо также помнить, что симптомы не всегда коррелируются с ФП, и что большинство пациентов имеют асимптомные эпизоды ФП. Оценка успешности антиаритмической терапии на самом деле нетрудная задача и может быть достигнута, используя здравый смысл. Для контроля ритма ключом является тщательный анализ состояния больного во время приема ААП. К сожалению, некоторых пациентов беспокоят нечастые, короткие эпизоды ФП. Для таких пациентов найти лекарственную терапию, которая устраняет все рецидивы ФП — сложная задача. Действительно, для таких пациентов необходимо проведение катетерной абляции для получения желаемого результата. Большинство пациентов весьма удовлетворены значительным снижением числа симптоматических эпизодов ФП, и это является абсолютно приемлемым результатом.

Следовательно, уменьшение тяжести аритмии может считаться терапевтическим успехом у некоторой категории пациентов. Так, в нашем исследовании (рис.3) лечение пропанормом сопровож-

Таблица 5

Рекомендуемые дозы препаратов, используемых для поддержания синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий

Препарат	Ежедневная доза	Потенциальные побочные эффекты
Амиодарон	100-400 мг	фоточувствительность, легочная токсичность, невропатия, гастроэнтерические расстройства, брадикардия, torsades de pointes (редко), печеночная токсичность, дисфункция щитовидной железы, глазные осложнения
Дизопирамид	400-750 мг	torsades de pointes, СН, глаукома, задержка мочи, сухость во рту
Дофетилид	500-1000 мкг	torsades de pointes
Флекаинид	200-300 мг	желудочковая тахикардия, СН, преобразование к трепетанию предсердий с быстрым проведением через АВ узел
Пропафенон	450-900 мг	желудочковая тахикардия, СН, преобразование к трепетанию предсердий с быстрым проведением через АВ узел
Соталол	160-320 мг	torsades de pointes, СН, брадикардия, обострение хронической бронхоспастической болезни легких

далось уменьшением длительности эпизодов аритмии, более легкой переносимостью и тенденцией к трансформации в бессимптомную форму. Сделан вывод, что достаточно часто, несмотря на рецидивирование ФП, уменьшение числа пароксизмов, переход в бессимптомную форму, трансформация устойчивой в пароксизмальную форму, уменьшение “тяжести” клинических проявлений, может рассматриваться как удовлетворительный эффект терапии.

Для предотвращения рецидивов ФП можно либо “подавить” триггерный механизм инициации ФП (преждевременную деполяризацию предсердий), либо изменить предсердный субстрат, модифицируя предсердную рефрактерность, которая является уязвимым параметром. Напротив, в случаях редких рецидивов, рекомендуется повторять КВ без поддерживающей терапии.

В настоящее время опубликовано 14 исследований по лекарственной профилактике, включающих пациентов пароксизмальной ФП, и 22 — у пациентов с устойчивой ФП. Отдельные препараты, рекомендуемые дозировки и потенциальные побочные эффекты представлены в табл. 5.

Амиодарон. Амиодарон является эффективным препаратом для сохранения СР у пациентов с ФП, но его назначение ассоциировано с относительно высокой частотой побочных эффектов по сравнению с плацебо [38]. Амиодарон обычно используется как препарат второй линии или как последнее средство. Так, в исследовании СТАФ из 403 пациентов амиодарон предотвращал повторные эпизоды ФП через месяц приема у 69 %, что было значительно больше, чем при использовании пропафенона или соталола (39 %). Тем не менее, 18 % больных, получавших амиодарон, прекратили лечение из-за побочных эффектов, что было достоверно выше, чем при приеме соталола или пропафенона. В плацебо-контролируемом исследовании амиодарона и соталола, включавшее преимущественно пациентов с пароксизмальной ФП, получены сходные результаты.

Учитывая малочисленность адекватных данных рандомизированных исследований, также как и профиль побочных эффектов, амиодарон следует использовать с осторожностью в качестве препарата первой линии при пароксизмальной (устойчивой) ФП. Исключением является его применение у пациентов с СН: в данной клинической ситуации амиодарон имеет определенные преимущества по сравнению с другими препаратами в отношении относительного риска/пользы. Назначение амиодарона ограничивается потенциально серьезными экстракардиальными побочными эффектами. Применение низких доз амиодарона (100–200 мг/сутки) может быть эффективным и ассоциируется с меньшими побочными эффектами.

Бета-блокаторы. Бета-блокаторы имеют преимущество в контроле частоты желудочковых ответов в случае возникновения рецидива ФП во время лечения, поскольку уменьшают или устраняют симптомы, ассоциированные с ФП. Бета-блокаторы могут быть предпочтительными у послеоперационных больных, но могут отягощать течение вагусзависимой ФП.

Дигоксин. Доступные данные не подтверждают роль дигоксина в подавлении рецидивов ФП у большинства больных. Отсутствие АВ блокирующего эффекта во время симпатической стимуляции приводит к плохому контролю частоты на фоне приема препарата, следовательно, его применение обычно не уменьшает симптомы, связанные с рецидивом пароксизмальной ФП.

Дизопирамид. Небольшие рандомизированные исследования показали достаточную эффективность дизопирамида в профилактике рецидивов ФП после КВ. Проведенное сравнительное исследование пропафенона (пропанорма) и дизопирамида показало равную эффективность, но пропафенон значительно лучше переносился. Обладая отрицательными инотропным и дромotropным эффектами, дизопирамид может провоцировать СН или АВ блокаду. Основные осложнения лечения дизопирамидом связаны с выраженным анти-

холинергическим действием. Эти побочные эффекты (сухость во рту, нарушения мочеиспускания, нечеткое зрение, запор) были достаточно тяжелыми и служили причиной прекращения приема препарата у 17 % пациентов.

Значительный интерес представляют попытки использования дизопирида у пациентов с так называемой “вагусной” формой пароксизмальной ФП. Такая вагусная ФП, возникающая вследствие ваготонии, имеет характерные клинические особенности: пароксизмы возникают обычно во время сна, после еды или принятия алкоголя. Возникновение этой формы ФП не связано с физической нагрузкой, но может возникнуть в период расслабления, следующего за энергичным физическим усилием. Учитывая выраженный ваготонический эффект дизопирида, его использование может быть показано у пациентов с вагусной формой ФП. Для уточнения места препарата при лечении этой формы ФП необходимы дополнительные рандомизированные исследования [39].

Дофетилид. Проведенные исследования подтвердили профилактическую эффективность дофетилида. Для уменьшения риска проаритмии начало терапии дофетилидом следует начинать в госпитальных условиях в дозе, титруемой по функции почек и длительности интервала QT. В исследовании SARIFE-D у пациентов, принимавших дофетилид ежедневно по 125, 250 и 500 мкг соответственно, СР через 6 месяцев сохранился у 40 %, 52 % и 66 %, по сравнению с 21 % при применении плацебо. В исследовании EMERALD угнетение рецидивов ФП дофетилидом было также дозозависимым: 51 %, 57 % и 71 % пациентов находились на СР при ежедневном приеме 125, 250 и 500 мкг соответственно, по сравнению с 25 % в плацебо-группе и 60 % в группе соталола [40].

Пропафенон. Проведенные исследования, особенно UK PSVT [41], в котором для выявления и документации рецидивов ФП использовался транстелефонный мониторинг, показали высокую эффективность протекторного действия пропафенона. Оптимальной дозой считается 600 мг/сутки, при увеличении дозы до 900 мг возрастала эффективность, но регистрировалось больше внесердечных побочных эффектов. В ряде исследований, обычно включавших пациентов, рефрактерных к другим ААП, также подтверждена эффективность пропафенона [42,43]. Анализ проведенного рандомизированного контролируемого исследования по использованию пропафенона после электрической КВ у пациентов с длительно существующей ФП (средняя продолжительность 6 месяцев) показал, что через месяц у 79 % больных, получавших пропафенон, и 34 % пациентов контрольной группы сохранялся СР. Через год СР сохранился

у 69 % использовавших пропафенон и 26 % пациентов без терапии. В другом исследовании 65 % пациентов, получавших пропафенон после КВ (длительность ФП более 2 недель), сохраняли СР через 6 месяцев [44].

Обнадеживающие результаты получены при изучении эффективности препарата 1С класса пропафенон у пациентов с очень частыми пароксизмами ФП [45]. Было показано, что пропафенон увеличивает время до первого рецидива ФП у пациентов с частыми (более 1 раза в месяц) эпизодами. Прием препарата продлевал среднее время до первого пароксизма от 3 дней (прием плацебо) до 34 дней и удлинял средний интервал между приступами в 4 раза (от 6 дней при приеме плацебо до 47 дней при приеме пропафенона). Следует отметить, однако, что эти исследования имели “фазу ранжирования дозы”, вследствие чего определенный процент пациентов был исключен из исследования, в тех случаях, когда препарат казался либо неэффективным, либо плохо переносился.

Сравнительный анализ показал, что эффективность пропафенона у пациентов с частыми пароксизмами ФП несколько выше, чем соталола. Следует отметить, что число пациентов, у которых частота пароксизмов ФП значительно уменьшалась, при использовании пропафенона составило 86 % и соталола 68 %. Частота побочных эффектов, требующих отмены препарата, при приеме пропафенона регистрировалась в 2 % и 17 % при использовании соталола. Как правило, препараты 1С класса хорошо переносятся и число внесердечных побочных эффектов относительно невелико. Так [46], только 3 % пациентов, получавших пропафенон, и менее 5 % больных, принимавших флекаинид, прекратили прием из-за побочных эффектов (в основном, нарушения зрения, головокружение, головная боль).

Подобно другим препаратам 1С класса, пропафенон не следует применять у пациентов с острым инфарктом миокарда, а также у лиц с ИБС в случае выраженных структурных изменений миокарда и у пациентов с дисфункцией ЛЖ. Необходимо тщательное наблюдение для профилактики неблагоприятных эффектов, вследствие изменений состояния сердца (например, развитие ишемии или СН).

Соталол. Несмотря на то, соталол не эффективен при фармакологической КВ, препарат может быть использован для профилактики ФП. На сегодняшний день, опубликованы 2 плацебо-контролируемых исследования, показавших протекторную эффективность соталола в дозах от 80 до 160 мг дважды в день, правда, в тщательно отобранной группе пациентов. В мультицентровом исследовании, соталол был также эффективен, как и медленно высвобождающийся хинидина

Таблица 6

Предрасполагающие факторы к развитию желудочковой проаритмии

IA и Ш классы	IC класс
Удлинение QT интервала ($QTc > 460$ мс)	Продолжительность QRS > 120 мс
СУQT	Сопутствующая ЖГТ
Структурная болезнь сердца, существенная ГЛЖ	Структурная болезнь сердца
Снижение ЛЖ функции	Снижение ЛЖ функции
Гипокалиемия/гипомагниемия*	
Женский пол	
Почечная дисфункция	
Брадикардия	
1. Медикаментозная дисфункция СУ и АВ узла	
2. Медикаментозная конверсия в СР	
3. Эктопические коротко-длинные R-R интервалы	Быстрая желудочковая реакция
1. В течение нагрузок	
2. В течение быстрого AV проведения	
Быстрое увеличение дозы	Быстрое увеличение дозы
Большая доза (соталол, дофетилид), накопление лекарственного средства*	Большая доза, накопление лекарственного средства*
Дополнительные препараты	
1. Мочегонные	
2. Другие препараты, удлиняющие интервал QT	Дополнительные препараты
1. Отрицательные инотропные препараты	
Проаритмии в анамнезе	
Ятрогенное удлинение QT	Ятрогенное расширение (больше чем 150 %) QRS

сульфат, но лучше переносился. Отмечено также, что соталол был более эффективен в подавлении симптомов у пациентов с рецидивом ФП, поскольку сопровождался более медленной частотой желудочковых сокращений. Некоторые исследования обнаружили, что соталол и комбинация хинидина с верапамилом являются одинаково эффективными после КВ, хотя значимые желудочковые аритмии были более частыми при применении хинидина [43].

Верапамил и дилтиазем. Отсутствуют данные о протекторном антиаритмическом эффекте антагонистов кальциевых каналов у пациентов с пароксизмальной ФП, но эти препараты уменьшают ЧСЖ во время приступа, так что симптомы могут нивелироваться, несмотря на рецидив ФП.

Из большинства ААП, в настоящее время доступных для лечения ФП, ни один не является совершенным, имея ограниченную эффективность комбинации безопасности и толерантности. Проведенный мета-анализ показал [40], что частота рецидивов при использовании различных ААП составила: в среднем для пропафенона — 57 %, флекаинида — 51 %, соталола — 55 %, амиодарона — 67 %. Сделан вывод, что эффективность поддержания СР примерно сходна для всех классов ААП, а препараты I и III класса эффективнее для поддержания СР, чем плацебо. В прямых сравнительных исследованиях эффективность поддержания нормального СР для всех пероральных ААП через 6–12 месяцев составила около 50 %. Таким образом, поскольку эффективность ААП в поддержании СР и/или уменьшении частоты рецидивов ФП сходна, выбор их должен диктоваться безопасностью.

Следует обращать особое внимание на те особенности ААП, которые сами по себе могут привести к летальному исходу либо спровоцировать его [48,49]. К ним относятся конечная органотоксичность и проаритмический эффект. Риск проаритмий варьирует в зависимости от класса ААП и режима дозирования, имеющихся заболеваний сердца и наличия исходно существующих желудочковых аритмий. Большинство ААП изменяет кардиальный канал натрия или функцию калиевого канала. Это лечение предотвращает или заканчивает ФП, продлевая рефрактерный период (блокаторы калиевого канала) или замедляя проведение (блокаторы канала натрия) предсердных клеток. Увеличение рефрактерного периода может закончиться удлинением интервала QT, тогда как замедление проведения может вызвать удлинение QRS. Увеличение QT, обусловленное назначением блокаторов калиевого канала, может закончиться опасными для жизни желудочковой тахикардией (torsades de pointes).

Как уже отмечалось, факторы, способствующие развитию torsades de pointes в соединении с ААП, включают женский пол, брадикардию, гипокалиемия или гипомагниемия. Сопутствующее использование препаратов, влияющих на печеночный метаболизм антиаритмиков, могут также заканчиваться удлинением интервала QT. Сниженный клиренс креатинина при использовании препаратов (соталол), экскретируемых почками, может закончиться токсичностью. Риск развития torsades de pointes является дозозависимым (например, при использовании соталола или дофетилид), а иногда особенно не зависящим от дозы (хинидин). Неко-

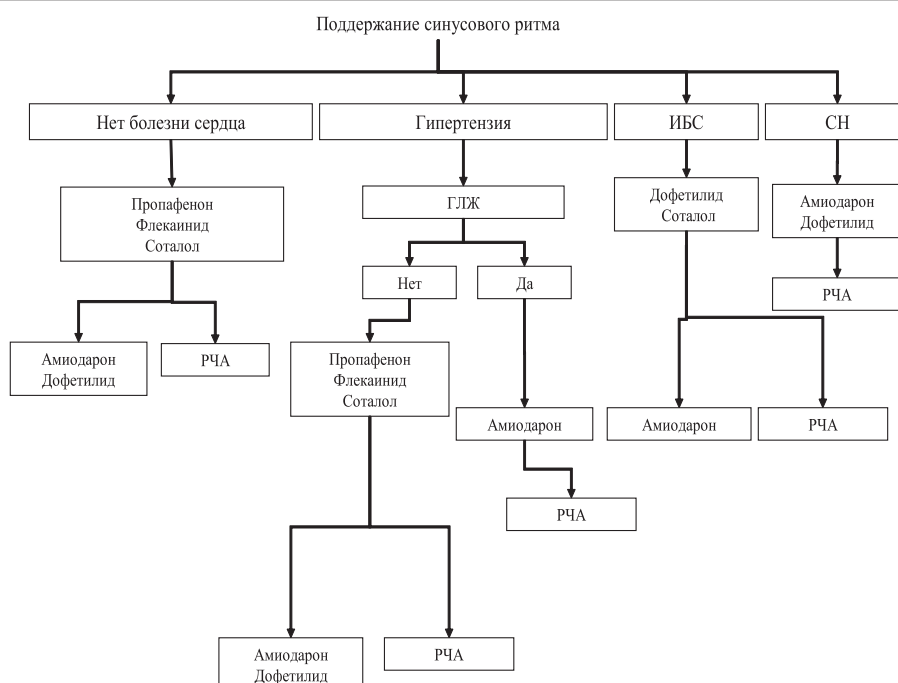


Рис. 4.

торые факторы, влияющие на развитие желудочковой проаритмии, представлены в табл. 6.

Таким образом, вероятность возникновения проаритмического эффекта (в первую очередь, желудочковых аритмий и *torsade de pointes*) зависит от выбора ААП и тяжести сердечной патологии. При использовании препаратов IA класса или соталола у пациентов без структурной болезни сердца *torsade de pointes* регистрировались в 2 %, а при использовании ААП IC класса (пропанорм) опасные желудочковые проаритмии возникали менее 1 % [50].

Внесердечные побочные действия являются индивидуальными для каждого препарата и диапазон от металлического вкуса во рту (пропафенон) до опасного для жизни легочного поражения или токсичности печени (амиодарон). Среди осложнений наиболее часто регистрируются тромбоцитопения, агранулоцитоз, красная волчанка, фиброз легкого. Значительно реже риск возникновения этих осложнений при использовании пропафенона, флекаинида, соталола.

При использовании низких доз амиодарона случаи легочного фиброза выявлялись в 3–12 % и могли приближаться к 1,5 % в год. В рекомендациях по лечению ФП произошли значительные изменения: вместо трехэтапного выбора оптимальной антиаритмической терапии предлагается двухэтапный, а при неэффективности которого, переход к хирургическому лечению (рис.4).

У пациентов без структурной болезни сердца препаратами первой линии в лечении ФП являются пропафенон, флекаинид и соталол, амиодарон

и дофетилид рекомендуются в качестве альтернативной терапии. Хотя амиодарон также редко вызывает аритмии у данной категории больных, его назначение стараются ограничить из-за выраженных побочных действий. У пациентов с гипертрофией ЛЖ, которую связывают с увеличением длительности потенциала действия и ранней постдеполяризацией, высокий риск возникновения *torsade de pointes*.

При отсутствии ИБС (или перегрузки) и задержки проведения препаратами первой линии являются пропафенон, флекаинид и соталол. Применение препаратов IC класса у пациентов после инфаркта миокарда может приводить к повышению смертности. С другой стороны установлено, что использование соталола безопасно у пациентов после инфаркта миокарда и даже отмечено снижение смертности в сравнении с плацебо. Амиодарон является препаратом второй линии. У пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН имеются повышенный риск возникновения проаритмий при приеме большинства используемых ААП. Некоторые исследования показали, что амиодарон не только безопасен у таких пациентов, но и немного снижает смертность, а соталол может быть альтернативой амиодарону.

С учетом клинического разделения больных с пароксизмальной (устойчивой) ФП на группы, возможен следующий подход при выборе терапии. У пациентов с впервые выявленным симптоматическим пароксизмом ФП, купированным спонтанно, либо с помощью КВ, вероятность рецидивов не прогнозируема, а длительная ААТ необоснован-

на. У больных с бессимптомными или редкими симптомными рецидивирующими ФП также возможно воздержаться от назначения длительной ААТ и ограничиться только купированием. В группе частых симптомных эпизодов ФП оправдано профилактика рецидивов с помощью препаратов IC и III классов.

Амбулаторное начало антиаритмической терапии у пациентов с ФП.

Рекомендации для амбулаторного применения ААП различаются у пациентов с пароксизмальной и устойчивой ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП целями являются купирование пароксизма (подход “таблетка в кармане”), профилактика эпизодов или комбинация того и другого. У пациентов с устойчивой ФП целями амбулаторного начала терапии являются достижение фармакологической КВ, устраняя, таким образом, необходимость электрической КВ или повышение успеха электрической КВ (путем уменьшения порога дефибрилляции) и предотвращение раннего рецидива ФП.

Доступны немногочисленные данные по безопасности амбулаторного начала ААТ. Наиболее актуальной проблемой является проаритмии, которые редко возникают у пациентов без СН, выраженной брадикардии, имеющих нормальную функцию желудочков и исходные QT интервалы. У таких пациентов возможно амбулаторное назначение пропафенона. До начала терапии этим препаратом следует назначить бета-блокаторы или антагонисты кальциевых каналов для предотвращения быстрого АВ проведения или развития АВ проведения 1:1 при трепетании предсердий. Поскольку купирование пароксизма ФП пропафеноном может быть связано с брадикардией вследствие дисфункции синусового или АВ узла, первоначальную конверсию ритма следует проводить в условиях стационара. В случае эффективности и безопасности, пропафенон может быть рекомендован пациенту для амбулаторной фармакологической КВ последующих рецидивов. Амбулаторного фармакологического купирования следует избегать у пациентов с симптомами слабости СУ, нарушениями АВ проведения или блокадой ножек пучка Гиса.

Терапия соталолом может быть начата амбулаторно у пациентов с невыраженными или отсутствующими структурными поражениями сердца при значениях интервала QT < 450 мс, нормальных значениях электролитов сыворотки крови и отсутствием факторов риска, зависящих от приема препаратов III класса, проаритмий. Безопасность наиболее высока при начале приема на СР. Амiodарон

обычно можно давать безопасно амбулаторно, даже пациентам с персистентной ФП, но насыщение в условиях стационара предпочтительно при необходимости более раннего восстановления СР у пациентов с СН. Некоторые режимы насыщения включают назначение 600 мг ежедневно в течение 4 недель или 1 г ежедневно в течение 1 недели с последующей более низкой поддерживающей дозой. Терапию хинидином, прокаинамидом и дизопирамидом в целом не следует начинать в амбулаторных условиях, но исключение может быть сделано для дизопирамида у пациентов без патологии сердца и нормальным интервалом QT. Несмотря на то, что эти рекомендации являются общими методическими указаниями относительно амбулаторного начала терапии, решение должно быть индивидуализировано для каждого пациента.

ЭКГ, транстелефонный мониторинг или другие методы наблюдения ЭКГ могут использоваться для контроля нарушений проведения в начале фармакологической ААТ у пациентов с ФП. В частности, следует измерять интервал PR (флекаинид, пропафенон, соталол и амиодарон), длительность QRS (флекаинид и пропафенон) и интервал QT (соталол, амиодарон и дизопирамид).

В заключение, следует сказать, что медикаментозное лечение, направленное на поддержание СР, остается важным терапевтическим вариантом для некоторых пациентов. Представляется, что существует несколько групп пациентов, где по нашему мнению, следует восстанавливать и использовать все имеющиеся возможности для удержания СР. Это, в первую очередь, пациенты с низким риском развития тромбоэмболии, не включенных в AFFIRM (молодой возраст, без структурных заболеваний сердца, гипертрофической КМА), низким риском развития осложнений от приема ААП, таких как IC препараты; пациенты, у которых возможно расширение антиаритмической терапии с низким риском развития осложнений; пациенты с выбранной стратегией нестационарной КВ (“таблетка в кармане”); пациенты при использовании гибридной терапии; симптоматические пациенты.

Адекватный выбор антиаритмического лечения, сделанного со вниманием к клиническим характеристикам и потенциальной токсичности лекарственного средства, уменьшает риск, связанный с этими средствами. Быстрое прогрессирование стимуляционной техники и технологии радиочастотных воздействий при ФП, особенно в комбинации с ААП препаратами, также обеспечивают новые варианты для поддержания синусового ритма.

Литература

28. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079 – 82.
29. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462–5.
30. Li H, Natale A, Tomassoni G, et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardio* 1.1999;84:1096–1098.
31. Greenbaum RA, Campbell TJ, Channer KS, et al. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide. The EMERALD study (European and Australian Multicenter Evaluative Research on atrial fibrillation Dofetilide) Study. *Circulation* 1998;98:1633–1639.
32. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385–2390.
33. Prystowsky E., Benson D., Fuster V., et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262–1277.
34. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219 –26.
35. Pelargonio G., Prystowsky E.. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract CardiovascMed* 2005;2:514–521.
36. Wyse D., Waldo A., DiMarco J., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
37. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489 –496.
38. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;117:1538 –45.
39. Naccarelli GV, Dell’Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Management of atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion. *Am J Cardiol* 2000;85: 36D–45D.
40. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol*.2000;85:3–11.
41. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebocontrolled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550–2557.
42. Lenzi T, Boriani G., Botto G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:69 –72.
43. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur. Heart J*. 2004;25:1318–1324
44. Camm J, Haffajee C., Sheldon R, et al. International Consensus Roundtable on Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev* 2000;17 (Suppl) 1–19.
45. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–706.
46. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219–26.
47. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91:2D– 8D.
48. Hohnloser S., Kuch K., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) — a randomised trial. *Lancet* 2000;356: 1789–1794.
49. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690–1996.
50. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol*. 2003;89:239–248.

Поступила 28/02-2008