СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Канорский С. Г., Коваленко Ю. С.

Фармакотерапия остается доминирующим способом лечения больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Ведение пациентов с ФП включает в себя решение о выборе между урежением частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и поддержанием синусового ритма. Во втором случае применяются антиаритмические препараты, выбор которых в первую очередь определяется соображениями безопасности и зависит от индивидуальных характеристик пациентов. В статье дана краткая характеристика эффективности и безопасности собственно антиаритмических и иных препаратов для поддержания синусового ритма у больных с ФП. Новые данные свидетельствуют о возможности снижения риска инсульта и смертности, прекращения антикоагулянтной терапии при более агрессивном поддержании синусового ритма.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 171–177
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-171-177>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, контроль частоты желудочковых сокращений, контроль синусового ритма.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Канорский С. Г. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, Коваленко Ю. С. — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ФПК и ППС.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 kanorskysg@mail.ru

ААП — антиаритмические препараты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧЖС — частота желудочковых сокращений.

Рукопись получена 13.04.2017

Рецензия получена 17.04.2017

Принята к публикации 25.04.2017

STATE OF THE ART PHARMACOLOGICAL THERAPY FOR ATRIAL FIBRILLATION

Kanorsky S. G., Kovalenko Yu. S.

Pharmacological therapy remains the primary approach to atrial fibrillation (AF). Management of all AF patients includes the decision on rate or rhythm control. The latter means antiarrhythmic drugs application that are being selected primarily by safety reasons and depend on individual characteristics of patients. The article presents a brief description of efficacy and safety of antiarrhythmics themselves and other drugs for sinus rhythm control in AF. Novel data shows possibility to decrease stroke risk and mortality, and to cease anticoagulation in more thorough sinus rhythm retention.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 171–177

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-171-177>

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, rate control, rhythm control.

Kubansky State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией сердца, которой в настоящее время страдает более 33 млн человек во всем мире [1]. Заболеваемость ФП постоянно растет параллельно со старением населения планеты и увеличением встречаемости факторов, предрасполагающих к развитию данной аритмии — артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), ожирения, сахарного диабета, хронической болезни почек; с улучшением диагностики этой аритмии [2–4]. ФП сопровождается симптомами разной степени выраженности, ухудшением качества жизни, снижением функции левого желудочка и ХСН, повышает риск инсульта и системной тромбоэмболии, увеличивает смертность независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска [5, 6]. Лечение ФП и связанных с ней осложнений сопровождается значительными расходами систем здравоохранения экономически развитых стран [2].

Проблема выбора направления фармакотерапии при ФП

Проблема терапии самой ФП с помощью антиаритмических препаратов (ААП) “вышла из моды”

и мало освещается в периодической научной печати. При этом, практикующие врачи испытывают затруднения при ведении пациентов с ФП, получая далекие от желаемых результаты лечения. В настоящей статье продолжается проводившееся ранее [7–9] рассмотрение актуальных вопросов фармакотерапии ФП.

Подавляющему большинству из крайне многочисленной когорты пациентов с ФП показано и доступно только медикаментозное лечение данной аритмии, которое выполняется с целью: 1) понижения частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохранении ФП или 2) восстановления и поддержания синусового ритма [10]. Для врачей очевидно, что синусовый ритм является оптимальным и все методы лечения должны быть направлены на его сохранение. У пациентов с ФП восстановление и поддержание синусового ритма часто необходимо для уменьшения/устранения симптомов. В реальной практике постоянный прием ААП обеспечивает снижение частоты, тяжести и длительности эпизодов ФП, а не полное подавление аритмии, и этого может оказаться достаточно для многих пациентов, так как качество их жизни значительно улучшается. Лечение

с целью поддержания синусового ритма целесообразно рассмотреть для больных младше 60 лет, независимо от симптомов или адекватного понижения ЧЖС при ФП, поскольку доля таких пациентов была незначительной среди участников исследований, сравнивавших понижение ЧЖС при сохранении ФП и попытки сохранения синусового ритма. По данным мета-анализа 10 исследований ($n=7867$) [11] стратегия поддержания синусового ритма с помощью ААП способна снизить общую смертность больных с ФП младше 65 лет ($p=0,0007$). Даже у пациентов с ФП в возрасте 66 лет и старше в крупном канадском регистре ($n=26130$) отмечалось достоверное снижение смертности при фармакотерапии с целью сохранения синусового ритма по сравнению с понижением ЧЖС при сроках лечения 5 лет и более [12].

Несмотря на известную ассоциацию ФП с повышенным риском тромбоэмболий и смертельного исхода, несколько больших рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших лечение с целью понижения ЧЖС при ФП и использование ААП для сохранения синусового ритма, не продемонстрировали снижения риска тромбоэмболических осложнений и смертности при второй стратегии [13]. Специальный ретроспективный анализ базы данных самого крупного из этих проектов AFFIRM ($n=4060$) показал снижение смертности на 47% среди пациентов, которые оставались с синусовым ритмом во время исследования, но это преимущество нивелировалось увеличением смертности на 49% у принимавших ААП [14]. Данные работы показали, что стратегия поддержания синусового ритма сопровождается более высокой частотой побочных эффектов лекарственных средств, госпитализации и даже инсульта. Отсутствие снижения смертности, связанной с терапией сохраняющей синусовый ритм у больных с ФП в этих исследованиях, может быть связано с частой отменой антикоагулянтов при складывавшемся представлении о стойком поддержании синусового ритма, что повышало риск развития инсульта и системной тромбоэмболии [15]. Поскольку ААП не обладают способностью полностью устранять ФП у всех больных, многие из пациентов, у которых развивался инсульт, вероятно, имели субклиническую ФП, которая не регистрировалась врачами. В то же время, несмотря на активное применение пероральных антикоагулянтов европейскими кардиологами по данным регистра EORP-AF Pilot, заболеваемость, частота госпитализаций и смертность пациентов с ФП остаются высокими [16].

Контроль частоты желудочковых сокращений при ФП

В американских и европейских Рекомендациях по лечению ФП антиаритмическая терапия рассматривается в качестве средства для уменьшения симптомов аритмии, а не как способ снижения риска тромбоэмболий и смертности [5, 17]. Лечение с целью

понижения ЧЖС представлено в качестве простой и безопасной альтернативы, которая в течение нескольких лет может проводиться без ущерба для прогноза больных. Нерегулярный ритм и высокая ЧЖС при ФП обычно вызывает симптомы, включая сердцебиение, одышку, слабость и головокружение. Но адекватный контроль ЧЖС способен уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику, увеличивая время наполнения желудочков, регулярность их сокращений, устранить обусловленную тахикардией ишемию, предупреждая развитие индуцируемой тахикардией кардиомиопатии [18]. Основная цель понижения ЧЖС — сокращение числа симптомов и предотвращение ухудшения функции сердца во время ФП.

Для длительного контроля ЧЖС в качестве средств первой линии рекомендуется применять бета-адреноблокаторы, которые обеспечивают симптоматическое и функциональное улучшение, достаточно хорошо переносятся [19]. Необходимо отметить, что прогностическое преимущество бета-адреноблокаторов при систолической ХСН на фоне синусового ритма утрачивается у пациентов с ФП. Так, по данным мета-анализа 10 рандомизированных исследований ($n=3066$) [20], бета-адреноблокаторы снижали общую смертность при синусовом ритме (относительный риск — ОР 0,73 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,67 до 0,80; $p<0,001$), но не при ФП (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,83 до 1,14; $p=0,73$). Верапамил и дилтиазем эффективно понижают ЧЖС и уменьшают симптомы у больных с постоянной ФП [21], но не показаны при систолической ХСН из-за отрицательного инотропного действия [22]. Напротив, понижение ЧЖС у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка с помощью верапамила или дилтиазема может сопровождаться улучшением толерантности к физической нагрузке и симптомов в сравнении с приемом бета-адреноблокаторов [23]. В отсутствии проспективных рандомизированных сравнительных исследований дигоксина у больных с ФП определенное беспокойство вызывали ретроспективно полученные данные о повышении смертности при приеме дигоксина [24, 25]. Вероятно, эти данные указывают не на вред дигоксина, а на его назначение более тяжелым пациентам [26]. Амiodарон является препаратом резерва для понижения ЧЖС при ФП из-за высокой экстракардиальной токсичности. Амiodарон может назначаться третьим в дополнение к двойным комбинациям бета-адреноблокатор + дигоксин или верапамил/дилтиазем + дигоксин в случае недостаточной их эффективности.

Оптимальная частота сердечных сокращений для снижения заболеваемости, смертности и улучшения качества жизни больных с ФП остается неясной. Традиционно адекватный контроль ЧЖС эмпирически определялся как менее 80 уд./мин в покое [27]. Ретро-

спективный анализ данных исследований AFFIRM и RACE (n=1091) показал, что более высокая ЧЖС в покое не связана с неблагоприятным прогнозом [28]. В специально организованном проекте RACE II пациентов с постоянной ФП рандомизировали для “строгого” (менее 80 уд./мин в покое и менее 110 уд./мин во время умеренной физической нагрузки) или “мягкого” (менее 110 уд./мин в покое) понижения ЧЖС [29]. Не удалось получить различий в частоте событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт, системная эмболия, кровотечение и угрожающая жизни аритмия) при проведении двух стратегий. Пациенты в группе мягкого снижения ЧЖС чаще достигали поставленной цели, получали более низкие дозы препаратов, реже использовали их комбинации и реже посещали клинику. Дальнейший анализ результатов RACE II, даже у пациентов с успешным строгим контролем ЧЖС, не выявил выгоды по сравнению с более мягкой терапией [30]. Строгое снижение ЧЖС (менее 80 уд./мин в покое) целесообразно при наличии сохраняющихся симптомов или обусловленной тахикардией кардиомиопатии. После достижения строгой цели ЧЖС рекомендуется оценить переносимость физической нагрузки и/или провести суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру для определения хронотропного ответа при нагрузке во избежание неадекватной брадикардии. Необходимо отметить выявленную в регистре ORBIT-AF J-образную зависимость между ЧЖС и смертностью. В рутинной практике более строгое понижение ЧЖС (менее 80 уд./мин в покое) сопровождалось улучшением прогноза до тех пор, пока средняя ЧЖС в покое оставалась более 65 уд./мин [31].

Катетерная абляция атриовентрикулярного узла с проведением постоянной электростимуляции желудочков возможна, когда фармакотерапия неадекватна и желаемая ЧЖС при ФП не достигается. Абляцию атриовентрикулярного узла, которая влечет за собой пожизненную зависимость пациентов от электрокардиостимулятора, не следует проводить без предварительных попыток достижения контроля ЧЖС с помощью комбинаций лекарственных препаратов [32].

Поддержание синусового ритма

У многих больных с ФП, несмотря на значительное понижение ЧЖС, сохраняются существенные симптомы, что требует восстановления синусового ритма для улучшения качества их жизни. Решение о выборе стратегии контроля синусового ритма основано не только на присутствии симптомов ФП, но также на учете ее клинической формы (пароксизмальная, персистирующая или длительная персистирующая), сопутствующих заболеваний пациента, общего состояния здоровья. Прием ААП, как правило, рекомендуется в качестве терапии первой

линии и выбор лекарственного средства основывается на наличии/отсутствии структурного заболевания сердца или ХСН, электрокардиографических переменных, функции почек и других особенностей больного [33]. ААП примерно в два раза увеличивают вероятность сохранения синусового ритма по сравнению с плацебо [34]. Катетерная абляция или ее сочетание с ААП (гибридная терапия) часто эффективны, когда изолированная фармакотерапия не приносит успеха [35].

Поиск ответа на вопрос, способны ли восстановление и поддержание синусового ритма с помощью катетерной абляции, гибридной терапии или раннего постоянного применения ААП снизить частоту основных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП, в настоящее время осуществляется в проектах EAST [36] и SABANA.

ААП, используемые для подавления ФП более века, и в настоящее время представляются критически важным инструментом для успешного лечения ФП. Между тем, широкое использование ААП ограничивается достаточно низкой результативностью лечения в сочетании с существенным риском побочного действия, включая проаритмию и отдаленные токсические эффекты лекарственных средств [37]. Поэтому как правило первоначальный выбор ААП определяется безопасностью лекарственной терапии.

Для поддержания синусового ритма у больных с ФП во всем мире рекомендуются ААП IC класса флекаинид и пропафенон. Однако они должны назначаться только пациентам без значимых ИБС и/или ХСН, чтобы избежать риска угрожающих жизни желудочковых тахикардий. В исследовании CAST использование лекарственных средств IC класса флекаинида и энкаинида у перенесших инфаркт миокарда пациентов сопровождалось увеличением смертности в 2,5 раза по сравнению с плацебо [38]. После этого препараты IC класса противопоказаны пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе, умеренными и тяжелыми структурными заболеваниями сердца (ИБС, ХСН, клапанная болезнь сердца, кардиомиопатия и артериальная гипертензия с выраженной гипертрофией левого желудочка — толщина стенки более 14 мм). Потому представляет интерес сообщение Hayward C, et al. (2016) о линейном росте частоты назначения флекаинида в Англии с 1998 по 2014г [39]. При приеме флекаинида или пропафенона во время ФП она способна трансформироваться в трепетание предсердий с проведением импульсов через атриовентрикулярный узел 1:1 и высокой ЧЖС. Для предотвращения этого осложнения целесообразен предварительный прием бета-адреноблокатора, верапамила или дилтиазема. Дополнительный риск лечения пропафеноном заключается в широкой вариабельности скорости метаболизма этого ААП цитохромом P450 печени, обусловленной генетически и ответственной

за различия в эффективности терапии и выраженности системных побочных реакций.

Аллапинин и этацизин — созданные в нашей стране ААП IC класса — успешно дополняют короткий перечень доступных средств лечения аритмий. Аллапинин, не уступая этацизину и пропafenону в способности предупреждать рецидив ФП, в значительно меньшей степени вызывает расширение комплекса QRS [8], связанное с риском желудочковой проаритмии. Способом мониторинга для обеспечения безопасности приема ААП IC класса (флекаинид, пропafenон, аллапинин, этацизин) является нагрузочный тест, рекомендуемый через 1,5–2 нед. после начала их приема, чтобы гарантировать отсутствие существенного расширения комплекса QRS, часто более выраженного во время физической нагрузки. Если длительность комплекса QRS увеличивается в сравнении с показателем до лечения более чем на 30% при физической нагрузке или в покое, ААП IC класса должен быть отменен.

Важной проблемой при лечении аллапинином и этацизином являются достаточно часто развивающиеся неприятные субъективные ощущения (головокружение, головная боль, тяжесть в голове, атаксия, диплопия), снижающие работоспособность и приводящие к отказу от лечения. Минимизировать подобные симптомы при использовании аллапинина призвана разработанная в России новая лекарственная форма лаппаконитина гидробромида — аллафорте (таблетки пролонгированного действия по 25 мг и 50 мг). Частота назначения ААП III класса (амиодарон, дофетилид, дронедазон, соталол) у больных с ФП наиболее высока, хотя и снижается в последние годы [39]. В рандомизированном исследовании СТАФ эффективность амиодарона оказалась выше, чем соталола или пропafenона — в среднем через 16 мес. терапии 65% пациентов, принимавших амиодарон, и 37% больных, получавших лечение соталолом или пропafenоном, не имели рецидивов ФП [40]. Аналогичным образом, в проекте SAFE-T при сравнении амиодарона, соталола и плацебо у больных с персистирующей формой ФП соталол превосходил плацебо, но уступал амиодарону в поддержании синусового ритма (медиана времени до рецидива 487, 74 и 6 дней для амиодарона, соталола и плацебо, соответственно, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов с ИБС, однако, назначение амиодарона и соталола оказалось одинаково результативным в предотвращении рецидивов ФП (медиана времени до рецидива 569 против 428 дней для амиодарона и соталола, соответственно, $p = 0,53$) [41]. По данным мета-анализа, эффективность соталола аналогична таковой большинства ААП кроме амиодарона [34]. При лечении соталолом следует контролировать продолжительность интервала QT, помнить о возможности накопления этого ААП при снижении функции почек.

Амиодарон, обладающий значительной экстракардиальной токсичностью, назначается врачами для лечения ФП наиболее часто благодаря высокой эффективности [34, 42]. Однако амиодарон не снижал смертность или частоту инсульта по сравнению с другими методами лечения или плацебо [34, 42], не уменьшал риск госпитализаций больных с ФП [43]. У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца амиодарон повышал смертность на 44% ($p = 0,010$) по сравнению с больными, получавшими плацебо в исследовании SCD-HEFT [44]. При этом, именно амиодарон рекомендуется в качестве безопасной терапии для пациентов со структурными болезнями сердца [5, 17]. Из-за способности препарата блокировать активность нескольких ионных каналов мембран кардиомиоцитов риск *torsades de pointes* при лечении амиодароном ниже, чем при использовании “чистых” блокаторов калиевых каналов. У больных с гипертрофией левого желудочка, ХСН, ИБС, перенесенным инфарктом миокарда амиодарон демонстрирует низкий риск проаритмии, что позволяет рассматривать его в качестве средства первого выбора для предотвращения рецидивов ФП в этих клинических ситуациях [5, 17].

Амиодарон может вызывать как гипотиреоз (более распространен в районах с высоким уровнем потребления йода с пищей), так и гипертиреоз (преобладает в районах с дефицитом йода) с клинически значимой дисфункцией щитовидной железы у одной четверти пациентов, получающих этот ААП [45]. Рецидив ФП на фоне приема амиодарона может указывать на развитие гипертиреоза, даже если нет никаких других клинических признаков нарушения функции щитовидной железы. Тяжелое поражение печени у получающих амиодарон встречается почти в 3%, а легочный фиброз — в 2% случаев. При лечении амиодароном оценка функции щитовидной железы и печени должны проводиться каждые 6 мес., а рентгенография органов грудной клетки — ежегодно. Очень часто амиодарон вызывает фотосенсибилизацию кожи, реже — нейропатию, тремор и когнитивные нарушения, практически у всех пациентов наблюдаются отложения липофусцина в роговице, как правило, не сопровождающиеся ухудшением зрения. Практически важно, что амиодарон значительно усиливает действие варфарина [37].

Дронедазон представляет собой производное бензофурана, отличающееся от амиодарона отсутствием в молекуле двух атомов йода и дополнительными алифатическими боковыми цепями. Эти структурные изменения уменьшили возможность воздействия дронедазона на щитовидную железу и его липофильность с сокращением периода полувыведения до 13–19 часов. Подобно амиодарону, дронедазон является блокатором ряда ионных каналов мембран

кардиомиоцитов и отличается очень низким риском развития желудочковой тахикардии *torsades de pointes* [46]. Дронедарон поддерживает синусовый ритм у больных с ФП эффективнее плацебо [47], но значительно ($p < 0,0001$) уступает в этом отношении амиодарону [48].

Дронедарон в дозе 400 мг 2 раза/день уменьшал суммарный риск госпитализации из-за сердечно-сосудистой причины и общей смертности на 24% ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо в рандомизированном исследовании ATHENA, в котором участвовали 4628 пациентов высокого риска с пароксизмальной или персистирующей ФП [49]. Казалось, исследование ATHENA обеспечило доминирующую роль дронедарона при лечении больных с ФП. Однако вскоре было досрочно остановлено исследование PALLAS у пациентов с постоянной ФП и факторами сердечно-сосудистого риска, в котором дронедарон по сравнению с плацебо увеличивал суммарную частоту инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти в 2,3 раза ($p = 0,002$), сердечно-сосудистой смерти — в 2,1 раза ($p = 0,046$), аритмической смерти — в 3,3 раза ($p = 0,03$), инсульта — в 2,3 раза ($p = 0,02$) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — в 1,8 раза ($p = 0,02$) [50]. Частота использования дронедарона в Англии достигала своего пика в 2011 году, но уже в 2014 году он назначался в 25 раз реже амиодарона [39].

Выбор конкретного ААП для поддержания синусового ритма у отдельных больных с ФП в первую очередь определяется соображениями безопасности и зависит от индивидуальных характеристик пациентов. Необходимо учитывать, что некоторые ААП противопоказаны больным со структурной болезнью сердца и сниженной функцией левого желудочка. У пациентов со структурно нормальным сердцем разумно начать фармакотерапию с ААП IC класса аллапинина, этацизина (при рецидивах ФП на фоне брадикардии, в покое) или соталола (при рецидивах ФП на фоне тахикардии, на высоте нагрузки). Из-за многочисленных органотоксических эффектов при длительном приеме амиодарона он является препаратом резерва и назначается при неэффективности других ААП. Амиодарон больше подходит пациентам пожилого возраста, но у молодых больных, как правило, следует избегать длительного его использования. У пациентов со структурной болезнью сердца, ИБС, ХСН ААП IC класса противопоказаны, а амиодарон является терапией первой линии. У больных со значительной ИБС, но без существенных ХСН и дисфункции почек, может использоваться соталол.

Некоторые стереотипы антиаритмической лекарственной терапии ФП, характерные для современной практической кардиологии, требуют обсуждения и формирования согласованного мнения экспертов с целью возможной их коррекции.

При наличии ФП в России распространена гипердиагностика ИБС в отсутствие ее клинических и инструментальных доказательств. Подобная ошибка может иметь значительные негативные последствия, поскольку приводит: 1) к невозможности применения эффективных препаратов IC класса, замедляющих переход к постоянной форме ФП [51], и 2) назначению ацетилсалициловой кислоты вместо антикоагулянта.

Более чем 20-летний опыт широкого применения комбинаций ААП IC и III классов позволяет нам констатировать не только предсказуемо более высокое противорецидивное их действие у больных с ФП, но и безопасность. Появились зарубежные публикации, в которых обосновывается снижение риска проритмии при одновременной блокаде разных типов ионных каналов мембран кардиомиоцитов [52]. Комбинации ААП, оказывающих разнонаправленное влияние на частоту синусового ритма, эффективнее, лучше переносятся, повышают качество жизни в сравнении с монотерапией ФП [53]. Общепринята целесообразность применения препаратов, урежающих ЧЖС, даже при проведении стратегии сохранения синусового ритма, что улучшает переносимость рецидива ФП и повышает безопасность применения ААП IC класса для кардиоверсии [5]. Катетерная абляция с целью восстановления синусового ритма у пациента с ФП не является легко доступной процедурой. При этом комбинации ААП IC и III классов позволяют длительно поддерживать синусовый ритм при неэффективности монотерапии.

Недавно исследователи На АС, et al. (2017) оценили результаты катетерной абляции при ФП “в реальном мире” как “отрезвляющие” [54]. Частота рецидивов ФП после стандартной процедуры достигает 60%, а после повторной абляции — 10-18%, в течение ближайшего года. По мнению этих авторов, существует острая необходимость оценки отдаленного экономического эффекта абляции ФП, чтобы оправдать ее дальнейшее широкое применение. Катетерная абляция не устраняет структурное ремоделирование предсердий, способствовавшее возникновению ФП. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости агрессивной коррекции модифицируемых факторов риска ФП (снижение веса, лечение артериальной гипертензии и ХСН, аэробные тренировки), что может уменьшить вероятность неконтролируемого структурного ремоделирования и рецидива ФП [55, 56].

Лечение с целью поддержания синусового ритма: что впереди?

Полученные в последнее время данные косвенно подтверждают, что поддержание синусового ритма способно улучшить прогноз у некоторых категорий пациентов с ФП. В действующих Рекомендациях по ФП предлагается рассчитывать риск тромбоэмбо-

лии у больных с ФП независимо от продолжительности и/или частоты эпизодов ФП [5, 17], однако новые данные оспаривают эту традиционную концепцию. В субанализе исследования ROCKET-AF пациенты с пароксизмальной ФП имели значительно более низкую смертность от всех причин (скорректированный ОР 0,79, $p=0,006$), а также риск инсульта или системной эмболии (скорректированный ОР 0,79, $p=0,048$), чем больные с персистирующей ФП. Значительно большее количество пациентов с пароксизмальной, чем с персистирующей ФП, принимали ААП (28% против 9%, $p<0,0001$) [57]. Аналогичное снижение частоты инсульта и смертности наблюдалось в субанализе исследования ARISTOTLE [58]. В этих крупных проектах все пациенты получали антикоагулянты, независимо от формы ФП, что могло бы объяснить, почему эти результаты отличаются от полученных в AFFIRM [27] и других исследованиях, в которых не наблюдалось снижения смертности при поддержании синусового ритма. Способно ли лечение ААП уменьшить риск тромбоэмболии и/или смертность за счет снижения времени существования ФП, или более устойчивая ФП просто является маркером повышенного риска осложнений, предстоит установить. Для получения ответа на этот вопрос потребуются крупные рандомизированные контролируемые исследования.

В дополнение к потенциальному снижению смертности при поддержании синусового ритма в будущем успешный контроль ритма при использовании новой технологии мониторинга ритма может обеспечить безопасное прекращение антикоагулянтной терапии у некоторых пациентов. Исследования по оценке существования ФП с помощью имплантируемых электронных устройств (кардиостимуляторы, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы и имплантируемые петлевые регистраторы), которые позволяют точно документировать частоту и продолжительность эпизодов ФП, показали, что эпизоды субклинической ФП являются типичным явлением и такая ФП может являться важным фактором риска развития тромбоэмболического инсульта [59]. В исследовании ASSERT с участием 2580 пациентов с двухкамерным кардиостимулятором или имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором показано, что эпизоды бессимптомной ФП, продолжавшиеся более 6 минут, ассоциировались с увеличением риска тромбоэмболии в 2,5 раза, а эпизоды продолжительностью более 18 часов — с 5-кратным увеличением этого риска. На риск тромбоэмболии оказывало влияние не общее количество эпизодов ФП, а их длительность [60].

Результаты рандомизированных исследований, оценивавших применение ААП для подавления ФП и уменьшения тромбоэмболических событий, еще недоступны. Однако имеются данные, показывающие возможность применения новых антикоагулянт-

тов по принципу “таблетка в кармане” у пациентов с низким количеством баллов по CHADS₂ и редкими эпизодами ФП. В исследовании REACT.COM у 59 пациентов с небольшой продолжительностью ФП и имплантируемым петлевым регистратором, использовавшимся для автоматического обнаружения ФП, антикоагулянты отменялись через 60 дней отсутствия эпизодов ФП длительностью более 1 часа и их прием (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) возобновлялся на 30 дней при развитии эпизода ФП длительностью более 1 часа. Это позволяло уменьшить продолжительность лечения антикоагулянтами на 94% по сравнению с постоянной антикоагулянтной терапией. У 3 больных в период отказа от антикоагулянтов развивалась транзиторная ишемическая атака, но ни у одного из этих пациентов в момент возникновения неврологических расстройств не было ФП [61]. В 2016 году начато крупное рандомизированное контролируемое исследование оценки безопасности использования имплантируемого петлевого регистратора для прекращения приема антикоагулянтов REACT-AF (ClinicalTrials.gov NCT02488421). Если этот способ лечения окажется безопасным, будущим показанием для лечения ФП с помощью ААП может оказаться уменьшение потребности в непрерывном приеме антикоагулянтов, связанных с ним рисков и расходов у некоторых пациентов при соответствующем контроле.

Заключение

ААП всегда будут играть определенную роль в терапии ФП, уменьшая выраженность симптомов, поддерживая синусовый ритм. Несколько рандомизированных исследований продемонстрировали эквивалентность понижения ЧЖС при сохранении ФП и поддержания синусового ритма. В будущем при улучшении безопасности и переносимости ААП фармакологический контроль синусового ритма сможет превзойти понижение ЧЖС в определенных популяциях пациентов с ФП.

Новые данные свидетельствуют о возможности снижения риска инсульта и смертности при более агрессивном поддержании синусового ритма. Пока не доступны данные рандомизированных проспективных исследований, остается неясным, является ли меньшая продолжительность ФП (благодаря приему ААП) целью, достижение которой позволит улучшить прогноз, или большая продолжительность ФП — просто маркер более тяжелого заболевания, на которое не удастся повлиять, восстанавливая и поддерживая синусовый ритм. Стойкое сохранение синусового ритма с помощью ААП по данным непрерывного мониторинга может позволить идентифицировать пациентов, у которых отсутствует необходимость в непрерывном приеме антикоагулянтов в течение длительных периодов синусового ритма.

Литература

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129:837-47.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:e38-360.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386:154-62.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-86.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37:2893-2962.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013; 34:1061-7.
- Kanorski SG. Modern drug therapy of atrial fibrillation: selection of treatment strategy, antiarrhythmic preparations, and schemes of treatment. *Kardiologiya* 2012; 9:58-63. Russian (Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Кардиология* 2012; 9:58-63).
- Kanorski SG. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: identification of achievable goals and assessment of available funds. *Kardiologiya* 2014; 2:70-4. Russian (Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. *Кардиология* 2014; 2:70-4).
- Kanorski SG. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation: the Search for Optimal Solutions. *Kardiologiya* 2016; 8:46-53. Russian (Канорский С.Г. Лечение больных с фибрилляцией предсердий: поиск оптимальных решений. *Кардиология* 2016; 8:46-53).
- Nguyen T, Jolly U, Sidhu K et al. Atrial fibrillation management: evaluating rate vs rhythm control. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14:713-24.
- Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36:122-33.
- Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jacevicius CA et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012; 172:997-1004.
- Halsey C, Chugh A. Rate Versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation. *Heart Fail Clin* 2016; 12:193-203.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109:1509-13.
- Zimetbaum P. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? An argument for maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111:3150-6.
- Lip GY, Laroche C, Ioachim PM et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014; 35:3365-76.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199-267.
- Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1714-28.
- Kotecha D, Manzano L, Krum H et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016; 353:i1855.
- Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235-43.
- Ullmoen SR, Enger S, Carlson J et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111:225-30.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-200.
- Ullmoen SR, Enger S, Pripp AH et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35:517-24.
- Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P et al. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34:1481-8.
- Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:660-8.
- Ziff OJ, Lane DA, Samra M et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4451.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33.
- Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML 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; 8:935-42.
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363-73.
- Groeneweld HF, Tijssen JG, Crijns HJ et al. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:741-8.
- Steinberg BA, Kim S, Thomas L et al. Increased Heart Rate Is Associated With Higher Mortality in Patients With Atrial Fibrillation (AF): Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e002031.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ et al. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388:818-28.
- Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388:829-40.
- Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD005049.
- Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:1011-8.
- Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013; 166:442-8.
- Zimetbaum P, Waks JW. Antiarrhythmic Drug Therapy for Rhythm Control in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22:3-19.
- Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321:406-12.
- Hayward C, Patel HC, Patel K et al. The evolving landscape of oral anti-arrhythmic prescriptions for atrial fibrillation in England: 1998-2014. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2:90-4.
- Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:913-20.
- Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352:1861-72.
- Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13:329-45.
- Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:234-42.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37.
- Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med* 2015; 30:179-85.
- Schweizer PA, Becker R, Katus HA et al. Dronedrone: current evidence for its safety and efficacy in the management of atrial fibrillation. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5:27-39.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357:987-99.
- Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:597-605.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668-78.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:2268-76.

За уточнением информации по остальным источникам просим обращаться к авторам статьи по электронной почте: kanorskysg@mail.ru