



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS

Сравнительные результаты внутрисердечного электрофизиологического исследования у больных с типичным трепетанием предсердий и фибрилляцией предсердий

Криобаллонная абляция фибрилляции предсердий при вариантной анатомии легочных вен

Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии

Нерешенные вопросы в современной тактике ведения пациентов с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии

Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий

В ФОКУСЕ:

Аритмии сердца. Фибрилляция предсердий

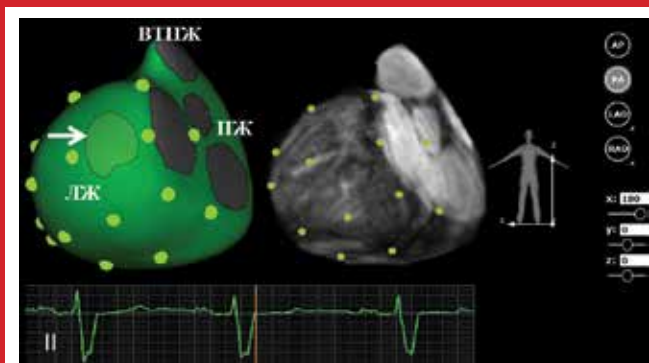


Рис. 2. Зона поздней активации в базальном отделе на границе заднего и бокового сегментов левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса, задняя проекция. Маркеры — границы сегментов левого желудочка. Оранжевая линия — окончание QRS. Слева — изопотенциальная карта на эпикардиальной модели желудочков. Зона поздней активации указана стрелкой. Справа — визуализация желудочков в режиме МРТ.

Сокращения: ВПЖ — выходной тракт правого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек. См. на стр. 95.

ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!



**ПРАДАКСА® — широко изученный
профиль безопасности¹⁻¹⁰**



**ПРАДАКСА® 150 мг х2 —
единственный НОАК,
превзошедший варфарин
в снижении риска ишемического
инсульта у пациентов
с фибрилляцией предсердий^{9-13*}**

* — неклапанная фибрилляция предсердий.
НОАК — новые оральные антикоагулянты

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)¹². Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение; геморрагический диатез; спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего источника ЖКТ; наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутриматочное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (Фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, аписаксан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулы. **Особые указания при изъятии капсул из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экринного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044, Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV_Locall_Russia@boehringer-ingelheim.com

Литература: 1. Graham D et al. *Circulation* 2015; 131: 157-164; 2. Villness T et al. *Thrombosis Haemostasis*; 2015; 114: 1290-1298; 3. Seeger J et al. *Thrombosis Haemostasis*; 2015; 114: 1277-1289; 4. Larsen T et al. *JACC* 2013; 61: 2264-2273; 5. Larsen T et al. *The American Journal of Medicine*; 2014; 127: 329-336; 6. Lauffenburger JC et al. *J Am Heart Assoc* 2015; 7. Gost-Rasmussen et al. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2016; doi:10.1002/pds.4034; 8. Graham DJ, et al. *JAMA Intern Med*; 2016; 176(11): 1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954; 9. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151; 10. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-1876; 11. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992; 12. Patel M et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 893-91; 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ: 75мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872; 13. Pradaxa, European SmPC; доступно по ссылке: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 августа 2017



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2015) 3,803
импакт-фактор (2015) 1,303

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosccardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 7 (147) 2017

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галавич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошвин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревиншвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Попов С. В. (Томск)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme Examination
Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2015) 3,803
Impact-factor (2015) 1,303

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

**For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324-22-34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.
129090, Moscow, Protodopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 7 (147) 2017

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Popov S. V. (Tomsk)

Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Briansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ЕОК)
Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS

7 *The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*
2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Лебедев Д. И., Криволапов С. Н., Завадовский К. В., Сазонова С. И., Карпов Р. С., Попов С. В.
Состояние сократительной функции миокарда правого желудочка, как предиктор эффективности проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии

87 *Lebedev D. I., Krivolapov S. N., Zavadovsky K. V., Sazonova S. I., Karpov R. S., Popov S. V.*
Right ventricle myocardium contractility as parameter of cardiac resynchronization efficacy

Зубарев С. В., Чмелевский М. П., Буданова М. А., Рыжков А. В., Трукшина М. А., Лебедева В. К., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С.
Сопоставление зоны поздней активации с изменениями структуры миокарда левого желудочка у кандидатов на ресинхронизирующую терапию

93 *Zubarev S. V., Chmelevsky M. P., Budanova M. A., Ryzhkov A. V., Trukshina M. A., Lebedeva V. K., Sitnikova M. Yu., Lebedev D. S.*
Relation of the late activation zone with the left ventricle myocardium changes in candidates for resynchronizing therapy

Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е., Коков А. Н., Бохан Н. С., Хоменко Е. А., Мамчур И. Н.
Криобаллонная абляция фибрилляции предсердий при вариантной анатомии легочных вен

99 *Chichkova T. Yu., Mamchur S. E., Kokov A. N., Bokhan N. S., Khomenko E. A., Mamchur I. N.*
Cryoballoon ablation for atrial fibrillation in different anatomy of pulmonary veins

Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Дупляков Д. В.
Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (результаты когортного исследования "АПОЛЛОН")

105 *Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L., Duplyakov D. V.*
Anticoagulation in atrial fibrillation patients after cardioembolic stroke: evaluation of treatment adherence in real practice (cohort study "APOLLON")

Певзнер А. В., Байрамбеков Э. Ш., Литвин А. Ю., Елфимова Е. М., Ермишкин В. В., Соколов С. Ф., Голицын С. П.
Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна

111 *Pevzner A. V., Bayrambekov E. Sh., Litvin A. Yu., Elfimova E. M., Ermishkin V. V., Sokolov S. F., Golitsyn S. P.*
Results of continuous positive upper airway pressure treatment in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea

Сморгон А. В., Лебедев Д. И., Усенков С. Ю., Дубанаев А. А., Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Шелемехов А. Е., Попов С. В.
Применение speckle-tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен

117 *Smorgon A. V., Lebedev D. I., Usenkov S. Yu., Dubanaev A. A., Archakov E. A., Batalov R. E., Shelemekhov A. E., Popov S. V.*
Speckle-tracking intracardiac echocardiography in atrial fibrillation patients during radiofrequency isolation of pulmonary veins

Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А.
Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса

121 *Pavlyukova E. N., Kuzhel D. A.*
Left ventricle torsion in an idiopathic His left bundle branch block

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Новиков П. С., Певзнер А. В., Шлевков Н. Б., Майков Е. Б.,
Миронов Н. Ю., Соколов С. Ф., Голицын С. П.

Сравнительные результаты внутрисердечного
электрофизиологического исследования у больных
с типичным трепетанием и фибрилляцией предсердий

125

OPINION ON A PROBLEM

Novikov P. S., Pevzner A. V., Shlevkov N. B., Maykov E. B.,
Mironov N. Yu., Sokolov S. F., Golitsyn S. P.

Comparison results of the intracardiac electrophysiological
study in patients with typical atrial flutter and fibrillation

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Татарский Б. А., Попов С. В., Казеннова Н. В.

Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность:
подходы к антитромботической терапии

132

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Tatarsky B. A., Popov S. V., Kazennova N. V.

Atrial fibrillation and heart failure: approaches
to antithrombotic therapy

Максимов М. Л., Ермолаева А. С., Дралова О. В.

Преимущества и актуальность клинического применения
тройной комбинации ингибитора АПФ периндоприла
с розувастатином и индапамидом у больных
с артериальной гипертензией и дислипидемией

139

Maksimov M. L., Ermolaeva A. S., Dralova O. V.

Advantages and novelty of clinical application of the triple
combination for arterial hypertension with dyslipidemia:
ACE inhibitor perindopril with rosuvastatin and indapamide

Терновая Е. С., Волель Б. А., Трошина Д. В., Захаров В. В.,
Копылов Ф. Ю.

Персонализированный подход
к лечебно-реабилитационным мероприятиям у пациентов
с сердечно-сосудистыми заболеваниями
(на модели артериальной гипертензии и хронической
сердечной недостаточности)

152

Ternovaya E. S., Volel B. A., Troshina D. V., Zakharov V. V.,
Kopylov F. Yu.

Personalized approach to treatment and rehabilitation
of cardiovascular patients (on the materials of arterial
hypertension and heart failure)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Лосик Д. В., Байрамова С. А., Покушалов Е. А.,
Михеенко И. Л., Шабанов В. В., Романов А. Б.

Нерешенные вопросы в современной тактике ведения
пациентов с фибрилляцией предсердий

162

LITERATURE REVIEWS

Losik D. V., Bayramova S. A., Pokushalov E. A.,
Mikheenko I. L., Shabanov V. V., Romanov A. B.

The unresolved issues and modern view on atrial fibrillation
patients management

Канорский С. Г., Коваленко Ю. С.

Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий

171

Kanorsky S. G., Kovalenko Yu. S.

State of the art pharmacological therapy for atrial fibrillation

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.

Фибрилляция предсердий, ассоциированная
с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани
в этиопатогенезе аритмии

178

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu.

Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue
in etiopathogenesis

ЮБИЛЕЙ

Карпов Ростислав Сергеевич

185

JUBILEE

Rostislav S. Karpov

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами номер журнала, посвященный фибрилляции предсердий (ФП), которая сегодня стала аритмией номер 1, так как это наиболее частое серьезное склонное к персистированию и хронизации нарушение сердечного ритма. Ее распространенность удваивается с каждым десятилетием жизни от 0,5% в возрасте 50–59 лет до 9% у 80–89 летних. Частота возникновения новых случаев (заболеваемость) ФП также удваивается с каждым десятилетием и выше в 1,5 раза у мужчин, чем у женщин. По прогнозам профессора John Camm и клиники Мейо к 2020 году в мире будет насчитываться 7,5–8,9 миллионов человек с ФП. ФП приводит к увеличению смертности, как у молодых больных, так и в старшей возрастной группе. В течение 20-летнего срока наблюдения 89% женщин с ФП имели кардиоваскулярные события (смерть или госпитализация), а женщины без ФП такие события имели только в 27% случаев. У мужчин эти цифры были 66 и 45%, соответственно. ФП является независимым предиктором не только кардиоваскулярных событий, но также фатального или нефатального инсульта, хронической сердечной недостаточности, всех случаев смертности.

Ограниченность возможностей медикаментозной терапии диктует необходимость разработки и совершенствования интервенционных и хирургических подходов в лечении ФП. Бурное развитие технологий трехмерного картирования, контролируемой деструкции, внедрение робототехники и эндовидеохирургии привели к смещению акцентов в лечебных подходах при ФП, особенно у молодых пациентов. В наши дни частота выполнения только катетерной абляции в европейских странах — членах Европейского общества кардиологов, составляет 96 на миллион жителей. Большие изменения происходят и в нашей стране. Использование катетерных и хирургических методов лечения аритмий российская аритмология славится много лет. Многолетний опыт ведущих российских центров переняли федеральные центры сердечно-сосудистой хирургии и сегодня Россия выходит на европейский уровень по количеству операций по устранению тахикардий. Сегодня мы выполняем 44 операции на 1 миллион жителей, что соответствует уровню Испании, Словакии, Казахстана, Латвии. Это говорит о том, что этот вид помощи стал доступен нашим соотечественникам.

академик РАН, директор НИИ
кардиологии Томского Национального
Исследовательского Медицинского Центра
Попов С. В.
профессор РАН, заведующий НИО
аритмологии Национального Медицинского
Исследовательского Центра им. В. А. Алмазова
Лебедев Д. С.



Лебедев Д. С.



Попов С. В.

Активно ведутся клинические и фундаментальные исследования, открывающие новые аспекты патогенеза, генетических и молекулярных основ развития ФП и изменений миокарда, сопутствующих аритмии, позволяющие разрабатывать новые диагностические и лечебные подходы. Результаты исследований публикуются в известных отечественных и международных журналах, обсуждаются на научных конференциях и съездах под эгидой Всероссийского общества кардиологов, Российского кардиологического общества: национальном конгрессе кардиологов, съезде аритмологов, Санкт-Петербургском аритмологическом форуме и многих других. Новые разработки включены в программы факультетов и институтов постдипломного образования, кардиологических школ: Московской, Санкт-Петербургской и Томской аритмологических школ, включенных в систему непрерывного медицинского образования.

Открывает номер перевод рекомендаций Европейского общества кардиологов — результат работы большого коллектива ведущих мировых специалистов: кардиологов и кардиохирургов, генетиков и морфологов, фармакологов и неврологов. В этой публикации Вы найдете и механизмы развития ФП, и критерии риска, и современные диагностические и лечебные подходы, что, несомненно, поможет в вашей практической работе. Оригинальные работы, мнения по проблеме и обзоры литературы помогут Вам узнать о перспективных направлениях научных исследований в данной области и помогут в повседневной работе.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Шведские авторы, Anderssen, et al. (2017), обращаются к вопросу долгосрочных исходов первого инфаркта миокарда (ИМ) относительно лечения эректильной дисфункции (ЭД), которая может сопровождать это заболевание. Они рассматривали приём алпростатида и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ИФЭ) в связи с рисками смерти, повторного ИМ, развития сердечной недостаточности. Включались пациенты моложе 80 лет, в период 2007-2013 гг. Всего было включено 43145 человек, средний возраст 64 года, из которых 7,1% за 3,3 года наблюдения получали рецепты на препараты по лечению ЭД. В итоге, у тех, кто получал такое лечение, смертность была на 33% ниже, и на 40% ниже — частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. При этом смертность при приёме алпростатида была выше, чем при приёме ИФЭ. Снижение рисков при приёме ИФЭ было дозозависимым.

(По данным: Heart BMJ, 2017)

Французские авторы рассматривают половой аспект идеального сердечно-сосудистого здоровья. Они провели одномоментный анализ 9 тыс. мужчин и женщин в возрасте 50-75 лет. Оценивались критерии идеального здоровья Американской ассоциации сердца. В выборке женщины были немного старше, менее образованными, чаще имели признаки депрессии, однако идеальное здоровье имелось у них в 2 раза чаще, чем у мужчин: 15% и 7%, соответственно. После коррекции по факторам возраста, образования и депрессии, различие выросло до 4 раз, и ещё в 2 раза чаще для среднего сердечно-сосудистого здоровья. Авторы отмечают важность половых различий при работе с вопросами сердечно-сосудистой медицины.

(По данным: Heart BMJ, 2017)

Приводятся данные мета-анализа способов визуализации сердца для диагностики миокардита, в частности, применение метода магнитно-резонансной томографии вместо эндомикардиальной биопсии, по критериям Лейк-Луиз. Wei, et al. (2017) включили данные 614 пациентов из 9 исследований. Авторы заключают, что различные варианты МРТ, включая усиление гадолинием, имеют умеренную точность в отношении диагностики изменений ткани сердца при воспалении.

(По данным: Med Sci Monit, 2017)

Альдостерон, играющий важную роль в развитии самых распространённых вариантов сердечно-сосудистой патологии, имеет особенности секреции с возрастом. Nanba, et al. (2017) изучили нормальную

и аномальную экспрессию гена *CYP11B2* альдостерон-синтазы в 127 образцах нормальной ткани надпочечника умерших лиц в возрасте от 9 месяцев до 68 лет. Параллельно изучалась секреция альдостерона у 677 участников 18-71 года, находившихся на бессолевой диете. Показано, что с возрастом снижается доля нормальной экспрессии *CYP11B2* и повышается активность кластера клеток, продуцирующих альдостерон. С возрастом повышается автономная секреция альдостерона. Авторы отмечают это как одно из объяснений роста сердечно-сосудистого риска с возрастом.

(По данным: Circulation, 2017)

Bartolotti, et al. (2017) обращаются к клеточной терапии инфаркта миокарда. Они предлагают метод отбора *in vivo* цитокинов, которые смогут улучшить приживаемость клеток в ткани сердца — как в нормальных условиях, так и после инфаркта миокарда. Наиболее эффективной молекулой в ходе анализа показан кардиотрофин Ctf1, входящий в семейство интерлейкина-6. Авторы отмечают, что подбор молекул из баз данных биологически активных молекул может быть мощным инструментом улучшения клеточной терапии.

(По данным: Circulation, 2017)

Идея “вакцинации” от артериальной гипертензии получает распространение в массовой культуре. Научное обоснование такой идеи пока не оформлено. Японский исследователь Nakagami (2017) предлагает дизайн терапевтических вакцин для “антительной” терапии сердечно-сосудистой патологии. Такая вакцина имеет мишенью ангиотензин II, однако должна быть свободна от активации цитотоксических Т-лимфоцитов и должна обладать свойством индукции блокирующих антител против ангиотензина II.

(По данным: J Cardiol, 2017)

Канадские авторы Gulilat, et al. (2017) отмечают, что плазменная концентрация ривароксабана и апиксабана в реальной клинической практике более вариабельна, чем в клинических исследованиях. Они изучили данные 243 амбулаторных пациентов с мерцательной аритмией на рутинном визите и обнаружили, что между разными людьми разница в концентрации достигала 50-60 раз. Около 12% пациентов находились за пределами 95 процентиля максимальной концентрации, показанной в исследованиях. Авторы отмечают, что нужно изучать детерминанты вариабельности для индивидуального подбора доз.

(По данным: Can J Cardiol, 2017)

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, РАЗРАБОТАННЫЕ СОВМЕСТНО С EACTS

Рабочая группа по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (EOK)

Разработано при особом участии Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA)

Одобрено Европейской организацией по изучению инсульта (ESO)

Авторы/члены Рабочей группы: Paulus Kirchhof* (председатель комитета) (Великобритания/Германия), Stefano Benussi*¹ (со-председатель) (Швейцария), Dipak Kotecha (Великобритания), Anders Ahlsson¹ (Швеция), Dan Atar (Норвегия), Barbara Casadei (Великобритания), Manuel Castella (Испания), Hans-Christoph Diener² (Германия), Hein Heidbuchel (Бельгия), Jeroen Hendriks (Нидерланды), Gerhard Hindricks (Германия), Antonis S. Manolis (Греция), Jonas Oldgren (Швеция), Bogdan Alexandru Popescu (Румыния), Ulrich Schotten (Нидерланды), Bart Van Putte¹ (Нидерланды) и Panagiotis Vardas (Греция)

Рецензенты: Stefan Agewall (координатор комитета по рецензированию) (Норвегия), John Camm (координатор комитета по рецензированию) (Великобритания), Gonzalo Baron Esquivias (Испания), Werner Budts (Бельгия), Scipione Carerj (Италия), Filip Casselman (Бельгия), Antonio Coca (Испания), Raffaele De Caterina (Италия), Spiridon Devereux (Греция), Dobromir Dobrev (Германия), José M. Ferro (Португалия), Gerasimos Filippatos (Греция), Donna Fitzsimons (Великобритания), Bulent Gorenek (Турция), Maxine Guenoun (Франция), Stefan H. Hohnloser (Германия), Philippe Kolh (Бельгия), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Athanasios Manolis (Греция), John McMurray (Великобритания), Piotr Ponikowski (Польша), Raphael Rosenhek (Австрия), Frank Ruschitzka (Швейцария), Irina Savelieva (Великобритания), Sanjay Sharma (Великобритания), Piotr Suwalski (Польша), Juan Luis Tamargo (Испания), Clare J. Taylor (Великобритания), Isabelle C. Van Gelder (Нидерланды), Adriaan A. Voors (Нидерланды), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания) и Katja Zeppenfeld (Нидерланды)

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

*Авторы, ответственные за переписку: Paulus Kirchhof, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, SWBH and UHB NHS trusts, IBR, Room 136, Wolfson Drive, Birmingham B15 2TT, United Kingdom (Великобритания), +44 121 4147042, E-mail: p.kirchhof@bham.ac.uk;

Stefano Benussi, Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Switzerland (Швейцария), тел.: +41(0)788933835, E-mail: stefano.benussi@usz.ch.

¹Представитель Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS)

²Представитель Европейской организации по изучению инсульта (ESO)

Перечень представителей Комитета EOK по подготовке практических рекомендаций (КПР) и рецензентов национальных кардиологических обществ опубликован Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Европейская ассоциация по профилактике и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний (EACPR), Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации (EACVI), Европейская ассоциация сердечного ритма (EHRA), Ассоциация по сердечной недостаточности (HFA).

Советы ESC: Совет по сестринскому уходу за больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смежным специальностям, Совет по кардиологической практике, Совет по первичному оказанию помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, Совет специалистов по артериальной гипертензии.

Рабочие группы ESC: Клеточная электрофизиология сердца, Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, Врожденные пороки сердца у взрослых, Тромбоз, Клапанная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью

или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2016. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 7–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>

Ключевые слова: клинические рекомендации, фибрилляция предсердий, антикоагулянтный эффект, антагонисты витамина K, пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина K, окклюзия ушка левого предсердия, контроль частоты сердечных сокращений, кардиоверсия, контроль ритма, антиаритмические препараты, upstream терапия, катетерная абляция, хирургическое лечение фибрилляции предсердий, хирургические вмешательства на клапанах сердца, изоляция устьев легочных вен, абляция левого предсердия.

Оригинальная публикация: Eur Heart J (2016) 37 (38): 2893-2962.
DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

Научное редактирование перевода выполнено Лебедевым Д. С., заведующим НИО аритмологии НМИЦ им. В. А. Алмазова, профессором РАН.

Адаптированный перевод на русский язык: Гарькина С. В., Любимцева Т. А.

2016 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPED IN COLLABORATION WITH EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC

Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 7–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>

control, Cardioversion, Rhythm control, Antiarrhythmic drugs, Upstream therapy, Catheter ablation, AF surgery, Valve repair, Pulmonary vein isolation, Left atrial ablation.

Key words: Guidelines, Atrial fibrillation, Anticoagulation, Vitamin K antagonists, Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, Left atrial appendage occlusion, Rate

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	11
1. Предисловие	13
2. Введение.....	15
3. Эпидемиология и прогноз для пациентов	15
3.1. Распространенность фибрилляции предсердий.....	15
3.2. Заболеваемость, смертность и стоимость экономических затрат при фибрилляции предсердий	15
3.3. Влияние подхода, основанного на принципах доказательной медицины, на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий	16
3.4. Различия в зависимости от пола	17
4. Патофизиологические и генетические аспекты ведения пациентов	17
4.1. Генетическая предрасположенность к фибрилляции предсердий	17
4.2. Механизмы развития фибрилляции предсердий	18
4.2.1. Ремоделирование ткани предсердий и роль ионных каналов	18
4.2.2. Электрофизиологические механизмы ФП	19
4.2.2.1. Фокусная теория механизмов возникновения и поддержания ФП	20
4.2.2.2. Теория множественной циркуляции волн возбуждения и роторов в развитии ФП	20
5. Диагностика и своевременное выявление фибрилляции предсердий	20
5.1. Симптомная и бессимптомная фибрилляция предсердий	20
5.2. Выявление бессимптомной фибрилляции предсердий	20
5.2.1. ЭКГ-скрининг, направленный на выявление ФП в общей популяции	20
5.2.2. Роль длительного наблюдения в выявлении пароксизмальной ФП.....	21
5.2.3. Пациенты с кардиостимуляторами и имплантированными устройствами	21
5.2.4. Диагностика ФП у пациентов, перенесших инсульт	22
5.3. ЭКГ-критерии выявления трепетания предсердий	22
6. Классификация фибрилляции предсердий	23
6.1. Формы фибрилляции предсердий	23
6.2. Клиническая классификация фибрилляции предсердий в зависимости от этиологии	23
6.3. Классификация фибрилляции предсердий в зависимости от выраженности симптомов	24
7. Выявление и коррекция факторов риска, а также сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний	25
7.1. Хроническая сердечная недостаточность	25
7.1.1. ФП у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ.....	25
7.1.2. ФП у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ.....	27
7.1.3. ФП у пациентов с СН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ.....	27
7.1.4. Профилактика развития ФП у пациентов с СН	27
7.2. Артериальная гипертензия	28
7.3. Патология клапанов сердца.....	28
7.4. Сахарный диабет	29
7.5. Ожирение и коррекция массы тела.....	29
7.5.1. Ожирение как ФР развития ФП	29
7.5.2. Роль снижения веса у пациентов с ожирением и ФП	29
7.5.3. Проведение катетерной аблации ФП у пациентов с ожирением.....	29

7.6. Хроническая обструктивная болезнь легких, апноэ сна и другие респираторные заболевания	29
7.7. Хроническая болезнь почек	30
8. Комплексный подход к лечению пациентов с фибрилляцией предсердий	30
8.1. Обоснование комплексного подхода к лечению фибрилляции предсердий	32
8.2. Составляющие комплексного лечения фибрилляции предсердий	32
8.2.1. Роль пациента	32
8.2.2. Мультидисциплинарный подход в лечении ФП	33
8.2.3. Роль других специалистов	33
8.2.4. Информационные технологии в лечении ФП	33
8.3. Диагностическое обследование при фибрилляции предсердий	33
8.3.1. Рекомендуются диагностические методы для всех пациентов с ФП	33
8.3.2. Дополнительные исследования для отдельных категорий пациентов с ФП	34
8.4. Организация динамического наблюдения пациентов с фибрилляцией предсердий	35
8.5. Обсуждение с пациентом целей лечения фибрилляции предсердий	36
9. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий	36
9.1. Прогнозирование риска развития инсульта и геморрагических осложнений	36
9.1.1. Клинические шкалы оценки риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП	36
9.1.2. Антикоагулянтная терапия у пациентов низким количеством баллов по шкале CHA2DS2-VASc (1 балл для мужчин и 2 балла для женщин)	37
9.1.3. Клинические шкалы риска развития кровотечений у пациентов с ФП	37
9.2. Методы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий	38
9.2.1. Применение АВК	38
9.2.2. Использование оральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К	38
9.2.2.1. Апиксабан	38
9.2.2.2. Дабигатран	39
9.2.2.3. Эдоксабан	40
9.2.2.4. Ривароксабан	40
9.2.3. Сравнительная характеристика АВК и оральных антикоагулянтов, не являющихся АВК	41
9.2.4. Применение оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП	41
9.2.5. Применение оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП, находящихся на хроническом диализе	41
9.2.6. Пациенты с ФП, ожидающие трансплантацию почки	41
9.2.7. Антитромботическая терапия как альтернатива оральным антикоагулянтам	42
9.3. Использование методов окклюзии и ушивания ушка левого предсердия	43
9.3.1. Устройства для окклюзии УЛП	43
9.3.2. Хирургическая окклюзия или иссечение УЛП	43
9.4. Вторичная профилактика инсульта	44
9.4.1. Тактика лечения острого ИИ	44
9.4.2. Возобновление приема антикоагулянтов после ТИА или ИИ	44
9.4.3. Возобновление приема антикоагулянтов после внутримозгового кровоизлияния	45
9.5. Стратегии минимизации риска кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии	46
9.5.1. Неконтролируемая АГ	46
9.5.2. Перенесенные крупные кровотечения в анамнезе	47
9.5.3. Тактика при условии лабильного МНО у пациентов с ФП и принципы адекватного дозирования НОАК	47
9.5.4. Избыточное употребление алкоголя	47
9.5.5. Обмороки и деменция	47
9.5.6. Роль генетического тестирования	47
9.5.7. Терапия “моста” при применении ОАК	47
9.6. Лечение кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии	47
9.6.1. Тактика ведения пациентов с малыми, умеренными и тяжелыми кровотечениями	47
9.6.2. Применение ОАК у пациентов с ФП на фоне состоявшегося кровотечения или с риском его развития	49
9.7. Комбинированная терапия оральными антикоагулянтами и антиагрегантами	50
9.7.1. Антитромботическая терапия после ОКС и ЧКВ у пациентов, нуждающихся в приеме ОАК	50
10. Стратегия контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий	52
10.1. Острый контроль частоты ритма	52
10.2. Длительный фармакологический контроль частоты ритма	52
10.2.1. Бета-адреноблокаторы	52
10.2.2. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	54
10.2.3. Применение сердечных гликозидов	54
10.2.4. Назначение амиодарона	55
10.3. Целевой диапазон частоты сердечного ритма при фибрилляции предсердий	55
10.4. Абляция атриовентрикулярного соединения при фибрилляции предсердий с последующей стимуляцией желудочков	56
11. Стратегия контроля ритма при фибрилляции предсердий	56
11.1. Неотложное восстановление синусового ритма	57
11.1.1. Антиаритмические препараты для неотложного восстановления СР (“фармакологическая кардиоверсия”)	57
11.1.2. Кардиоверсия по принципу “таблетка в кармане”, выполняемая пациентами	58
11.1.3. Электрическая кардиоверсия	58
11.1.4. Антикоагулянтная терапия при проведении кардиоверсии	59

11.2. Длительная антиаритмическая медикаментозная терапия	59
11.2.1. Выбор антиаритмических препаратов для длительной терапии: приоритет безопасности	60
11.2.1.1. Амиодарон	60
11.2.1.2. Дронедарон	60
11.2.1.3. Флекаинид и пропафенон	60
11.2.1.4. Хинидин и дизопирамид	62
11.2.1.5. Соталол	62
11.2.1.6. Дофетилид	62
11.2.2. Роль ЭКГ в 12 отведениях в выявлении пациентов, имеющих риск развития ФП	62
11.2.3. Новые антиаритмические препараты	62
11.2.4. Другие препараты, обладающие антиаритмическим действием	63
11.3. Катетерная абляция при фибрилляции предсердий	65
11.3.1. Показания к проведению катетерной абляции	65
11.3.2. Техника проведения катетерной абляции	65
11.3.3. Исход и возможные осложнения процедуры катетерной абляции	66
11.3.3.1. Результаты катетерной абляции ФП	66
11.3.3.2. Возможные осложнения катетерной абляции ФП	66
11.3.4. Периперационная антикоагулянтная терапия	67
11.3.5. Катетерная абляция ФП при ХСН	67
11.3.6. Динамическое наблюдение после проведения катетерной абляции	67
11.4. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий	67
11.4.1. Хирургическое лечение пациентов с ФП и сопутствующими показаниями к другим хирургическим вмешательствам на сердце	67
11.4.2. Изолированное хирургическое лечение ФП с целью контроля ритма	69
11.5. Стратегия контроля ритма при неэффективности предыдущих этапов лечения	69
11.6. Командный подход к лечению фибрилляции предсердий	70
12. Гибридная терапия, направленная на контроль ритма	70
12.1. Прием антиаритмических препаратов в сочетании с проведением катетерной абляции	71
12.2. Прием антиаритмических препаратов в сочетании с имплантацией кардиостимулятора	72
13. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий в отдельных ситуациях	72
13.1. Пациенты пожилого и старческого возраста	72
13.2. Тактика при наследственных кардиомиопатиях и каналопатиях, а также при наличии дополнительных путей проведения	72
13.2.1. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	72
13.2.2. Гипертрофическая кардиомиопатия	73
13.2.3. Различные каналопатии, а также аритмогенная дисплазия правого желудочка (ПЖ)	73
13.3. Фибрилляция предсердий у лиц, занимающихся спортом	74
13.4. Тактика ведения беременных с фибрилляцией предсердий	75
13.4.1. Контроль ЧСС	75
13.4.2. Контроль ритма	75
13.4.3. Антикоагулянтная терапия	75
13.5. Фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде	76
13.5.1. Профилактика ФП в послеоперационном периоде	76
13.5.2. Антикоагулянтная терапия	76
13.5.3. Стратегия контроля ритма при ФП в послеоперационном периоде	77
13.6. Предсердные аритмии у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца	77
13.6.1. Принципы лечения предсердных аритмий у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца	77
13.6.2. Предсердные тахикардии у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки	78
13.6.3. Предсердные тахикардии у пациентов после операции Фонтена	78
13.6.4. Предсердные тахикардии у пациентов после коррекции тетрады Фалло	78
13.7. Тактика ведения пациентов с трепетанием предсердий	79
14. Образовательные программы для пациентов с фибрилляцией предсердий, роль обучения и самоконтроля	79
14.1. Подход к лечению, ориентированный на пациента	79
14.2. Комплексное обучение пациентов	80
14.3. Методики самоконтроля и совместное принятие решений	80
15. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения	80
15.1. Основные изменения образа жизни, которые могут способствовать возникновению фибрилляции предсердий	80
15.2. Всегда ли обязательно назначение терапии при фибрилляции предсердий?	80
15.3. Вопросы назначения антикоагулянтов при наличии эпизодов частого предсердного ритма	81
15.4. Риск инсульта при фибрилляции предсердий в особых популяциях	81
15.5. Назначение антикоагулянтов у пациентов с тяжелым нарушением функции почек	81
15.6. Метод окклюзии ушка левого предсердия с целью профилактики инсульта	81
15.7. Назначение антикоагулянтов при фибрилляции предсердий в условиях недавнего кровотечения или перенесенного инсульта	81
15.8. Режим антикоагулянтной терапии и оптимальные сроки плановой кардиоверсии	81
15.9. Наиболее частые причины инсульта или транзиторной ишемической атаки у пациентов с фибрилляцией предсердий	81
15.10. Антикоагулянтная терапия у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца (включая транскатетерную имплантацию аортального клапана) и поражением клапанов специфической этиологии	82

15.11. Антикоагулянтная терапия после “эффективной” катетерной абляции фибрилляции предсердий	82
15.12. Сравнительный анализ препаратов для контроля частоты сердечных сокращений	82
15.13. Катетерная абляция при персистирующей и длительно персистирующей формах фибрилляции предсердий	82
15.14. Оптимальная техника выполнения повторных процедур катетерной абляции при фибрилляции предсердий	82
15.15. Комбинированная терапия, направленная на поддержание синусового ритма	83
15.16. Обладает ли преимуществом стратегия контроля ритма в плане прогноза пациентов с фибрилляцией предсердий?	83
15.17. Изолированная торакоскопическая хирургия фибрилляции предсердий	83
15.18. Хирургическая изоляция ушка левого предсердия	83
15.19. Хирургическое лечение пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими показаниями к другим хирургическим вмешательствам на сердце	83
16. Ключевые положения и руководство к действию	83
17. Краткие рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий	85
18. Онлайн-приложения	86
19. Приложение	86

Сокращения и условные обозначения

Сообщества и организации

HFA — (Heart Failure Association) Ассоциация сердечной недостаточности
 EACPR — (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation) Европейская ассоциация по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации
 EACTS — (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов
 EHRA — (European Heart Rhythm Association) Европейская ассоциация ритма сердца
 EACVI — (European Association of Cardiovascular Imaging) Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой визуализации
 ESO — (European Stroke Organisation) Европейская организация по изучению инсульта
 ESC/EOK — Европейское общество кардиологов
 КПР — Комитет по подготовке практических рекомендаций
 NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

Клинические исследования, программы, регистры, шкалы оценки риска

ABC — (age, biomarkers, clinical history) шкала оценки на основании возраста, уровня биомаркеров и данных анамнеза
 AFFIRM — (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) Исследование контроля ритма при фибрилляции предсердий
 AFNET — (German Competence NETwork on Atrial Fibrillation) Регистр ведения фибрилляции предсердий в Германии
 APACHE-AF — (Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation) Исследование со сравнением Апиксабана и других антитромбоцитарных препаратов или отсутствия антитромботической терапии после внутримозгового кровоизлияния, связанного с применением антикоагулянтов, у пациентов с фибрилляцией предсердий
 ARISTOTLE — (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Исследование применения Апиксабана с целью уменьшения риска инсульта и других тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий
 ARNI — (angiotensin receptor neprilysin inhibition) комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина
 ARTESiA — (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic Events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation) Исследование применения Апиксабана с целью снижения тромбоэмболических осложнений у пациентов с обнаруженной устройством субклинической фибрилляцией предсердий
 ATRIA — (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial Fibrillation) Исследование антикоагулянтной терапии с учетом факторов риска при фибрилляции предсердий

AXAFA — (Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy) Сравнительное исследование приема прямого ингибитора фактора Ха Апиксабана и антагонистов витамина К при катетерной абляции фибрилляции предсердий
 BAFTA — (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) Бирмингемское исследование по лечению фибрилляции предсердий у пожилых пациентов
 CABANA — (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) Сравнительное исследование эффективности катетерной абляции и антиаритмической лекарственной терапии при фибрилляции предсердий
 CHA₂DS₂-VASc — (Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, and Sex (female)) Шкала оценки риска тромбоэмболий — застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт/ТИА/эмболия (2 балла), заболевания периферических артерий (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл), женский пол (1 балл)
 CHADS₂ — (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)) Шкала оценки риска тромбоэмболий — застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), пожилой возраст (1 балл), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт (2 балла)
 DIG — (Digitalis Investigation Group) Исследовательская группа по изучению препаратов наперстянки
 EAST — (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) Исследование эффективности раннего лечения фибрилляции предсердий в плане профилактики инсульта
 ENGAGE AF-TIMI 48 — (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) Исследование эффективности антикоагуляции с применением фактора Ха нового поколения при фибрилляции предсердий — тромболизис при инфаркте миокарда 48
 EORP — (EURObservational Research Programme) Европейская наблюдательная исследовательская программа
 FAST — (Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment) Исследование сравнительной эффективности катетерной абляции фибрилляции предсердий и хирургической абляции
 HARMONY — (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation) Исследование оценки эффективности Ранолазина и Дронедарона при раздельном и комбинированном применении у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий
 HAS-BLED — (hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years),

drugs/alcohol concomitantly (1 point each)) Шкала оценки риска кровотечений — артериальная гипертензия (1 балл), нарушение функции почек/печени (по 1 баллу каждая), перенесенный инсульт (1 балл), анамнез или предрасположенность к кровотечению (1 балл), лабильное МНО (1 балл), пожилой возраст >65 лет (1 балл), прием медикаментов/злоупотребление алкоголем (по 1 баллу)

HEMORR₂HAGES — (Hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy history, older age >75, reduced platelet count/function/antiplatelet, rebleeding risk (scores double), hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors, excessive fall risk, stroke history) Шкала оценки риска кровотечений — нарушение функции почек/печени (по 1 баллу каждая), злоупотребление алкоголем (1 балл), история злокачественных новообразований (1 балл), возраст старше 75 лет (1 балл), снижение количества/функции тромбоцитов/назначение антитромбоцитарных препаратов (1 балл), риск повторного кровотечения (2 балла), артериальная гипертензия (неконтролируемая) (1 балл), анемия (1 балл), генетические факторы (1 балл), избыточный риск падений (1 балл), анамнез инсульта (1 балл)

LAAOS — (Left Atrial Appendage Occlusion Study) Исследование по изучению результатов окклюзии ушка левого предсердия

MERLIN — (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndromes) Исследование метаболического действия ранолазина с целью уменьшения ишемии в условиях острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST
NIHSS — (National Institutes of Health stroke severity scale) Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья

ORBIT — (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) Лучшая информированность пациентов о целях лечения фибрилляции предсердий — данные регистра

PAFAC — (Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion trial) Исследование по профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после кардиоверсии

PICOT — (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time) Исследование: Популяция, Вмешательство, Сравнение, Результаты, Время

PREVAIL — (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial) Проспективное рандомизированное исследование эффективности имплантации устройства Watchman для окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с долгосрочной терапией варфарином

PROTECT AF — (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial) Исследование эффективности применения устройства Watchman для окклюзии ушка левого предсердия с целью профилактики эмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

RACE — (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) Исследование эффективности контроля частоты сердечных сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий

RATE-AF — (Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation) Исследование эффективности терапии, направленной на контроль частоты сердечных сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий

RE-CIRCUIT — (Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to warfarin in pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy) Рандомизированное исследование эффективности применения дабигатрана этексилата в сравнении с терапией варфарином при стратегии непрерывной периперационной антикоагуляции при изоляции устьев легочных вен

RE-LY — (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Рандомизированное исследование эффективности долгосрочной антикоагулянтной терапии

ROCKET-AF — (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Сравнительное исследование эффективности ежедневного приема прямого инги-

битора фактора Ха Ривароксабана и антагонистов витамина К с целью профилактики тромбоземболических осложнений и инсульта при фибрилляции предсердий

SAME-TT₂R₂ — (Sex (female), age (<60 years), medical history (two of the following: hypertension, diabetes, mi, pad, congestive heart failure, history of stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease), treatment (interacting medications e.g. amiodarone), tobacco use (within 2 years; scores double), race (non-Caucasian; scores double)) Шкала стабильности МНО: женский пол — 1 балл, возраст моложе 60 лет — 1 балл, сопутствующие заболевания (наличие как минимум 2-х из сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инсульт, заболевания легких, болезни почек или печени) — 1 балл, препараты, взаимодействующие с варфарином (например, амиодарон) — 1 балл, курение (≥2 лет) — 2 балла, не европеоидная раса — 2 балла

SPAF — (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий

TIMI — (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Тромболизис при инфаркте миокарда

WOEST — (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) Исследование оптимальной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии у пациентов показаниями к приему пероральных антикоагулянтов, перенесших коронарное стентирование

Сокращения

AB — атриовентрикулярный

ABK — антагонисты витамина К

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина

в/в — внутривенно

ВПВ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

ВПС — врожденный порок сердца

ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ГМ — головной мозг

ДИ — доверительный интервал

ДПП — дополнительный путь проведения

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЖТ — желудочковая тахикардия

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИИ — ишемический инсульт

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИЛВ — изоляция легочных вен

ИМ — инфаркт миокарда

ИМТ — индекс массы тела

КЖ — качество жизни

КлКр — клиренс креатинина

КТ — компьютерная томография

ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый

ЛП — левое предсердие

МНО — международное нормализованное отношение

МРТ — магнитно-резонансная томография

НОАК — новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К

НМГ — низкомолекулярные гепарины

ОАК — пероральная антикоагулянтная терапия/пероральный антикоагулянт

ОКС — острый коронарный синдром

ОР — относительный риск (RR — (англ.) risk ratio)
 ОШ — отношение шансов (OR — (англ.) odds ratio)
 ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду
 ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
 ПЖ — правый желудочек
 РКИ — рандомизированное контролируемое клиническое исследование
 РЧ — радиочастотный
 РЧА — радиочастотная абляция
 САД — систолическое артериальное давление
 СД — сахарный диабет
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СН — сердечная недостаточность
 СН-нФВ — СН со сниженной ФВ
 СР — синусовый ритм
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ТДВ — период времени в терапевтическом диапазоне
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ТП — трепетание предсердий
 УЛП — ушко левого предсердия
 ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ФК — функциональный класс

ФП — фибрилляция предсердий
 ФР — фактор риска
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ХСН-сФВ — ХСН со сниженной ФВ
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЧП ЭХО — чреспищеводная эхокардиография
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
 ЭКС — электрокардиостимулятор
 AngII — ангиотензин II
 CYP2D6 — цитохром P450 2D6
 CYP3A4 — цитохром P450 3A4
 FXII — Фактор XII свёртывания крови
 HR — (англ.) hazard ratio) отношение рисков
 IL-6 — интерлейкин 6 крови
 LQT3 — синдром удлиненного QT 3 типа
 PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1
 tPA — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена
 VVI — стимуляция желудочков, восприятие желудочковых событий, ингибирование ответа стимулятора

1. Предисловие

В рекомендациях представлено обобщение и систематический анализ всех имеющихся доказательных данных по определенной проблематике, актуальных на момент их составления. Рекомендации служат вспомогательным инструментом для медицинских работников при выборе наилучшей стратегии ведения каждого конкретного пациента, с учетом ее влияния на исход лечения, а также принимая во внимание соотношение риск-польза для различных диагностических и терапевтических методов. Рекомендации помогают в принятии решений в рутинной клинической практике. Однако только лечащий врач может принять окончательное решение по ведению каждого конкретного пациента после надлежащей консультации с самим пациентом и его близкими.

За последние годы профессиональные сообщества, в том числе Европейское общество кардиологов (ЕОК), Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов (EACTS), и другие организации опубликовали множество рекомендаций. В связи с важным значением рекомендаций для клинической практики были разработаны критерии качества таких документов, которые призваны обеспечить более ясное и последовательное изложение мнения экспертов, которое должно быть понятно целевой аудитории, являющейся пользователем рекомендаций. Требования к составлению и публикации рекомендаций ЕОК представлены на официальном сайте Общества (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelinesdevelopment/>

Writing-ESC-Guidelines). Рекомендации ЕОК регулярно обновляются и отражают официальную позицию Общества по рассматриваемому вопросу.

В Рабочую группу по составлению настоящих рекомендаций были включены эксперты в области различных разделов кардиологии, которые являются специалистами в оказании медицинской помощи пациентам с рассматриваемой патологией, включая представителей Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) и EACTS, а также Европейской организации по изучению инсульта (ESO). Приглашенные эксперты провели тщательный обзор опубликованной литературы по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию в соответствии с требованиями Комитета по подготовке практических рекомендаций (КПР) ЕОК. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов, включая оценку соотношения риск-польза. Также была выполнена оценка ожидаемых исходов лечения для больших популяций пациентов, если соответствующие данные были в наличии. Уровень доказательности и класс рекомендаций по отдельным вариантам ведения ФП определяли в соответствии с заранее установленными критериями (табл. 1, 2).

Все эксперты, участвовавшие в составлении или рецензировании настоящих рекомендаций, предоставили полную информацию о наличии взаимоотношений и контактов, которые могли служить реальным или потенциальным источником конфликта интере-

сов. Эти сведения были объединены в один документ, который размещен на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Эксперты были обязаны сообщать в ЕОК и EACTS о любом изменении информации относительно конфликта интересов. Финансовая поддержка Рабочей группы по составлению рекомендаций осуществлялась за счет средств ЕОК, без привлечения инвестиций медицинских компаний.

Комитет по подготовке практических рекомендаций контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций рабочими группами, группами экспертов и согласительными комиссиями, а также утверждает текст рекомендаций. Все рекомендации ЕОК проходят тщательную проверку, которая осуществляется силами КПР и независимых экспертов, а также организациями EACTS и ESO. После внесения всех необходимых поправок рекомендации утверждаются экспертами Рабочей группы. Окончательная версия документа публикуется в изданиях *European Heart Journal*, *Eurpace*, а также *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* с одобрения КПР, EACTS и ESO. При составлении рекомендаций учитываются все научные и клинические данные, а также результаты исследований, доступные на момент составления рекомендаций.

Процесс разработки рекомендаций ЕОК и EACTS включает не только анализ и объединение последних доказательных данных по определенной тематике, но также создание образовательных ресурсов и программ по внедрению рекомендаций. С этой целью были созданы карманная версия рекомендаций, краткая презентация, брошюры с основными тезисами, карточки с краткой информацией для представителей других специальностей, а также электронная версия рекомендаций для мультиме-

дийных приложений (для смартфонов и других устройств). Однако эти версии рекомендаций являются сокращенными, и при необходимости следует обращаться к полной версии рекомендаций, которая размещена в свободном доступе на официальном сайте ЕОК. Национальные кардиологические ассоциации могут распространять, переводить и внедрять в практику все рекомендации, опубликованные ЕОК. Большое значение имеют программы по внедрению рекомендаций в клиническую практику, поскольку соблюдение указанных алгоритмов и принципов положительно сказывается на исходе лечения.

Для оценки степени следования рекомендациям на практике необходимы обзоры и регистры, которые позволят обеспечить обратную связь между клиническими исследованиями и процессами составления рекомендаций, распространением и внедрением их в клиническую практику.

В своей практической деятельности специалистам в области здравоохранения следует обращаться к рекомендациям ЕОК и EACTS как к вспомогательной информации для решения клинических задач, а также для определения и реализации стратегий профилактики, диагностики и лечения конкретного заболевания. Однако рекомендации ЕОК и EACTS ни в коей мере не отменяют личную ответственность специалистов по принятию точных и надлежащих решений с учетом характера заболевания у каждого конкретного пациента и после консультации с самим пациентом и его близкими, если это целесообразно и необходимо. Также любой врач несет ответственность за проверку требований и нормативных документов по лекарственным препаратам и медицинским изделиям в момент их применения.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется/ показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

2. Введение

Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире. Кроме того, в ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа пациентов с ФП. Чтобы удовлетворить растущую потребность в медицинской помощи пациентам с ФП, в научном обществе постоянно генерируется и публикуется новая информация, отражающая значимые достижения в этом вопросе. Поэтому публикация второго издания рекомендаций ЕОК по диагностике и лечению ФП представляется своевременной.

При формировании Рабочей группы, разрабатывавшей настоящие клинические Рекомендации, учитывался междисциплинарный подход: включались представители различных специальностей, в том числе кардиологи, кардиохирурги, невропатологи и средний медицинский персонал. Как было упомянуто выше, комитетом Рабочей группы был определен ряд вопросов по изучению популяционных данных, различных стратегий вмешательств, сопоставлению/сравнению информации, результатов и анализу временных интервалов (PISCOT) по соответствующим темам для данного руководства. С этой целью ЕОК было инициировано проведение систематических обзоров с последующим изложением полученных результатов в настоящих Рекомендациях.

Соблюдая общие стандарты ЕОК по разработке рекомендаций (см. Предисловие), участники Рабочей группы дополнительно обсуждали вносимые изменения и модификации текста. По каждой теме проводилось онлайн-голосование во время интернет-конференций. В финальную версию Рекомендаций включены только те положения, которые были одобрены большинством участников Рабочей группы (не менее 75%).

Авторский коллектив надеется, что настоящие Рекомендации, разработанные на основе современных научных и клинических данных 2016г, будут способствовать повышению эффективности медицинской помощи пациентам с ФП.

3. Эпидемиология и прогноз для пациентов

3.1. Распространенность фибрилляции предсердий

По данным 2010г распространенность ФП в мировой популяции находилась на уровне 20,9 млн у мужчин и 12,6 млн среди женщин, соответственно, причем с более высокими показателями заболеваемости в развитых странах [1, 2]. Доказано, что каждый четвертый житель Европы или США имеет высокий риск возникновения ФП в среднем возрасте [3-5]. К 2030г в странах Европейского союза распространенность ФП может достигнуть 14-17 млн пациентов,

Таблица 3

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, ассоциированные с ФП

Событие	Ассоциация с ФП
Смерть	Повышение смертности, особенно сердечно-сосудистой вследствие внезапной смерти, сердечной недостаточности или инсульта.
Инсульт	20-30% всех инсультов происходят вследствие ФП. Большое количество пациентов с перенесенным инсультом имеют бессимптомную пароксизмальную ФП.
Госпитализации	Ежегодно происходят госпитализации в стационар у 10-40% пациентов с ФП.
КЖ	У пациентов с ФП КЖ снижено независимо от другой сердечно-сосудистой патологии.
Дисфункция ЛЖ и СН	Дисфункция ЛЖ встречается у пациентов с ФП в 20-30% случаев. ФП приводит к дисфункции ЛЖ у многих пациентов, однако у некоторых функция ЛЖ остается сохранной, несмотря на длительный анамнез аритмии.
Нарушение когнитивной функции и сосудистая деменция	Нарушение когнитивной функции и сосудистая деменция могут развиваться даже у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Поражение белого вещества ГМ встречается чаще у пациентов с ФП по сравнению с общей популяцией.

Сокращения: ГМ — головной мозг, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий.

что составляет 120000-215000 впервые диагностированных случаев в год [2, 6, 7]. Анализ статистических данных показывает, что частота встречаемости ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [8, 9], с большей распространенностью у пожилых людей [1], а также при наличии ассоциированных состояний, включая артериальную гипертензию (АГ), СН, ишемическую болезнь сердца (ИБС), структурные аномалии сердца, ожирение, сахарный диабет (СД) или хроническую болезнь почек (ХБП) [7, 10-15]. Подобное увеличение выявляемости ФП может быть связано как с улучшением диагностики бессимптомных форм [16-18], так и с увеличением средней продолжительности жизни и появлением сопутствующих заболеваний, predisposing к ФП [19].

3.2. Заболеваемость, смертность и стоимость экономических затрат при фибрилляции предсердий

ФП независимо ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением среди мужчин [20-22] (табл. 3). Летальность при инсульте может быть в значительной степени снижена при помощи антикоагулянтной терапии, в то время как остальные методы лечения, основанные на принципах современной доказательной медицины, не выявили своего преи-

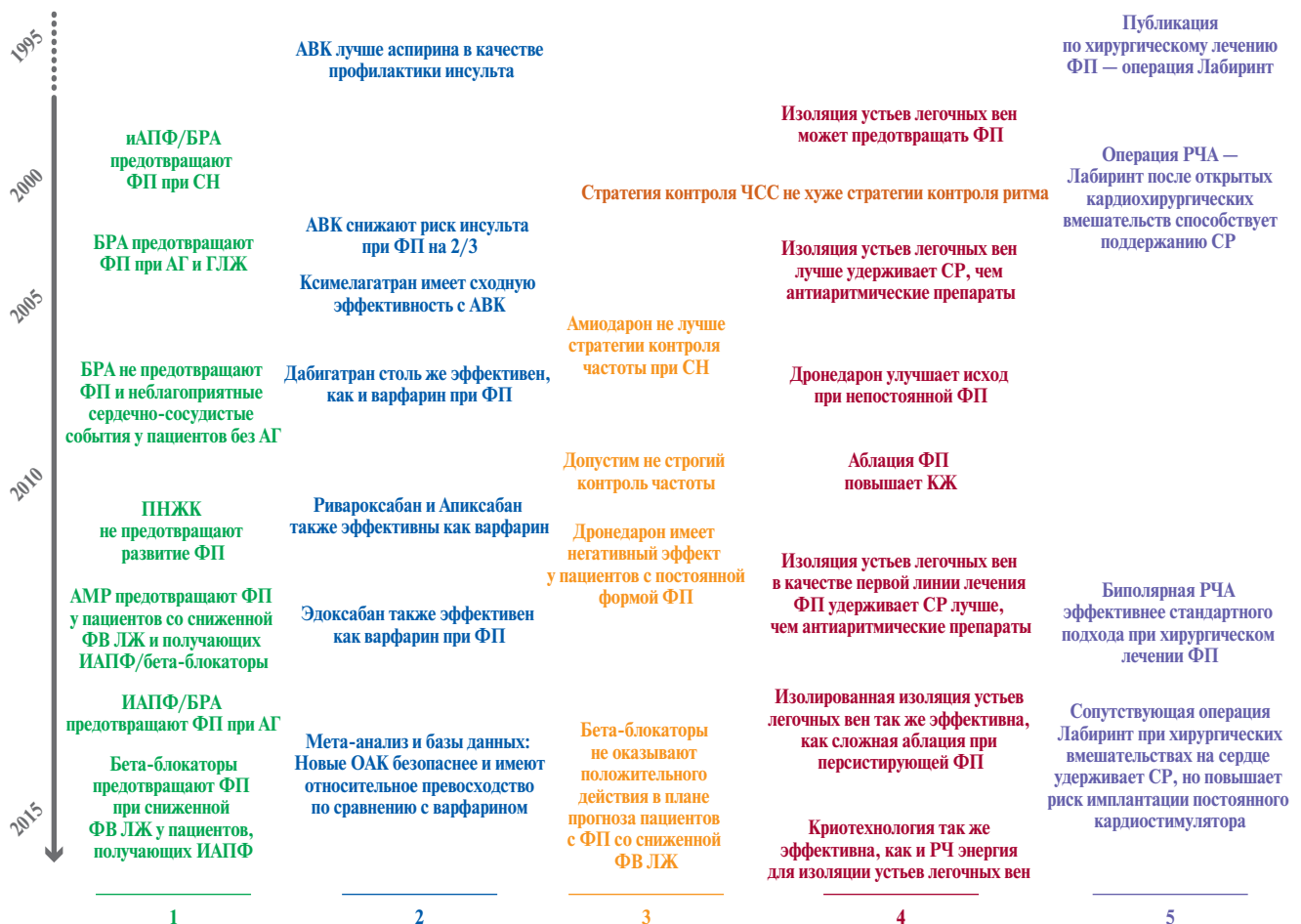


Рис. 1. Основные временные вехи в изучении ФП.

Примечание: 1 — лечение сопутствующих заболеваний и профилактика, 2 — терапия антикоагулянтами, 3 — лечение, направленное на контроль ЧСС, 4 — лечение, направленное на контроль ритма, 5 — хирургия ФП.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КЖ — качество жизни, ОАК — оральные антикоагулянты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, РЧ — радиочастотная, РЧА — радиочастотная абляция, СР — синусовый ритм, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

мущества в уменьшении риска смерти от других сердечно-сосудистых причин (декомпенсация СН, внезапная смерть) [23]. При этом общий уровень заболеваемости инсультом и хронической СН (ХСН) у пациентов с ФП значительно выше [21, 24, 25]. По современным данным, у 20-30% пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) выявляется ФП в анамнезе, а также остром периоде либо после выписки из стационара [17, 26, 27]. Также широко распространены сосудистая деменция и когнитивные нарушения [28-30], что сопровождается снижением качества жизни (КЖ) [31, 32], депрессией [33] и увеличением числа госпитализаций (до 10-40% от общего количества пациентов с ФП ежегодно) [23, 34, 35].

Прямые затраты на лечение ФП составляют примерно 1% от общих расходов на здравоохранение в Великобритании и от 6,0 до 26,0 млрд долларов в США за 2008г [36, 37], включая расходы, связанные с лечением осложнений (например, инсульта), и затратами на пребывание в стационаре. Тем не менее, возможно значительное увеличение расходов при отсутствии оптимального алгоритма своевременной профилактики и лечебных мероприятий при ФП.

тами на пребывание в стационаре. Тем не менее, возможно значительное увеличение расходов при отсутствии оптимального алгоритма своевременной профилактики и лечебных мероприятий при ФП.

3.3. Влияние подхода, основанного на принципах доказательной медицины, на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий

На рисунке 1 отражены основные этапы в изучении патогенеза ФП и применения различных тактик ведения пациентов. Несмотря на достигнутые успехи, распространенность данной патологии остается на высоком уровне. Пероральные антагонисты витамина К (АВК) и антикоагулянты (ОАК), не являющиеся АВК, значительно снижают частоту возникновения инсульта и смертность у пациентов с ФП [38, 39]. Другие стратегии, такие как контроль ритма и контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), способ-

ствуют редукции симптомов, связанных с ФП, а также могут оказывать положительное влияние на функцию левого желудочка (ЛЖ), но при этом не сопровождаются снижением заболеваемости или смертности [40, 41].

По данным современных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) частота распространенности инсульта при ФП составляет в среднем 1,5% в год, в то время как годовой коэффициент смертности находится в пределах 3% на фоне постоянного приема антикоагулянтной терапии [40]. Данные по уровню смертности в реальной клинической практике могут отличаться [42]. В меньшей степени летальность ассоциируется с инсультом, в то время как внезапная сердечная смерть и смерть от прогрессирующей СН являются более частыми причинами, что обуславливает необходимость проведения интервенционных вмешательств по показаниям помимо обеспечения адекватной антикоагуляции [43, 44]. Кроме того, у пациентов с ФП наблюдается высокая частота госпитализаций, как правило, для восстановления ритма или контроля ЧСС. Другие причины обращения в стационар связаны с декомпенсацией СН, оказанием помощи при инфаркте миокарда (ИМ) или коррекцией возможных осложнений на различных этапах лечения [34, 45].

3.4. Различия в зависимости от пола

Как в развитых, так и в развивающихся странах скорректированная по возрасту заболеваемость и распространенность ФП у женщин ниже, а риск смерти при наличии данной аритмии у них примерно равен или незначительно превышает показатели у мужчин [1, 46, 47]. Женщины с ФП подвержены большей вероятности развития инсульта по сравнению с мужчинами при условии наличия дополнительных факторов риска (ФР), особенно в старшем возрасте [48, 49] и даже на фоне антикоагулянтной терапии варфарином [50] (подробности см. в Главе 9). Кроме того, женщины описывают субъективно более выраженные клинические симптомы ФП, чем мужчины, и, как правило, они старше и имеют больше сопутствующих заболеваний [51, 52]. Риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии не зависит от пола [49, 50, 53], но у женщин достоверно реже отдается предпочтение стратегии контроля ритма, и они реже получают специализированную помощь [54], в то время как результаты катетерной абляции или хирургического лечения ФП также сравнимы у мужчин и у женщин [55, 56]. Вышесказанное подчеркивает необходимость внедрения эффективных диагностических инструментов, профилактических и лечебных технологий в равной степени для пациентов с ФП вне зависимости от пола.

Тактика ведения в зависимости от пола

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Необходимо внедрение эффективных диагностических инструментов, профилактических и лечебных технологий с целью предотвращения инсульта и уменьшения летальности в равной степени для всех пациентов с ФП вне зависимости от пола.	I	A	39, 46, 57
Катетерная или хирургическая абляция должна выполняться по показаниям с ожидаемой равной эффективностью вне зависимости от пола.	Ila	B	55, 56

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

4. Патофизиологические и генетические аспекты ведения пациентов

4.1. Генетическая предрасположенность к фибрилляции предсердий

ФП, особенно при дебюте в раннем возрасте, во многом является генетически обусловленной патологией, причем независимо от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [58, 59]. Небольшая доля молодых пациентов с ФП также имеет наследственные кардиомиопатии или каналопатии, которые являются следствием врожденных патологических мутаций. Данные моногенные заболевания ассоциируются с повышенным риском внезапной смерти (см. Главу 6). Примерно у трети пациентов с ФП выявляются распространенные генетические полиморфизмы, предрасполагающие к возникновению аритмии, несмотря на относительно низкий дополнительный риск. Установлено, что, по меньшей мере, 14 из этих генетических вариантов (как правило, однонуклеотидных полиморфизмов), достоверно увеличивают риск распространения ФП в общей популяции [60–62]. Наиболее важные участки локализованы вблизи гена, кодирующего транскрипционный фактор парного гомеодомена 2 (*Pitx2*) на хромосоме 4q25 [63, 64]. Наличие данных генетических полиморфизмов повышает риск развития ФП по меньшей мере в семь раз [64]. Некоторые аллели, кодирующие риск развития ФП, также ассоциированы с повышением вероятности кардиоэмболического или ИИ, возможно, за счет случаев бессимптомной ФП (см. Главу 5 и 5.2) [62, 65, 66].

Изменения в характеристиках потенциала действия миокарда предсердий [67–70], ремоделирование предсердий и изменённая пенетрация редких генетических дефектов [61] рассматриваются в качестве потенциальных механизмов, опосредующих повышенный риск ФП у носителей подобных вариантов генов. Геномный анализ в будущем может стать полезным для диагностики и выбора оптимальной стратегии контроля ритма или ЧСС при ФП [71–76].

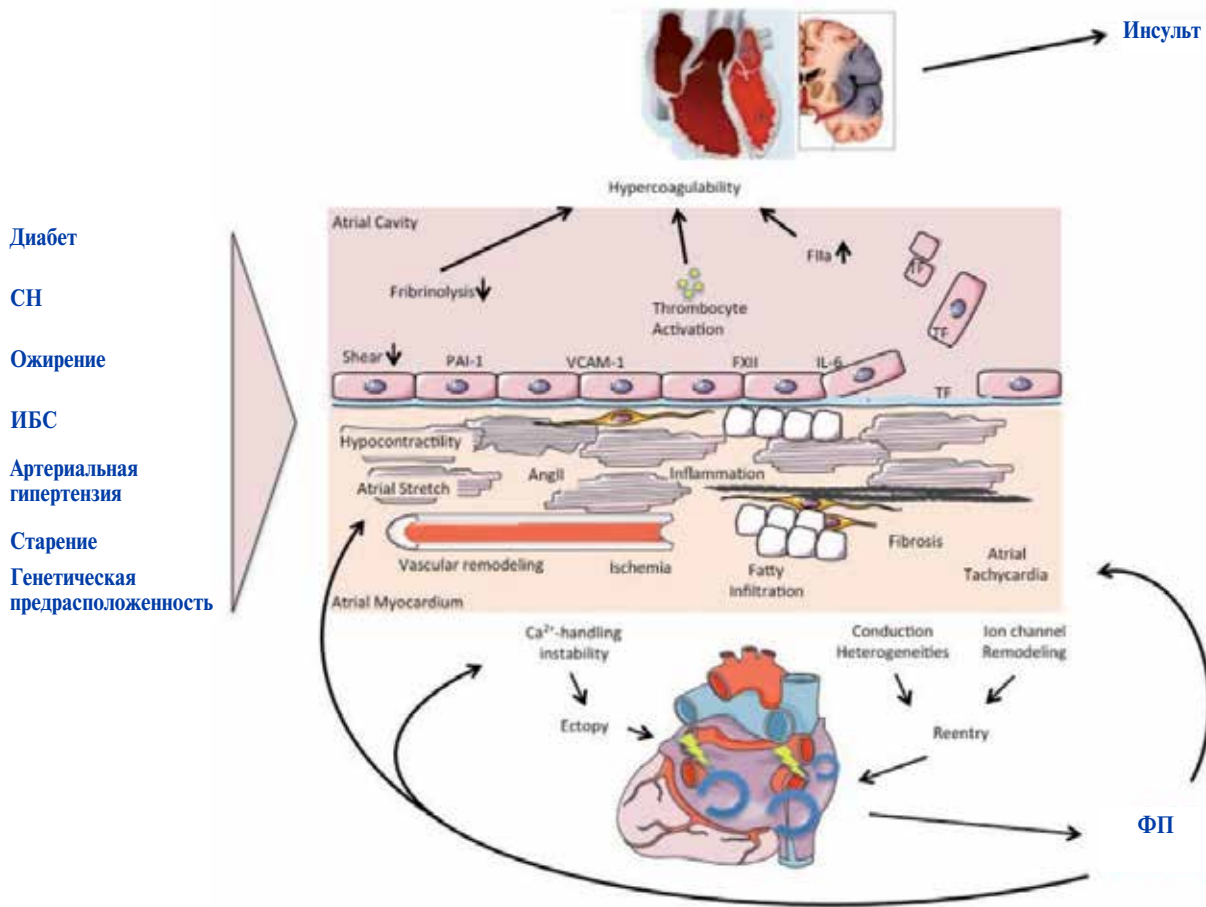


Рис. 2. Основные механизмы развития фибрилляции предсердий, которые следует учитывать при выборе терапии. Различные этиологические факторы (слева) вызывают комплекс патофизиологических изменений в предсердиях, включая формирование фиброза в ответ на растяжение камер, жировую инфильтрацию, воспаление, сосудистое ремоделирование, ишемию, дисфункцию ионных каналов и нарушения транспорта ионов Ca^{2+} . Эти изменения усиливают как эктопическую активность, так и нарушения проводимости, способствуя развитию или поддержанию ФП. В то же время некоторые из этих изменений связаны с возникновением состояния гиперкоагуляции на фоне ФП. К примеру, снижение сократительной способности уменьшает локальное напряжение сдвига эндотелия, которое увеличивает экспрессию PAI-1. В свою очередь, воспаление, индуцированное ишемией, усиливает экспрессию молекул адгезии эндотелия или способствует деструктуризации эндотелиальных клеток, что приводит к воздействию тканевого фактора на кровоток. Эти изменения вносят вклад в формирование гиперкоагуляции в полости предсердий при ФП. Кроме того, ФП самостоятельно может ускорять и поддерживать многие из перечисленных патофизиологических механизмов, что во многом объясняет прогрессирующий характер течения аритмии.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1.

Тем не менее, рутинное тестирование для выявления распространенных вариантов ассоциированных с ФП генов, не может быть рекомендовано повсеместно в настоящее время [77].

4.2. Механизмы развития фибрилляции предсердий

4.2.1. Ремоделирование ткани предсердий и роль ионных каналов

Многие сопутствующие факторы (структурная патология сердца, АГ, СД), а также, главным образом, сама ФП, способствуют медленному, но непрерывному прогрессированию структурного ремоделирования ткани предсердий (рис. 2). Отличительной чертой этого процесса является активация фибробла-

стов, усиленное формирование соединительной ткани и прогрессирование фиброза [78-80]. Кроме того, у пациентов с ФП и коморбидными состояниями, предрасполагающими к ее развитию, может выявляться жировая инфильтрация клеток ткани предсердий, воспалительная инфильтрация, гипертрофия кардиомиоцитов, некроз и амилоидоз [81-84]. Структурное ремоделирование также приводит к электрической диссоциации кардиомиоцитов и локальным нарушениям проведения [85], что благоприятствует закреплению и поддержанию аритмии [86]. У многих пациентов структурный процесс ремоделирования предсердий начинается задолго до манифестирования ФП [78]. Поскольку некоторые структурные изменения в дальнейшем носят необратимый

Таблица 4

**Патофизиологические изменения в ткани предсердий, ассоциированные с ФП
и клинические состояния, которые могут потенциально способствовать их возникновению**

Патофизиологическое воздействие	Клинические состояния	Проаритмогенный механизм	Ссылки
Изменения внеклеточного матрикса, функции фибробластов и адипоцитов			
Интерстициальный и компенсаторный (заместительный) фиброз	ФП (особенно формы с частыми пароксизмами), АГ, СН, патология клапанного аппарата (перегрузка давлением и объемом).	Электрическая диссоциация, блок проведения, усиление ФП.	78, 79, 90, 91
Воспалительная инфильтрация		Профибротический ответ, усиление ФП.	81
Жировая инфильтрация	Ожирение.	Профибротический/ провоспалительный ответ, локальный блок проведения.	82, 92
Депозиты амилоида	Старение, СН, ИБС (рубцовые зоны в миокарде), генетические факторы.	Нарушение функции проводимости.	83, 93
Изменения ионных каналов			
Ремоделирование ионных каналов	ФП (особенно формы с частыми пароксизмами), генетическая предрасположенность к ФП.	Укорочение цикла ФП (при наличии предсердных тахикардий), удлинение цикла ФП (при наличии СН), неоднородность реполяризации предсердий.	94-96
Нестабильность транспорта ионов Ca^{2+}	ФП (особенно формы с частыми пароксизмами), АГ, СН (вероятно, вследствие повышенной симпатической активности).	Выраженная эктопическая наклонность.	97, 98
Изменения щелевых контактов	ФП.	Нарушения проводимости.	99
Изменения миоцитов			
Апоптоз и некроз	СН, коронарная болезнь сердца (следствие некроза и замещения рубцовой тканью).	Может индуцировать заместительный фиброз.	100
Гипертрофия миоцитов	Дилатация предсердий, ФП.	Усугубляет нарушения проводимости.	84, 101
Эндотелиальные и сосудистые изменения			
Микрососудистые изменения	Атеросклероз, коронарная болезнь сердца, патология периферических сосудов.	Усугубление ишемии миокарда предсердий, гетерогенность электрических функций, структурное ремоделирование.	102,
Эндокардиальное ремоделирование		Повышенный риск тромбообразования.	103, 104
Изменения автономной нервной системы			
Симпатическая гипериннервация	СН, АГ.	Выраженная склонность к эктопии.	80, 105

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, Са — кальций.

характер, раннее начало терапии представляется обоснованным [87]. В таблице 4 приведен обзор наиболее значимых патофизиологических изменений в ткани предсердий, ассоциированных с ФП, а также перечислены соответствующие клинические состояния, которые могут потенциально способствовать их возникновению.

Вышеописанные функциональные и структурные изменения миокарда предсердий в сочетании с нарушением реологии крови, особенно стазом форменных элементов в области ушка левого предсердия (УЛП), способствуют формированию гиперкоагуляционной среды. Более того, даже короткие пароксизмы ФП приводят к повреждению миокарда предсердий и экспрессии протромботических факторов на эндокардиальной поверхности наряду с активацией тромбоцитов и клеток воспаления, что также вносит вклад в поддержание генерализованной гиперкоагуляции [88, 89]. Данная теория системной и локальной предсердной активации коагуляцион-

ной системы частично объясняет факт наличия долгосрочного риска развития инсульта даже на фоне недлительных эпизодов ФП.

4.2.2. Электрофизиологические механизмы ФП

При возникновении ФП на начальном этапе наблюдается сокращение предсердного рефрактерного периода и уменьшение длительности цикла тахикардии, в значительной степени из-за подавления входящего тока ионов Ca^{2+} и усиления транспорта ионов K^{+} в клетку [94, 95]. При структурной патологии сердца, напротив, имеется тенденция к увеличению предсердного рефрактерного периода, что служит иллюстрацией гетерогенности возможных механизмов иницирования и поддержания ФП у разных пациентов [96]. Избыточное фосфорилирование различных транспортных белков-переносчиков может способствовать усилению спонтанного высвобождения ионов Ca^{2+} и формированию триггерной активности [97, 98], таким образом, вызывая эктопию с последующим под-

держанием ФП. Несмотря на то, что гипотеза нестабильности транспортных белков-переносчиков Ca^{2+} в последнее время поставлена под сомнение и вызывает много споров [106, 107], тем не менее, данный механизм может быть ответственен за развитие ФП в структурно измененных предсердиях и отчасти объяснять роль нарушений вегетативной регуляции в генезе аритмии [80, 105].

4.2.2.1. Фокусная теория механизмов возникновения и поддержания ФП

Эпохальное открытие Haissaguerre, et al. [108] заключалось в том, что была впервые продемонстрирована роль фокальных триггеров, находящихся в области устьев легочных вен, в возникновении и поддержании ФП. В то же время выполнение аблации в указанных областях способствовало эффективному подавлению аритмии. Согласно данной теории, электрофизиологические механизмы очаговой активности при ФП могут включать как триггерную активность, так и локальные механизмы re-entry [109, 110]. Теория последовательной быстрой активации различных зон очаговой активности во время ФП получила подтверждение у пациентов с пароксизмальной формой аритмии [111, 112], в то время как при персистирующей ФП данный механизм имеет меньшее значение [113].

4.2.2.2. Теория множественной циркуляции волн возбуждения и роторов в развитии ФП

В свою очередь, авторы Moe и Abildskov [114] предположили, что ФП может поддерживаться в связи с хаотичным проведением множества независимых мелких волн возбуждения по сократительному миокарду предсердий. При этом, пока число волновых фронтов не снизится до определенного критического уровня, аритмия будет сохраняться. Гипотеза множественной циркуляции волн возбуждения находит свое подтверждение в ряде экспериментальных и клинических наблюдений [115]. Большинство локальных источников аритмии (эктопические очаги, роторы и другие стабильные зоны re-entry) также могут способствовать возникновению фибрилляторной активности в более удаленных участках предсердий, которую довольно трудно дифференцировать от поддерживающих ФП множественных волн возбуждения. Также любое из этих явлений может сопровождаться появлением “ротаторной” активности, регистрируемой с помощью внутрисердечной [116, 117] или поверхностной электрокардиографии (ЭКГ) [117].

5. Диагностика и своевременное выявление фибрилляции предсердий

5.1. Симптомная и бессимптомная фибрилляция предсердий

Диагностика ФП основывается на выявлении типичной ЭКГ-картины: абсолютно нерегулярные

интервалы относительного риска (ОР) и отсутствие отчетливых Р-волн при записи поверхностной ЭКГ. Настоящие клинические Рекомендации составлены на основе сравнительного анализа различных исследований, единым критерием включения для которых явилось наличие документированной ФП у всех пациентов. Согласно общепринятой классификации, эпизоды аритмии продолжительностью 30 сек и более являются диагностически значимыми. Как правило, ФП может иметь симптомное течение, либо не сопровождаться клиническими проявлениями (бессимптомная ФП), но часто оба варианта сочетаются [118-121].

Скрытая бессимптомная форма аритмии довольно часто не диагностируется [120, 122] и имеет серьезные последствия, наиболее грозными из которых являются инсульт и смертельный исход [123-125]. Своевременная регистрация ЭКГ является эффективным и экономически обоснованным методом диагностики хронических форм ФП [126]. Технологии для выявления пароксизмальной ФП со спонтанным восстановлением синусового ритма (СР) в настоящее время претерпели много изменений (Раздел 6.1). Доказано, что длительный мониторинг ЭКГ, например, мониторирование в течение 72 ч после инсульта [27, 127] или даже в течение более длительного времени [18, 128], значительно улучшает диагностику скрытых форм ФП. В то же время, ежедневная регистрация коротких записей ЭКГ позволяет увеличить выявление ФП у пациентов старше 75 лет [129] (Web рис. 1). В настоящее время продолжаются исследования по изучению роли ранней диагностики заболевания в определении тактики ведения пациента (к примеру, сроков начала антикоагулянтной терапии) и в плане потенциального положительного влияния на прогноз.

После верификации диагноза ФП, последующий ЭКГ мониторинг может быть полезен (1) в плане оценки динамики клинического статуса или выявления новых симптомов; (2) при подозрении на прогрессирование ФП; (3) для оценки влияния лекарственного препарата на частоту желудочковых сокращений; (4) а также мониторинга эффективности контроля ритма с помощью антиаритмических препаратов или катетерной аблации.

5.2. Выявление бессимптомной фибрилляции предсердий

5.2.1. ЭКГ-скрининг, направленный на выявление ФП в общей популяции

Скрытая ФП особенно распространена в пожилом возрасте, а также у пациентов с ХСН [130]. В популяции старше 65 лет внеплановое обследование с целью выявления бессимптомной ФП представляется экономически эффективным [131], аналогичное преимущество имеет проведение ЭКГ скрининга с регистрацией одного отведения [132, 133] в других группах риска. Так,

скрининг среди 122571 пожилых пациентов (средний возраст 64 года) с использованием кратковременной записи ЭКГ либо пальпаторного исследования пульса (с последующей регистрацией ЭКГ у лиц с нерегулярным пульсом) [134] показал общую распространенность хронической формы ФП на уровне 2,3%. В возрастной группе старше 65 лет ранее недиагностированная ФП была обнаружена у 1,4% пациентов. Полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшей разработки скрининговых программ для выявления ФП среди групп риска в общей популяции.

5.2.2. Роль длительного наблюдения в выявлении пароксизмальной ФП

Пароксизмальная ФП в реальной клинической практике часто остается недиагностированной [120]. Тем не менее, по данным исследователей из Швеции, регулярная регистрация ЭКГ позволяет достоверно увеличить частоту выявляемости бессимптомной пароксизмальной ФП в возрастной группе старше 75 лет [120, 135]. В настоящее время одобрено для клинического применения несколько диагностических

устройств, управляемых пациентом [136, 137], а также система для расширенного непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью накожных регистраторов [138, 139] (Web рис. 1). Другие новые технологии, которые потенциально могут применяться для диагностики бессимптомной ФП, в том числе смартфоны с встроенными электродами ЭКГ, смарт-часы и аппараты для измерения артериального давления (АД) с алгоритмами обнаружения ФП, еще не были официально исследованы в сравнении с традиционными способами выявления аритмии [140].

5.2.3. Пациенты с кардиостимуляторами и имплантированными устройствами

Имплантированные кардиостимуляторы или дефибрилляторы, имеющие предсердный электрод, позволяют осуществлять непрерывный мониторинг предсердного ритма с выявлением эпизодов частого ритма. В зависимости от уровня риска в изучаемой популяции подобные эпизоды выявляются у 10-15% пациентов с имплантированными устройствами [141]. Эпизоды частого предсердного ритма ассоци-

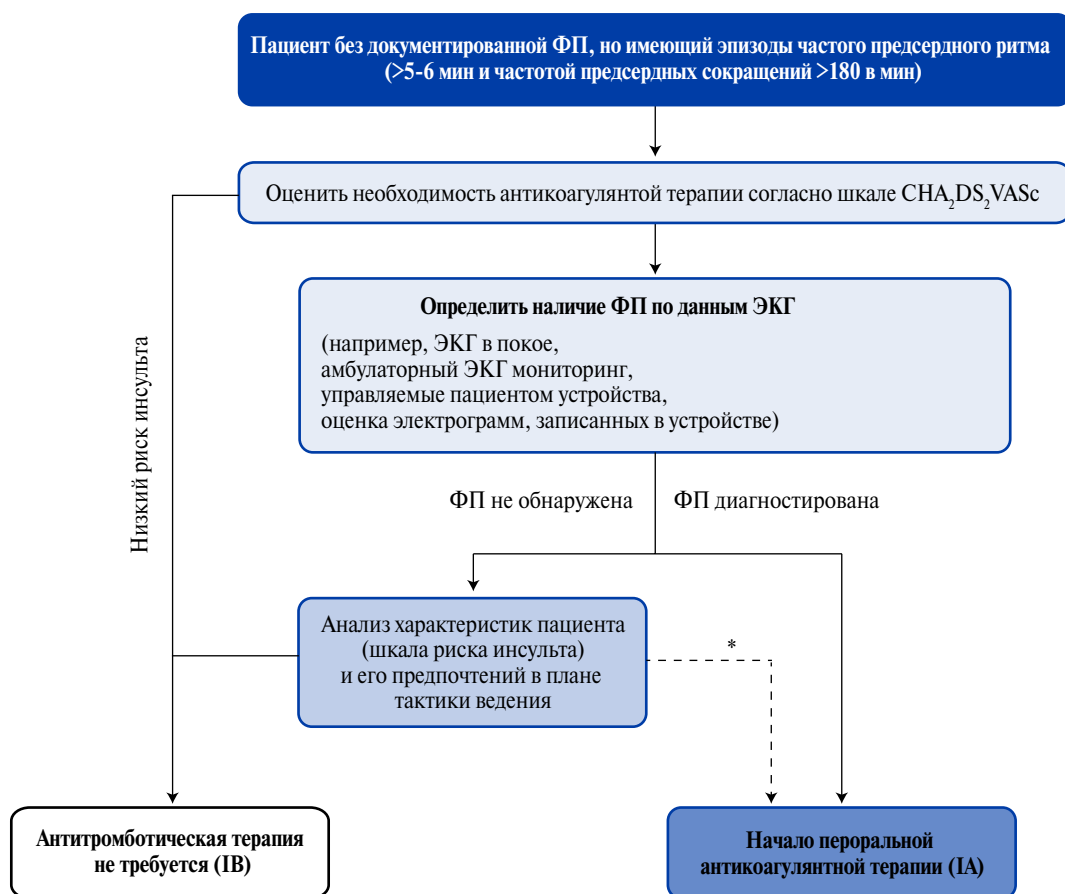


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с эпизодами частого предсердного ритма, диагностированного по статистике имплантируемых устройств.

Примечания: * — в редких индивидуальных случаях, оральные антикоагулянты могут быть рассмотрены у пациентов с эпизодами частого предсердного ритма, но без диагностированной ФП. Это явно нуждается в обсуждении с пациентом и тщательной оценки превалирования риск/польза.

Адоптировано из из доклада на 3-й конференции AFNET/EHRA, согласованное мнение [150].

Сокращения: ФП — ишемический инсульт, ЭКГ — электрокардиограмма, CHADS₂ — шкала оценки риска тромбоэмболий — застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), пожилой возраст (1 балл), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт (2 балла).

ированы с повышенным риском возникновения ФП (отношение рисков (HR — (англ.) hazard ratio)) 5,56, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,78-8,17, $P < 0,001$) и развития ИИ или системной эмболии (HR 2,49, 95% ДИ 1,28-4,85, $P = 0,007$). Тем не менее, риск инсульта у пациентов с подобными эпизодами предсердного ускоренного ритма представляется более низким в сравнении с пациентами с подтвержденным диагнозом ФП, и не все вышеуказанные эпизоды являются истинной ФП [142]. Инсульт часто развивается при отсутствии в анамнезе эпизодов предсердного ритма с высокой частотой сердечных сокращений в течение предшествующих 30 дней [143-147]. Следовательно, неясно, являются ли обоснованными те же самые терапевтические требования при эпизодах частого предсердного ритма, что и при симптомной ФП [148]. В настоящее время ожидаются первые результаты сравнительного исследования эффективности антикоагулянтной терапии в указанных группах пациентов по данным продолжающихся клинических исследований (например, применение Аписабана для уменьшения тромбоэмболических осложнений у пациентов с субклинической ФП (ARTESIA) (регистрационный номер NCT01938248) и использование пероральных антикоагулянтов (ОАК), не являющихся АВК у пациентов с эпизодами частого предсердного ритма (NOAH — AFNET 6) (регистрационный номер NCT02618577)). На современном этапе, при проведении планового программирования имплантированных устройств следует регистрировать количество эпизодов частого ритма предсердий, и в случае их обнаружения пациенты должны быть обследованы на предмет выявления ФП развития инсульта и диагностики ФП, включая дополнительный мониторинг ЭКГ (рис. 3) [149].

5.2.4. Диагностика ФП у пациентов, перенесших инсульт

В крупных мета-анализах при проведении последовательного мониторинга ЭКГ для стратификации риска ФП после перенесенного инсульта аритмия была выявлена в 24% (95% ДИ (17-31%)) [151] и 11,5% (95% ДИ (8,9-14,3%)) случаев [17], соответственно, но имелись значительные вариации в зависимости от времени, длительности и способа мониторингирования. Обнаружение ФП не является редкостью у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (6,2%, 95% ДИ (4,4-8,3%)) [128], как правило, при криптогенных инсультах, когда проводятся неоднократные мониторингирования ЭКГ в течение нескольких нед. либо используется информация, полученная с помощью имплантированных регистраторов [18, 128, 152]. Понятие криптогенного инсульта используется, если причина острого нарушения мозгового кровообращения не может быть идентифицирована после проведения углубленных исследований [153], в то время как наиболее вероятным механиз-

мом является эмболия неясного генеза [154]. В нескольких исследованиях ФП была также выявлена у пациентов, у которых клинически имела место другая конкурирующая причина инсульта (например, АГ или гемодинамически значимые стенозы сонных артерий) [27, 127]. Следовательно, длительный мониторинг ЭКГ представляется обоснованным у всех пациентов, перенесших ИИ без верифицированного диагноза ФП.

Рекомендации по скринингу ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Скрининг ФП рекомендован у пациентов старше 65 лет с использованием кратковременной записи ЭКГ либо пальпаторного исследования пульса.	I	B	130, 134, 155
У пациентов с анамнезом ТИА или инсульта рекомендован скрининг ФП с использованием как простой регистрации ЭКГ, так и продолжительного мониторингирования ЭКГ в течение 72 часов и более.	I	B	27, 127
При проведении планового программирования имплантированных устройств (ЭКС или ИКД) следует регистрировать количество эпизодов частого ритма предсердий, и в случае их обнаружения пациенты должны быть обследованы на предмет выявления ФП, включая дополнительный мониторинг ЭКГ для документирования ФП перед началом терапии.	I	B	141, 156
У пациентов, перенесших инсульт, дополнительный длительный неинвазивный мониторинг ЭКГ или применение имплантируемых петлевых регистраторов следует рекомендовать с целью документирования асимптомной ФП.	Ila	B	18, 128
Систематический ЭКГ скрининг может быть рекомендован для выявления ФП у пациентов старше 75 лет или в группах пациентов с повышенным риском развития инсульта.	Ilb	B	130, 135, 157

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор.

5.3. ЭКГ-критерии выявления трепетания предсердий

Типичное истмус-зависимое правопредсердное трепетание имеет характерный паттерн на ЭКГ и определенную частоту желудочковых сокращений [158]. Распространенность трепетания предсердий примерно в 10 раз меньше, чем ФП, но в то же время эти состояния часто сосуществуют [159, 160]. При типичном трепетании предсердий на поверхностной ЭКГ волны Р часто имеют “пилообразную” форму, особенно

Таблица 5

Типы ФП

Тип ФП	Определение
Впервые диагностированная ФП	ФП, которая не была диагностирована ранее, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.
Пароксизмальная ФП	Самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 сут. ^a Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП (А). ^a
Персистирующая ФП	ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 сут. и более.
Длительно персистирующая ФП	Длительный эпизод ФП более 1 года, при условии выбора стратегии контроля ритма.
Постоянная ФП	Форма ФП, когда совместно пациентом (и врачом) принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления СР. Соответственно, проведение интервенционных вмешательств, направленных на контроль ритма, по определению, не требуется. Однако, если решение пересматривается в пользу стратегии контроля ритма, то аритмию следует классифицировать как длительно персистирующую ФП.

Примечание: ^a — часто трудно дифференцировать пароксизмальную и персистирующую формы ФП при отсутствии данных длительного мониторинга ЭКГ [163]. Следовательно, только одной представленной классификации недостаточно для выбора определенной тактики лечения у пациентов с ФП. При одновременном сочетании пароксизмальной и персистирующей форм для классификации следует использовать преобладающий тип аритмии.

Сокращения: СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

в нижних отведениях (II, III, aVF). Частота сокращений желудочков при типичном трепетании предсердий может быть различной (обычное соотношение предсердных и желудочковых сокращений от 4:1 до 2:1, в редких случаях 1:1), однако иногда стабильное проведение 2:1 может наблюдаться при других формах тахикардий по типу *masco re-entry*, которые могут остаться недиагностированными. Таким образом, вагусная стимуляция или внутривенное введение адеинозина могут быть полезны для верификации трепетания предсердий. Тактика ведения пациентов с подобными аритмиями обсуждается в Разделе 13.7. Левопредсердное или правопредсердное атипичное трепетание предсердий встречаются, главным образом, у пациентов после катетерной аблации или хирургического лечения ФП, а также после открытых кардиохирургических вмешательств [158].

6. Классификация фибрилляции предсердий

6.1. Формы фибрилляции предсердий

У многих пациентов наблюдается прогрессирующее течение ФП: от коротких и редких пароксизмов к более длительным и частым эпизодам. Со временем в большинстве случаев аритмия приобретает устойчивый характер с развитием стойких продолжительных приступов. Только у небольшой части пациентов ФП сохраняется на уровне пароксизмальной в течение нескольких десятилетий (2-3% пациентов с ФП) [161]. В то же время периодичность приступов ФП имеет определенную закономерность и не является случайным [162]. Возможно регрессирование персистирующей формы ФП до пароксизмальной. Также в дополнение к развернутым клиническим симптомам нередко у одного и того же пациента регистрируются асимптомные рецидивы ФП [120].

В зависимости от клинической картины, длительности и вероятности спонтанного купирования эпи-

зодов аритмии, традиционно выделяют пять типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и постоянная формы (табл. 5). При одновременном сочетании пароксизмальной и персистирующей ФП следует учитывать, что для классификации используется наиболее часто регистрируемый тип аритмии. Их не всегда удастся полностью разграничить, так как диагностированные клинические варианты могут не коррелировать с частотой и длительностью эпизодов ФП, выявляемых при помощи длительного мониторинга ЭКГ [163]. Кроме того, недостаточно доказательных данных, оценивающих эффективность терапии у пациентов с длительным анамнезом персистирующей или пароксизмальной ФП. Несмотря на перечисленные противоречия, довольно много исследований основано на сравнении различных подходов к лечению пароксизмальной и персистирующей форм ФП, и кроме того, подобная стратегия лежит в основе некоторых рекомендаций и регламентирующих документов.

Имеются некоторые данные, свидетельствующие, что частота и длительность приступов ФП могут влиять на риск развития инсульта [44, 124, 164], а также способствовать изменению ответа на проводимую терапию по контролю ритма [76, 165], но убедительных доказательств недостаточно. Таким образом, количество приступов ФП не должно являться определяющим фактором при обсуждении потенциальной эффективности интервенционного лечения, к которому имеются показания.

6.2. Клиническая классификация фибрилляции предсердий в зависимости от этиологии

Существует большое количество определенных клинических ситуаций, которые сопровождаются повышенным риском развития ФП, в том числе и при

Таблица 6

Клиническая классификация ФП

Тип ФП	Клиническое описание	Патофизиологический механизм
Вторичная ФП на фоне структурной патологии сердца	ФП у пациентов с систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ, длительной АГ с явлениями ГЛЖ и/или другими структурными изменениями сердца. В подобных случаях присоединение ФП является предиктором неблагоприятного прогноза и способствует увеличению частоты госпитализаций.	Повышение давления в ЛП и его структурное ремоделирование в сочетании с активацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы.
Очаговая ФП	Пациенты с рецидивирующими пробежками предсердной тахикардии и частыми, короткими эпизодами пароксизмальной ФП. Часто сопровождается выраженными клиническими симптомами, свойственна молодым пациентам с предсердной эктопией и/или предсердной тахикардией, трансформирующейся в ФП.	Локальные триггеры, которые в большинстве случаев находятся в легочных венах. Также к данному виду аритмии относится ФП вследствие одиночных или множественных зон re-entry.
Полигенная ФП	ФП у носителей распространенных генетических полиморфизмов, потенциально ответственных за развитие ФП. Характерно возникновение аритмии в раннем возрасте.	В настоящее время изучено недостаточно. Наличие определенных вариантов генетических мутаций может влиять на исход лечения.
Постоперационная ФП	Впервые возникшая ФП (обычно купируется самостоятельно) после открытых хирургических (как правило, кардиохирургических) операций у пациентов, изначально находившихся на СР без анамнеза ФП.	В остром периоде после оперативного вмешательства играют роль следующие факторы — воспаление, окислительный стресс, повышенная симпатическая активность, электролитные нарушения и перегрузка объемом, действие которых реализуется в условиях существующего субстрата.
ФП у пациентов с митральным стенозом или протезами клапанов	ФП у пациентов с митральным стенозом, после хирургической коррекции пороков митрального клапана и в некоторых случаях — при патологии других клапанов сердца.	Перегрузка давлением (вследствие стеноза) и объемом (вследствие регургитации) — главные причины увеличения ЛП и его структурного ремоделирования.
ФП у спортсменов	Как правило, пароксизмальная форма. Имеется связь с длительностью и интенсивностью тренировок.	Повышение вагусного влияния и увеличение объема ЛП.
Моногенная ФП	ФП у пациентов с генетически обусловленными кардиомиопатиями, включая каналопатии.	Аритмогенные механизмы, ответственные за развитие внезапной смерти, наиболее вероятно вносят вклад в развитие ФП.

Примечание: установлено, что в клинической практике различные формы ФП могут сочетаться между собой, и их влияние на выбор тактики ведения пациентов следует оценить в будущих исследованиях.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий.

некоторых физиологических состояниях (рис. 2). Таким образом, исторически сложившийся термин “изолированная ФП”, представляется не совсем корректным, и его использования следует по возможности избегать [166]. Несмотря на то, что клинические проявления ФП могут быть схожи у разных пациентов, механизмы, лежащие в ее основе, существенно отличаются в каждом конкретном случае [167] (табл. 6). В связи с этим целесообразно учитывать возможные триггеры ФП у отдельных пациентов с целью оценки риска осложнений и оптимизации лечебной тактики. Подобными провоцирующими факторами могут являться сопутствующие кардиологические или системные заболевания (к примеру, СД, ожирение) [168], поведенческие ФР (уровень физической активности, курение, прием алкоголя [169, 170]), маркеры структурного ремоделирования миокарда (объем фиброза [171-173] или ЭКГ признаки гетерогенности ФП [174]), а также наследственная предрасположенность. В таблице 6 изложена классификация ФП, составленная на основании согласованного мнения экспертов [76, 120, 175], возможно не имеющая доказанной клинической ценности [176]. В будущем

необходимо продолжение системного поиска потенциально новых предикторов, способствующих развитию ФП, с целью улучшения диагностики различных форм заболевания [176].

6.3. Классификация фибрилляции предсердий в зависимости от выраженности симптомов

КЖ пациентов с ФП значительно снижается, что обусловлено выраженностью симптомов, связанных с аритмией, главным образом — апатией, учащенным сердцебиением, одышкой, дискомфортом в области грудной клетки, нарушением сна и психосоциальным стрессом [32, 177-180]. На фоне медикаментозной и интервенционной терапии наблюдается улучшение психологических и физических параметров [181-185], но пока недостаточно исследований, сравнивающих преимущества указанных методик [32, 186], а также оценивающих информативность специфических шкал для оценки КЖ у пациентов с ФП [187-191]. Так, EHRA была разработана шкала оценки тяжести симптомов при ФП (табл. 7) [192]. Подобная шкала применяется в Канаде (the Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale) [193]. В даль-

Таблица 7
Модифицированная шкала симптомов
при ФП ЕАРС по Wynn, et al. [199]

Модифицированная шкала ЕАРС	Симптомы	Описание
1	Отсутствуют	ФП не сопровождается симптомами.
2a	Слабые	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП. ^a
2b	Умеренные	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП, но пациент ощущает проявления аритмии. ^a
3	Тяжелые	Нормальная повседневная активность нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП.
4	Инвалидизирующие	Нормальная повседневная активность невозможна.

Примечание: ^a — к симптомам, связанным с ФП, чаще всего относятся усталость и одышка при нагрузке, реже сердцебиение и боль в груди [42, 194, 200-202]. Разделение на 2a и 2b класс ЕНРА зависит от переносимости симптомов ФП.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ЕНРА — Европейская ассоциация ритма сердца.

нейшем первый вариант шкалы ЕНРА была модифицирован [194-199] в 2014г, после чего появилось разделение 2 класса симптомов на легкую (2a) и умеренную (2b) степень тяжести [199]. В связи с этим, пациенты, имеющие выраженное снижение КЖ в связи с ФП (2b класс), имеют определенное преимущество при выборе стратегии контроля ритма на начальном этапе лечения. Это имеет особенно важное значение, так как среди общего количества пациентов с ФП только 25-40% имеют минимальную симптоматику, но при этом 15-30% испытывают серьезный дискомфорт и ограничение физической активности в связи с клиническими проявлениями заболевания [194, 196]. Таким образом, модифицированная шкала ЕНРА должна использоваться для выбора лечения, ориентированного на выраженность симптоматики при ФП, а также для динамического наблюдения за течением заболевания.

Рекомендации по применению модифицированной шкалы симптомов ЕАРС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Применение модифицированной шкалы симптомов ЕАРС рекомендовано в клинической практике и научных исследованиях для количественной оценки симптомов, ассоциированных с ФП.	I	C	192, 199

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ЕНРА — Европейская ассоциация ритма сердца.

7. Выявление и коррекция факторов риска, а также сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология и многие другие коморбидные состояния часто являются предрасполагающими факторами для развития ФП (табл. 8), повышают риск рецидивов аритмии, а также увеличивают частоту осложнений. Выявление подобных факторов, их профилактика и своевременная коррекция являются необходимым условием для выбора оптимальной стратегии в плане успешного контроля ФП и предотвращения осложнений [203, 204].

7.1. Хроническая сердечная недостаточность

У многих пациентов с ХСН развивается ФП [215-217]. Это связано с наличием общих ФР и схожими патофизиологическими механизмами [218], к которым относятся структурное ремоделирование сердца, активация нейрогормональных механизмов и ухудшение функции ЛЖ на фоне тахисистолии при ФП. Доказано, что пациенты с сопутствующей ХСН на фоне ФП имеют более неблагоприятный прогноз, включая увеличение смертности, независимо от показателей фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) [16, 221] (сохранная ФВ ЛЖ при значении $\geq 50\%$, либо снижение ФВ ЛЖ менее 40%) [219, 220]. В недавних рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению ХСН [222] была введена новая категория СН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ (на уровне 40-49%), но пока недостаточно данных о распространенности и особенностях течения ФП в этой популяции. Таким образом, целью лечения для всех пациентов с ФП и сопутствующей СН, независимо от уровня ФВ ЛЖ, является предотвращение неблагоприятных исходов и поддержание хорошего КЖ [223]. Общий подход к лечению ФП у пациентов с СН не отличается от принципов лечения в других популяциях, но необходимо учитывать несколько факторов. Следует отметить, что единственной тактикой с доказанным положительным влиянием на прогноз при сочетании ФП и ХСН является антикоагулянтная терапия, поэтому всем пациентам следует назначать препараты данной группы с целью предотвращения инсульта (Раздел 9).

7.1.1. ФП у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ

Согласно действующим рекомендациям ЕОК, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (СН-нФВ) в дополнение к антикоагулянтным препаратам должна применяться стандартная терапия СН [222], включая антагонисты ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), имплантацию дефибрилляторов и сердечную ресинхронизирующую терапию [218], а также использование комбинированного

Таблица 8

**Сопутствующая сердечно-сосудистая патология
и другие коморбидные состояния, являющиеся
независимыми предикторами развития ФП**

Сопутствующая патология/характеристика	Риск развития ФП
Генетическая предрасположенность (основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием ФП) [64]	HR 0,4-3,2
Возраст, годы [19]	HR:
50-59	1,0 (референтное значение)
60-69	4,98 (95% ДИ 3,49-7,10)
70-79	7,35 (95% ДИ 5,28-10,02)
80-89	9,33 (95% ДИ 6,68-13,00)
АГ (компенсированная на фоне терапии) по сравнению с нормальным АД [19]	HR 1,32 (95% ДИ 1,08-1,60)
СН по сравнению с нормальной функцией сердца [19]	HR 1,43 (95% ДИ 0,85-2,40)
Клапанная патология сердца по сравнению с нормой [205]	ОР 2,42 (95% ДИ 1,62-3,60)
Перенесенный ИМ по сравнению с нормой [19]	HR 1,46 (95% ДИ 1,07-1,98)
Дисфункция щитовидной железы [206, 207]	(референтное значение — показатели эутиреоза)
Гипотиреоз	HR 1,23 (95% ДИ 0,77-1,97)
Субклинический тиреотоксикоз	ОР 1,31 (95% ДИ 1,19-1,44)
Тиреотоксикоз	ОР 1,42 (95% ДИ 1,22-1,63)
Ожирение [19, 208]	HR:
Отсутствие ожирения (ИМТ <25 кг/м ²)	1,0 (референтное значение)
Избыточная масса тела (ИМТ 25-30 кг/м ²)	1,13 (95% ДИ 0,87-1,46)
Ожирение (ИМТ >31 кг/м ²)	1,37 (95% ДИ 1,05-1,78)
СД по сравнению с нормой [19]	HR 1,25 (95% ДИ 0,98-1,60)
ХОБЛ [209]	ОР:
ОФВ1 ≥80%	1,0 (референтное значение)
ОФВ1 60-80%	1,28 (95% ДИ 0,79-2,06)
ОФВ1 <60%	2,53 (95% ДИ 1,45-4,42)
Обструктивное апное сна по сравнению с нормой [210]	HR 2,18 (95% ДИ 1,34-3,54)
ХБП [211]	ОШ:
Нет	1,0 (референтное значение)
Стадия 1 или 2	2,67 (95% ДИ 2,04-3,58)
Стадия 3	1,68 (95% ДИ 1,26-2,24)
Стадия 4 или 5	3,52 (95% ДИ 1,73-7,15)
Курение [212]	HR:
Никогда	1,0 (референтное значение)
В анамнезе (в настоящее время не курит)	1,32 (95% ДИ 1,10-1,57)
Курит в настоящее время	2,05 (95% ДИ 1,71-2,47)
Употребление алкоголя [213]	ОР:
Нет	1,0 (референтное значение)
1-6 алкогольных доз/нед.	1,01 (95% ДИ 0,94-1,09)
7-14 алкогольных доз/нед.	1,07 (95% ДИ 0,98-1,17)
15-21 алкогольных доз/нед.	1,14 (95% ДИ 1,01-1,28)
>21 алкогольной дозы/нед.	1,39 (95% ДИ 1,22-1,58)
Регулярные физические нагрузки [214]	ОР:
Без физических нагрузок	1,0 (референтное значение)
Реже 1 дня/нед.	0,90 (95% ДИ 0,68-1,20)
1-2 дня/нед.	1,09 (95% ДИ 0,95-1,26)
3-4 дня/нед.	1,04 (95% ДИ 0,91-1,19)
5-7 дней/нед.	1,20 (95% ДИ 1,02-1,41)

Сокращения: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, HR — (англ.) hazard ratio) отношение рисков, ОР — относительный риск, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ингибирования ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина (ARNI) при хорошей переносимости препаратов из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или БРА, но их недостаточной эффективности в плане купирования симптомов [224].

Стратегия контроля ЧСС при ФП подробно обсуждается в Разделе 10. Основными препаратами, рекомендуемыми к применению при хронической СН-нФВ (ХСН-нФВ), являются бета-блокаторы и дигоксин, в то время как верапамил и дилтиазем не используются из-за отрицательного инотропного действия. Бета-блокаторы обычно являются первой линией у клинически стабильных пациентов со снижением ФВ ЛЖ, несмотря на то, что крупный мета-анализ РКИ не показал преимуществ в плане снижения смертности при назначении бета-блокаторов в сравнении с плацебо при ФП (HR 0,97, 95% ДИ 0,83-1,14) [23]. Дигоксин довольно часто используют в клинической практике, но прямых сравнительных РКИ с другими группами препаратов у пациентов с ФП не проводились. По данным мета-анализа, включающего наблюдательные исследования, дигоксин не оказывал влияния на летальность у пациентов с ФП и сопутствующей СН (скорректированные обсервационные исследования: HR 0,90, 95% ДИ 0,70-1,16; другие схожие наблюдательные исследования: ОР 1,08, 95% ДИ 0,93-1,26) [225]. Таким образом, назначение терапии для контроля ЧСС при ФП и ХСН-нФВ должно быть индивидуальным во всех случаях, учитывая выраженность симптомов у пациентов; следует воздержаться от приема бета-блокаторов при острой декомпенсации ХСН и назначения дигоксина у пациентов с дисфункцией почек в связи с риском развития побочных эффектов (Раздел 10).

Пациенты с ФП, имеющие снижение систолической функции ЛЖ, при наличии выраженной клинической симптоматики могут нуждаться в дополнительном контроле ритма помимо снижения ЧСС, особенно в случае ухудшения ФВ ЛЖ на фоне длительной тахисистолии (развитие “тахикардиомиопатии”). Эффективность подобного подхода продемонстрирована в ряде небольших когортных исследований, где наблюдалось значимое улучшение функции ЛЖ после восстановления СР [185, 226-228]. Диагноз тахикардиомиопатии во многих случаях сложно подтвердить, и нередко он устанавливается ретроспективно после достижения клинического улучшения на фоне СР [229]. Выполнение катетерной абляции может значимо повышать КЖ при ФП и ХСН-нФВ за счет улучшения систолической функции [185, 226-228], однако требуются дополнительные исследования. На рисунке 4 приведен общий алгоритм ведения пациентов с ФП и СН.



Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с ФП и СН (Адаптировано из Kotecha и Piccini, [128]).

Примечание: ^а — У пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса. Следует рассмотреть назначение ингибиторов ангиотензиновых и неприлизиновых рецепторов при хорошей переносимости препаратов из группы иАПФ или БРА, но их недостаточной эффективности в плане купирования симптомов.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

7.1.2. ФП у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ

Диагностика ХСН с сохранной ФВ ЛЖ затруднена у пациентов с ФП в связи со сложностью дифференцирования симптомов, связанных с аритмией и собственно проявлений СН. Проведение кардиоверсии и последующая повторная оценка клинических данных могут помочь в диагностике, но метод имеет эффективность только в плане купирования симптомов, в то время как специфическая терапия, улучшающая прогноз пациентов с ХСН при сохранной ФВ ЛЖ, в настоящее время отсутствует. Полезным диагностическим методом является эхокардиография, которая позволяет оценить признаки структурной патологии сердца на фоне симптомной ФП (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и/или диастолическая дисфункция). Снижение ранней диастолической скорости кровотока e' , зарегистрированное при помощи тканевого доплера, отражает нарушение расслабления ЛЖ, в то время как отношение E/e' коррелирует с инвазивным измерением давления наполнения ЛЖ [230–234]. Уровень предсердного натрийуретического пептида также измеряется с целью диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [222], но данный показатель имеет тенденцию к повышению на фоне ФП, и оптимальные референтные значения нормы до сих пор неизвестны [235]. Ведение пациентов с ФП и сопутствующей ХСН без снижения ФВ ЛЖ должно быть направлено на контроль баланса жидкости и коррекцию сопут-

ствующих состояний, главным образом АГ и ишемии миокарда.

7.1.3. ФП у пациентов с СН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ

СН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ является довольно новым понятием, применяемым у пациентов при наличии симптомов и признаков СН, незначительного снижения ФВ ЛЖ до 40–49% и повышения уровня натрийуретических пептидов, а также одного из следующих критериев либо их сочетания: ГЛЖ, увеличения левого предсердия (ЛП), либо проявлений диастолической дисфункции [222]. При ФП диагностика затруднена, потому что на фоне аритмии возможна дилатация ЛП независимо от сопутствующей ХСН, так же, как и повышение концентрации натрийуретических пептидов. Значения ФВ ЛЖ при ФП могут быть вариабельны, в то время как эхокардиографическая оценка затруднена в связи со снижением систолической функции ЛЖ на фоне аритмии и вариабельностью длины сердечного цикла. Поэтому требуются дальнейшие наблюдения с целью разработки конкретных стратегий лечения для пациентов с ФП и ХСН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ.

7.1.4. Профилактика развития ФП у пациентов с СН

Ретроспективные анализы крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о сниже-

нии частоты впервые выявленной ФП у пациентов, получавших иАПФ/БРА, по сравнению с группой, принимавшей плацебо [236–238]. Снижение заболеваемости ФП на фоне терапии иАПФ/БРА менее очевидно у пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ [239], в то время как при отсутствии СН преимущество назначения данных препаратов не выявляется [240–242]. Эффективность ингибиторов неприлизина в плане профилактики развития ФП в настоящее время не доказана [224]. При этом терапия бета-блокаторами в дополнение к приему ингибиторов АПФ/БРА способствовала снижению скорректированного риска возникновения пароксизмальной ФП на 33% у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией, что подчеркивает необходимость назначения бета-блокаторов на СР с профилактической целью [23]. Свою эффективность доказал представитель АМР — эплеренон, на фоне приема которого в качестве комплексной терапии совместно с иАПФ/БРА и бета-блокаторами наблюдалось снижение случаев развития ФП у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и II функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [243].

7.2. Артериальная гипертензия

Гипертензия является значимым ФР инсульта при ФП. Неконтролируемое высокое АД увеличивает вероятность инсульта и геморрагических осложнений и может приводить к рецидивам аритмии. Таким образом, тщательный контроль АД должен быть неотъемлемой частью лечения пациентов с ФП [247]. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может предотвращать структурное ремоделирование миокарда и повторные эпизоды аритмии [236, 244]. Недавний анализ датского регистра с долгосрочным мониторингом влияния различных антигипертензивных средств на частоту возникновения ФП свидетельствует о положительном эффекте иАПФ или БРА [245], в том числе при проведении вторичного анализа среди пациентов с СН или признаками ГЛЖ [238, 246]. В то же время, у пациентов с диагностированной ФП при отсутствии дисфункции ЛЖ и ХСН, назначение БРА не предотвращает рецидивов аритмии в сравнении с плацебо [240, 241]. Совместное применение иАПФ или БРА и антиаритмической лекарственной терапии может уменьшать частоту повторных эпизодов ФП после кардиоверсии по сравнению с изолированным назначением антиаритмических препаратов [248, 249]. Мета-анализ приведенных выше исследований продемонстрировал меньший риск рецидивов ФП на фоне антигипертензивной терапии [236–238, 250], однако, по крайней мере, в одном контролируемом исследовании преимущество данной схемы лечения не подтвердилось [240, 251].

7.3. Патология клапанов сердца

Наличие патологии клапанного аппарата сердца независимо ассоциируется с возникновением ФП [252]. Доказано, что около 30% пациентов с ФП имеют ту или иную форму поражения клапанов сердца, часто выявляемую только при проведении эхокардиографии [201, 253–255]. ФП ухудшает прогноз у пациентов с тяжелой степенью клапанной патологии [256], включая тех, кто подвергается открытым хирургическим или транскатетерным вмешательствам при заболеваниях аортального или митрального клапана [257–262]. Клапанная болезнь сердца может быть связана с повышенным тромбоэмболическим риском, который, вероятно, также усиливает риск инсульта у больных ФП [263]. Подобно СН, патология клапанов и ФП взаимосвязаны и усугубляют друг друга посредством перегрузки объемом и давлением с развитием тахикардиомиопатии, а также под воздействием нейрогуморальных факторов [264–270]. При тяжелом поражении клапанов сердца возникновение ФП можно расценивать как маркер прогрессирования заболевания, что определяет показания к оперативному лечению (реконструкции или протезированию клапана) [271].

Традиционно для пациентов с ФП выделяют “клапанную” и “неклапанную” формы аритмии [272]. Хотя принятые определения могут немного отличаться, клапанная ФП в основном относится к пациентам с ревматической болезнью сердца (преимущественно митральный стеноз) либо с механическими протезами клапанов. В действительности, сопутствующая ФП ассоциируется с наиболее высоким тромбоэмболическим риском при наличии стеноза митрального клапана [263, 273, 274], но нет четких доказательств того, что другая клапанная патология, включая митральную регургитацию или поражение аортального клапана, требует также особого подхода при выборе антикоагулянтной терапии и оценке вероятности инсульта у пациентов с ФП [275]. Таким образом, от исторического термина “неклапанная” ФП целесообразно отказаться в пользу определений, построенных с учетом конкретной подлежащей патологии.

Рекомендации для пациентов с патологией клапанов сердца и ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Раннее хирургическое лечение рекомендуется при тяжелой недостаточности митрального клапана, сохранной функции ЛЖ и впервые возникшей ФП, даже при отсутствии симптомов, особенно если выполнение хирургической операции представляется эффективным.	Ila	C	276

Ранняя митральная вальвулопатия должна быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с тяжелым митральным стенозом и подходящей анатомией клапана, и впервые возникшей ФП.	Ila	C
---	-----	---

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий.

7.4. Сахарный диабет

СД и ФП часто сочетаются, так как имеют схожие ФР [277-283], кроме того, СД увеличивает вероятность развития инсульта и других осложнений, связанных с аритмией [284]. У пациентов с ФП длительный анамнез диабета, по всей видимости, повышает вероятность тромбоэмболических событий, но не оказывает влияния на риск кровотечений на фоне приема ОАК [285]. К сожалению, интенсивный гликемический контроль не влияет на частоту возникновения новых случаев ФП [284], в то время как лечение метформином ассоциируется с уменьшением долгосрочного риска ФП у данной категории пациентов [286] и может быть, даже способствует снижению риска инсульта [13]. В свою очередь, наличие диабетической ретинопатии, которая отражает степень декомпенсации СД, не увеличивает вероятность внутриглазных кровоизлияний на фоне антикоагулянтной терапии [287].

7.5. Ожирение и коррекция массы тела

7.5.1. Ожирение как ФР развития ФП

Ожирение способствует прогрессивному возрастанию риска развития ФП (табл. 8) [288-291], который прямо пропорционален увеличению показателя индекса массы тела (ИМТ) [288, 290-292], во многом за счет формирования диастолической дисфункции ЛЖ, повышенной симпатической активности и увеличения воспаления, наряду с повышенной жировой инфильтрацией предсердий [293-295]. К тому же, избыточный вес может ассоциироваться с повышением риска ИИ, тромбоэмболий и смерти у пациентов с ФП [292].

7.5.2. Роль снижения веса у пациентов с ожирением и ФП

Интенсивное снижение веса в дополнение к контролю над другими сердечно-сосудистыми ФР (достижение потери веса в пределах 10-15 кг), приводило к меньшему количеству рецидивов ФП и связанных с ней симптомов по сравнению с подходом, основанным на общих рекомендациях у пациентов с ожирением и ФП [203, 204, 296]. Увеличение кардиореспираторных нагрузок может еще больше снизить частоту возникновения ФП у паци-

ентов с ожирением [297]. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение проблемы, но, тем не менее, у данной когорты пациентов использование стратегии интенсивного снижения веса представляется оправданным.

7.5.3. Проведение катетерной абляции ФП у пациентов с ожирением

Ожирение может увеличивать частоту рецидивов ФП после катетерной абляции [298-301], особенно в условиях сочетания с синдромом обструктивного апноэ сна. Кроме того, пациентам с избыточным весом, как правило, требуется более высокая доза рентгена во время абляции, а в периоперационном периоде чаще развиваются осложнения [302, 303]. Следует отметить, что снижение симптоматики после катетерной абляции ФП у пациентов с ожирением сопоставимо с показателями пациентов, имеющих нормальный вес [298]. Учитывая эффективность стратегии интенсивного снижения веса в плане уменьшения частоты ФП (Раздел 7.5.2), катетерную абляцию следует рассматривать в комплексе с различными мерами по модификации образа жизни и коррекции веса.

Рекомендации для пациентов с ФП, страдающих ожирением

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с ФП и ожирением следует рекомендовать снижение веса в комплексе с коррекцией других ФР с целью снижения количества эпизодов ФП и уменьшения симптомов.	Ila	B	204, 288, 296

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

7.6. Хроническая обструктивная болезнь легких, апноэ сна и другие респираторные заболевания

Установлено, что ФП ассоциирована с синдромом обструктивного апноэ сна [304, 305], что обусловлено влиянием нескольких патофизиологических механизмов, включая вегетативную дисфункцию, гипоксию, гиперкапнию и воспаление [96, 304-307]. Так, на фоне обструктивного апноэ сна усиливаются колебания внутригрудного давления, что может оказывать прямое или опосредованное через вагусную активацию влияние, вызывая укорочение потенциала действия миокарда предсердий и индукцию ФП. Контроль имеющихся ФР и использование вентиляции в режиме непрерывного положительного давления в дыхательных путях способствуют снижению частоты рецидивов ФП [308-312]. Представляется разумным проведе-

ние направленного скрининга среди пациентов, имеющих ФП, с целью выявления эпизодов обструктивного сонного апноэ. Выбор наиболее уместной стратегии лечения данного состояния позволит оптимизировать подходы к терапии ФП с целью улучшения контроля заболевания. Следует отметить, что применение управляемой поддерживающей терапии давлением нецелесообразно у пациентов с ХСН-нФВ с преимущественно центральным апноэ сна (где сопутствующая ФП выявляется в 25% случаев) [313].

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) часто имеют сопутствующую предсердную тахикардию, которую необходимо дифференцировать от ФП с помощью ЭКГ-критериев. Препараты, используемые для снятия бронхоспазма, особенно ряда теофиллинов и агонистов бета-адренорецепторов, могут провоцировать возникновение ФП и затруднять контроль частоты желудочковых сокращений. Неселективные бета-блокаторы, соталол, пропafenон и аденозин следует использовать с осторожностью у пациентов с выраженным бронхоспазмом, однако их можно безопасно применять у пациентов с ХОБЛ. Селективные антагонисты бета-1 адренорецепторов (к примеру, бисопролол, метопролол и небиволол), дилтиазем и верапамил хорошо переносятся и эффективны (Раздел 10).

Рекомендации для пациентов с ФП и респираторными заболеваниями

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
При возникновении ФП на фоне острого респираторного заболевания или обострения хронической легочной патологии в первую очередь необходимо провести коррекцию гипоксемии и ацидоза.	Ila	C	
У всех пациентов с ФП необходимо исключить синдром обструктивного ночного апноэ.	Ila	B	304, 305, 314, 315
Необходима оптимальная терапия, направленная на коррекцию обструктивного ночного апноэ, с целью уменьшения частоты рецидивов ФП и улучшения контроля заболевания.	Ila	B	307-311

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

7.7. Хроническая болезнь почек

По статистике ФП регистрируется у 15-20% пациентов с ХБП [316]. Критерии диагностики ХБП довольно строго определены в большинстве клинических исследований, включающих пациентов с ФП. Несмотря на то, что снижение расчетного показателя клиренса креатинина (КлКр) менее 60 мл/мин явля-

ется общепринятым критерием ХБП, в ряде исследований для адаптации дозы новых ОАК у пациентов с ФП использовали в качестве референта уровень КлКр менее 50 мл/мин, обычно оцениваемый по формуле Кокрофта-Голта. Функция почек у пациентов с ФП со временем может ухудшаться, что проявляется снижением показателя КлКр [317]. Тактика назначения и режим дозирования ОАК у пациентов с ХБП обсуждается в Разделе 9.2.4.

Рекомендации для пациентов с ХБП и ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Оценка функции почек с помощью уровня креатинина сыворотки крови или КлКр рекомендуется всем пациентам с ФП для выявления заболеваний почек и правильного дозирования препаратов для лечения ФП.	I	A	316, 318-321
Всем пациентам с ФП, получающим ОАК, необходимо оценивать функцию почек как минимум 1 раз/год для своевременного выявления хронической патологии почек.	Ila	B	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: КлКр — клиренс креатинина, ОАК — пероральная антикоагулянтная терапия/пероральный антикоагулянт, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

8. Комплексный подход к лечению пациентов с фибрилляцией предсердий

Как правило, большинство пациентов на начальном этапе обращаются за медицинской помощью не к узким специалистам, а попадают на прием к терапевтам или врачам общей практики, либо получают консультации от фармацевтов. Поскольку ФП часто протекает бессимптомно (“немая” ФП), эти специалисты должны сделать все возможное, чтобы вовремя диагностировать ФП и назначить адекватное лечение. Первоначальная оценка должна проводиться при первом контакте с медицинским работником, при любых обстоятельствах, позволяющих осуществить регистрацию и анализ ЭКГ. Следует учитывать пять ключевых принципов, на которых основывается оценка клинического статуса и выбор дальнейшей тактики у пациентов с впервые диагностированной ФП (рис. 5):

1) Наличие нестабильной гемодинамики, выраженные клинические симптомы, лимитирующие физическую активность пациентов;

2) Наличие предрасполагающих факторов (например, тиреотоксикоз, сепсис, или недавнее хирургическое вмешательство) и потенциального субстрата аритмии (фоновой сердечно-сосудистой патологии);

3) Риск инсульта и необходимость назначения антикоагулянтной терапии;



Рис. 5. Неотложная терапия и долгосрочное лечение пациентов с ФП, желаемые сердечно-сосудистые результаты, ожидаемые положительные эффекты. (Адаптировано из отчета 4-й консенсусной конференции AFNET/EACR [76].)

Сокращения: КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

- 4) Оценка ЧСС и необходимости урежения ЧСС;
- 5) Оценка симптомов и принятие решения о восстановлении СР.

Комплексный подход к ведению пациентов с ФП, как и успешно примененный в других областях медицины [322–324], способствует выбору оптимальной, ориентированной на соблюдение рекомендаций

стратегии [325] (рис. 6), [322–324], что значительно улучшает результаты лечения [42, 325–327].

Подобный подход согласуется с положениями Руководства по лечению хронических заболеваний сердца Всемирной организации здравоохранения [328]. После выявления впервые зарегистрированной ФП рекомендовано обращение к кардиологу или специалисту по лечению ФП для дальнейшего дообследования, оценки рисков и выбора наиболее оправданной тактики [329]. Возможны ситуации, когда необходима госпитализация в стационар в максимально быстрые сроки (табл. 9). Подобная мультидисциплинарная тактика ведения пациентов при выявлении ФП способствует повышению эффективности терапии и позволяет минимизировать ошибки — недостаточное использование анти-



Рис. 6. Оптимальная тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий.

Примечания: ^а — на месте или посредством перевода в необходимое отделение или стационар, ^б — отчеты о безопасности должны собираться в опубликованных и контролируемых центральных базах данных.

Таблица 9
Клинические признаки, требующие срочной специализированной помощи в центрах по лечению ФП^а

Клинические состояния
Нестабильная гемодинамика
Неконтролируемая ЧСС
Симптоматическая брадикардия, сохраняющаяся на фоне снижения дозы или полной отмены пульсурежающих препаратов
Нестабильная стенокардия или снижение систолической функции ЛЖ
ТИА или инсульт

Примечание: ^а — необходимо раннее начало антикоагулянтной терапии по показаниям у всех пациентов, без предварительной консультации специалиста.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Комплексный подход в лечении ФП			
Роль пациента	Роль мультидисциплинарной команды	Технологические возможности	Доступность всех вариантов лечения ФП
- Центральная роль в процессе лечения - Обучение пациентов - Поощрение и расширение возможностей для улучшения самоорганизации - Консультации и советы по изменению образа жизни и коррекции ФР - Участие в совместном принятии решений <i>Обучение, вовлечение и поощрение пациентов</i>	- Продуктивное взаимодействие различных специалистов — врачи общей практики, кардиологи, неврологи, хирурги, и другие специалисты - Эффективное сочетание навыков общения, образования и опыта <i>Совместная продолжительная работа мультидисциплинарной команды в лечении ФП</i>	- Информирование по ФП - Помощь в принятии решений - Инструменты контроля и коммуникации для взаимодействия пациентов со специалистами - Мониторинг приверженности терапии и эффективности лечения <i>Навигационные программы, помогающие принять решение и определить правильную тактику лечения</i>	- Комплексный подход по изменению образа жизни - Антикоагулянтная терапия - Контроль ЧСС - Антиаритмическая терапия - Катетерная абляция или хирургическое лечение (абляция, имплантация окклюдеров УЛП, хирургическое лечение ФП) <i>Комплексный подход в процессе принятия решений мультидисциплинарной командой по лечению ФП</i>

Рис. 7. Комплексный подход в лечении фибрилляции предсердий.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

коагулянтов, неправильный выбор в пользу стратегии контроля ритма либо ЧСС и неадекватный контроль сердечно-сосудистых ФР. В целом, для осуществления подобного комплексного подхода необходимо продуктивное взаимодействие специалистов первичного звена здравоохранения, кардиологов, кардиохирургов, аритмологов, специалистов по лечению инсультов и врачей смежных специальностей с пациентами, которое позволяет достичь эффективного контроля заболевания путем модификации образа жизни, коррекции ФР, лечения сопутствующей патологии и оказания специализированной помощи при ФП (рис. 7).

8.1. Обоснование комплексного подхода к лечению фибрилляции предсердий

Несмотря на доказанную эффективность ряда структурированных алгоритмов лечения ФП, необходимы дальнейшие исследования с целью оптимизации тактики ведения пациентов. Опубликованы данные, демонстрирующие положительное влияние применения интегрированного подхода в терапии ФП, который сопровождается уменьшением числа госпитализаций по поводу ССЗ приблизительно на одну треть от общего количества и снижением кардиоваскулярной смертности (14,3% против 20,8%, HR 0,65; 95% ДИ 0,45-0,93; P=0,017, средний период наблюдения ~22 мес.) по сравнению с обычным лечением в крупных неспециализированных центрах [330]. Кроме того, мультидисциплинарный подход оказался экономически эффективным [331]. Тем не менее, в одном австралийском РКИ получено лишь незначительное положительное влияние ком-

плексного подхода лечения ФП в плане снижения незапланированных госпитализаций и уменьшения смертности, ограниченного начальным периодом лечения. Однако полученные результаты позволяют предположить, что подход к ведению пациентов с ФП в рутинной клинической практике должен быть по возможности интегрированным [332]. В недавних обсервационных исследованиях мультидисциплинарное взаимодействие специалистов в лечении ФП оказалось эффективным и способствовало снижению частоты госпитализаций [333, 334] и случаев инсульта [333], в то время как в последующих нерандомизированных исследованиях реже достигалась комбинированная конечная точка (летальный исход, госпитализация вследствие сердечно-сосудистых причин и обращения за неотложной помощью в связи с ФП) [335]. Вероятно, требуется дальнейшая оценка эффективности комплексного подхода к лечению ФП, проведение исследований с различным дизайном, а также сравнительный анализ результатов в условиях стационарной и амбулаторной организации медицинской помощи.

8.2. Составляющие комплексного лечения фибрилляции предсердий

8.2.1. Роль пациента

Роль пациента в организации процесса лечения должна иметь центральное значение. Поскольку для достижения успеха необходимы меры по изменению образа жизни и высокая приверженность к терапии, пациентам следует четко осознавать свою ответственность в принятии решений. При

этом врачи и другие медицинские работники обязаны предоставить полную информацию пациенту об имеющихся подходах к лечению с позиций доказательной медицины. Тем не менее, в приверженности к терапии наибольшее значение принадлежит самоконтролю за соблюдением рекомендаций, что лучше всего описывается как понятие “совместная ответственность” [336]. Таким образом, адекватное обучение пациентов и членов их семьи является неотъемлемой частью терапии и направлено на повышение ответственности пациентов в плане соблюдения врачебных рекомендаций [326, 328], а также способствует лучшей информированности о причинах, ФП и предлагаемых методах лечения заболевания [337].

8.2.2. Мультидисциплинарный подход в лечении ФП

Фундаментальной концепцией мультидисциплинарного подхода является взаимодействие участников команды на всех уровнях оказания помощи пациентам с ФП и делегирование определенных задач и полномочий от специалистов до врачей первичного звена здравоохранения, и в свою очередь до других медицинских работников. Многопрофильный подход включает в себя эффективное сочетание навыков межличностного общения, обучения пациентов, а также использования специализированных технологий в лечении ФП опытными специалистами. Важно пересмотреть принципы повседневной практики взаимодействия врачей общей практики и представителей смежных специальностей, которые должны нести ответственность за информирование пациентов и координацию помощи, в то время как специалист по лечению ФП по-прежнему определяет медицинскую тактику. На формирование состава мультидисциплинарной команды по лечению ФП также могут оказывать влияние культурные и региональные различия.

8.2.3. Роль других специалистов

Некоторые врачи смежных специальностей, к примеру, представители первичного звена здравоохранения, обладают достаточным опытом в плане профилактики инсульта и стартовой терапии ФП, в то время как другим может потребоваться обучение для приобретения необходимых навыков. Некоторые направления лечения пациентов с ФП (например, контроль сопутствующих ССЗ, антиаритмическая лекарственная терапия или интервенционное лечение) часто требуют участия специалистов соответствующего профиля. В рамках интегрированного подхода к ведению пациентов с ФП роль неспециализированных структур, главным образом, состоит в инициировании медицинской помощи, где это необходимо, и обеспечении

контакта со специалистами с целью оптимизации терапии и повышения качества лечения.

8.2.4. Информационные технологии в лечении ФП

Программное обеспечение для поддержки процесса принятия решений способствует широкому внедрению доказательно-обоснованных подходов к лечению ФП и достижению лучших результатов при соблюдении рекомендаций экспертов [338]. Электронные устройства и программы также помогают достичь слаженного взаимодействия участников команды в процессе лечения ФП. В целях более широкого использования подобных технологий и оптимизации процесса принятия клинических решений, группа экспертов, разрабатывающих рекомендации по лечению ФП, предоставляет в свободном доступе специальные приложения для смартфонов специалистам по ведению пациентов с ФП и пациентам.

Рекомендации по использованию комплексного подхода в лечении ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Комплексный структурированный подход к организации лечения и последующего динамического наблюдения рекомендован всем пациентам с ФП с целью повышения их приверженности в отношении врачебных назначений и снижения частоты госпитализаций и уровня смертности.	Ila	B	330-332
Роль пациента в процессе принятия решений в ходе лечения ФП должна иметь центральное значение, с целью оптимизации терапии исходя из индивидуальных предпочтений пациента, а также повышения приверженности к долгосрочной терапии.	Ila	C	330, 332, 334

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

8.3. Диагностическое обследование при фибрилляции предсердий

ФП часто встречается у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, иногда недиагностированной вследствие латентного течения. Поэтому у всех пациентов с ФП необходимо осуществлять всестороннюю оценку сердечно-сосудистой системы [339].

8.3.1. Рекомендуемые диагностические методы для всех пациентов с ФП

У всех пациентов необходимо тщательно изучить анамнез заболевания, провести полное клиническое обследование, которое включает тщательную оценку сопутствующей патологии, определение формы ФП, оценку риска инсульта и связанных с ФП симпто-

мов, а также выявление связанных с аритмией осложнений, таких как системные тромбоэмболические события или дисфункция ЛЖ. Анализ ЭКГ в 12-отведениях позволяет верифицировать наличие ФП, определить ЧСС, возможные нарушения проводимости, ишемические изменения и признаки структурной патологии сердца. На начальном этапе следует выполнить ряд лабораторных исследований для оценки функции щитовидной железы, почек, содержания электролитов в плазме крови наряду с общеклиническим анализом с подсчетом форменных элементов. Трансторакальная эхокардиография рекомендуется всем пациентам с ФП для выбора оптимальной тактики лечения. Данный метод позволяет выявить органическую патологию (например, клапанные пороки), оценить размеры и функцию ЛЖ (систолическую и диастолическую), состояние предсердий и функцию правых камер сердца [339, 340]. Несмотря на то, что при ФП уровень натрийуретических пептидов в плазме повышается, в настоящее время недостаточно доказательной базы, чтобы считать их независимыми предикторами, ассоциированными с аритмией [341–343].

8.3.2. Дополнительные исследования для отдельных категорий пациентов с ФП

Амбулаторный мониторинг ЭКГ позволяет оценить степень контроля ЧСС, корреляцию симптомов и рецидивов аритмии во времени, а также выявить фокусный механизм начала пароксизмов ФП. Чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХО) используется для подробной оценки состояния клапанов сердца, исключения внутрисердечных тромбов, особенно в УЛП, а также с целью принятия решения о возможности ранней кардиоверсии или катетерной аблации [344]. При наличии симптомов или объективных признаков ишемии миокарда необходимо выполнение стресс-теста или коронарной ангиографии в зависимости от обстоятельств. У пациентов с ФП и признаками церебральной ишемии или инсульта рекомендуется выполнение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) для верификации диагноза и принятия решения в отношении неотложной тактики и назначения продолжительной антикоагулянтной терапии. Выполнение МРТ ЛП с отсроченным контрастиро-

Таблица 10

Ведение пациентов в зависимости от целей лечения ФП

Категория	Вмешательство	Аспекты наблюдения	Примеры достижения целей
Влияние на прогноз	Контроль сопутствующих заболеваний (примеры)	Ожирение АГ ХСН ИБС Диабет Клапанные пороки сердца	Снижение веса Контроль уровня АД Лечение ХСН и снижение числа госпитализаций Прием статинов и антитромбоцитарных препаратов, реваскуляризация Контроль гликемии Пластика или протезирование клапанов
Влияние на прогноз	Применение антикоагулянтов	Показания (категория риска, временный прием, к примеру, после кардиоверсии). Приверженность (НОАК или АВК) и уровень МНО (при приеме АВК). Дозирование НОАК (сопутствующие медикаменты, возраст, вес, функция почек).	Частота инсультов Кровотечения Смертность
Главным образом влияние на симптомы, частично на прогноз	Контроль ЧСС	Симптомы Средняя ЧСС в покое менее 110 в мин	Модифицированная шкала E EHRA Степень компенсации ХСН Функция ЛЖ
Влияние на текущие симптомы	Контроль ритма	Симптомы и побочные эффекты Исключение проаритмогенного действия (PR, QRS, QTc интервал)	Толерантность к нагрузке Частота госпитализаций Осложнения терапии
Соблюдение режима терапии и приверженность к лечению	Обучение пациентов и навыки самоконтроля	Информирование (о заболевании, методах и целях лечения) Обучение навыкам (действия в определенных ситуациях...)	Приверженность к лечению Непосредственная оценка, основанная на систематических опросах и анкетировании
Длительный уход и ведение пациентов	Привлечение к уходу родственников пациента	Кто? (супруги, родственники, врачи общей практики, медсестры и специалисты для ухода на дому, фармацевты) Четкое осознание важности участия пациента в процессе лечения Знания и навыки	Непосредственная оценка выполнения заданий пациентами (к примеру, посредством заполнения карты пациента) Распределение медикаментов Отчет по визитам наблюдения

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АВК — антагонист витамина К, ЕАРС — Европейская ассоциация ритма сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ванием гадолинием [345-347] и в T1 режиме [347], а также проведение внутрисердечной эхокардиографии [348] также может быть полезным для определения тактики лечения, но для рутинного применения данных диагностических методов необходима дополнительная доказательная база на основании многоцентровых исследований.

8.4. Организация динамического наблюдения пациентов с фибрилляцией предсердий

С целью повышения эффективности лечения и профилактики рецидивов ФП большинству пациентов необходимо регулярное наблюдение, которое может осуществляться врачами общей практики, специально обученными медицинскими сестрами, кардиологами и специалистами по лечению ФП [325, 330]. При этом специалист должен координировать процесс лечения и ухода за пациентами. Задачей динамического наблюдения является постоянная оценка клинического статуса пациента, контроль соблюдения врачебных рекомендаций и коррекция терапии при необходимости.

Рекомендации по диагностическому обследованию пациентов с ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для верификации диагноза ФП необходимо документирование аритмии на ЭКГ.	I	B	349
Всем пациентам рекомендуется всесторонняя оценка сердечно-сосудистой системы, включая подробный сбор анамнеза, тщательное клиническое обследование и выявление коморбидных состояний.	I	C	
Трансторакальная эхокардиография показана всем пациентам с ФП для выбора оптимальной тактики лечения.	I	C	339
Длительный мониторинг ЭКГ рекомендован в отдельных ситуациях для оценки степени контроля ЧСС, а также изучения корреляции симптомов и рецидивов аритмии во времени.	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

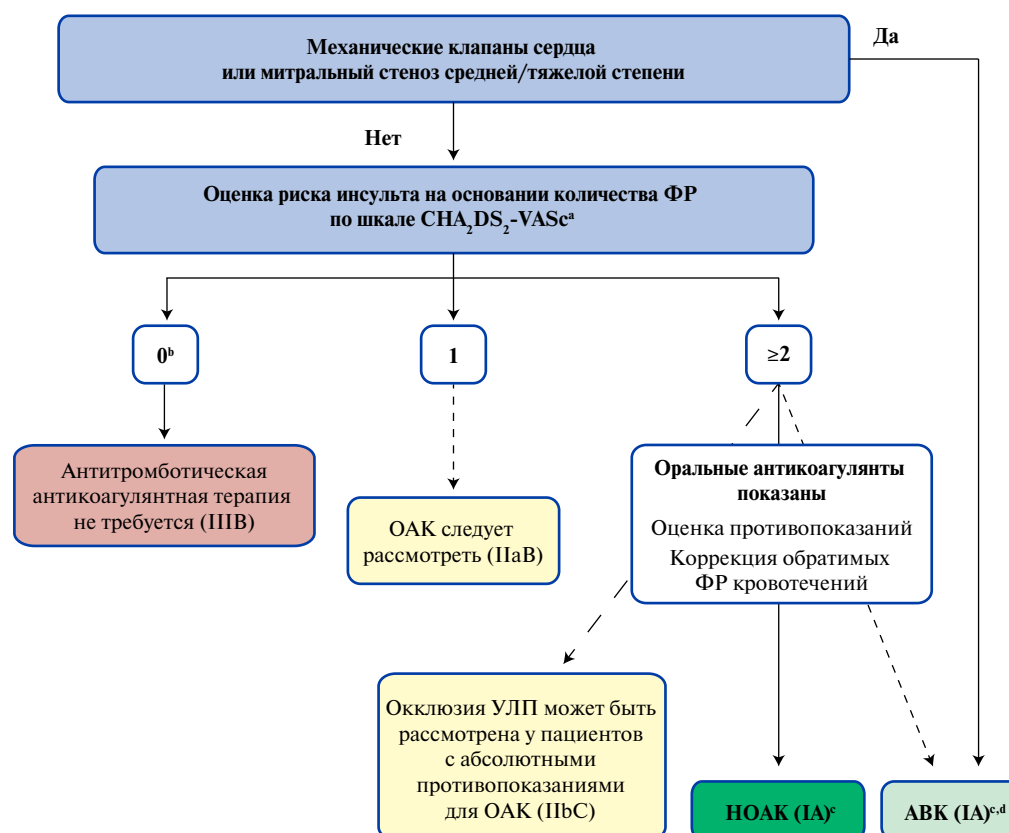


Рис. 8. Профилактика инсульта при ФП.

Примечания: ^a — CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт (2 балла), заболевания периферических артерий (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл), женский пол (1 балл), ^b — Включает женщин без других факторов риска инсульта, ^c — IIaB для женщин только с одним дополнительным фактором риска инсульта, ^d — IB для пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, УЛП — ушко левого предсердия, ОАК — оральные антикоагулянты, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, АВК — антагонисты витамина К.

8.5. Обсуждение с пациентом целей лечения фибрилляции предсердий

Лечение ФП направлено на улучшение прогноза пациентов, главным образом за счет профилактики тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтной терапии и коррекции сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, и кроме того, на уменьшение симптоматики посредством контроля ритма и ЧСС (табл. 10). При этом пациентам требуется мотивация к продолжению лечения и тщательное разъяснение потенциального положительного эффекта от терапии, позволяющей улучшить прогноз, так как часто преимущества незаметны для пациентов, особенно при бессимптомном течении заболевания. Стратегия контроля ритма может считаться успешной даже при наличии рецидивов ФП, но отсутствии симптомов. Следует изначально разъяснять пациентам преимущества того или иного метода лечения с целью предотвращения неоправданных ожиданий и в перспективе достижения более высокого КЖ.

9. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

В настоящее время доказано, что терапия оральными антикоагулянтами может предотвращать большинство ИИ у пациентов с ФП и способствует увеличению продолжительности жизни [38, 39, 42, 194, 201, 329, 350-352]. Данный подход превосходит по эффективности терапию аспирином или отсутствие приема антикоагулянтов у пациентов с различными ФР инсульта [353, 354]. Назначение антикоагулянтной терапии при ФП почти всегда имеет выраженное клиническое преимущество, за исключением пациентов с очень низким риском инсульта, поэтому их следует использовать в большинстве случаев (рис. 8). Несмотря на убедительные доказательства эффективности ОАК, до сих пор распространены ситуации их неназначения, неадекватного дозирования либо досрочного прекращения терапии. Самыми распространенными причинами для отмены антикоагулянтов являются геморрагические осложнения, как тяжелые, так и незначительные, предполагаемый “высокий риск” кровотечений, а также неудобство лабораторного контроля и подбора дозы на фоне приема АВК [352, 355-359]. Тем не менее, значительный риск инсульта в отсутствие приема оральных антикоагулянтов часто превышает риск кровотечения на фоне терапии ОАК, даже у пожилых и ослабленных пациентов, а также у людей с когнитивными нарушениями [360, 361]. Риск кровотечений при приеме аспирина не отличается от риска кровотечений на фоне приема АВК [362] или пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К (НОАК) [354, 363], в то время как эти

препараты эффективно предотвращают инсульты у пациентов с ФП, что не доказано для аспирина [38, 354, 362, 363].

9.1. Прогнозирование риска развития инсульта и геморрагических осложнений

9.1.1. Клинические шкалы оценки риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП

Простые и удобные в клиническом применении схемы стратификации риска инсульта у пациентов с ФП были разработаны в конце 1990-х на основании небольших когортных исследований и позже были изучены и валидированы на больших популяциях [364-368]. Введение системы подсчета баллов с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 11) упростило процесс принятия решений относительно назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в ранние сроки. С момента первого упоминания в рекомендациях ЕОК в 2010г [369], шкала широко используется в клинической практике [370]. В настоящее время рекомендовано оценивать риск инсульта у пациентов с ФП на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc [368]. Как правило, пациенты без клинических ФР инсульта не нуждаются в антитромботической терапии, в то время как при наличии ≥ 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин вероятность тромбоэмболических осложнений возрастает, и назна-

Таблица 11

Клинические ФР инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc

ФР по CHA ₂ DS ₂ -VASc	Баллы
Застойная СН Признаки/симптомы СН или объективные доказательства снижения ФВ ЛЖ	+1
Артериальная гипертензия АД в состоянии покоя $>140/90$ мм рт.ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	+1
Возраст 75 лет или старше	+2
СД Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия	+2
Сосудистые заболевания Перенесенный ИМ, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
Возраст 65-74 года	+1
Пол (женский)	+1

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — фактор риска, факторы риска CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет (2 балла), диабет, перенесенный инсульт/ТИА/эмболия (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, и пол (женский).

чение ОАК сопровождается значительным терапевтическим преимуществом.

Другие ФР обладают меньшим доказанным влиянием на вероятность развития инсульта, среди них: лабильное международное нормализованное отношение (МНО) и низкий процент времени нахождения его в терапевтическом диапазоне (ТДВ) у пациентов, принимающих АВК; перенесенное кровотечение или анемия; избыточное употребление алкоголя и другие признаки плохой приверженности к терапии; сопутствующая ХБП; повышенный уровень высокочувствительного тропонина и N-концевого натрийуретического пептида рго-В-типа.

9.1.2. Антикоагулянтная терапия у пациентов низким количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (1 балл для мужчин и 2 балла для женщин)

Контролируемые исследования, изучающие ОАК у пациентов с ФП и повышенным риском развития инсульта, демонстрируют убедительные доказательства преимущества данной терапии при высоком количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 баллов для мужчин и ≥ 3 баллов для женщин) [38, 39, 42, 194, 201, 329, 351, 352]. В настоящее время идет накопление доказательной базы в отношении риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с одним клиническим ФР (то есть 1 балл для мужчин и 2 балла для женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc), хотя результаты и выводы во многом зависят от реальных показателей распространенности инсульта у пациентов, не получающих ОАК. Тем не менее, получилось продемонстрировать клиническое преимущество антикоагулянтной терапии в группе больных с низким количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [371-375]. Частота инсультов и тромбоэмболий значительно различается при наличии 1 или 2 баллов, что обусловлено неоднородностью популяции пациентов, неодинаковым коагуляционным статусом и разными потенциальными исходами заболевания (Web табл. 1) [371, 376, 377, 1041]. С этой целью в настоящих рекомендациях проведен анализ риска инсульта у мужчин и женщин с одним дополнительным ФР (Web табл. 1, последняя строка). Авторы убеждены, что назначение оральных антикоагулянтов следует рассматривать в данной ситуации исходя из ожидаемой эффективности в плане профилактики тромбоэмболий и кровотечений с учетом предпочтений больного. Важным является факт прогрессивного увеличения риска инсульта с возрастом (65 лет и старше), что также может усиливать негативное влияние других ФР (женский пол, наличие ХСН). Однако, доказано, что женский пол не увеличивает риск инсульта при отсутствии других ФР инсульта (Web табл. 1) [378, 379]. Следовательно, при решении вопроса о назначении антикоагулянтной терапии пациентам только с одним ФР по шкале CHA₂DS₂-

VASc, помимо женского пола, необходимо проводить индивидуализированную оценку вероятности осложнений, принимая во внимание выбор пациента.

Измерение концентрации сердечного тропонина (высокочувствительный тропонин Т или I) и N-концевого натрийуретического пептида рго-В-типа в плазме может иметь дополнительное прогностическое значение у отдельных групп пациентов [380-382]. Оценка риска с применением биомаркеров может в будущем оказаться полезной, особенно в плане выявления пациентов, на самом деле имеющих низкий риск инсульта [75, 382].

9.1.3. Клинические шкалы риска развития кровотечений у пациентов с ФП

Некоторые шкалы оценки риска кровотечения были разработаны, главным образом для пациентов, получающих терапию АВК. К ним относятся HAS-BLED (ФР включают АГ, нарушение функции почек и печени (по 1 баллу), инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к его развитию, лабильное МНО, возраст (>65 лет), сопутствующий прием лекарств и алкоголя (по 1 баллу)), ORBIT (Лучшая информированность пациентов о целях лечения ФП — данные регистра), и в последнее время, оценка риска кровотечения по шкале ABC (на основании возраста, уровня биомаркеров и данных анамнеза) [383-385]. ФР инсульта и кровотечения частично совпадают (табл. 11 и 12). Например, пожилой возраст является одним из наиболее важных предикторов развития, как ИИ, так и кровотечения у пациентов с ФП [386, 387]. Прогнозируемый высокий риск кровотечений, как правило, не должен способствовать прекращению терапии ОАК. Скорее, потенциально корректируемые ФР кровотечения (табл. 12) должны быть выявлены и модифицированы (Раздел 8.5).

Рекомендации по прогнозированию риска инсульта и кровотечения при ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc рекомендована для оценки риска инсульта у пациентов с ФП.	I	A	368, 371, 386
Риск крупных кровотечений у пациентов с ФП, принимающих оральные антикоагулянты, должен оцениваться с учетом модифицируемых факторов.	IIa	B	384, 386, 387, 389-392
Биомаркеры (высокочувствительный тропонин и натрийуретический пептид) могут быть использованы для уточнения категории риска при ФП.	IIb	B	380-382, 387, 393

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ТИА — транзиторная ишемическая атака, факторы риска CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет (2 балла), диабет, перенесенный инсульт/ТИА/эмболия (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и пол (женский).

Таблица 12

**Модифицируемые и не модифицируемые
ФР кровотечения, основанные на шкалах оценки риска
у пациентов, принимающих антикоагулянты**

Модифицируемые ФР кровотечения
Артериальная гипертензия (особенно, когда САД >160 мм рт.ст.) ^{a,b,c}
Лабильное МНО или ТДВ <60% ^a у пациентов, принимающих АВК
Прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения, таких как антитромботические и нестероидные противовоспалительные препараты ^{a,d}
Чрезмерное употребление алкоголя (≥8 доз/нед.) ^{a,b}
Потенциально модифицируемые ФР кровотечения
Анемия ^{b,c,d}
Нарушение функции почек ^{a,b,c,d}
Нарушение функции печени ^{a,b}
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции ^b
Немодифицируемые ФР кровотечения
Возраст ^e (>65 лет) ^a (>75 лет) ^{b,c,d}
Большое кровотечение в анамнезе ^{a,b,c,d}
Перенесенный инсульт ^{a,b}
Хронический диализ у пациентов с ХБП или трансплантация почки ^{a,c}
Цирроз печени ^a
Злокачественное новообразование ^b
Генетические факторы ^b
Биомаркеры риска кровотечений:
Высокочувствительный тропонин ^e
Фактор роста дифференцировки -15 ^e
Креатинин сыворотки/оценка КлКр ^e

Примечание: ^a — на основании шкалы HAS-BLED [384], ^b — на основании шкалы HEMORR₂HAGES [383], ^c — на основании шкалы ATRIA [385], ^d — на основании шкалы ORBIT [386], ^e — на основании шкалы ABC [387].

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, КлКр — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, САД — систолическое артериальное давление, ТДВ — период времени в терапевтическом диапазоне, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ABC — возраст, биомаркеры, анамнез, ATRIA — антикоагуляция и факторы риска при фибрилляции предсердий, HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени (по 1 баллу), инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к его развитию, лабильное МНО, возраст (>65 лет), сопутствующий прием лекарств и алкоголя (по одному баллу), HEMORR₂HAGES — болезни почек или печени, злоупотребление алкоголем, злокачественное новообразование, пожилой возраст (>75 лет), снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции, риск повторного кровотечения (перенесенное кровотечение, 2 балла), артериальная гипертензия (неконтролируемая), анемия, генетические факторы (полиморфизм в гене CYP 2C9, повышенный риск падений (включающий психоневрологические заболевания), и инсульт, ORBIT — лучшая информированность пациентов о целях лечения ФП — данные регистра.

9.2. Методы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий

9.2.1. Применение АВК

Варфарин и другие АВК были первыми антикоагулянтами, которые стали использоваться у пациентов с ФП. Терапия АВК снижает риск инсульта на 60%, а смертность на 25% в сравнении с контрольной группой (терапия аспирином или отсутствие терапии) [38]. АВК используются у многих пациентов

по всему миру с хорошими результатами [394-396], что отражено в сравнительных исследованиях варфарина и НОАК (Раздел 9.2.2). Применение АВК ограничено узким терапевтическим диапазоном, необходимостью частого мониторинга и коррекции дозы, но, при нахождении достаточного количества ТДВ, АВК эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП. Оценка клинических параметров может способствовать выявлению пациентов, которые, скорее всего, достигнут нужного значения ТДВ на терапии АВК [397]. Указанные факторы были учтены при разработке шкалы SAMe-TT₂R₂. Пациенты, которые достигают эффективных результатов на лечении АВК, имеют в среднем более высокий показатель ТДВ, чем пациенты с худшим ответом на терапию [398, 399]. Для пациентов с ФП с ревматическим поражением митрального клапана и/или механическими протезами, в настоящее время, единственным методом лечения с доказанной безопасностью является терапия АВК [400].

9.2.2. Использование оральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К

НОАК, включающие в себя прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора апиксабан, эдоксабан, и ривароксабан, являются подходящей альтернативой АВК для профилактики инсульта при ФП (табл. 13). Темп их применения в клинической практике быстро растет [401]. Все НОАК имеют предсказуемый эффект (срок начала и пика действия) без необходимости регулярного мониторинга антикоагуляции. Испытания III фазы с участием данных препаратов были проведены с соблюдением необходимых дозировок НОАК, рекомендованных к рутинному использованию на практике (табл. 13).

9.2.2.1. Аликсабан

В исследовании ARISTOTLE (Исследование применения Аликсабана с целью уменьшения риска инсульта и других тромбоэмболических событий при ФП) [319] апиксабан в дозе 5 мг два раза в день снижал развитие инсульта или системной эмболии на 21% в сравнении с варфарином, в сочетании с уменьшением риска развития больших кровотечений на 31% и снижением смертности от всех причин на 11% (все различия статистически достоверны). Процент возникновения геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, но не ИИ, был ниже на апиксабане. Частота гастроудоденальных кровотечений не отличалась между группами [402].

Апиксабан является единственным НОАК, который сравнивался с аспирином у пациентов с ФП. Получены данные о существенном снижении риска инсульта или системных эмболий на 55% на фоне препарата в сравнении с аспирином, с отсутствием или небольшим различием в плане количества эпизо-

дов большого кровотечения или внутричерепного кровоизлияния [354, 403].

9.2.2.2. Дабигатран

В исследовании RE-LY (Рандомизированное исследование эффективности долгосрочной антико-

агулянтной терапии) [318, 404] дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/день снижал развитие инсульта и системной эмболии на 35% в сравнении с варфарином без значимых различий по числу больших кровотечений. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/день не превосходил варфарин в предотвращении развития

Таблица 13

Сравнительная характеристика оральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, одобренных к клиническому применению

	Дабигатран (RE-LY)			Ривароксабан (ROCKET-AF)		Апиксабан (ARISTOTLE)		Эдоксабан (ENGAGE AF-TIMI 48)		
Механизм	Прямой ингибитор тромбина			Прямой ингибитор Ха фактора		Прямой ингибитор Ха фактора		Прямой ингибитор Ха фактора		
Биодоступность, %	6			66 натошак, 80-100 с пищей		50		62		
Время пиковой концентрации, часы	3			2-4		3		1-2		
Период полувыведения, часы	12-17			5-13		9-14		10-14		
Выведение	80% почками			66% через печень, 33% через почки		27% почками		50% почками		
Доза	150 мг 2 раза/день или 110 мг 2 раза/день			20 мг 1 раз/день		5 мг 2 раза/день		60 мг 1 раз/день или 30 мг 1 раз/день		
Снижение дозы у определенных категорий пациентов				При КлКр 30-49 мл/мин ривароксабан 15 мг 1 раз/день		Апиксабан 2,5 мг 2 раза/день, если присутствуют как минимум два из следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин крови ≥1,5 мг/дл (133 ммоль/л)		Эдоксабан 60 мг уменьшается до 30 мг 1 раз/день, а эдоксабан 30 мг снижается до 15 мг 1 раз/день, если имеются следующие критерии: КлКр 30-50 мл/мин, масса тела ≤60 кг, сочетанный прием верапамила, или хинидина, или дронедарона		
Дизайн исследования	Рандомизированное, открытое			Рандомизированное, двойное слепое		Рандомизированное, двойное слепое		Рандомизированное, двойное слепое		
Количество пациентов	18113			14264		18201		21105		
Период наблюдения, лет	2			1,9		1,8		2,8		
Рандомизированные группы	Варфарин в подобранной дозе в сравнении со "слепым" использованием двух доз дабигатрана (150 мг 2 раза/день, 110 мг 2 раза/день)			Варфарин в подобранной дозе в сравнении с ривароксабаном 20 мг 1 раз/день		Варфарин в подобранной дозе в сравнении с апиксабаном 5 мг 2 раза/день		Варфарин в подобранной дозе в сравнении с эдоксабаном (60 мг 1 раз/день, 30 мг 1 раз/день)		
Возраст, лет	71,5±8,7			73 (65-78)		70 (63-76)		72 (64-78)		
Мужской пол, %	63,6			60,3		64,5		61,9		
CHADS ₂ (среднее значение)	2,1			3,5		2,1		2,8		
	Варфарин	Дабигатран 150	Дабигатран 110	Варфарин	Ривароксабан	Варфарин	Апиксабан	Варфарин	Эдоксабан 60	Эдоксабан 30
	n=6022	n=6076	n=6015	n=7133	n=7131	n=9081	n=9120	n=7036	n=7035	n=7034
	Частота событий, %/год	Частота событий, %/год (ОР по сравнению с варфарином)	Частота событий, %/год (ОР по сравнению с варфарином)	Частота событий, %/год	Частота событий, %/год (HR по сравнению с варфарином)	Частота событий, %/год	Частота событий, %/год (HR по сравнению с варфарином)	Частота событий, %/год	Частота событий, %/год (HR по сравнению с варфарином)	Частота событий, %/год (HR по сравнению с варфарином)

Таблица 13. Продолжение

Инсульт/ системная эмболия	1,72	1,12 (0,65, 0,52-0,81; стратегия не хуже или стратегия превосхо- дит — p<0,001)	1,54 (0,89, 0,73-1,09; стратегия не хуже — p<0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,75-1,03; стратегия не хуже — p<0,001 или стратегия превосхо- дит — p=0,12)	1,60	1,27 (0,79, 0,66-0,95; стратегия не хуже — p<0,001 или стратегия превосхо- дит — p=0,01)	1,80	1,57 (0,87, 0,73-1,04; стратегия не хуже — p<0,001 или стратегия превосхо- дит — p=0,08)	2,04 (1,13, 0,96-1,34; стратегия не хуже — p=0,005 или стратегия превосхо- дит — p=0,10)
ИИ	1,22	0,93 (0,76, 0,59-0,97; p=0,03)	1,34 (1,10, 0,88-1,37; p=0,42)	1,42	1,34 (0,94, 0,75-1,17; p=0,581)	1,05	0,97 (0,92, 0,74-1,13; p=0,42)	1,25	1,25 (1,00, 0,83-1,19; p=0,97)	1,77 (1,41, 1,19-1,67; p<0,001)
Геморрагический инсульт	0,38	0,10 (0,26, 0,14-0,49; p<0,001)	0,12 (0,31, 0,17-0,56; p<0,001)	0,44	0,26 (0,59, 0,37-0,93; p=0,024)	0,47	0,24 (0,51, 0,35-0,75; p<0,001)	0,47	0,26 (0,54, 0,38-0,77; p<0,001)	0,16 (0,33, 0,22-0,50; p<0,001)
Большие кровотечения	3,61	3,40 (0,94, 0,82-1,08; p=0,41)	2,92 (0,80, 0,70-0,93; p=0,003)	3,45	3,60 (1,04, 0,90-2,30; p=0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60-0,80; p<0,001)	3,43	2,75 (0,80, 0,71-0,91; p<0,001)	1,61 (0,47, 0,41-0,55; p<0,001)
Внутричерепные кровотечения	0,77	0,33 (0,42, 0,29-0,61; p<0,001)	0,23 (0,29, 0,19-0,45; p<0,001)	0,74	0,49 (0,67, 0,47-0,93; p=0,02)	0,80	0,33 (0,42, 0,30-0,58; p<0,001)	0,85	0,39 (0,47, 0,34-0,63; p<0,001)	0,26 (0,30, 0,21-0,43; p<0,001)
Желудочно- кишечные кровотечения	1,09	1,60 (1,48, 1,19-1,86; p<0,001)	1,13 (1,04, 0,82-1,33; p=0,74)	1,24	2,00 (1,61, 1,30-1,99; p<0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70-1,15; p=0,37)	1,23	1,51 (1,23, 1,02-1,50; p=0,03)	0,82 (0,67, 0,53-0,83; p<0,001)
ИМ	0,64	0,81 (1,27, 0,94-1,71; p=0,12)	0,82 (1,29, 0,96-1,75; p=0,09)	1,12	0,91 (0,81, 0,61-1,06; p=0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66-1,17; p=0,37)	0,75	0,70 (0,94, 0,74-1,19; p=0,60)	0,89 (1,19, 0,95-1,49; p=0,13)
Смерть от других причин	4,13	3,64 (0,88, 0,77-1,00; p=0,051)	3,75 (0,91, 0,80-1,03; p=0,13)	2,21	1,87 (0,85, 0,70-1,02; p=0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80-0,99; p=0,047)	4,35	3,99 (0,92, 0,83-1,01; p=0,08)	3,80 (0,87, 0,79-0,96; p=0,006)

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, КлКр — клиренс креатинина, HR — (англ.) hazard ratio) отношение рисков, ОР — относительный риск, CHADS₂ — шкала оценки риска тромбозов — застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), пожилой возраст (1 балл), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт (2 балла).

инсульта и системной эмболии, на 20% снижал развитие крупных кровотечений. Обе дозы дабигатрана существенно снижали частоту геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/день значимо снижал риск развития ИИ (на 24%) и сосудистой смертности (на 12%), в то время как вероятность желудочно-кишечных кровотечений увеличивалась на 50%. При использовании обеих дозировок дабигатрана отмечалось недостоверное повышение частоты развития ИМ [318, 404], которого не было зарегистрировано в последующих крупных мета-анализах [396]. Эти данные также подтвердили превосходство дабигатрана над варфарином, впервые продемонстрированное в исследовании RE-LY у пациентов, которые, как правило, принимали полную дозу дабигатрана (150 мг 2 раза/день) [396].

9.2.2.3. Эдоксабан

В исследовании ENGAGEAF-TIMI 48 (Исследование эффективности антикоагуляции с применением фактора Ха нового поколения при ФП — тром-

бозис при ИМ 48) [321] эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз/день и эдоксабан в дозе 30 мг 1 раз/день (с уменьшением дозы у определенных категорий пациентов, таблица 13) сравнивались с подобранной эффективной дозой варфарина [405]. Эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз/день не уступал варфарину (табл. 13) и значительно снижал вероятность развития инсультов и системных эмболий (на 21%), а также больших кровотечений (на 20%) в сравнении с варфарином. При этом эдоксабан в дозе 30 мг 1 раз/день также был эффективен в плане профилактики инсульта и системной эмболии, но частота больших кровотечений уменьшалась на 53%. Показатели сердечно-сосудистой смертности были ниже у всех пациентов, получающих эдоксабан, в сравнении с результатами терапии АВК. Согласно решению большинства экспертных ассоциаций, только полная доза эдоксабана (60 мг) была одобрена для профилактики инсульта при ФП.

9.2.2.4. Ривароксабан

В исследовании ROCKET-AF (Сравнительное исследование эффективности ежедневного приема

прямого ингибитора фактора Ха Ривароксабана и АВК с целью профилактики тромбоземболических осложнений и инсульта при ФП) [320] оценивалась эффективность и безопасность приема ривароксабана 20 мг 1 раз/день в сравнении с АВК. Доза ривароксабана была снижена до 15 мг ежедневно при уменьшении КлКр до 30-49 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта (табл. 13). Ривароксабан был не хуже варфарина в профилактике инсульта и системных эмболий, и способствовал статистически значимому снижению их уровня на 21% в сравнении с варфарином. Тем не менее, ривароксабан не снижал смертность, не изменял частоту развития ИИ или большого кровотечения в сравнении с АВК. Кроме того, отмечалось увеличение общего количества желудочно-кишечных кровотечений, но число геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний на ривароксабана значимо снижалось в сравнении с варфарином [406, 407].

9.2.3. Сравнительная характеристика АВК и оральных антикоагулянтов, не являющихся АВК

АВК и НОАК эффективны в профилактике инсульта при ФП. Мета-анализ [39] наиболее крупных исследований, где сравнивалась терапия варфарином (29272 пациента) и НОАК (42411 пациентов) в полных дозах, продемонстрировал лучшую эффективность НОАК в плане снижения риска инсульта и системных эмболий на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,73-0,91, $P<0,0001$), главным образом за счет сокращения частоты геморрагического инсульта (ОР 0,49, 95% ДИ 0,38-0,64, $P<0,0001$). Смертность была на 10% ниже у пациентов, рандомизированных в группу терапии НОАК (ОР 0,90, 95% ДИ 0,85-0,95, $P=0,0003$); внутричерепные кровоизлияния сократились в два раза (ОР 0,48, 95% ДИ 0,39-0,59, $P<0,0001$), в то время как желудочно-кишечные кровотечения были более частыми (ОР 1,25, 95% ДИ 1,01-1,55, $P=0,04$) [39]. Снижение количества инсультов при приеме НОАК наблюдалось во всех оцениваемых подгруппах, хотя возможно было предположить относительное уменьшение риска кровотечений на НОАК в центрах с неудовлетворительным контролем МНО ($P=0,022$). Тем не менее, существенное снижение частоты внутричерепных кровоизлияний при приеме НОАК в сравнении с варфарином, действительно доказано независимо от качества контроля МНО [408, 409].

9.2.4. Применение оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП

При анализе крупных баз данных выявляется ассоциация ХБП с повышенным риском инсульта и геморрагических осложнений [410, 411]. Антикоагулянты безопасны при ФП у пациентов со средней или средне-тяжелой стадией ХБП (скорость клу-

бочковой фильтрации (СКФ) ≥ 15 мл/мин): в рандомизированном исследовании SPAF III (Профилактика инсульта при ФП) 805 из 1936 участников имели 3 стадию ХБП (расчетная СКФ < 59 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) с нормальной переносимостью и профилем безопасности варфарина (МНО 2-3) [412]. Эти выводы подтверждаются результатами анализа крупной шведской базы данных, в которой риск инсульта был ниже у пациентов с ХБП и ФП, получающих варфарин (скорректированный HR 0,76; 95% ДИ 0,72-0,80) [413], в то время как число кровотечений было так же немного увеличено, особенно во время начала терапии [414]. В мета-анализах больших исследований по НОАК, пациенты с легкой или средней стадией ХБП в меньшей степени страдали от инсультов, системной эмболии или больших кровотечений на фоне приема НОАК, чем на варфарине [415]. Таким образом, следует проводить регулярный мониторинг функции почек у пациентов с ФП, принимающих НОАК, с целью оптимизации дозирования препарата (табл. 14) и повторной оценки вероятного риска осложнений [416].

9.2.5. Применение оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП, находящихся на хроническом диализе

Примерно у одного из восьми пациентов на диализе выявляется ФП, с уровнем заболеваемости — 2,7 случаев на 100 пациенто-лет [417]. ФП достоверно ассоциируется с увеличением смертности пациентов на диализе [417]. Отсутствуют рандомизированные исследования по оценке применения ОАК у пациентов на гемодиализе [418], в то же время нет контролируемых исследований по профилю безопасности и эффективности НОАК у пациентов с тяжелой стадией ХБП (КлКр < 25 -30 мл/мин) [318-321]. При анализе базы данных пациентов, находящихся на хроническом диализе, выявлено, что применение варфарина ассоциировалось с нейтральным либо повышенным риском инсульта [419-421] (скорректированный HR для инсульта 1,14, 95% ДИ 0,78-1,67, скорректированный HR для кровотечений 1,44, 95% ДИ 1,13-1,85) [422]. Противоположные данные получены исследователями из Дании, которые описывают преимущество назначения ОАК у пациентов на заместительной почечной терапии [423]. Следовательно, необходимы дальнейшие контролируемые исследования по сравнительной эффективности и безопасности антикоагулянтов (АВК и НОАК) у пациентов с ФП на диализе [424].

9.2.6. Пациенты с ФП, ожидающие трансплантацию почки

Отсутствуют рандомизированные исследования по оценке результатов применения ОАК

Таблица 14

**Коррекция дозы НОАК на основании данных, полученных в 3 фазе
клинических исследований (адаптировано из Hart, et al. [316])**

	Дабигатран (RE-LY) [318, 425]	Ривароксабан (ROCKET-AF) [320, 426]	Апиксабан (ARISTOTLE) [319, 427]	Эдоксабан (ENGAGE AF-TIMI 48) [321]
Почечный клиренс	80%	35%	25%	50%
Число пациентов	18113	14264	18201	21105
Доза	150 мг или 110 мг 2 раза/день	20 мг 1 раз/день	5 мг 2 раза/день	60 мг (или 30 мг) 1 раз/день
Критерии исключения при ХБП	КлКр <30 мл/мин	КлКр <30 мл/мин	Свободный креатинин >2,5 мг/дл или КлКр <25 мл/мин	КлКр <30 мл/мин
Коррекция дозы при ХБП	Нет	15 мг 1 раз/день, если КлКр 30-49 мл/мин	2,5 мг 2 раза/день, если свободный креатинин ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) плюс возраст ≥80 лет или вес ≤60 кг	30 мг (или 15 мг) 1 раз/день, если КлКр <50 мл/мин
Процент пациентов с ХБП	20% с КлКр 30-49 мл/мин	21% с КлКр 30-49 мл/мин	15% с КлКр 30-50 мл/мин	19% с КлКр <50 мл/мин
Снижение риска инсульта и системных эмболий	Нет никакого взаимодействия с наличием ХБП	Нет никакого взаимодействия с наличием ХБП	Нет никакого взаимодействия с наличием ХБП	Нет данных
Снижение риска больших кровотечений в сравнении с варфарином	Снижение риска больших кровотечений на дабигатране было более выражено у пациентов с СКФ >80 мл/мин, при любой дозе	Сходный риск больших кровотечений	Снижение риска больших кровотечений на апиксбане	Нет данных

Сокращения: КлКр — клиренс креатинина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

у пациентов после трансплантации почки. При выборе терапии НОАК, следует руководствоваться расчетной СКФ пересаженной почки. Необходимо принимать во внимание потенциальное фармакокинетическое взаимодействие ОАК с иммунодепрессантами.

9.2.7. Антитромботическая терапия как альтернатива оральным антикоагулянтам

Доказательства преимущества монотерапии антиагрегантами с целью профилактики инсульта при ФП очень ограничены [38, 428-430]. В то же время, терапия АВК достоверно предотвращает инсульт, системную эмболию, ИМ и смерть от сердечно-сосудистых причин лучше, чем моно или двойная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелом (ежегодный риск составляет 5,6% для аспирина и клопидогрела против 3,9% на терапии АВК) [431]. Еще большее преимущество зарегистрировано у пациентов с высоким ТДВ на фоне АВК [432]. Антиагрегантная терапия увеличивает риск кровотечения, особенно двойная антиагрегантная терапия (2,0% против 1,3% монотерапии антиагрегантами; $P < 0,001$) [433], в то время как общая частота кровотечений аналогична подобному показателю на лечении ОАК [354, 362, 431, 434]. Таким образом, антиагрегантная терапия не может быть рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Терапия оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендована всем мужчинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2.	I	A	38, 318-321, 354, 404
Терапия оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендована всем женщинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3.	I	A	38, 318-321, 354, 404
Терапию оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть у мужчин с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc =1, принимая во внимание индивидуальные характеристики и предпочтения пациента.	IIa	B	371, 375-377
Терапию оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть женщинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc =2, принимая во внимание индивидуальные характеристики и предпочтения пациента.	IIa	B	371, 376, 377
Пациентам с ФП и митральным стенозом средней или тяжелой степени или при наличии механических протезов клапанов сердца с целью профилактики инсульта рекомендована терапия АВК (МНО 2-3 или выше).	I	B	274, 435-440

При назначении оральных антикоагулянтов пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан) их применение более предпочтительно, чем прием АВК.	I	A	39, 318-321, 404
При лечении АВК, ТДВ следует поддерживать на максимально высоком уровне и постоянно мониторировать.	I	A	395, 432, 441-444
У пациентов с ФП, уже принимающих АВК, можно осуществить перевод на терапию НОАК, если показатель ТДВ не очень хорошо контролируется, несмотря на хорошую приверженность, или если имеется предпочтение пациента при отсутствии противопоказаний для НОАК (например, протезированные клапаны).	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
Комбинации оральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов увеличивают риск кровотечений, и их необходимо избегать у пациентов с ФП при отсутствии других показаний для назначения антиагрегантов.	III (вред)	B	429, 445
У мужчин или женщин с ФП без дополнительных ФР инсульта антикоагулянтная или антиагрегантная терапия не рекомендована для профилактики инсульта.	III (вред)	B	368, 371, 376, 377
Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП, несмотря на расчетное значение риска инсульта.	III (вред)	A	38, 429, 430
НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан) не рекомендуются для использования у пациентов с механическими клапанами сердца (Уровень доказательности В) или со средним и тяжелым митральным стенозом (Уровень доказательности С).	III (вред)	B C	318-321, 400, 404

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ТДВ — период времени в терапевтическом диапазоне, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, факторы риска CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет (2 балла), диабет, перенесенный инсульт/ТИА/эмболия (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и пол (женский).

9.3. Использование методов окклюзии и ушивания уха левого предсердия

9.3.1. Устройства для окклюзии УЛП

Опыт интервенционной окклюзии и чрескожной перевязки УЛП [446-449] ограничен, главным образом, результатами обсервационных исследований и регистров. Только одно устройство (Watchman) сравнивалось с терапией АВК в рандомизированных исследованиях (PROTECT AF (Исследование эффективности применения устройства Watchman для окклюзии УЛП с целью профилактики эмболических осложнений

у пациентов с ФП) (Web табл. 2) и PREVAIL (Проспективное рандомизированное исследование эффективности имплантации устройства Watchman для окклюзии УЛП у пациентов с ФП в сравнении с долгосрочной терапией варфарином)) [449-451]. По этим данным, окклюзия УЛП была не хуже терапии варфарином в плане профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих средний риск, с возможностью снижения частоты кровотечений у пациентов, которые продолжали динамическое наблюдение [452, 453]. Эти данные подтверждены мета-анализом двух крупных исследований и связанных с ними регистров [453]. Кроме того, окклюзия УЛП может уменьшать риск инсульта у пациентов с противопоказаниями к приему ОАК [454, 455]. Процедура имплантации окклюдера УЛП может сопровождаться серьезными осложнениями [446, 456-458] по статистике, сформированной страховыми компаниями, а также по данным систематических обзоров, что вероятно не исключает определенных системных ошибок при предоставлении информации для отчетности [446, 456]. Так, в недавно опубликованном крупном европейском регистре сообщается о высоком проценте успешной имплантации устройств (98%), с приемлемой частотой осложнений, связанных с процедурой — порядка 4% в течение 30 дней [459]. Вероятно, большинство пациентов, которым ранее назначение антикоагулянтов считалось невозможным или нецелесообразным, в современных условиях все-таки смогут получать индивидуализированную антикоагулянтную терапию [396, 407, 460]. Необходимы адекватные длительные контролируемые исследования, оценивающие эффективность методики окклюзии УЛП у пациентов, имеющих истинные противопоказания к приему антикоагулянтов или перенесших инсульт на фоне антикоагулянтной терапии. Также требуется рандомизированное сравнение результатов данного вида лечения и длительной пероральной антикоагуляции (включая прием НОАК) у больных с высоким риском инсульта, а также разработка приемлемых терапевтических схем приема антиагрегантов после окклюзии УЛП.

9.3.2. Хирургическая окклюзия или иссечение УЛП

Процедура хирургической окклюзии или иссечения УЛП применяется на протяжении нескольких десятилетий и может выполняться по различным методикам. Многочисленные наблюдательные исследования демонстрируют целесообразность и безопасность хирургической окклюзии/иссечения УЛП, но, тем не менее, количества доказательных данных пока недостаточно [461-464]. Остаточный поток в УЛП или неполное его удаление может увеличивать риск инсульта [465]. Во многих исследованиях хирургическая резекция или ушивание УЛП часто выполняются (как сопутствующая процедура) во время операции на открытом сердце, а в последнее время в сочетании с хирургической аблацией ФП [463] или как автоном-

ная торакоскопическая процедура. Единственное рандомизированное исследование, опубликованное в 2015г, было посвящено оценке роли сочетанного хирургического вмешательства по поводу ФП и изоляции УЛП; оно не показало убедительных преимуществ изоляции УЛП в плане профилактики инсульта в подгруппе пациентов, перенесших хирургическое лечение ФП [466]. В настоящее время планируется новое крупное рандомизированное исследование, которое позволит оценить перспективы метода [467].

Рекомендации по выполнению окклюзии или резекции УЛП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
После хирургической окклюзии или иссечения УЛП для профилактики инсульта у пациентов с повышенным риском, рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии.	I	B	461, 462
Окклюзию УЛП следует рассматривать для профилактики инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями для длительной терапии антикоагулянтами (например, при наличии в анамнезе жизнеугрожающих кровотечений в отсутствие обратимых причин).	IIb	B	449, 453, 454
Хирургическая окклюзия или иссечение УЛП может рассматриваться у пациентов с ФП, которым планируется выполнение открытой кардиохирургической операции.	IIb	B	463
Хирургическая окклюзия или резекция УЛП может рассматриваться дополнительно у пациентов, которым планируется выполнение торакоскопического вмешательства при ФП.	IIb	B	468

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий.

9.4. Вторичная профилактика инсульта

Наиболее значимыми ФР развития инсульта у пациентов с ФП являются пожилой возраст и перенесенный в прошлом кардиоэмболический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) [382], следовательно, прием ОАК для этих пациентов обязателен. Самый высокий риск повторного инсульта имеется в раннем периоде после перенесенного первого инсульта или ТИА [469, 470].

9.4.1. Тактика лечения острого ИИ

Системный тромболитизис с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) является эффективным методом лечения острого ИИ у пациентов, поступивших в течение 4,5 часов от начала возникновения симптомов [471]. Системный тромболитизис противопоказан пациентам, принимающим ОАК [472, 473]. Рекомбинантный тканевой активатор плаз-

миногена может быть введен пациентам, принимающим терапию АВК, если МНО ниже 1,7 [474], или пациентам на дабигатране, имеющим нормальные значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), у которых последний прием таблетки был >48 часов назад (рекомендации основаны на мнении экспертов) [472]. Необходимо проводить дальнейшие исследования по применению специфических антидотов для НОАК [475] с последующим выполнением системного тромболитизиса. Тромбэктомия может быть осуществлена у пациентов, принимающих антикоагулянты, с дистальной окклюзией внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии, при условии соблюдения “терапевтического окна” в течение первых 6 часов от начала симптомов [476].

9.4.2. Возобновление приема антикоагулянтов после ТИА или ИИ

Пока недостаточно данных, какая схема применения антикоагулянтов является оптимальной (гепарин, низкомолекулярный гепарин, гепариноид, АВК, НОАК) в первые сутки после инсульта. Парентеральные антикоагулянты при введении в течение 7-14 дней после острого инсульта способствуют незначительному снижению риска повторного ИИ (ОР 0,68, 95% ДИ 0,44-1,06), но со значительным увеличением вероятности внутричерепного кровоизлияния (ОР 2,89, 95% ДИ 1,19-7,01), и сходными показателями смертности и инвалидизации в конце периода наблюдения [477]. Представляется вероятным, что риск кровотечения на парентеральных антикоагулянтах превышает пользу вторичной профилактики инсульта в первые дни после инсульта, в то время как пациентам с ТИА или малым инсультом может принести пользу раннее (немедленное) инициирование или продолжение терапии антикоагулянтами. Таким образом, следует принимать решение о начале антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в течение первых 1-12 дней после ИИ на основании тяжести состояния (рис. 9) [478]. Рекомендовано выполнение нейровизуализации (КТ/МРТ) ГМ, с целью уточнения объема поражения и определения оптимальных сроков начала антикоагулянтной терапии у пациентов с большими инсультами, подверженных риску геморрагической трансформации. Длительная терапия с применением АВК [363, 479-481] или НОАК [482], несомненно, приносит пользу пациентам с ФП, перенесшим инсульт. Назначение НОАК сопровождается несколько лучшими результатами, главным образом за счет меньшего количества случаев внутричерепных кровоизлияний и геморрагических инсультов (ОР 0,44, 95% ДИ 0,32-0,62) [482]. Подробные данные для эдоксана еще не были опубликованы [321]. Если пациент переносит инсульт или ТИА на фоне приема антикоагулянта в адекватной дозе, следует рассмотреть возможность смены препарата.

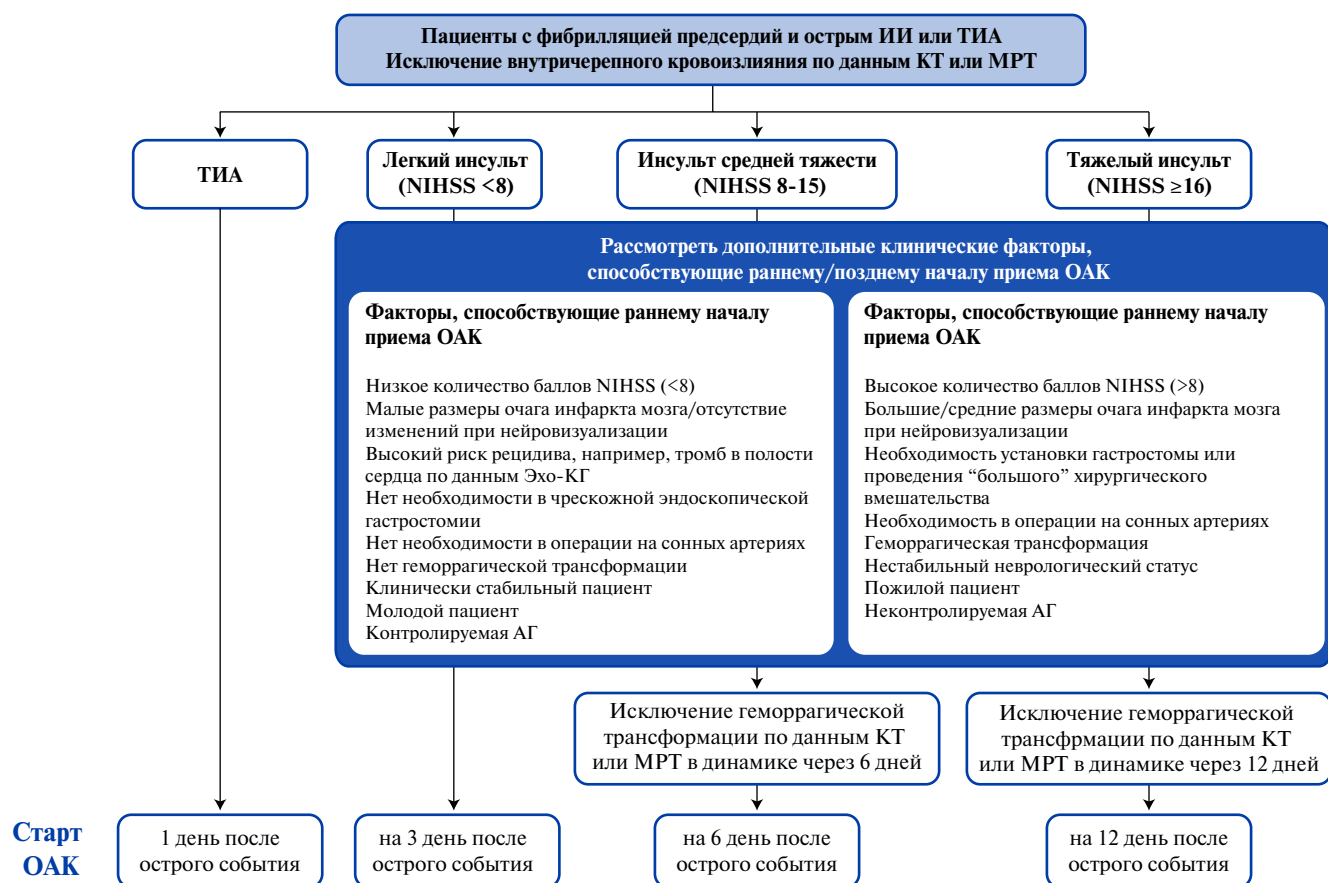


Рис. 9. Сроки начала или возобновления антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после инсульта или ТИА. Этот подход основывается на согласованном мнении экспертов, так как проспективных данных пока недостаточно.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ОАК — оральные антикоагулянты, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ТИА — транзиторная ишемическая атака, Эхо-КГ — эхокардиография, NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здоровья (доступна на http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/NIH_Stroke_Scale.pdf).

9.4.3. Возобновление приема антикоагулянтов после внутримозгового кровоизлияния

В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, оценивающие пользу или риск возобновления приема ОАК после внутримозгового кровоизлияния [483], в то время как пациенты с анамнезом внутримозгового кровоизлияния исключались из рандомизированных исследований, сравнивающих НОАК с АВК. Имеющиеся данные указывают на то, что антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП можно возобновить через 4–8 нед., особенно при купировании кровотечения или достижении адекватного контроля соответствующего ФР (например, неконтролируемая АГ) (табл. 12), и что такое лечение приводит к меньшему числу повторных (ишемических) инсультов и снижает смертность [460, 484]. Если возобновляется антикоагуляция, представляется разумным рассмотреть антикоагулянты с низким риском кровотечения [39]. Основные положения консенсуса экспертов по поводу срока начала или возобновления терапии ОАК после внутримозгового кровоизлияния отражены на рисунке 10. Необходим мультидисциплинарный подход с участием

врачей неврологов/специалистов по лечению инсультов, кардиологов, нейрорадиологов и нейрохирургов.

Рекомендации по вторичной профилактике инсульта

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Пациентам с ФП не рекомендовано немедленное начало антикоагулянтной терапии гепарином или НМГ.	III (вред)	A	477
Если пациент перенес ТИА или инсульт на фоне приема ОАК, то следует оценить и оптимизировать приверженность к терапии.	IIa	C	
Если инсульт средней степени тяжести/тяжелый развился на фоне приема ОАК, то прием препарата следует прервать на 3–12 дней в зависимости от комплексной оценки риска инсульта и кровотечений.	IIa	C	
У пациентов с ФП, которые перенесли инсульт, в качестве вторичной профилактики инсульта следует рассмотреть назначение аспирина до начала или возобновления приема ОАК.	IIa	B	485

Системный тромболизис с использованием rtPA не рекомендуется при МНО >1,7 (или, для пациентов на дабигатране, если АЧТВ > верхней границы нормы).	III (вред)	C	472, 474
НОАК имеют преимущества перед АВК или аспирином у пациентов с ФП и перенесенным инсультом.	I	B	363, 482
После ТИА или инсульта не рекомендована комбинация ОАК и антитромбоцитарного препарата.	III (вред)	B	486
После внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ФП, прием оральных антикоагулянтов может быть возобновлен через 4-8 нед. при условии, что причина кровотечения или значимые ФР устранены или контролируются.	IIb	B	483, 484, 487

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, rtPA — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена.

9.5. Стратегии минимизации риска кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии

В мета-анализах 47 исследований общая численность больших кровотечений на терапии АВК была 2,1 (диапазон 0,9-3,4) на 100 пациентов в год в контролируемых исследованиях и 2,0 (диапазон 0,2-7,6) на 100 пациентов в год для наблюдательных данных [488]. Минимизация поддающихся лечению ФР (табл. 12) кажется первостепенной задачей, решение которой позволит снизить частоту кровотечений на антикоагулянтах.

9.5.1. Неконтролируемая АГ

На фоне приема ОАК неконтролируемая гипертензия увеличивает риск кровотечения [53]. Следовательно, адекватный контроль уровня систолического АД (САД) имеет особое значение у пациентов с ФП, получающих терапию антикоагулянтами. Пациентам с диагностированной АГ следует проводить лечение в соответствии с действующими рекомендациями [489].

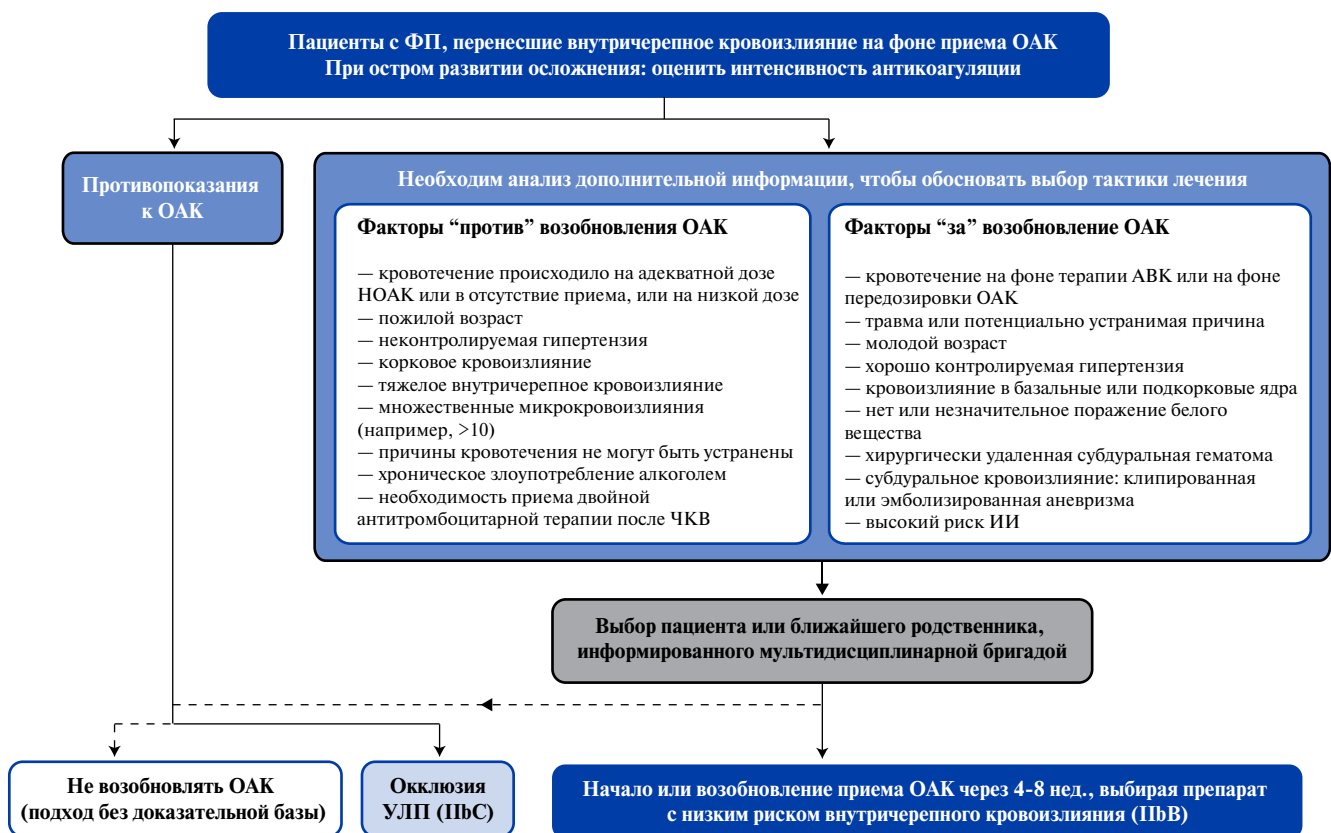


Рис. 10. Сроки начала или возобновления антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после внутримозгового кровоизлияния. Этот подход основывается на согласованном мнении экспертов и ретроспективном анализе, так как проспективных данных пока недостаточно. Всем пациентам необходима оценка клинического статуса участниками мультимедицинской команды до начала лечения (врач невролог/специалист по лечению инсультов, кардиолог, нейрорадиолог и нейрохирург).

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ИИ — ишемический инсульт, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

9.5.2. Перенесенные крупные кровотечения в анамнезе

Кровотечение в анамнезе и наличие анемии являются важными ФР у всех пациентов, получающих ОАК. Большинство кровотечений, как правило, локализованы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В сравнении с варфарином, риск желудочно-кишечного кровотечения увеличивается на дабигатране в дозе 150 мг 2 раза/день [396, 490], ривароксабана (20 мг 1 раз/день) [491] и эдоксабана (60 мг 1 раз/день) [321]. Риск желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим с варфарином на дабигатране в дозе 110 мг 2 раза/день [490] и апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/день [319]. Однако последние наблюдательные исследования не подтвердили эти выводы [396, 492, 493]. Считается, что у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты, после выявления и устранения источника кровотечения, прием ОАК может быть возобновлен. Данная тактика справедлива для пациентов, которые перенесли внутричерепное кровоизлияние, а ранее имеющиеся модифицируемые ФР кровотечения (например, неконтролируемая гипертензия) были устранены [460, 484].

9.5.3. Тактика при условии лабильного МНО у пациентов с ФП и принципы адекватного дозирования НОАК

Показатель ТДВ на терапии АВК является важным предиктором большого кровотечения [432, 441, 494]. Поэтому рекомендованные целевые уровни МНО у пациентов, принимающих АВК, находятся в диапазоне от 2 до 3, на фоне чего необходимо обеспечение высокого ТДВ ($\geq 70\%$) [494]. Следует рассмотреть возможность перехода на НОАК, когда значение ТДВ не может поддерживаться на стабильно высоком уровне в течение длительного времени [444]. При назначении НОАК уменьшение дозы должно соответствовать критериям снижения дозы в клинических исследованиях, оцениваемым с учетом функции почек, возраста и веса. Необходимо применение интегрированного подхода к ведению пациента, обучение членов семьи, лучшая информированность о прогнозе и способах лечения заболевания.

9.5.4. Избыточное употребление алкоголя

Избыточное употребление алкоголя является ФР кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию [384], с учетом влияния низкой приверженности, сопутствующих болезней печени, возможными кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и риском серьезной травмы. Таким образом, пациентов, имеющих показания к терапии ОАК, следует мотивировать к полному прекращению употребления алкоголя.

9.5.5. Обмороки и деменция

Развитие обмороков и деменция ассоциированы с повышенной смертностью у пациентов с ФП [495],

без доказательств того, что эти состояния заметно увеличивают риск внутричерепного кровоизлияния [495, 496]. Следовательно, от антикоагулянтной терапии следует воздержаться только пациентам с тяжелыми неконтролируемыми падениями (например, эпилепсия или прогрессирующая мультисистемная атрофия со вторичными приступами), или у отдельных пациентов с деменцией, где комплайнс и приверженность не могут быть обеспечены опекуном.

9.5.6. Роль генетического тестирования

В дополнение к пищевым и лекарственным взаимодействиям, множественные генетические изменения влияют на метаболизм АВК [497]. Систематическое использование генетической информации для подбора дозы АВК было оценено в нескольких контролируемых клинических исследованиях [498-500]. Доказано, что генетические тесты мало влияют на период ТДВ или риск развития кровотечения на варфарине и, следовательно, не рекомендованы для клинического использования в настоящее время [501].

9.5.7. Терапия “моста” при применении ОАК

Большинство кардиоваскулярных вмешательств (например, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или имплантация кардиостимулятора) можно безопасно выполнить при непрерывном приеме ОАК. Когда требуется прерывание терапии ОАК, терапия моста не кажется полезной, за исключением пациентов с механическими протезами клапанов сердца. В рандомизированном исследовании с участием 1884 пациентов с ФП, прерывание антикоагулянтной терапии не уступало терапии моста на гепарине относительно частоты артериального тромбоэмболизма (заболеваемость 0,4% и 0,3%, соответственно) и способствовало снижению риска большого кровотечения (1,3% и 3,2%, соответственно) [502]. Перерывы в терапии ОАК должны быть сведены к минимуму, исходя из необходимости профилактики инсульта.

9.6. Лечение кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии

9.6.1. Тактика ведения пациентов с малыми, умеренными и тяжелыми кровотечениями

Общая оценка клинического статуса пациента с ФП, принимающего ОАК, и перенесшего кровотечение должна включать следующие моменты: установление источника кровотечения, начало, выраженность кровотечения, время последнего приема ОАК и других антитромботических препаратов, и другие факторы, оказывающие влияние на риск повторного кровотечения, такие как ХБП, злоупотребление алкоголем и одновременный прием других медикаментов. Лабораторные тесты должны включать определение уровня гемогло-

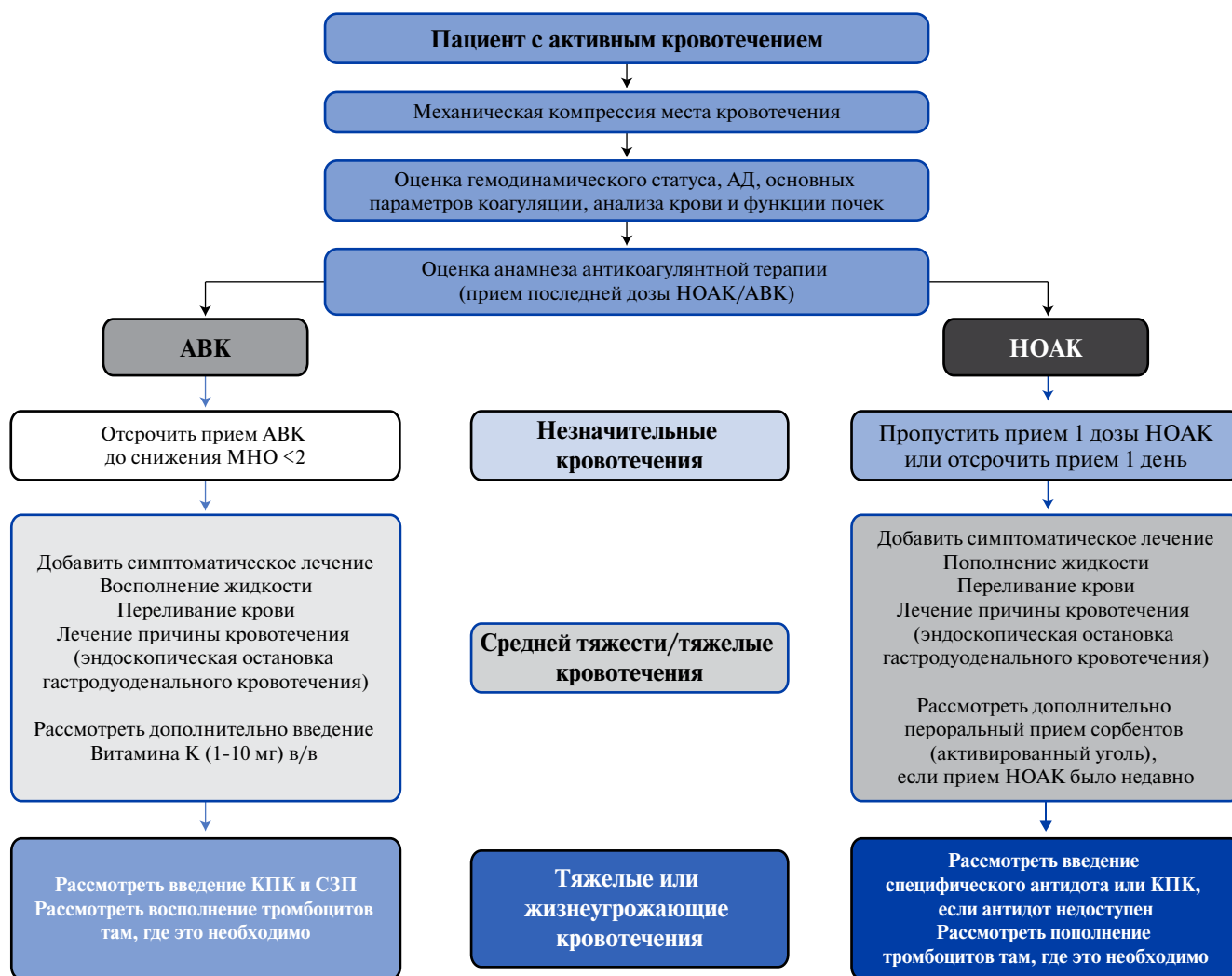


Рис. 11. Лечение активного кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты. Алгоритмы должны быть согласованы и отработаны внутри каждого учреждения.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АД — артериальное давление, в/в — внутривенно, КПК — концентраты протромбинового комплекса, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, СЗП — свежезамороженная плазма.

бина, гематокрита, количества тромбоцитов, функцию почек и, для пациентов, принимающих АВК, протромбиновое время, АЧТВ и МНО. Тесты на коагуляцию не предоставляют большого объема информации у пациентов, принимающих НОАК, за исключением АЧТВ в случае дабигатрана. Существуют более специфичные коагуляционные тесты, включающие разведенное тромбиновое время (HEMOCLLOT) для дабигатрана и калиброванные количественные анализы анти-фактора Ха для ингибиторов Ха фактора [503]. Однако эти тесты не всегда доступны и часто являются ненужными для лечения кровотечений [504].

Разработана доступная схема по тактике ведения пациентов с кровотечениями на фоне приема ОАК (рис. 11). Незначительные кровотечения возможно остановить механической компрессией или

малыми хирургическими вмешательствами для достижения гемостаза. У пациентов, получающих АВК, прием следующей дозы АВК может быть отложен. НОАК имеют короткий период полувыведения из плазмы — приблизительно 12 часов, и улучшение гемостаза ожидается в течение 12-24 часов после задержки приема или пропущенной дозы. Лечение кровотечений средней степени тяжести может потребовать переливания крови и восполнение потери жидкости. Специфические диагностические и лечебные вмешательства, направленные на устранение причины кровотечения (например, эндоскопическая остановка кровотечения) должны выполняться незамедлительно. Если употребление НОАК было недавно (<2-4 часов), прием активированного угля и/или промывание желудка способны уменьшить дальнейшее действие

препарата. Диализ оказывает положительное действие при передозировке дабигатрана, но менее эффективен для других НОАК.

Немедленная блокада антитромботического эффекта показана при тяжелых или жизнеугрожающих кровотечениях. Все организационные процедуры должны быть заранее согласованы и документированы внутри каждого учреждения, чтобы обеспечить быстрое взаимодействие. На фоне приема АВК введение свежемороженой плазмы восстанавливает коагуляцию быстрее, чем витамин К, а концентраты протромбинового комплекса обеспечивают еще более быстрое свертывание крови [505]. Данные небольшого регистра предполагают, что комбинированное введение плазмы и концентрата протромбинового комплекса ассоциируется с наиболее низким уровнем смертности после внутричерепного кровоизлияния на терапии АВК со значением МНО $\geq 1,3$ [506]. В мультицентровом рандомизированном исследовании с участием 188 пациентов введение четырехфакторных комплексных концентратов протромбинового комплекса позволило достичь более быстрой динамики МНО и эффективного гемостаза, чем введение свежемороженой плазмы у пациентов, перенесших срочное хирургическое вмешательство или инвазивные процедуры [507]. Применение концентрата протромбинового комплекса может также рассматриваться при тяжелых кровотечениях на терапии НОАК, если недоступны специфические антидоты.

В настоящее время разрабатываются несколько антидотов для НОАК. Идаруцизумаб (одобренный в 2015г Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и Европейским агентством по контролю за лекарственными препаратами) является клинически доступным гуманизированным фрагментом антитела, который связывает дабигатран и быстро, дозозависимо изменяет его действие без чрезмерной коррекции или образования тромбина [475]. Андексанет альфа, модифицированный рекомбинантный человеческий фактор Ха, который лишен ферментативной активности, меняет антикоагулянтную активность антагонистов фактора Ха у здоровых добровольцев в течение нескольких минут после введения и в течение времени инфузии с временным увеличением маркеров коагуляционной активности с неопределенной клинической значимостью [508]. Другое вещество, находящееся в разработке — цирапарантаг (PER977), антидот, предназначенный для изменения действия обоих антикоагулянтов, прямого ингибитора тромбина и ингибитора Ха фактора, так же как непрямого ингибитора эноксапарина [509]. Клиническая польза этих специфических антидотов нуждается в дальнейшей оценке.

9.6.2. Применение ОАК у пациентов с ФП на фоне состоявшегося кровотечения или с риском его развития

В то время как антикоагулянтная терапия должна быть приостановлена для контроля активного кровотечения, абсолютные противопоказания к длительной терапии ОАК после эпизода кровотечения встречаются редко. Когда серьезные кровотечения являются причиной прекращения терапии ОАК, кажется разумным переход от одного антикоагулянта к другому. Многие причины и провоцирующие факторы большого кровотечения могут быть устранены, включая неконтролируемую гипертензию, язвы и эрозии в ЖКТ, а также сосудистые аневризмы ГМ. Возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения часто клинически оправдано [460, 510]. Сложные решения, включающие прекращение и возобновление терапии ОАК должны быть приняты мультидисциплинарной бригадой, балансируя между потенциальным риском повторного инсульта и кровотечения, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Ушивание или окклюзия УПП может быть альтернативой назначению антикоагулянтов в отдельных ситуациях.

Рекомендации по лечению кровотечения

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
У пациентов с гипертензией, находящихся на антикоагулянтной терапии для снижения риска кровотечения следует обеспечить адекватный контроль АД.	Ila	B	511
При использовании дабигатрана у пациентов старше 75 лет для уменьшения риска кровотечения может быть рекомендовано снижение дозы (до 110 мг 2 раза/день).	Ilb	B	490
У пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения, назначение АВК или сниженных дозировок НОАК более предпочтительно, по сравнению с назначением дабигатрана 150 мг 2 раза/день, применение ривароксабана 20 мг 1 раз/день, эдоксабана 60 мг в день либо аликсабана 10 мг 1 раз/день.	Ila	B	321, 396, 402, 405, 490, 492, 493, 512
Всех пациентов с ФП, подлежащих терапии ОАК, следует мотивировать к полному отказу от употребления алкоголя.	Ila	C	
Генетическое тестирование перед началом терапии АВК не рекомендуется.	III (нет пользы)	B	497
Повторное назначение ОАК после эпизода кровотечения должно быть рассмотрено у всех пациентов при отсутствии противопоказаний в рамках мультидисциплинарного подхода к лечению ФП с учетом особенностей различных антикоагулянтов, доступных методов профилактики инсульта, а также индивидуальных ФР кровотечения и инсульта.	Ila	B	460

У пациентов с ФП и тяжелым активным кровотечением рекомендовано прервать терапию ОАК до устранения причины кровотечения.

I

C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АД — артериальное давление, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

9.7. Комбинированная терапия оральными антикоагулянтами и антиагрегантами

Около 15% пациентов с ФП по данным современных исследований [513] и регистров [514-516] имеют в анамнезе ИМ. Среди них 5-15% пациентам выполняется стентирование в различные сроки. Поэтому необходимо внимательно корректировать комбинированную антитромботическую терапию, уравнивая риски кровотечения, инсульта и острого коронарного синдрома (ОКС) [516]. Совместный прием ОАК и антиагрегантной терапии, в частности тройной терапии, увеличивает абсолютный риск большого кровотечения [445, 517, 518]. В недавнем мета-анализе, включающем 30866 пациентов с недавно перенесенным ОКС, проведена оценка эффекта назначения НОАК дополнительно к моно (4135 пациентов) или двойной (26731 пациентов) антиагрегантной терапии [519]. Присоединение НОАК увеличивало риск кровотечения на 79-134%, одновременно только незначительно сокращая частоту повторных ишемических событий у пациентов без ФП. Монотерапия ОАК, а не комбинированная терапия с антиагрегантами, рекомендована пациентам с ФП со стабильной ИБС, при отсутствии анамнеза ОКС и/или коронарного вмешательства за предыдущие 12 мес. Для пациентов, перенесших ОКС и/или коронарное стентирование, представляется оправданным назначение на короткий период тройной антитромботической терапии в составе комбинации ОАК, клопидогрела и аспирина (рис. 12).

9.7.1. Антитромботическая терапия после ОКС и ЧКВ у пациентов, нуждающихся в приеме ОАК

Оптимальная комбинация антитромботической терапии или продолжительность комбинированной терапии для пациентов с ФП, перенесших ЧКВ неизвестны, но сохраняющийся повышенный риск кровотечения предполагает небольшую длительность лечения. Комитетом Экспертов и участниками Рабочей группы по разработке настоящих рекомендаций [520] были предложены следующие принципы: пациенты с ФП и риском инсульта, пациенты с механическими клапанами и пациенты с недавним тромбозом глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболией легочной артерии, должны продолжать принимать антикоагулянтный препарат во время и после стентирования.

Рекомендуется краткосрочная тройная терапия (ОАК, аспирин, клопидогрел) с последующим переходом на двойную терапию (ОАК и один антиагрегант) (рис. 13). Когда используется НОАК, по рекомендациям консенсуса следует рассмотреть минимальную эффективную дозу для профилактики при ФП. Дальнейшее снижение дозы меньше общепринятых уровней, установленных по данным III фазы клинических исследований (табл. 13), в настоящее время не рекомендуется. Данная тактика ожидает оценки в текущих исследованиях. Комбинация аспирина, клопидогрела и низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/день) не рекомендована для профилактики инсульта при ФП [521].

Использование прасугрела или тикагрелора в составе тройной терапии следует избегать, если нет явной необходимости в этих препаратах (например, тромбоз стента на аспирине с клопидогрелом), учитывая отсутствие доказательств и более высокий риск серьезных кровотечений по сравнению с клопидогрелом [522, 523]. Продолжающиеся исследования будут направлены на изучение безопасности таких комбинаций в будущем.

Тактика отмены аспирина при сохранении клопидогрела и ОАК оценивалась в исследовании WOEST (Исследование оптимальной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии у пациентов показаниями к приему ОАК, перенесших коронарное стентирование), в котором 573 пациента на антикоагулянтах, перенесшие ЧКВ (70% с ФП) были рандомизированы на группы: прием двойной терапии с ОАК и клопидогрелом (75 мг 1 раз/день) и прием тройной терапии с ОАК, клопидогрелом и аспирином [524]. Кровотечений было достоверно меньше в группе двойной терапии по сравнению с тройной, при одинаковых рисках ИМ, инсульта, повторной реваскуляризации стентированного сосуда, тромбоза стента), но смертность от всех причин была ниже в группе двойной терапии через 1 год (2,5% в сравнении с тройной терапией 6,4%). Хотя в настоящее время исследований недостаточно для достоверной оценки ишемических событий, двойная терапия с ОАК и клопидогрелом может появиться в будущем в качестве альтернативы тройной терапии у пациентов с ФП и ОКС и/или коронарным вмешательством [525].

Рекомендации по комбинированной терапии с использованием ОАК и антиагрегантов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
После планового стентирования по поводу ИБС у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта должна рассматриваться тройная терапия — аспирином, клопидогрелом и оральными антикоагулянтами в течение 1 мес. целью профилактики повторных коронарных и церебральных ишемических событий.	Ila	B	522, 524

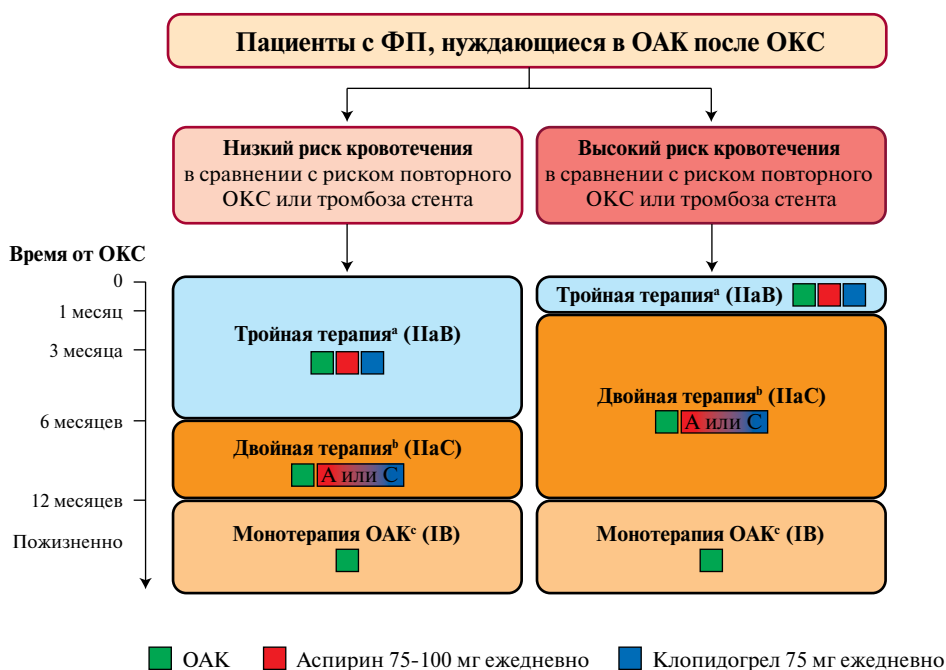


Рис. 12. Антитромботическая терапия после ОКС у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в антикоагуляции.

Примечание: ^a — Двойная терапия с ОАК и аспирином или клопидогрелом может быть рассмотрена в отдельных случаях, особенно тем пациентам, кому не выполняли стентирование или при более давнем анамнезе перенесенного ОКС, ^b — ОАК плюс один антиагрегант, ^c — Двойная терапия с ОАК и антиагрегантом (аспирин или клопидогрел) может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском коронарных событий.

Сокращения: ОАК — оральные антикоагулянты (использование антагониста витамина К или оральные антикоагулянты, не являющихся антагонистами витамина К), ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий.

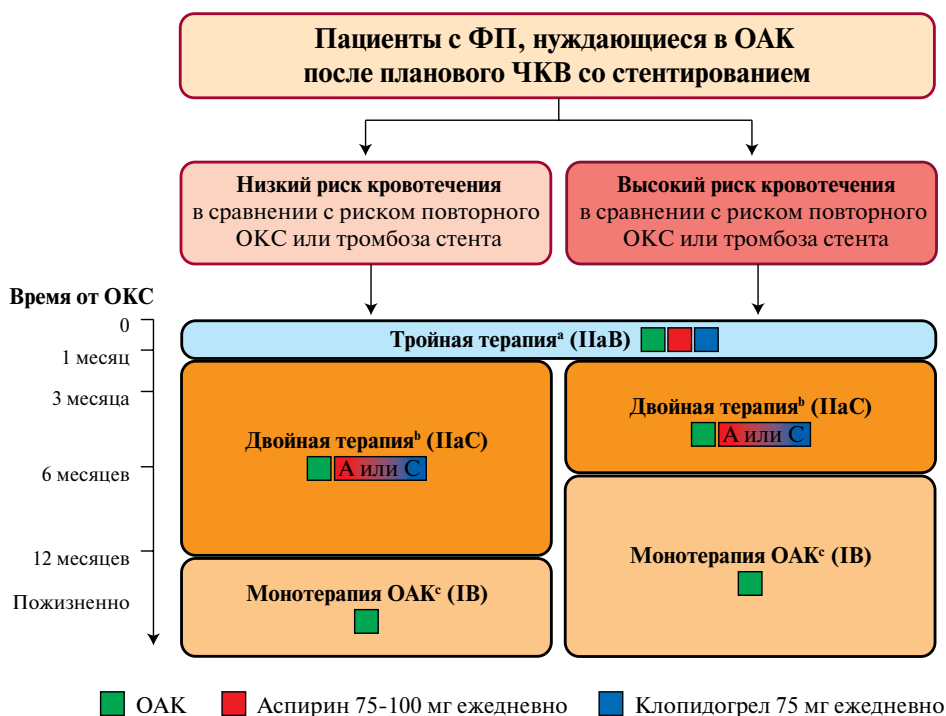


Рис. 13. Антитромботическая терапия после планового ЧКВ у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в антикоагуляции.

Примечание: ^a — Двойная терапия с ОАК и аспирином или клопидогрелом может быть рассмотрена у отдельных пациентов, ^b — ОАК плюс один антиагрегант, ^c — Двойная терапия с ОАК и антиагрегантом (аспирин или клопидогрел) может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском коронарных событий.

Сокращения: ОАК — оральные антикоагулянты (использование антагониста витамина К или оральные антикоагулянты, не являющихся антагонистами витамина К), ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

После перенесенного ОКС с имплантацией стента у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта должна рассматриваться тройная терапия — аспирин, клопидогрелом и оральными антикоагулянтами в течение 1-6 мес. с целью профилактики повторных коронарных и церебральных ишемических событий.	Ila	C	520
После перенесенного ОКС без имплантации стента у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта должна рассматриваться двойная терапия с оральными антикоагулянтами и аспирином или клопидогрелом на период до 12 мес. с целью профилактики повторных коронарных и церебральных ишемических событий.	Ila	C	
Комбинированная антитромботическая терапия, особенно тройная терапия, должна продолжаться в течение ограниченного периода времени, на основании взвешенной оценки рисков инсульта, повторных коронарных событий и кровотечения.	Ila	B	520
Двойная терапия с любым оральным антикоагулянтом и клопидогрелом 75 мг/сут. может рассматриваться как альтернатива для первоначальной тройной терапии у отдельных пациентов.	IIb	C	524, 525

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий.

10. Стратегия контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий

Контроль уровня ЧСС является неотъемлемой частью лечения пациентов с ФП, и часто данный подход позволяет достичь улучшения симптоматики. По сравнению с профилактикой инсульта и контролем ритма, в вопросе контроля уровня ЧСС при ФП, принимая во внимание результаты краткосрочных перекрестных и наблюдательных исследований, имеется мало доказательных данных в пользу выбора оптимальной терапии для контроля уровня ЧСС [41, 526-528]. Острый или долгосрочный контроль ЧСС может быть достигнут фармакологически применением бета-блокаторов, дигоксина, блокаторов кальциевых каналов — дилтиазема или верапамила, а также с помощью комбинированной терапии (табл. 15). Некоторые антиаритмики также снижают ЧСС (амиодарон, дронедазон, соталол, и в некоторой степени пропафенон), однако они должны использоваться только у пациентов, нуждающихся в контроле ритма сердца (Раздел 11).

10.1. Острый контроль частоты ритма

В случае впервые диагностированной ФП пациенты зачастую нуждаются в контроле ЧСС с пред-

варительной оценкой клинического статуса и выявления возможной обратимой причины тахисистолии: инфекция, эндокринный дисбаланс, анемия и легочная эмболия. Для острого контроля ЧСС более предпочтительными, нежели дигоксин, являются бета-блокаторы и дилтиазем/верапамил из-за их быстрого начала действия и влияния на симпатический тонус [528-532]. Выбор лекарственного средства (табл. 15) и целевого уровня ЧСС будет зависеть от особенностей пациента, симптоматики, уровня ФВ ЛЖ и стабильности гемодинамики, однако допустим мягкий подход к выбору первоначальной ЧСС. Может потребоваться комбинированная терапия (рис. 14). У больных с СН-нФВ следует использовать бета-блокаторы, препараты наперстянки (дигоксин или дигитоксин), или их комбинацию [218, 533], так как дилтиазем и верапамил могут оказать отрицательный инотропный эффект при снижении ФВ ЛЖ <40% [222, 534, 535]. У гемодинамически нестабильных пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ может быть использовано внутривенное введение амиодарона [536-538]. Экстренная кардиоверсия показана пациентам в условиях нестабильной гемодинамики (Раздел 11.1).

10.2. Длительный фармакологический контроль частоты ритма

10.2.1. Бета-адреноблокаторы

Монотерапия блокаторами бета-адренорецепторов часто применяется в качестве терапии первой линии, нежели дигоксин, основываясь на исследованиях эффективности острого контроля ЧСС [539]. Интересно, что прогностическое преимущество применения бета-блокаторов, замеченное у пациентов с СН-нФВ на СР, отсутствует в случае наличия у пациента ФП. В отдельном мета-анализе РКИ с учетом индивидуальных уровней данных пациентов бета-блокаторы не уменьшали общую смертность по сравнению с группой плацебо, где изначально наблюдалась ФП (HR 0,97, 95% ДИ 0,83-1,14, P=0,73), при этом у больных на СР их преимущества были очевидны (HR 0,73, 95% ДИ 0,67-0,80, P<0,001) [23]. Анализ, включавший в себя 3066 пациентов с СН-нФВ и ФП, продемонстрировал высокую статистическую плотность распределения по всем подгруппам и исходам, без гетерогенности между 10 включенными в анализ РКИ ($I^2=0\%$). Несмотря на отсутствие прогностического преимущества у пациентов с СН-нФВ, авторы настоящих Рекомендаций рассматривают бета-блокаторы в качестве препарата первой линии у всех пациентов с ФП. Кроме того, препараты хорошо переносятся пациентами всех возрастов, как на СР, так и с ФП [23, 540].

Таблица 15

Препараты для контроля ЧСС при ФП

Терапия	Препараты для внутривенного введения для неотложной терапии контроля ЧСС	Долгосрочный контроль ЧСС препаратами для перорального приема	Побочные эффекты	Комментарии
Бета-блокаторы ^а				
Бисопролол	Недоступен.	1,25-20 мг в день однократно или разделить дозу.	Симптомами наиболее распространенных осложнений являются: вялость, заторможенность, головная боль, периферический отек, симптоматика верхних дыхательных путей, расстройства ЖКТ и головокружение. Побочные эффекты включают брадикардию, АВ блок и гипотонию.	Бронхоспазм редко — при бронхиальной астме рекомендуется бета-1 селективные препараты (избегать назначения карведилола). Противопоказано при острой СН и анамнезе выраженного бронхоспазма.
Карведилол	Недоступен.	3,125-50 мг дважды в день.		
Метопролол	2,5-10 мг в/в болюсно (при необходимости повторить).	100-200 мг общая суточная доза (в качестве стартовой дозы).		
Небиволол	Недоступен.	2,5-10 мг однократно в день или разделить дозу.		
Эсмолол	0,5 мг/кг в/в болюсно за 1 мин, затем 0,05-0,25 мг/кг/мин.			
Блокаторы кальциевых каналов				
Дилтиазем	15-25 мг в/в болюсно (при необходимости повторить).	60 мг 3 раза/день вплоть до общей дневной дозировки 360 мг (120-360 мг препаратов пролонгированной формы однократно).	Симптомами наиболее распространенных осложнений являются: головокружение, недомогание, летаргия, головная боль, прилив жара, желудочно-кишечные расстройства и отеки. Побочные эффекты включают в себя брадикардию, АВ блок и гипотензию (при приеме верапамила возможна длительная гипотензия).	Использовать с осторожностью в сочетании с бета-блокаторами. Сократить дозу при печеночной недостаточности, начать с небольшой дозировки при почечной недостаточности. Противопоказаны при недостаточности ЛЖ с застойными явлениями в легких или ФВ ЛЖ <40%.
Верапамил	2,5-10 мг в/в болюсно (при необходимости повторить).	40-120 мг 3 раза/день (120-480 мг препарата в пролонгированной форме однократно).		
Сердечные гликозиды				
Дигоксин	0,5 мг в/в болюсно (0,75-1,5 мг за 24 часа в разделенных дозировках).	0,0625-0,25 мг суточная доза.	Симптомами наиболее распространенных осложнений являются: желудочно-кишечные расстройства, головокружение, помутнение зрения, головная боль и сыпь. В токсичных дозировках (уровень в сыворотке >2 нг/мл), дигоксин проаритмогенен и может усугубить СН, особенно при сопутствующей гипокалиемии.	Высокий уровни в плазме ассоциирован с повышенным риском смертности. Необходим контроль функции почек перед началом терапии, адаптация дозировки у пациентов с ХБП. Противопоказан пациентам с ДПП ЖТ и ГКМП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ.
Дигитоксин	0,4-0,6 мг в/в болюсно.	0,05-0,3 мг суточная доза.		
Особые показания				
Амиодарон	300мг в разведении в 250 мл 5% декстрозы за 30-60 мин (предпочтительно через центральный венозный катетер). ^б	200 мг в день.	Гипотензия, брадикардия, тошнота, удлинение интервала QT, пульмонотоксичность, изменение цвета кожи, дисфункция щитовидной железы, отложения в роговице и кожная реакция с экстравазацией.	Предлагается в качестве дополнительной терапии пациентам, у которых контроль ЧСС не может быть достигнут с помощью комбинированной терапии.

Примечание: ^а — Существует также ряд других бета-адреноблокаторов, но они не рекомендуются в качестве специфической терапии контроля ЧСС при ФП. К ним относятся атенолол (25-100 мг 1 раз/день с коротким периодом полувыведения), пропранолол (неселективен, 1 мг в течение 1 мин с повторным приемом до 3 мг с интервалом в 2 мин (при неотложном состоянии) или 10-40 мг 3 раза/день при долгосрочном приеме)) или лабеталол (неселективен, 1-2 мг/мин (при неотложном состоянии)). ^б — При необходимости назначения амиодарона, вводить 900 мг в/в в течение 24 ч, разбавляя в 500-1000 мл через центральный венозный катетер.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенно, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДПП — дополнительный путь проведения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

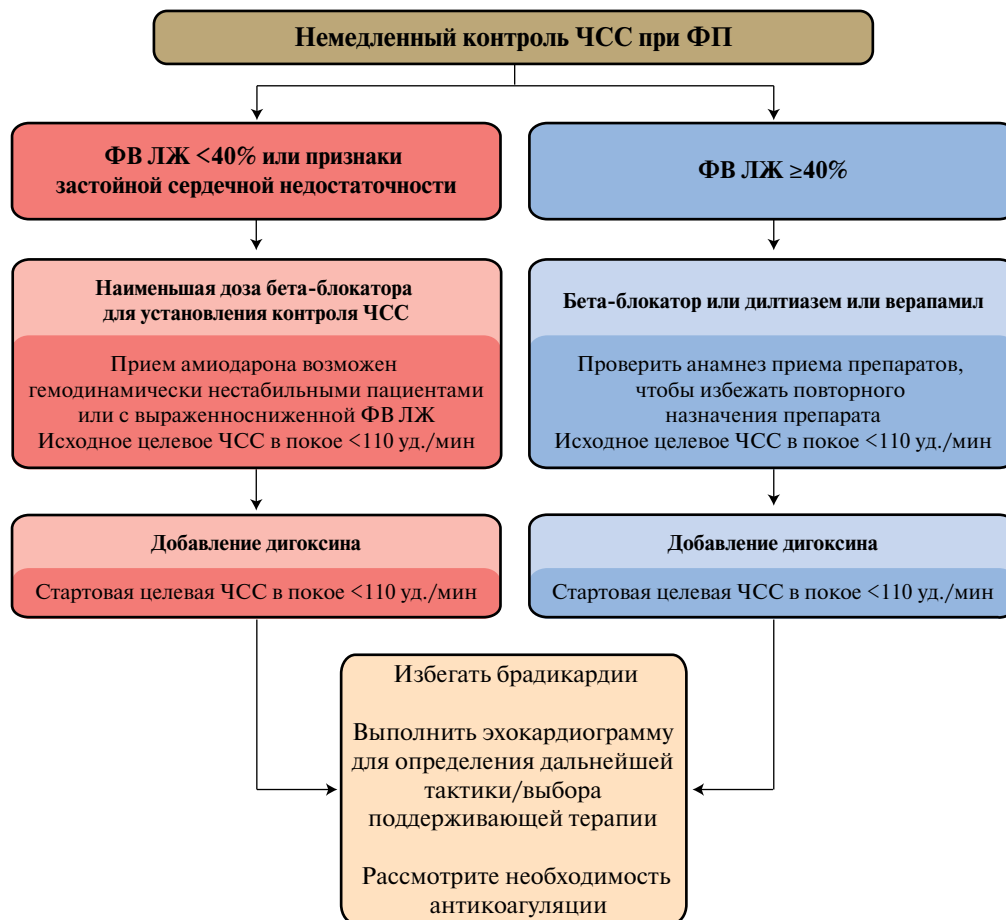


Рис. 14. Острый контроль ЧСС у пациентов с ФП.

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

10.2.2. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов — верапамил или дилтиазем обеспечивают приемлемый контроль ЧСС у пациентов с ФП [541]. Их назначения следует избегать у пациентов с ХСН-нФВ ввиду их отрицательного инотропного эффекта [222, 534, 535]. Верапамил или дилтиазем способны улучшать симптомы, связанные с аритмией [526], в сравнении с бета-блокаторами, снижающими толерантность к физической нагрузке и увеличивающими уровень натрийуретического пептида типа В, как было показано в небольшом исследовании пациентов с низкого риска с сохранной ФВ ЛЖ [542].

10.2.3. Применение сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды, такие как дигоксин или дигитоксин используются уже в течение двух веков, причем показания к их применению в течение последних 15 лет все более сужаются [543]. В рандомизированном исследовании “Исследовательская группа по изучению препаратов наперстянки” (DIG) у пациентов на СР и с ХСН-нФВ было выявлено

отсутствие эффекта дигоксина на снижение смертности в сравнении с группой плацебо (ОР 0,99, 95% ДИ 0,91-1,07), однако отмечено уменьшение частоты госпитализаций (ОР 0,72, 95% ДИ 0,66-0,79) [544, 545]. Прямых рандомизированных контролируемых сравнительных исследований применения дигоксина у пациентов с ФП не проводилось [546]. В обсервационных исследованиях выявлена взаимосвязь применения дигоксина и повышения смертности у пациентов с ФП [547-549], однако данная взаимосвязь, вероятно, больше касается проблем выбора препарата и неправильного его назначения, нежели вреда, нанесенного дигоксином [550-553], особенно учитывая, что дигоксин чаще назначается наиболее тяжелым пациентам [225]. В одном из перекрестных исследований 47 пациентов с ХСН-нФВ и ФП при сравнении карведилола и дигоксина не было найдено разницы относительно влияния на уровень ЧСС, АД, дистанции теста 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ, при этом использование бета-блокаторов привело к увеличению уровня натрийуретического пептида типа В, а результатом использования комбинации препаратов карведилол + дигоксин было увеличение ФВ ЛЖ

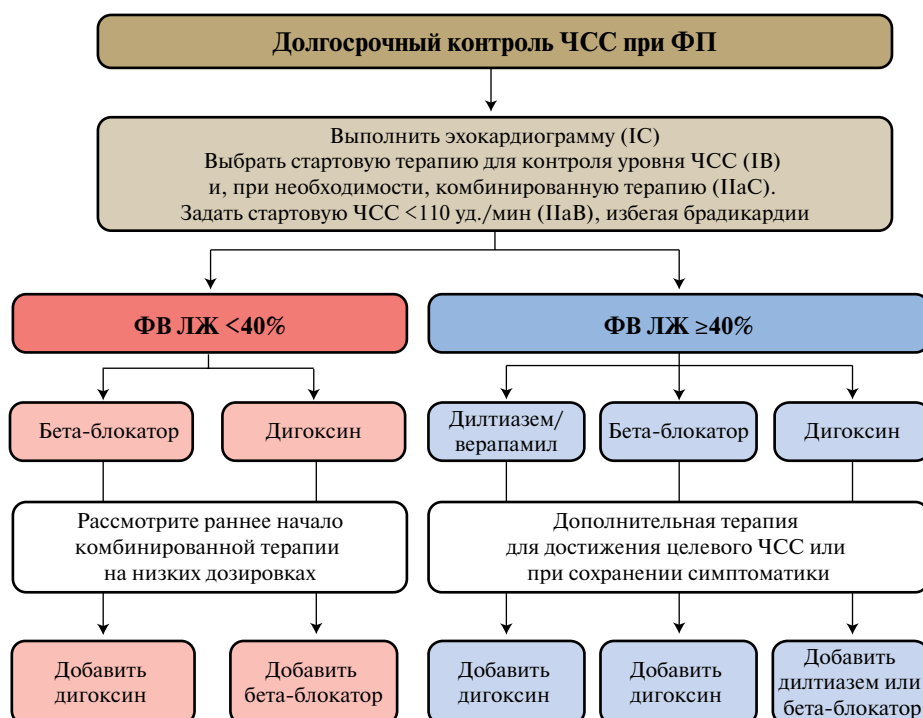


Рис. 15. Долгосрочный контроль ЧСС у пациентов с ФП.

Примечание: см. таблицу 15 — дозировка препаратов. Там, где это возможно, дигитоксин может являться подходящей альтернативой дигоксину.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

с уменьшением данного показателя при отмене дигоксина [554]. Сравнение с другими схемами терапии по контролю уровня ЧСС по отношению к дигоксину основывается на результатах небольших, непродолжительных исследований, выявляющих незначительные различия в толерантности к физической нагрузке, КЖ или ФВ ЛЖ или вовсе не выявляющих таковых [526, 554–558]. Применение низких доз дигоксина (≤ 250 мг однократно), соответствующих уровню дигоксина в сыворотке крови в 0,5–0,9 нг/мл, может способствовать улучшению прогноза пациентов [225].

10.2.4. Назначение амиодарона

Амиодарон может быть использован в качестве средства для контроля ЧСС только как препарат резерва. Широкий спектр неблагоприятных внесердечных эффектов, ассоциированных с приемом амиодарона, делает его возможным для назначения только у пациентов с выраженной тахисистолией на фоне комбинированной терапии (к примеру, бета-блокаторами или комбинации дигоксина с верапамилом/дилтиаземом).

Обобщая вышесказанное, в лечении ФП выбор препарата для контроля частоты ритма — бета-блокатора, дилтиазема/верапамила, дигоксина или комбинированной терапии должен осуществляться индивидуально с учетом предпочтений пациента. Лечение должно начинаться с низких доз препаратов, титруе-

мых для достижения улучшения симптомов. На практике достижение целевой ЧСС в пределах 110 уд./мин зачастую требует комбинированной терапии (рис. 15). Все еще исследуется преимущество различных стратегий для контроля уровня ЧСС в отношении симптоматики, КЖ или других промежуточных результатов [559].

10.3. Целевой диапазон частоты сердечного ритма при фибрилляции предсердий

Оптимальный диапазон ЧСС при ФП не до конца установлен. Так, в исследовании RACE (Исследование эффективности контроля ЧСС при постоянной форме ФП) было рандомизировано 614 пациентов с постоянной ФП для достижения целевого ЧСС в 80 уд./мин в покое или более гибкого целевого уровня в 110 уд./мин, и в 110 уд./мин при умеренной физической нагрузке. Не отмечено никаких различий в частоте достижения комбинированной конечной точки (14,9% в группе строгого контроля ритма, 12,9% в группе с гибким контролем ЧСС) [560], динамике ФК NYHA или количестве госпитализаций [560, 561]. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследованиях AFFIRM (Исследование контроля ритма при ФП) и RACE (1091 участник), хотя и с небольшими различиями в уровне сердечного ритма и без рандомизации [562]. Стоит отметить, что у многих пациентов с “адекватным контролем ЧСС” (60–100 уд./мин в покое), наблюда-

ются выраженные клинические проявления, требующие дополнительной коррекции [194]. Тем не менее, гибкий контроль ЧСС приемлем на начальном этапе лечения, независимо от статуса СН, если только симптоматика не требует более строгого контроля ЧСС.

10.4. Абляция атриовентрикулярного соединения при фибрилляции предсердий с последующей стимуляцией желудочков

При помощи абляции атриовентрикулярного (АВ) узла/пучка Гиса и имплантации однокамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) в VVI-режиме (стимуляция желудочков, восприятие желудочковых событий, ингибирование ответа стимулятора) возможно контролировать частоту сокращения желудочков при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии в отношении ЧСС и симптоматики. Это сравнительно простая процедура с низкой частотой осложнений и низким же отдаленным уровнем смертности [563, 564], особенно при условиях, что кардиостимулятор был установлен за несколько нед. до процедуры абляции АВ узла и установленной базовой частоты кардиостимуляции в 70-90 уд./мин [565, 566]. Данная процедура не ухудшает функцию ЛЖ [567] и даже может увеличить ФВ ЛЖ у отдельных пациентов [568, 570]. Пациентам с ХСН-нФВ может осуществляться бивентрикулярная кардиостимуляция (сердечная ресинхронизирующая терапия). При этом может наблюдаться прекращение ФП [571], хотя данный эффект сердечной ресинхронизирующей терапии наблюдается редко [572]. Процедура абляции АВ соединения делает этих пациентов ЭКС-зависимыми пожизненно, что ограничивает её применение тяжелыми случаями, когда симптоматика не может быть улучшена назначением медикаментов, контролирующими уровень ЧСС или соответствующими интервенционными процедурами (см. мультидисциплинарный подход к лечению ФП, Раздел 11.6). Выбор терапии с электрокардиостимуляцией (правожелудочковой или бивентрикулярной с/без имплантируемого дефибриллятора) зависит от индивидуальных особенностей пациента, включая уровень ФВ ЛЖ [573, 574].

Рекомендации по терапии для контроля ЧСС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Бета-блокаторы, дигоксин, дилтиазем или верапамил рекомендованы для контроля уровня ЧСС у пациентов с ФП и ФВ ЛЖ $\geq 40\%$.	I	B	225, 526, 528, 531, 532, 541, 555, 575
Бета-блокаторы и/или дигоксин рекомендованы для контроля ЧСС у пациентов с ФП и ФВ ЛЖ $< 40\%$.	I	B	23, 225, 526, 533, 554, 575, 576

Комбинированную терапию, включающую различные препараты для контроля ЧСС, следует рассматривать если единичный препарат не достигает целевого показателя ЧСС.	Ila	C	23, 554, 577
У пациентов с нестабильной гемодинамикой или выраженным снижением ФВ ЛЖ амиодарон может быть рассмотрен для неотложной коррекции уровня ЧСС.	Ilb	B	536-538
У пациентов спонтанной ФП (то есть, когда не планируется восстановление СР), антиаритмические препараты не должны рутинно использоваться для контроля уровня ЧСС.	III (вред)	A	41, 578, 579
ЧСС < 110 уд./мин (то есть мягкий контроль частоты) следует рассматривать в качестве стартовой целевой ЧСС для терапии контроля уровня ЧСС.	Ila	B	560
Стратегию контроля ритма, нежели контроля уровня ЧСС, следует считать предпочтительной при ведении пациентов с ФП с проведением через ДПП и ФП при беременности.	Ila	C	
Следует рассмотреть возможность абляции АВ узла для контроля ЧСС у пациентов, которые не реагируют или плохо переносят интенсивную терапию контроля уровня ЧСС и контроля ритма, принимая во внимание тот факт, что пациенты станут зависимыми от кардиостимулятора.	Ila	B	184, 564, 569

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ДПП — дополнительный путь проведения, СР — синусовый ритм, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

11. Стратегия контроля ритма при фибрилляции предсердий

Восстановление и поддержание СР является крайне важным в плане ведения пациента с ФП. В проводимых исследованиях назначаемые антиаритмические препараты приблизительно удваивают частоту случаев восстановления СР по сравнению с группой плацебо [580-584]. Проведение катетерной абляции или назначение комбинированной терапии зачастую оказывается эффективным при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии [226, 585-587]. Хотя многие клиницисты полагают, что поддержание СР у пациента в состоянии улучшить конечные показатели у пациентов с ФП [588], все проведенные исследования, в которых сравнивались контроль ритма и ЧСС с только лишь контролем ЧСС (при соответствующей терапии антикоагулянтами), продемонстрировали нейтральные результаты [41, 578, 579, 582, 589-593]. Приводит ли современная тактика контроля ритма, включающая катетерную абляцию, комбинированную терапию и раннее назначение терапии для профилактики

Таблица 16

Антиаритмические препараты для фармакологической кардиоверсии

Препарат	Метод введения	Первоначальная дозировка	Поддерживающая доза	Риски	Ссылки
Флекаинид	Перорально	200-300 мг	N/A	Гипотензия, трепетание предсердий с проведением 1:1, удлинение интервала QT. Избегать у пациентов с ИБС и/или значимой структурной патологией сердца.	595, 598
	Внутривенно	1,5-2 мг/кг в течение 10 мин			
Амиодарон	Внутривенно ^a	5-7 мг/кг в течение 1-2 часов	50 мг/час вплоть до максимальной дозы в 1,0 г в течение 24 часов	Флебит, гипотензия, брадикардия/АВ-блок. Будет замедлена скорость сокращения желудочков. Отсроченная конверсия в СР (8-12 часов).	596-601
Пропафенон	Внутривенно	1,5-2 мг/кг в течение 10 мин		Гипотония, трепетание предсердий с проводимостью 1:1, удлинение QRS (мягкое). Следует избегать у пациентов с ИБС и/или значительными структурными заболеваниями сердца.	622, 625
	Перорально	450-600 мг			
Ибутидил ^b	Внутривенно	1 мг в течение 10 мин	Дробно 1 мг в течение 10 мин после 10-минутного ожидания	Удлинение интервала QT, полиморфная ЖТ/torsades de pointes (3-4% пациентов). Способствует замедлению скорости сокращения желудочков. Избегать назначения у пациентов с удлинением интервала QT, гипокалиемией, выраженной ГЛЖ или с низкой ФВ ЛЖ.	614, 615
Вернакалант	Внутривенно	3 мг/кг в течение 10 мин	Дробно 2 мг/кг в течение 10 мин после 15-минутного ожидания	Гипотония, неустойчивые желудочковые аритмии, удлинение интервалов QT и QRS. Избегать у пациентов с САД <100 мм рт.ст., недавним (<30 дней) ОКС, СН III и IV класса NYHA, с удлинением интервала QT (некорригированный QT >440 мс) и выраженным аортальным стенозом.	602-605, 618

Примечания: ^a — При необходимости назначения амиодарона, вводить через центральный венозный катетер с последующим переходом на пероральный прием амиодарона в течение 24 ч. ^b — Ибутидил доступен только в отдельных европейских странах.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СР — синусовый ритм, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

осложнений к снижению риска в настоящее время не до конца ясно. Продолжаются исследования EAST-AFNET 4 (Исследование эффективности раннего лечения ФП в плане профилактики инсульта) [40] и SABANA (Сравнительное исследование эффективности катетерной абляции и антиаритмической лекарственной терапии при ФП) [594], которые могут позволить прояснить ситуацию. В настоящее время терапия для контроля ритма показана симптомным пациентам с ФП, получающим адекватную терапию в рамках контроля уровня ЧСС.

11.1. Неотложное восстановление синусового ритма

11.1.1. Антиаритмические препараты для неотложного восстановления СР ("фармакологическая кардиоверсия")

На основании данных ряда небольших контролируемых исследований [597-605], мета-анализов и некоторых крупных исследований [41, 584, 595,

596], имеется подтверждение, что антиаритмики способны восстанавливать СР пациентам с ФП (фармакологическая кардиоверсия). За пределами Европы к применению доступен дофетилид, способный прекратить недавно начавшийся пароксизм ФП [606]. С помощью фармакологической кардиоверсии возможно восстановить СР приблизительно в 50% случаев при развитии пароксизма ФП (табл. 16) [607-609]. В сравнении с фармакологической кардиоверсией, применение электрической кардиоверсии в краткосрочной перспективе представляется более быстрой, эффективной и ассоциируется с более коротким периодом госпитализации [609-613]. При этом для фармакологической кардиоверсии не требуется седации пациента или голодания (рис. 16).

Флекаинид и пропафенон — эффективные препараты для проведения фармакологической кардиоверсии [595, 602-605, 614, 615], однако их использование разрешено только у пациентов без структурной пато-

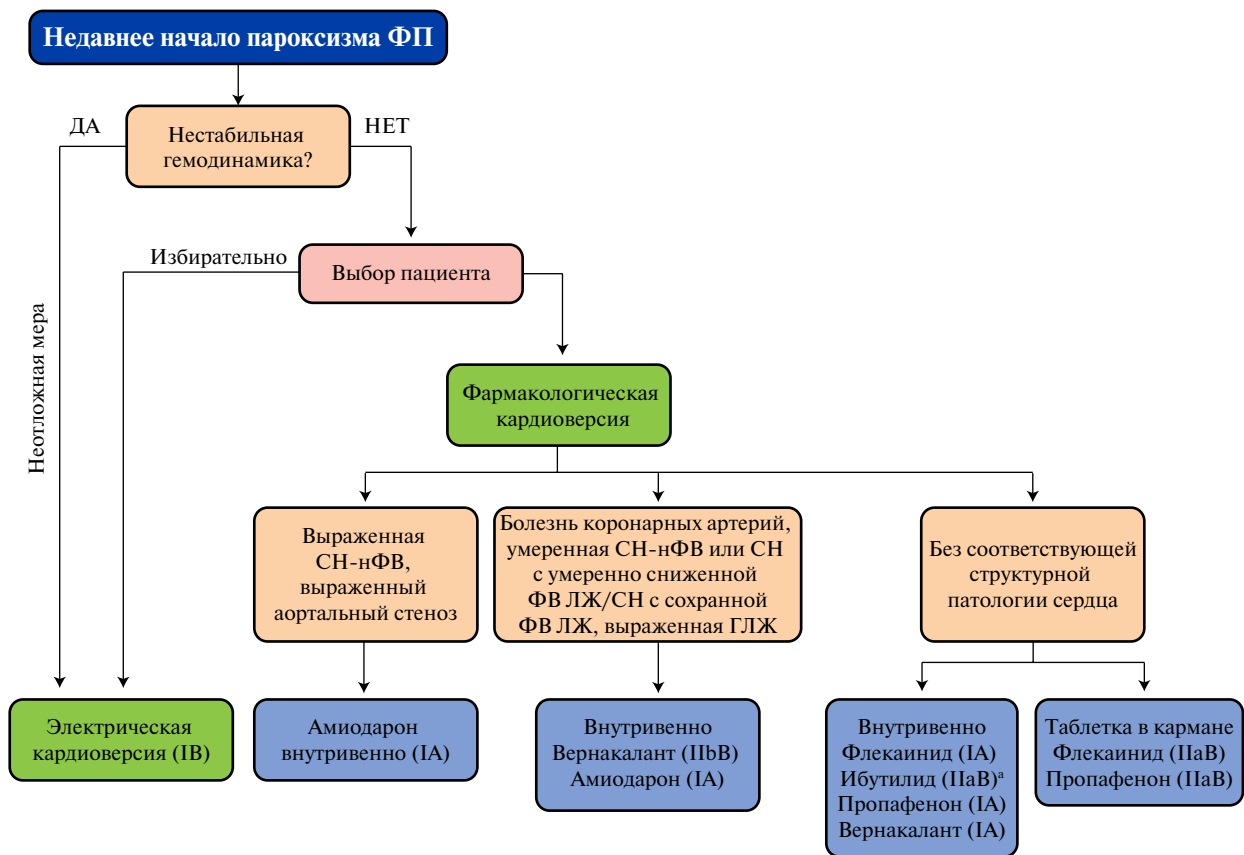


Рис. 16. Тактика контроля ритма при недавно начавшемся пароксизме фибрилляции предсердий.

Примечание: ^a — Ибутирид не следует использовать у пациентов с удлинённым интервалом QT.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка ФП — фибрилляция предсердий.

логии сердца. Там, где это возможно, альтернативой является применение ибутирида, при этом, однако, имеется риск возникновения тахикардии типа “torsades de pointes” [615]. Вернакалант может быть назначен пациентам с легкой степенью СН (класс ХСН NYHA I или II) [602-605], включая пациентов с ИБС, удостоверившись в отсутствии у пациента гипотензии или выраженного аортального стеноза [616-618]. У пациентов с СН и ИБС возможно назначение амиодарона (несмотря на то, что пациенты с выраженной СН были исключены из большинства исследований кардиоверсии при ФП) [596]. Препарат обладает способностью замедлять сердечный ритм на 10-12 уд./мин через 8-12 часов после внутривенного введения [596]. Для восстановления СР и амиодарон, и флекаинид представляются более эффективными нежели соталол [600, 601, 619].

11.1.2. Кардиоверсия по принципу “таблетка в кармане”, выполняемая пациентами

Некоторым пациентам с нечастыми симптомными пароксизмами ФП, после первоначального подтверждения безопасности процедуры в больничных условиях, восстановление СР возможно с помощью одно-

кратного болюсного введения или перорального приема флекаинида (200-300 мг) или пропafenона (450-600 мг) самими пациентами на дому (терапия “таблетка в кармане”) [620]. Данный подход представляется несколько менее эффективным по сравнению с кардиоверсией в госпитальных условиях [621], однако он практичен и обеспечивает чувство контролируемости течения болезни и уверенности пациентов.

11.1.3. Электрическая кардиоверсия

Синхронизированная электрическая кардиоверсия постоянным током быстро и эффективно переводит ФП в СР и является методом выбора у пациентов с выраженными нарушениями гемодинамики при вновь возникшем пароксизме ФП (рис. 16) [626-628]. Электрическая кардиоверсия может быть безопасно выполнена у седатированных пациентов после внутривенного введения мидапазола и/или пропофола. Важным является проведение постоянного мониторингирования уровня АД и оксиметрии у таких пациентов [629]. Возможно возникновение ожогов кожи. Для смягчения эффекта транзиторной брадикардии после кардиоверсии возможно внутри-

венное введение атропина или изопротеренола, или временной чрезкожной кардиостимуляции. Бифазные дефибрилляторы более эффективны нежели монофазные и на сегодня являются стандартом в данной отрасли [626, 628]. Передне-заднее позиционирование электродов создает более сильное шоковое поле в ЛП, чем передне-боковое и способствует более эффективному восстановлению СР [626, 627, 630].

Предшествующий прием амиодарона (в течение нескольких нед.) [631, 632], соталола [631], ибутилида [633] или вернакаланта [634] может способствовать повышению эффективности кардиоверсии подобно действию флекаинида [584] и пропafenона [635]. Назначение бета-блокаторов [636], верапамила, дилтиазема [637–639] и дигоксина [640, 641], в свою очередь, не доказало наличия преимущества в плане надежности контроля ритма или усиления эффекта электрической кардиоверсии. При запланированном проведении антиаритмической медикаментозной терапии после кардиоверсии с целью удержания СР, ее следует назначать заранее за 1–3 дня до процедуры (амиодарон — за несколько нед.) для достижения целевой концентрации препарата в плазме и обеспечения оптимального фармакологического действия [584, 601].

11.1.4. Антикоагулянтная терапия при проведении кардиоверсии

Проведение кардиоверсии сопряжено с повышением риска инсульта у пациентов без антикоагулянтной терапии [642], в то время как при назначении антикоагулянтов риск значительно снижается [643]. Немедленное начало приема антикоагулянтов очень важно для пациентов, которым предстоит кардиоверсия [644–646].

При непрерывной продолжительности эпизода ФП более 48 часов следует назначить ОАК на срок не менее 3 нед. перед кардиоверсией и 4 нед. после процедуры (вне зависимости, от того, имеются ли показания к длительной антикоагулянтной терапии). Прием ОАК у пациентов, имеющих риск инсульта, должен продолжаться неопределенно долго. Контролируемых исследований по данному вопросу не проводилось, но имеется подтверждение по результатам крупного обсервационного регистра [647]. При наличии показаний к выполнению кардиоверсии в ранние сроки, необходимо провести транспищеводное эхокардиографическое исследование, позволяющее в большинстве случаев исключить тромбоз полости ЛП с последующим неотложным восстановлением СР [648, 649]. В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности ряда НОАК в качестве первой линии терапии у пациентов перед проведением кардиоверсии.

11.2. Длительная антиаритмическая медикаментозная терапия

Целью медикаментозной антиаритмической терапии является улучшение симптомов, ассоциированных с ФП [41, 580]. Следовательно, принимая решение о старте долгосрочной антиаритмической медикаментозной терапии необходимо оценить возможное соотношение тяжести клинических проявлений, потенциальные побочные действия и предпочтения пациента. Принципы медикаментозной антиаритмической терапии, регламентированные в рекомендациях ЕОК по лечению ФП от 2010г [369], по-прежнему актуальны и перечислены ниже:

(1) Лечение нацелено на снижение ФП-ассоциированной симптоматики;

(2) Эффективность антиаритмических препаратов для поддержания СР невысокая;

(3) Антиаритмические препараты с хорошей клинической эффективностью могут снизить частоту пароксизмов ФП, но, как правило, не приводят к полному их прекращению;

(4) Если применение какого-либо из антиаритмиков оказывается неэффективным, положительный клинический ответ может быть достигнут при помощи другого препарата;

(5) Часто встречаются проаритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты, связанные с препаратами;

(6) Выбор антиаритмического препарата должен, прежде всего, определяться его безопасностью, а не эффективностью.

Назначение медикаментозной антиаритмической терапии примерно удваивает вероятность поддержания СР по сравнению с группой, не получающей лечение [580]. Препараты не оказывают достоверного влияния на уровень смертности или сердечно-сосудистых осложнений, однако терапия, направленная на контроль ритма, может несколько увеличить частоту госпитализаций (наиболее часто в связи с рецидивами ФП) [41, 578, 579, 582, 589–593]. С целью уменьшения риска побочных эффектов [201, 580] представляется предпочтительной небольшая длительность курса антиаритмической терапии. В качестве примера можно привести назначение короткого курса терапии (4 нед.) флекаинидом, который при сравнении с долгосрочной терапией, в первый месяц после кардиоверсии демонстрировал хорошие показатели переносимости и предотвращал большинство (80%) рецидивов ФП [584]. Краткосрочная антиаритмическая медикаментозная терапия также применяется для того, чтобы избежать ранних рецидивов ФП после катетерной аблации [650], её использование может быть обосновано у пациентов с повышенным риском возникновения побочных эффектов антиаритмических препаратов или у пациентов с редкими эпизодами аритмии.

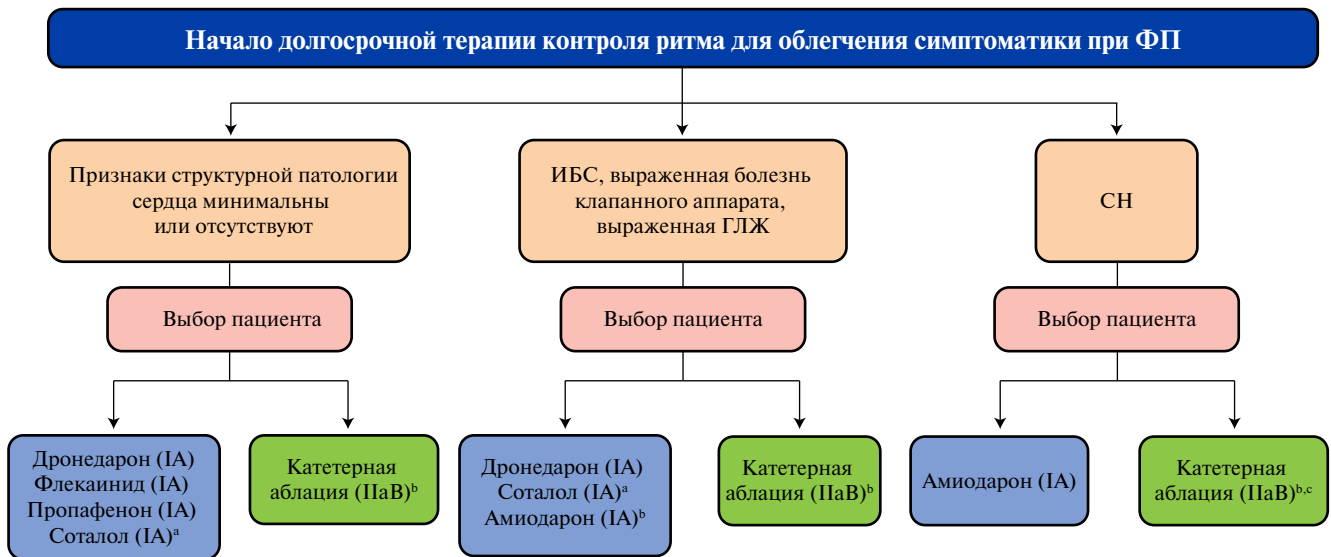


Рис. 17. Начало долгосрочной терапии контроля ритма у пациентов с симптомной фибрилляцией предсердий.

Примечание: ^a — Соталол требует тщательной оценки проаритмогенного риска. ^b — Целью катетерной абляции является достижение изоляции легочных вен, процедура может выполняться с использованием радиочастотных или криобаллонных катетеров. ^c — Катетерная абляция в качестве терапии первой линии обычно используется у пациентов с сердечной недостаточностью и тахикардиомиопатиями. ^d — Амиодарон используется у многих пациентов в качестве препарата второй линии терапии ввиду его внесердечных побочных эффектов.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

В дополнение к антиаритмической медикаментозной терапии и катетерной абляции (Раздел 11.3), коррекция имеющихся ФР и коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы может снизить тяжесть симптомов при ФП и облегчить поддержание СР [203, 204, 296, 312]. Данные меры включают в себя снижение веса, контроль АД, лечение СН, кардиореспираторный тренинг и другие мероприятия (Раздел 7).

11.2.1. Выбор антиаритмических препаратов для длительной терапии: приоритет безопасности

Как правило, именно профиль безопасности определяет базовый выбор антиаритмика (рис. 17). Ниже будут рассмотрены основные группы антиаритмических препаратов, используемых для профилактики рецидивов ФП.

11.2.1.1. Амиодарон

Амиодарон является эффективным блокатором нескольких ионных каналов, снижающим частоту сокращения желудочков и может использоваться у пациентов с ХСН [582, 651]. При лечении данным препаратом возможно проаритмогенное действие с развитием тахикардии по типу “torsades de pointes”, вследствие чего необходимо мониторировать длительность интервала QT и волны TU (табл. 17) [652].

Препарат часто вызывает внекардиальные побочные эффекты, особенно при долгосрочной терапии, что делает его препаратом второй линии терапии

у пациентов, которым подходит иной антиаритмик [653, 654]. Амиодарон представляется менее подходящим для эпизодической краткосрочной терапии (за исключением периода после катетерной абляции), возможно из-за его продолжительного периода полувыведения из организма [655].

11.2.1.2. Дронедарон

Дронедарон способен удерживать СР, предотвращая рецидивы ФП, контролировать частоту сокращения желудочков и уменьшать количество госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин наряду со снижением смертности у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП или трепетанием предсердий, у которых имеется, по крайней мере, одна сопутствующая кардиоваскулярная патология [583, 588, 656]. Дронедарон увеличивает смертность у пациентов с недавней декомпенсацией ХСН (на фоне или при отсутствии ФП) [657] и у пациентов с постоянной ФП, которым не удалось восстановить СР [658]. Дронедарон умеренно увеличивает уровень креатинина сыворотки, что обусловлено скорее снижением темпов экскреции креатинина, нежели прямым ухудшением функции почек [659].

11.2.1.3. Флекаинид и пропафенон

Флекаинид и пропафенон эффективны в плане предотвращения случаев повторных рецидивов ФП. Их следует использовать только у пациентов без значимой органической патологии сердца (ИБС

Таблица 17

Пероральные антиаритмические препараты, используемые для поддержания синусового ритма после кардиоверсии

Препарат	Дозировка	Основные противопоказания и предосторожности	Необходимость прекращения приема препарата	Замедление АВ-проведения	Предполагаемая частота ЭКГ-мониторинга в ходе лечения
Амиодарон	600 мг дробно на 4 нед., 400 мг на 4 нед., затем 200 мг в день однократно	С осторожностью при сопутствующем приеме препаратов, удлиняющих интервал QT и у пациентов с дисфункцией синусового или АВ-узла и болезнями проводящей системы сердца. Следует уменьшить дозировку АВК и дигиталиса. При приеме статинов риск миопатии увеличен. С осторожностью у пациентов с сопутствующим поражением печени.	Удлинение интервала QT >500 мс	10-12 уд./мин при ФП	Исходная, через 1 нед., через 4 нед.
Дронедазон	400 мг 2 раза/день	Противопоказан при ХСН III или IV классах по NYHA или нестабильной сердечной недостаточности, при сопутствующем приеме препаратов, удлиняющих интервал QT, или мощных ингибиторов CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем, азольные противогрибковые средства) и при КлКр <30 мл/мин. Дозировка сердечных гликозидов, бета-блокаторы и некоторых статинов должна быть уменьшена. Повышение уровня креатинина сыворотки на 0,1-0,2 мг/дл распространено и не отражает снижение функции почек. С осторожностью у пациентов с сопутствующим поражением печени.	Удлинение интервала QT >500 мс	10-12 уд./мин при ФП	Исходная, через 1 нед., через 4 нед.
Флекаинид	100-150 мг 2 раза/день	Противопоказан при КлКр <50 мг/мл, заболевания печени, ИБС или сниженной ФВ ЛЖ.	Длительность QRS увеличивается >25% от исходной	Нет	Исходная, через 1 день, через 2-3 дня
Пролонгированная форма	200 мг в день однократно	С осторожностью у пациентов с дисфункцией синусового или АВ-узла и болезнями проводящей системы сердца. Ингибиторы CYP2D6 (например, флуоксетин или трициклические антидепрессанты) увеличивают концентрацию в плазме.			
Пропафенон	150-300 мг 3 раза/день	Противопоказано при ИБС или сниженной ФВ ЛЖ.	Длительность QRS увеличивается >25% от исходной	Незначительное	Исходная, через 1 день, через 2-3 дня
Пролонгированная форма	225-425 мг 2 раза/день	С осторожностью у пациентов с дисфункцией синусового или АВ-узла и патологией проводящей системы сердца, при почечной или печеночной недостаточности и при бронхиальной астме. Увеличивает концентрацию наперстянки и варфарина в плазме			
d,l соталол	80-160 мг 2 раза/день	Противопоказан при наличии значительной ГЛЖ, систолической сердечной недостаточности, бронхиальной астме, сопутствующем удлинении интервала QT, гипокалиемии, КлКр <50 мг/мл. Тщательный подбор дозы при умеренной дисфункции почек.	Интервал QT >500 мс, удлинение интервала QT >60 мс после начала терапии	Аналогично высоким дозам бета-блокаторов	Исходная, через 1 день, через 2-3 дня

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВК — антагонисты витамина К, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КлКр — клиренс креатинина, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, CYP2D6 — цитохром P450 2D6, CYP3A4 — цитохром P450 3A4, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

или ХСН), так как в подобных случаях препараты данной группы способны потенцировать возникновение ряда жизнеугрожающих желудочковых аритмий [581, 584, 620]. После приема флекаинида или пропафенона может наблюдаться высокая

частота желудочкового ритма вследствие конверсии ФП в трепетание предсердий с проведением 1:1, что можно предотвратить превентивным назначением бета-блокаторов, верапамила или дилтиа-зема [660].

11.2.1.4. Хинидин и дизопирамид

Применение хинидина и дизопирамида ассоциировалось с увеличенным уровнем общей смертности после 1 года наблюдения (отношение шансов (ОШ) 2,39, 95% ДИ 1,03-5,59; индекс потенциального вреда 109; 95% ДИ 34-4985) [580, 661], возможно из-за потенциального проаритмогенного действия (риск “torsades de pointes”) [580, 661]. Несмотря на то, что данный эффект более характерен для приема высоких дозировок, в терапевтических дозах препараты редко используют для контроля ритма при ФП. Дизопирамид может быть использован при “вагус-зависимой” ФП (к примеру, ФП, характерная для спортсменов и/или в ночное время) [76], также было продемонстрировано положительное влияние препарата на снижение градиента давления в выходном тракте левого желудочка (ВТЛЖ) и улучшение симптоматики у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [662-664].

11.2.1.5. Соталол

Препарат также обладает определенным риском возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ) “torsades de pointes” (частота 1% в исследовании по профилактике рецидивов ФП после кардиоверсии (PAFAC)) [118]. Проаритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала QT и/или брадикардией. D-энантиомер данного препарата ассоциирован с увеличенным уровнем смертности в сравнении с группой плацебо у пациентов с дисфункцией ЛЖ после ИМ [665], возможно вследствие желудочковых нарушений ритма (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,2-5,05; индекс потенциального вреда 166, 95% ДИ 61-1159) [580, 665]. С другой стороны, d, l-соталол использовался у пациентов с ФП в двух контролируемых исследованиях, в то время как сообщений о нарушении со стороны безопасности и развития осложнений не было [581, 601].

11.2.1.6. Дофетилид

Дофетилид является очередным блокатором калиевых каналов, который доступен, в основном, за пределами Европы [666]. Дофетилид восстанавливает и поддерживает СР у пациентов с СН и иногда у пациентов, резистентных к другим антиаритмикам [667].

Таким образом, представляется благоразумным ограничить использование хинидина, дизопирамида, дофетилида и соталола определенными клиническими ситуациями. Комбинации препаратов, потенциально способных удлинять интервал QT, следует избегать при назначении терапии для контроля ритма при ФП (табл. 17).

11.2.2. Роль ЭКГ в 12 отведениях в выявлении пациентов, имеющих риск развития ФП

Периодический анализ ЭКГ и мониторинг длительности интервалов PR, QT, QRS в начале анти-

аритмической терапии поможет выявить пациентов с высоким риском препарат-индуцированной проаритмии в течение долгосрочного курса терапии и прогнозировать возможные осложнения [668-671]. Следует отметить, что наличие патологического паттерна “волн TU” на ЭКГ является прогностически неблагоприятным, так как увеличивается риск возникновения тахикардии “torsades de pointes” [652]. Во многих исследованиях систематически назначался ЭКГ мониторинг для установления риска возникновения проаритмий [118, 584, 672]. Особенно ЭКГ мониторинг систематически использовался на 1-3 день получения флекаинида, пропафенона или соталола [118, 584, 601]. Подобную практику следует применять у всех пациентов до начала и в ходе лечения с целью контроля безопасности антиаритмической терапии (табл. 17).

11.2.3. Новые антиаритмические препараты

В разработке находятся несколько препаратов, ингибирующих ультрабыстрый калиевый поток, а также другие ингибиторы атипичных ионных каналов [673-675]. Они пока недоступны для клинического использования в настоящее время. Антиангинальный препарат ранолазин ингибирует потоки калия и натрия и усиливает метаболизм глюкозы за счет свободного метаболизма жирной кислоты, улучшая, таким образом, эффективность использования кислорода [676, 677]. Применение ранолазина было безопасно у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией, по данным исследования MERLIN (Исследование метаболического действия ранолазина с целью уменьшения ишемии в условиях ОКС без подъема сегмента ST) [678]. При апостериорном анализе непрерывных записей ЭКГ, собранных за первые 7 дней после рандомизации, у пациентов, которым был назначен ранолазин, зарегистрировано меньше эпизодов ФП по сравнению с группой плацебо (75 (2,4%) против 55 (1,7%) пациентов, $P=0,08$) [679]. В исследовании HARMONY (Исследование оценки эффективности Ранолазина и Дронедарона при раздельном и комбинированном применении у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий) назначение наибольшей тестовой дозы комбинации ранолазина (750 мг 2 раза/день) и дронедарона (225 мг 2 раза/день) приводило к лучшему контролю симптомов у 134 пациентов с пароксизмальной ФП и имплантированными двухкамерными кардиостимуляторами [680]. В небольших открытых исследованиях было предположено, что ранолазин возможно усиливает антиаритмический эффект амиодарона при проведении кардиоверсии [681-683], тогда как результаты сравнительного контролируемого исследования ранолазина и комбинации ранолазин-дронедарон по предотвращению эпизодов

высокой частоты работы предсердий у пациентов с имплантированными кардиостимуляторами были неоднозначны [684]. На настоящий момент недостаточно свидетельств для рекомендации к назначению ранолазина в качестве антиаритмика для монотерапии или в комбинации с другим антиаритмическим препаратом. Также следует помнить, что применение другого недавно используемого препарата — блокатора if-каналов ивабрадина с целью терапии стенокардии и СН, увеличивает риск возникновения ФП [685].

11.2.4. Другие препараты, обладающие антиаритмическим действием

Антиаритмические эффекты препаратов других групп, таких как иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II способны предотвращать возникновение новых пароксизмов ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ и при наличии АГ и ГЛЖ [219, 236, 237, 239, 246, 250, 686]. Ингибция неприлизина требует дальнейшего изучения, однако, судя по всему, на данные показатели она не влияет [224]. Датское когортное исследование позволило выявить уменьшение частоты пароксизмов ФП при лечении неосложненной АГ иАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II в сравнении с другими антигипертензивными агентами [245]. Тем не менее, терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II не снижает тяжесть симптомов ФП у пациентов без структурной патологии сердца [241]. Таким образом, иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II вряд ли обладают соответствующим прямым антиаритмическим эффектом. Однако можно считать оправданным добавление иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II к антиаритмической терапии для уменьшения рецидивирования ФП после кардиоверсии [248, 249, 687].

В сравнении с плацебо, бета-блокаторы ассоциированы с уменьшенным риском появления новых эпизодов ФП у пациентов с СН-нФВ и на СР [23]. Также докладывалось, что бета-блокаторы снижают частоту симптомных рецидивов ФП [580, 636, 688], однако эти данные могут объясняться благоприятным эффектом контроля частоты, делающего ФП гораздо более асимптомной.

Как было показано в ряде небольших РКИ, периперационная терапия статинами, судя по всему, снижает риск послеоперационной ФП [689, 690]; однако плацебо-контролируемое исследование показало отсутствие достоверного эффекта периперационной терапии розувастатином на частоту эпизодов ФП в послеоперационном периоде [691]. В других клинических ситуациях терапия статинами не предотвращает ФП [692, 693]. Аналогично убедительных преимуществ не удалось продемонстрировать на фоне применения полиненасыщенных жирных кислот

(ПНЖК) [241, 694-698]. Роль антагонистов альдостерона в лечении в ФП изучена недостаточно. Несмотря на то, что предварительные результаты исследования применения эплеренона для первичной профилактики кажутся многообещающими [243], в настоящий момент не существует убедительных доказательств для предоставления каких бы то ни было оснований по применению антагонистов альдостерона для вторичной профилактики ФП [699-701].

Рекомендации по терапии для контроля ритма при ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Общие рекомендации			
Терапия контроля ритма показана для улучшения симптоматики у пациентов с ФП.	I	B	120, 586, 601
Для облегчения поддержания СР у пациентов на терапии контроля ритма должна проводиться коррекция сердечно-сосудистых ФР и избегание триггеров ФП.	Ila	B	203, 204, 296, 312
За исключением ФП, связанной с нестабильной гемодинамикой, выбор между электрической и фармакологической кардиоверсией должен основываться на предпочтениях пациента и врача.	Ila	C	
Кардиоверсия при ФП			
Электрическая кардиоверсия при ФП рекомендуется пациентам с нестабильной гемодинамикой для восстановления сердечного выброса.	I	B	612, 702-704
Кардиоверсия при ФП (как электрическая, так и фармакологическая) рекомендуется симптоматичным пациентам с персистирующей или длительно персистирующей ФП в рамках терапии контроля ритма.	I	B	584, 601, 627, 628, 648, 705
Следует рассмотреть возможность предварительной терапии амиодароном, флекаинидом, ибупрофеном или пропафеноном для повышения эффективности электрической кардиоверсии и предотвращения рецидивов ФП.	Ila	B	248, 584, 633
У пациентов без анамнеза ишемической или структурной болезни сердца, рекомендуется применять флекаинид, пропафенон или вернакалант для фармакологической кардиоверсии вновь возникшей ФП.	I	A	602-605, 614, 618, 622, 706, 707
У пациентов без анамнеза ишемической или структурной болезни сердца, следует рассматривать ибупрофен для проведения фармакологической конверсии ФП.	Ila	B	
При проведении оценки безопасности кардиоверсии пациентом, у определенной группы пациентов с недавним началом пароксизма ФП и без значимой структурной патологии сердца или ИБС, следует учесть возможность однократного перорального приема флекаинида или пропафенона (подход "таблетка в кармане").	Ila	B	620, 621

У пациентов с ишемической и/или структурной патологией сердца, амиодарон рекомендован для кардиоверсии ФП.	I	A	597-601
Вернакалант может быть рассмотрен в качестве альтернативы амиодарону для фармакологической конверсии "ФП у пациентов без гипотензии, выраженной СН или тяжелых структурных болезней сердца (особенно стеноза аорты).	IIb	B	602-605, 616, 618
Профилактика инсульта у пациентов, подвергающихся кардиоверсии при ФП			
Антикоагуляцию гепарином или НОАК следует начинать как можно скорее перед каждой кардиоверсией ФП или трепетания предсердий.	Ila	B	708, 709
Для кардиоверсии ФП/трепетания предсердий эффективную антикоагулянтную терапию рекомендуется проводить как минимум за 3 нед. до кардиоверсии.	I	B	648, 708
ЧП ЭХО рекомендуется назначать для исключения наличия тромбов в сердце в качестве альтернативы предпроцедурной антикоагуляции при планируемой ранней кардиоверсии.	I	B	648, 708
Ранняя кардиоверсия может быть выполнена без ЧП ЭХО у пациентов с определенной продолжительностью ФП <48 часов.	Ila	B	648
У пациентов с риском развития инсульта антикоагулянтная терапия должна продолжаться в течение длительного времени после кардиоверсии в соответствии рекомендациями по долгосрочной антикоагуляции, независимо от метода кардиоверсии или при стойком СР.	I	B	353, 710
У пациентов без ФР развития инсульта антикоагуляция рекомендуется в течение 4 нед. после кардиоверсии.	I	B	353, 710
У пациентов, у которых выявлен тромб при ЧП ЭХО, эффективная антикоагуляция рекомендуется в течение не менее 3 нед.	I	C	
Для того, чтобы удостовериться в рассасывании тромба, следует провести ЧП ЭХО перед кардиоверсией.	Ila	C	
Антиаритмические препараты для долговременного поддержания СР/профилактики рецидивов ФП			
Выбор антиаритмика должен быть тщательно оценен с учетом наличия сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистого риска и потенциала выраженного проаритмогенного эффекта, внесердечных токсических эффектов, предпочтений пациентов и тяжести симптомов.	I	A	41, 580
Дронедарон, флекаинид, пропафенон или соталол рекомендуются для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов с нормальной функцией ЛЖ и без патологической ГЛЖ.	I	A	581, 583, 584, 588, 601

Дронедарон рекомендуется для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов с протекающей стабильно коронарной болезни сердца и без СН.	I	A	583, 588
Амиодарон рекомендуется для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов с СН.	I	B	596-598
Амиодарон более эффективен в предотвращении рецидивов ФП, чем другие антиаритмики, однако внесердечные токсические эффекты при этом распространены и со временем увеличиваются. По этой причине в первую очередь следует рассматривать назначение других антиаритмических препаратов.	Ila	C	596-598
Пациенты, принимающие антиаритмическую лекарственную терапию, должны периодически обследоваться, чтобы подтвердить, что они соответствуют критериям для проведения лечения.	Ila	C	583, 588, 657, 658, 660
ЭКГ во время начала терапии антиаритмиками следует назначать для мониторинга ЧСС, оценки длительности интервала QRS и QT и появления АВ-блокады.	Ila	B	582-584, 588, 601
Терапия антиаритмиками не рекомендуется пациентам с длительным интервалом QT (>0,5 с) или со выраженной дисфункцией синусового или АВ-узла, у которых нет действующего постоянного кардиостимулятора.	III (Вред)	C	
Следует учитывать, что добавление кардиостимуляции при предсердной брадикардии к лекарственной терапии, вызывающей или усугубляющей дисфункцию синусового узла, должно позволить продолжить терапию антиаритмиками у пациентов, которым абляция ФП не показана или отказавшихся от неё.	Ila	B	711, 712
Продолжение терапии антиаритмиками вне слепого периода после абляции ФП следует рассматривать для поддержания СР, когда рецидивы ФП кажутся вероятными.	Ila	B	713
Антиаритмические эффекты неаритмических препаратов			
БРА II, АПФ, и бета-блокаторы должны быть рассмотрены для предотвращения вновь возникшей ФП у пациентов с СН-нФВ.	Ila	A	23, 219, 236, 237, 239, 250, 714
БРА II и препараты ряда иАПФ следует рассматривать для профилактики новых пароксизмов ФП у пациентов с гипертензией, особенно с ГЛЖ.	Ila	B	238, 246, 686, 714
Предварительная терапия БРА II и препаратами ряда иАПФ может рассматриваться у пациентов с рецидивирующей ФП, подвергающихся электрической кардиоверсии и принимающих антиаритмическую лекарственную терапию.	IIb	B	236, 237, 248, 249

БРА II, АПФ не рекомендуются для вторичной профилактики пароксизмальной ФП у пациентов с незначительной СН или без нее.	III (нет пользы)	B	241, 697
---	---------------------	---	----------

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, НОАК — новые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, СР — синусовый ритм, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧП ЭХО — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиограмма.

11.3. Катетерная абляция при фибрилляции предсердий

С момента первоначального описания триггерного механизма в легочных венах, инициирующих пароксизмальную ФП [108], катетерная абляция ФП претерпевала сложный путь от специализированной, экспериментальной процедуры, выполняемой в редких случаях, до эффективного метода предотвращения рецидивов ФП [587, 715]. В первую очередь это достигается путем полной изоляции легочных вен (ИЛВ), с возможными дополнительными воздействиями по задней стенке ЛП для достижения полноценного эффекта [716]. Выполнение в опытных центрах высококвалифицированными операторами абляции ФП является более эффективным в плане поддержания СР, нежели антиаритмическая терапия, а вероятность осложнений в периоперационном периоде не превышает уровень потенциальных осложнений от лечения антиаритмиками [585, 717].

11.3.1. Показания к проведению катетерной абляции

Катетерная абляция является эффективным в отношении восстановления и поддержания СР методом лечения у пациентов с симптомной пароксизмальной, персистирующей и возможно длительно персистирующей ФП, применяемым в качестве терапии второй линии после неуспешной или субъективно плохо переносимой терапии антиаритмиками. У таких пациентов катетерная абляция более эффективна чем антиаритмическая терапия [185, 586, 713, 717-720]. В качестве терапии пароксизмальной ФП первой линии, рандомизированные исследования продемонстрировали лишь скромное улучшение результатов контроля ритма путем выполнения катетерной абляции в сравнении с антиаритмической лекарственной терапией [585, 721-723]. Частота осложнений была такой же при условии, что абляция выполнялась в опытных центрах. Таким образом, применение катетерной абляции в качестве первой линии терапии оправдана при пароксизмальной форме ФП. В отношении эффективности и безопасности катетерной абляции у пациентов с персистиру-

ющей или длительно персистирующей ФП доступно меньше данных, однако все они указывают на более низкую частоту рецидивирования после катетерной абляции в сравнении с антиаритмической лекарственной терапией в сочетании или без кардиоверсии (Web рис. 2) [185, 717, 723-726, 1039]. У пациентов с симптомной рецидивирующей ФП, несмотря на проводимую антиаритмическую лекарственную терапию, все РКИ демонстрируют лучший эффект удержания СР катетерной абляцией, нежели антиаритмическими препаратами [586, 713, 727, 728]. Не существует прямых показаний к катетерной абляции как инструменту предотвращения сердечно-сосудистых событий (или достижения желаемой возможности отмены антикоагулянтов) или для снижения частоты госпитализаций [40, 594].

11.3.2. Техника проведения катетерной абляции

Оптимальной целью выполнения катетерной абляции является полная ИЛВ на уровне предсердия [716, 729-731], достигаемая с аналогичными результатами путем радиочастотной абляции (РЧА) по методике “point-by-point”, линейными воздействиями с циркулярной изоляцией устьев легочных вен или криобаллонной абляции [732-734]. Полная ИЛВ демонстрирует лучшие результаты в отношении сердечного ритма в сравнении с неполной [716]. ИЛВ изначально тестировалась на пациентах с пароксизмальной ФП, однако она также имеет не меньшую результативность в сравнении с расширенной абляцией при персистирующей ФП [729, 735]. Более обширные зоны абляции могут использоваться у пациентов с персистирующей ФП, однако в настоящий момент недостаточно данных для того, чтобы убедительно рекомендовать данную методику [117, 718, 719, 735-737]. Процедуры расширенной абляции (в экстрапульмональных участках дополнительно к ИЛВ) неизменно требуют более долгого времени и большей дозы ионизирующего излучения, создавая потенциальный риск для пациентов. Левопредсердная тахикардия по механизму макро-re-entry после процедуры ИЛВ возникает относительно редко (~5%). После криобаллонной абляции её возникновение также представляется редким [734], но может встречаться у 25% пациентов после модификации субстрата ЛП, зачастую в связи с незамкнутыми абляционными линиями. Таким образом, у пациентов с персистирующей ФП абляция сложных фракционированных электрограмм, абляция роторов или рутинное нанесение линейных воздействий, или иных дополнительных аппликаций не оправдывают себя при проведении первой процедуры [735, 738, 739]. Однако вдобавок к полной ИЛВ [716] дополнительные зоны абляции могут быть рекомендованы у пациентов с рецидивирующей ФП после первой процедуры [719, 740, 741]. У пациентов с документированным правопредсердным истмус-зависимым трепетанием пред-

Таблица 18

Осложнения, ассоциированные с катетерной аблацией ФП

Опасность осложнения	Тип осложнения	Частота встречаемости [727, 748, 750, 754-759]
Жизнеугрожающие осложнения	Периоперационная смерть	<0,2%
	Травма пищевода (перфорация/фистула) ^a	<0,5%
	Периоперационный инсульт (включая ТИА/воздушную эмболию)	<1%
	Тампонада сердца	1-2%
Тяжелые осложнения	Стеноз легочной вены	<1%
	Стойкий паралич диафрагмального нерва	1-2%
	Сосудистые осложнения	2-4%
	Другие тяжелые осложнения	≈1%
Другие умеренные или незначительные осложнения		1-2%
Неопределенная значимость	Бессимптомная эмболия ГМ ("немой инсульт") ^b	5-20%
	Рентгеновское облучение	

Примечание: ^a — Атриозофагеальная фистула должна быть заподозрена у пациентов с триадой неспецифических признаков инфицирования, болей в грудной клетке и признаков инсульта или ТИА в первые недели после процедуры аблации. Требуется немедленное лечение. ^b — Частота <10% при криоаблации или радиочастотной аблации, >20% для этапной радиочастотной аблации.

Сокращения: ГМ — головной мозг, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

сердий при проведении аблации ФП, рекомендуется выполнение аблации каватрикуспидального истмуса в правом предсердии. После анализа ряда публикаций, остается спорным, целесообразно ли проведение пробы с аденозином для определения необходимости в дополнительных РЧ аппликациях после ИЛВ [739, 742-744]. Эффективность аблации в области так называемых "роторов" под контролем неинвазивного картирования с поверхности грудной клетки или эндокардиального картирования в настоящий момент исследуется и пока не может быть рекомендована для повседневной клинической практики.

11.3.3. Исход и возможные осложнения процедуры катетерной аблации

11.3.3.1. Результаты катетерной аблации ФП

Результаты контроля ритма в послеоперационном периоде после катетерной аблации ФП у отдельных пациентов трудно предсказуемы [173, 227, 713, 728]. Большинству пациентов требуется больше одной процедуры для достижения контроля симптоматики [713, 726, 728]. В основном, лучшие результаты контроля ритма и низкий уровень ассоциированных с процедурой осложнений ожидаются у молодых пациентов с коротким анамнезом ФП и частыми, короткими эпизодами ФП при отсутствии значимых структурных заболеваний сердца [745]. Катетерная аблация более эффективна в отношении поддержания СР, чем антиаритмическая лекарственная терапия (Web рис. 2) [746, 1039]. СР при отсутствии симптомных эпизодов ФП поддерживается у 70% пациентов с пароксизмальной ФП и примерно 50% больных с персистирующей формой ФП [713, 728, 735]. Возможны очень поздние рецидивы ФП после нескольких лет сохранного СР. Они могут отражать прогрессирование заболевания, что является значимым фактором обоснования про-

должения терапии ФП [728]. В качестве ФР рецидивирования ФП после катетерной аблации определено множество переменных, однако их предсказательная ценность невелика. Таким образом, решение о проведении катетерной аблации должно быть принято осознанно совместно с пациентом [747] (Раздел 8), с последующим разъяснением возможных преимуществ и рисков, а также альтернативных методов лечения, таких как антиаритмические препараты, или обсуждение потенциального выбора стратегии контроля частоты сокращений [175].

11.3.3.2. Возможные осложнения катетерной аблации ФП

Необходим систематический анализ частоты и тяжести осложнений после катетерной аблации ФП в клинической практике для улучшения качества интравенционного лечения в дальнейшем [175]. Средняя продолжительность госпитализации пациентов с ФП для проведения первой процедуры аблации по данным Европейской наблюдательной исследовательской программы (EORP), составляла 3 дня (диапазон 2-4 дня), включая сведения о 1391 пациенте в крупных центрах, выполняющих по крайней мере 50 аблаций в год. Установлено, что от 5 до 7% процентов пациентов переносят тяжелые осложнения после РЧА ФП, в то время в 2-3% случаях развиваются опасные для жизни, но обычно контролируемые осложнения [727, 748-750]. Описаны случаи интраоперационной летальности, однако они крайне редки (0,2%) [751]. Наиболее серьезными осложнениями являются инсульт/ТИА (1%), тампонада сердца (1-2%), стеноз легочных вен, и тяжелая травма пищевода, ведущая к формированию предсердно-пищеводной фистулы через несколько нед. после аблации (табл. 18). "Немые инсульты" (т.е. бессимптомные повреждения белого вещества, поддающиеся обнаружению при МРТ ГМ)

наблюдались приблизительно у 10% пациентов, проходивших лечение методом РЧ и криобаллонной абляции [752]. Клиническая значимость данного наблюдения противоречива и до конца не ясна [749]. В послеоперационном периоде в течение первой нед. наиболее высок риск инсульта [753], возможно развитие поздней тампонады перикарда спустя несколько дней после катетерной абляции [751] и формирование предсердно-пищеводной фистулы, обычно спустя 7-30 дней после абляции. Своевременная диагностика атриоэзофагеальных свищей может спасти жизнь пациента и должна основываться на типичной триаде симптомов: признаках инфекционного процесса без четко установленного источника, появлении загрудинной боли и дискомфорта, либо клиники инсульта или ТИА [748].

11.3.4. Периперационная антикоагулянтная терапия

Пациентам, принимающим АВК, следует продолжать терапию в течение периперационного периода (с поддержанием МНО на целевом уровне от 2 до 3) [760]. Антикоагулянты из группы НОАК являются альтернативой приему варфарина [478, 761-765], в то время, как при их непрерывном приеме в периперационном периоде не отмечено увеличения частоты осложнений в опытных центрах [761, 763, 766, 767]. Первое контролируемое исследование, сравнивающее продолжительную терапию НОАК и АВК у пациентов с ФП, включавшее 200 пациентов, недавно было опубликовано [768], так же, как и несколько серий клинических наблюдений [761, 769, 770]. Продолжающиеся исследования сравнивают непрерывную терапию АВК с терапией НОАК у пациентов с ФП, подвергающихся катетерной абляции (например, AXAFA — AFNET 5 (Сравнительное исследование приема прямого ингибитора фактора Ха аписабана и АВК при катетерной абляции ФП; NCT02227550) и исследование RE-CIRCUIT (Рандомизированное исследование эффективности применения дабигатрана этексилата в сравнении с терапией варфарином при стратегии непрерывной периперационной антикоагуляции при изоляции устьев легочных вен; NCT02348723)). Во время абляции следует назначать гепарин для поддержания активированного времени свертывания крови в пределах 300 сек. Антикоагуляция должна обеспечиваться в течение по крайней мере 8 нед. после абляции у всех пациентов. Истинная частота тромбоэмболических осложнений после РЧА систематически никогда не изучалась, и ожидаемый риск инсульта был экстраполирован из групп пациентов, которым абляция ФП не проводилась. Несмотря на то, что наблюдательные исследования предполагают относительно низкую частоту инсульта в первые годы после катетерной абляции ФП [737, 771-776], необходимо анализировать отсроченный риск рецидива ФП и про-

филь безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов после абляции. В отсутствие данных контролируемых исследований, ОАК после катетерной абляции должна регламентироваться общим рекомендациям по антикоагуляции, независимо от предполагаемого результата контроля ритма.

11.3.5. Катетерная абляция ФП при ХСН

Катетерная абляция в сравнении с терапией амиодароном значительно снижает частоту рецидивов ФП у пациентов с СН-нФВ [777]. Некоторые пациенты с СН-нФВ, и ФП могут достичь восстановления систолической функции ЛЖ после катетерной абляции (если снижение ФВ ЛЖ обусловлено тахикардиомиопатией). Несколько небольших исследований предполагают улучшение ЛЖ функции после катетерной абляции у пациентов с СН-нФВ [185, 226-228, 778, 779], а также уменьшение частоты госпитализаций [720, 777], в особенности у пациентов без предшествующего ИМ [780]. Крупные исследования в будущем определенно смогут подтвердить эту информацию. Таким образом, показания к проведению катетерной абляции у пациентов с СН-нФВ должны быть тщательным образом оценены и выбрана оптимальная тактика, а процедура выполнена в центрах с достаточным опытом подобных вмешательств.

11.3.6. Динамическое наблюдение после проведения катетерной абляции

Пациенты и персонал, участвующий в долгосрочном наблюдении должны быть обучены распознаванию признаков и симптомов отдаленных осложнений процедуры, что позволит при необходимости быстро принять решение о правильной тактике их коррекции (табл. 18). Пациенты должны также быть информированы о вероятности сохранения симптомных и бессимптомных рецидивов ФП после РЧА [119, 781, 782]. В соответствии с основной целью терапии контроля ритма, бессимптомные эпизоды ФП обычно не должны провоцировать изменения в лечении в рутинной практике. Пациентам следует являться на прием к врачу, по крайней мере, 1 раз/год после процедуры абляции. Дальнейшие варианты контроля ритма, включая совместные решения мультидисциплинарной команды специалистов, необходимо рассматривать у больных с симптомными рецидивами ФП (рис. 17, рис. 19).

11.4. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий

11.4.1. Хирургическое лечение пациентов с ФП и сопутствующими показаниями к другим хирургическим вмешательствам на сердце

Операция “лабиринт” Кокса впервые была выполнена 30 лет назад в модификации техники “cut and

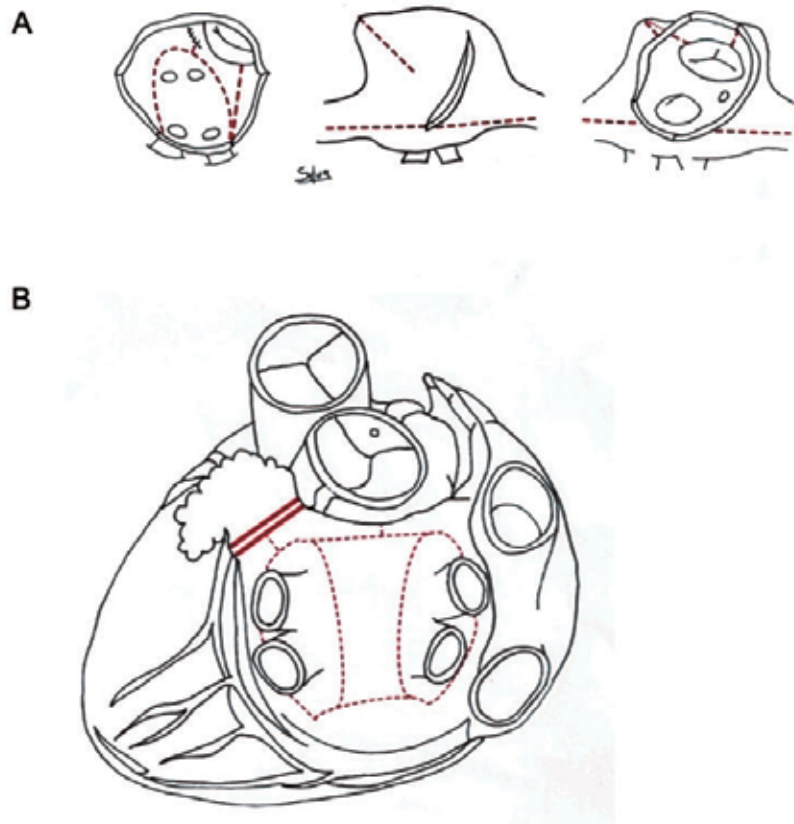


Рис. 18 (А, В). А. Схема хирургического воздействия при биатриальной операции Лабиринт (Сох). На левой панели изображены воздействия в ЛП, на средней и правой — воздействия в правом предсердии. В. Схема абляционных воздействий в ЛП при торакоскопической миниинвазивной процедуре (пунктирные линии), включающей в себя выключение УЛП.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, УЛП — ушко левого предсердия.

sew”, включая изоляцию задней стенки ЛП, линию к задней створке митрального клапана, а также изоляцию каватрикуспидального и кавакавального перешейка и исключение из кровотока УЛП (рис. 18) [783]. Таким образом, операция “лабиринт” Кокса создает электрический лабиринт ходов для распространения возбуждения, через которые импульс из синоатриального узла находит путь к предсердно-желудочковому узлу, предотвращая фибрилляторное проведение. Операция “лабиринт” Кокса и другие, зачастую более простые формы хирургии ФП в основном использовались у пациентов, подвергающихся другим открытым операциям на сердце [461, 466, 784-798]. В литературе имеются данные 7 РКИ, показывающих, что выполнение подобных сочетанных операций при ФП приводит к уменьшению рецидивов ФП, трепетания предсердий и предсердных тахикардий в сравнении с изолированными хирургическими вмешательствами при ФП (ОР 1,94, 95% ДИ 1,51-2,49, $n=554$) (Web рис. 3) [1040]. Пациентам, подвергавшимся операции “лабиринт” Кокса, чаще требовались имплантации кардиостимуляторов (ОР 1,69, 95% ДИ 1,12-2,54), без достоверных различий в отношении иных результатов или осложнений. Схожие

результаты получены при анализе базы данных Общества торакальных хирургов, включающей в себя 67389 пациентов с ФП, которым проводилась открытая операция на сердце: на смертность или основное заболевание сочетанное хирургическое лечение ФП влияния не оказывало (скорректированное ОШ 1,00, 95% ДИ 0,83-1,20), однако имплантация кардиостимулятора требовалась чаще (скорректированное ОШ 1,26; 95% ДИ 1,07-1,49) [799]. Предикторами рецидива ФП после операции являются дилатация ЛП, пожилой возраст пациента, длительный анамнез ФП более 10 лет и непароксизмальная форма аритмии [800-804]. Установлено, что хирургическая ИЛВ представляется более эффективной в случае пароксизмальной формы ФП [805]. Биатриальные воздействия могут быть более эффективными при персистирующей и длительно персистирующей ФП [797, 803, 806]. Рекомендованная тактика ведения пациентов с симптомными формами ФП, которым показана открытая кардиохирургическая операция, отражена на рисунке 19, где существенное значение отводится мультидисциплинарному взаимодействию и медицинскому консультированию и информированию пациента.

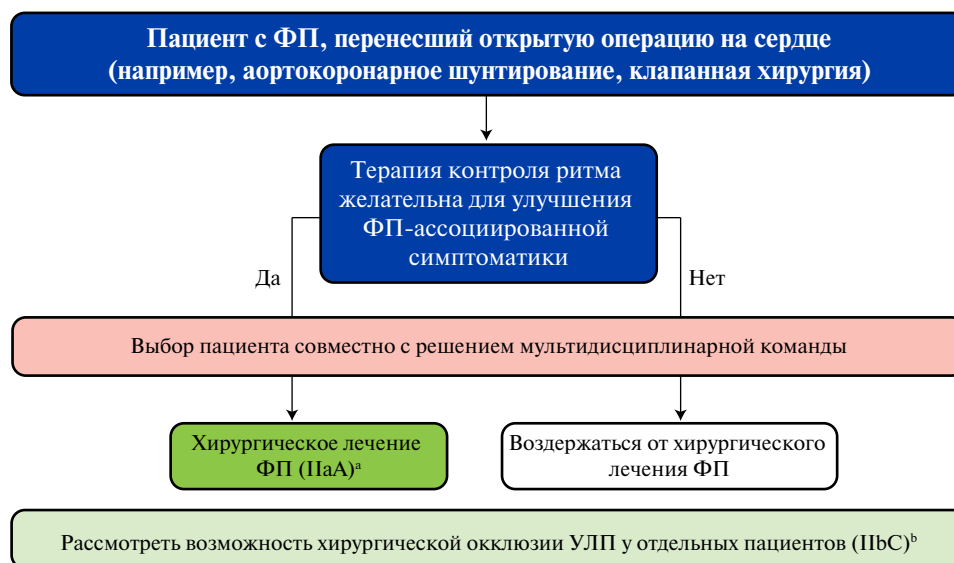


Рис. 19. Хирургический контроль ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий при кардиохирургии.

Примечание: ^a — Возможен выбор ИЛВ при пароксизмальной ФП и биатриальная операция Лабиринт в случае персистирующей или длительно персистирующей ФП. ^b — Прием пероральных антикоагулянтов должен быть продолжен у пациентов с риском развития инсульта независимо от того, выбрана ли хирургия ФП или исключение из кровотока УЛП.

Сокращения: ИЛВ — изоляция легочных вен, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий.

11.4.2. Изолированное хирургическое лечение ФП с целью контроля ритма

Данная технология (например, биполярная РЧ или криотермическая абляция) технически облегчает выполнение операции “лабиринт” Кокса, делает ее более воспроизводимой и удобной, так как вмешательство выполняется через мини-торакотомию [786, 807, 808]. Торакоскопическая биполярная РЧ ИЛВ предотвращает рецидивирование пароксизмальной ФП (69-91% свободы от аритмий в течение 1 года, см. рис. 18В) [468, 809, 810] и представляется эффективной у пациентов, перенесших неуспешную катетерную абляцию [811]. Средняя продолжительность госпитализации при торакоскопической абляции колеблется от 3,6 до 6,0 сут. [468, 812, 813]. Исследование FAST (Исследование сравнительной эффективности катетерной абляции ФП и хирургической абляции) [468] и другое небольшое исследование [814] продемонстрировали хорошую эффективность торакоскопической хирургии ФП, нежели катетерной абляции в плане поддержания СР [468, 814], но при этом большую частоту осложнений (табл. 19) [815]. Впоследствии для улучшения результатов торакоскопической хирургии [468, 816-818] был разработан более широкий набор воздействий, включая соединительные линии между изолирующими линиями легочных вен (“box-воздействия”) и линии к митральному кольцу [812, 819-822]. Для улучшения создания трансмуральных воздействий [716] недавно были предложены эндо-эпикардальные стратегии абляции [812, 823-825]. Несмотря на то, что предварительный опыт одновременной гибридной абляции представляется многообещаю-

Таблица 19

Осложнения торакоскопической хирургии ФП

Осложнение	Частота встречаемости [468, 815, 822, 826]
Конверсия в стернотомию	0-1,6%
Имплантация кардиостимулятора	0-3,3%
Дренирование пневмоторакса	0-3,3%
Тампонада сердца	0-6,0%
Транзиторная ишемическая атака ^a	0-3,0%

Примечание: ^a — Частота встречаемости бессимптомной мозговой эмболии неизвестна.

щим, длительность процедуры и частота кровотечений при этом выше [812, 823].

11.5. Стратегия контроля ритма при неэффективности предыдущих этапов лечения

В настоящее время отсутствуют веские доказательства, свидетельствующие о явном преимуществе той или иной стратегии лечения пациентов с рецидивирующей ФП после катетерной абляции. Ранние рецидивы ФП или предсердной тахикардии (в течение 8 нед. после операции) могут быть купированы кардиоверсией. Многие из опубликованных данных пациентов, которым была проведена абляция ФП, включали тех, у кого антиаритмическая терапия была неуспешной. Таким образом рассмотрение повторной катетерной абляции в качестве терапии у пациентов с симптоматическими рецидивами ФП на терапии антиаритмическими препаратами, часто обосновано. В качестве альтернативы возможно испытание иного антиаритмического препарата. Комбинирова-

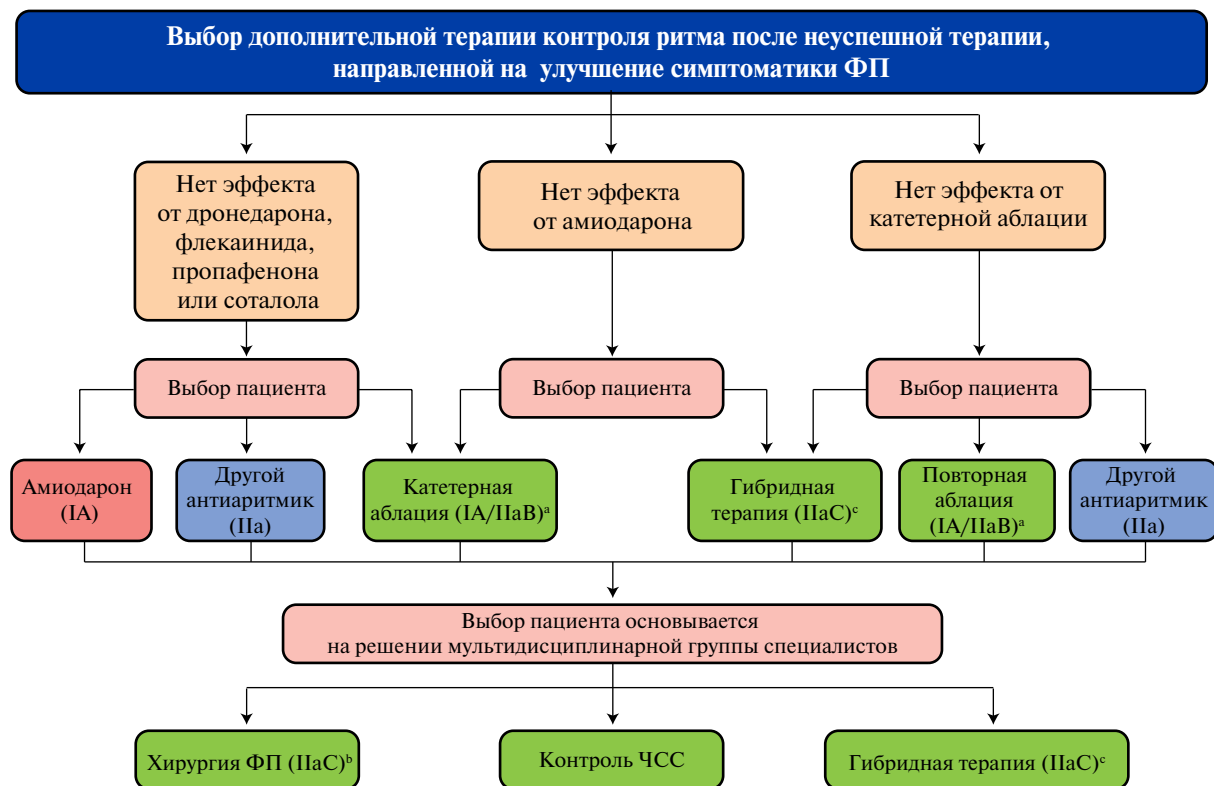


Рис. 20. Выбор стратегии контроля ритма при отсутствии эффекта на предыдущих этапах лечения.

Примечание: ^а — Катетерная абляция должна быть нацелена на ИЛВ. IA — пароксизмальная ФП, IIa — персистирующая и длительно персистирующая ФП. ^б — Хирургия ФП может включать в себя ИЛВ (например, при пароксизмальной ФП) или операцию “лабиринт” (например, в лечении рефрактерной к терапии ФП и длительно персистирующей ФП). ^с — Гибридная терапия включает комбинацию антиаритмических препаратов, катетерную абляцию и/или хирургию ФП. **Сокращения:** ИЛВ — изоляция легочных вен, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ние антиаритмического препарата с катетерной абляцией (“гибридная терапия”, Раздел 12) следует рассматривать у пациентов при неэффективности любого из методов лечения в прошлом. Должны также обсуждаться стратегии контроля частоты без контроля ритма, возможность хирургической абляции или повторной процедуры катетерной абляции (рис. 20). Предпочтения пациента и доступность того или иного метода лечения являются важными факторами при выборе тактики у больных, нуждающихся в дальнейшей терапии контроля ритма при неэффективности предыдущих этапов.

11.6. Командный подход к лечению фибрилляции предсердий

Ввиду сложности различных вариантов лечения у пациентов после неуспешной терапии контроля ритма, решения должны быть основаны на рекомендациях мультидисциплинарной команды по лечению ФП. Подобный подход справедлив и для принятия решения о возврате к стратегии контроля частоты у пациентов с выраженной симптоматикой ФП (шкала EHRA III или IV). Мультидисциплинарная группа специалистов по лечению ФП должна

включать в себя кардиолога-эксперта в антиаритмической лекарственной терапии, интервенционного электрофизиолога и кардиохирурга, с опытом работы с соответствующими пациентами, владеющего технологиями для интервенционной или хирургической абляции ФП (рис. 20). Подобные мультидисциплинарные команды и дополнительная инфраструктура направлены на эффективное взаимодействие специалистов различного уровня и, в конечном итоге, на улучшение результатов контроля ритма и профилактики осложнений у пациентов с ФП.

12. Гибридная терапия, направленная на контроль ритма

ФП имеет мультифакторную этиологию и ассоциирована с рядом потенциальных предикторов, которые только лишь частично являются целью воздействия антиаритмических препаратов или РЧА [96]. Следовательно, комбинированная или “гибридная” терапия контроля ритма представляется обоснованной, несмотря на то, что существует мало доказательств от контролируемых исследований, поддерживающих её использование.

Рекомендации по катетерной абляции ФП и хирургии ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b		Ссылки ^c
Катетерная абляция симптомной пароксизмальной ФП рекомендуется для улучшения контроля симптомов у пациентов с выраженными клиническими проявлениями ФП на антиаритмической лекарственной терапии (амиодарон, дронадарон, флекаинид, пропафенон, соталол) и пациентов, предпочитающих дальнейшую терапию контроля ритма при условии проведения ее электрофизиологами, имеющими соответствующую квалификацию, в условиях опытного центра.	I	A		585-587, 713, 727
Следует рассмотреть вопрос о проведении абляции типичного трепетания предсердий (ТП) для предотвращения рецидивирующего ТП в рамках процедуры абляции ФП, при условии, что оно документировано ранее или зарегистрировано во время абляции ФП.	IIa	B		827
Катетерную абляцию ФП следует рассматривать как терапию первой линии для предотвращения рецидивирующей ФП и улучшения симптомов у отдельных групп пациентов с симптоматической пароксизмальной ФП в качестве альтернативы антиаритмической лекарственной терапии, учитывая выбор пациента, а также потенциальное соотношение риска и пользы.	IIa	B		585
Все пациенты должны получать ОАК в течение не менее 8 нед. после катетерной абляции (IIaB) или хирургической (IIaC) абляции.	IIa	B	C	727
Антикоагуляция с целью профилактики инсульта должна продолжаться постоянно после успешной катетерной или хирургической абляции ФП у пациентов с высоким риском развития инсульта.	IIa	C		
При планировании катетерной абляции ФП, в ходе процедуры следует учитывать продолжение пероральной терапии АВК (IIaB) или НОАК (IIaC), поддерживая эффективную антикоагуляцию.	IIa	B	C	760, 768
Целью процедуры катетерной абляции является достижение полной ИЛВ с использованием РЧ энергии или криотермических баллонных катетеров.	IIa	B		585, 715, 716, 734, 735
Абляцию ФП следует рассматривать у пациентов с симптомной ФП и СН-нФВ для улучшения симптомов и сердечной функции при подозрении на тахикардиомиопатию.	IIa	C		185, 226-228, 720, 777-779, 828
Абляцию ФП следует рассматривать в качестве стратегического варианта во избежание имплантации кардиостимулятора у пациентов с ФП-ассоциированной брадикардией.	IIa	C		829, 830

Решение о проведении катетерной или хирургической абляции должно приниматься при участии мультидисциплинарной команды специалистов у пациентов с симптоматической персистирующей или длительно персистирующей ФП, рефрактерной к терапии антиаритмиками с целью улучшения контроля симптомов, учитывая выбор пациента, а также потенциальное соотношение риска и пользы.	IIa	C	468, 735, 777, 831, 832, 1040
У пациентов с симптомной ФП следует рассмотреть вариант минимально инвазивного хирургического вмешательства с эпикардальной ИЛВ при отсутствии эффекта от процедуры катетерной абляции. Решения в отношении таких пациентов должны приниматься мультидисциплинарной командой специалистов.	IIa	B	468, 812, 819, 823
Операция Лабиринт, возможно, через мини-доступ, выполняемая достаточно обученным оператором в опытном центре, должна рассматриваться мультидисциплинарной командой специалистов как вариант лечения пациентов с симптоматической рефрактерной персистирующей ФП или пост-абляционной ФП для улучшения симптоматики.	IIa	C	808, 832
Лазерная хирургия, предпочтительно биатриальная, должна рассматриваться у пациентов, перенесших кардиохирургию, для улучшения симптоматики, связанной с ФП, взвешивая получаемый риск от процедуры и преимущества терапии контроля ритма.	IIa	A	461, 466, 790, 791, 796, 797
Сопутствующая биатриальная операция Лабиринт или ИЛВ может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с ФП, перенесших открытую операцию на сердце.	IIb	C	796, 797, 833

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ИЛВ — изоляция легочных вен, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОАК — пероральная антикоагулянтная терапия/пероральный антикоагулянт, РЧ — радиочастотная, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

12.1. Прием антиаритмических препаратов в сочетании с проведением катетерной абляции

Антиаритмическая лекарственная терапия обычно назначается на период 8-12 нед. после абляции для снижения вероятности ранних рецидивов ФП в послеоперационном периоде. Данная стратегия поддерживается результатами недавнего контролируемого исследования, в котором амиодарон снижал вдвое частоту ранних рецидивов ФП в сравнении с группой плацебо [650]. Проспективные исследова-

ния не проводились, однако мета-анализ доступных регистров предполагает немногим лучшие результаты предотвращения рецидивов ФП у пациентов, прошедших лечение антиаритмическими препаратами после катетерной абляции [713]. В небольшом исследовании также многие пациенты получали дополнительно антиаритмические препараты после катетерной абляции (в основном, амиодарон или флекаинид) [587], что способствовало снижению рецидивов ФП. Рассмотрение возможности лечения антиаритмическими у пациентов, нуждающихся в дальнейшей терапии контроля ритма, кажется целесообразным, однако необходимы результаты контролируемых исследований.

Комбинирование абляции каватрикуспидального истмуса и антиаритмической терапии может привести к улучшению контроля ритма без необходимости абляции ЛП у пациентов с “трепетанием предсердий на фоне проаритмического действия препаратов” при лечении пропафеноном, флекаинидом или амиодароном [834–836], хотя в отдаленной перспективе возможно рецидивирование ФП [837, 838].

12.2. Прием антиаритмических препаратов в сочетании с имплантацией кардиостимулятора

У ряда пациентов с синдромом слабости синусового узла и быстрым желудочковым ответом при пароксизмах ФП, требующих назначения терапии для контроля частоты, дополнительная имплантация кардиостимулятора не только оптимизирует контроль частоты, но также может способствовать улучшению контроля ритма [711, 712]. Более того, когда терапия антиаритмическими препаратами приводит к дисфункции синусового узла и брадикардии, кардиостимуляция помогает обеспечить безопасное титрование до более высоких доз антиаритмических препаратов. Такие стратегии никогда не исследовались проспективно, а в имеющихся исследованиях группы подвергались строгому отбору перед включением пациентов [839, 840]. Некоторым пациентам с ФП-индуцированной брадикардией может помочь катетерная абляция ФП, которая способна нивелировать необходимость в имплантации кардиостимулятора и в антиаритмических препаратах [829, 830].

13. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий в отдельных ситуациях

13.1. Пациенты пожилого и старческого возраста

У многих пациентов ФП дебютирует в более старшем возрасте (например, более 75, или более 80 лет). В настоящее время нет данных, подтверждающих гипотезу о том, что снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у таких пожилых пациентов менее эффективно по сравнению с более молодыми

пациентами [382]. Доступны данные исследований ВАФТА (Бирмингемское исследование по лечению фибрилляции предсердий у пожилых пациентов) [362], новых оральных антикоагулянтов [39] и анализа Medicare [396], которые свидетельствуют в пользу назначения антикоагулянтной терапии у людей более старшего возраста. У пациентов пожилого возраста с ФП более высокий риск развития инсульта, поэтому они получают большую выгоду от назначения антикоагулянтной терапии по сравнению с более молодыми пациентами [841], и, тем не менее, антикоагулянтная терапия все еще недостаточно используется у людей пожилого возраста [220, 842]. Доказательная база других вариантов лечения ФП в этой группе пациентов невелика, однако доступны данные, подтверждающие возможность применения интервенционных вмешательств, включая имплантацию постоянных кардиостимуляторов и катетерную абляцию без ограничений по возрасту пациентов. Пациенты более старшего возраста могут иметь множественные сопутствующие заболевания, включая деменцию, синкопальные состояния, ХБП, анемию, АГ, диабет и когнитивную дисфункцию. Такие сопутствующие заболевания могут ограничивать КЖ больше, чем симптомы, связанные с ФП. Нарушение функции печени и почек, а также сопутствующая терапия способствуют нежелательному взаимодействию препаратов и появлению побочных эффектов от препаратов. Комплексный подход к лечению ФП и индивидуальный подбор дозы препаратов позволяют уменьшить осложнения, связанные с терапией ФП в этой группе пациентов [843].

13.2. Тактика при наследственных кардиомиопатиях и каналопатиях, а также при наличии дополнительных путей проведения

Некоторые наследственные заболевания сердца ассоциированы с ранним началом ФП (табл. 20). Лечение основного заболевания является первостепенным в этой группе пациентов (см. Рекомендации ЕОК по внезапной сердечной смерти [844] и ГКМП [845]).

13.2.1. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

Пациенты с манифестирующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) и ФП подвержены риску быстрого проведения предсердных сокращения на желудочки по дополнительному пути проведения (ДПП), что приводит к частому сокращению желудочков, возможной фибрилляции желудочков и внезапной смерти. Пациентам с ФП и признаками антеградного проведения по ДПП рекомендуется катетерная абляция ДПП [869, 870]. Эта процедура безопасна и эффективна, и может рассматриваться в качестве профилактической стратегии лечения [871, 872]. Пациентам с ФП и признаками преэкситации, пережившим внезапную смерть, рекомендуется сроч-

Таблица 20

Наследственные кардиомиопатии, каналопатии, ДПП, ассоциированные с ФП

Синдром	Ген	Функциональные изменения	Распространенность ФП	Ссылки
Синдром удлиненного QT-интервала	KCNQ1 KCNH2 SCN5A ANK2 Другие	I_{Ks} ↓ I_{Kr} ↑ I_{Na} ↓ $I_{Na, K}$ ↓ Различные эффекты	5-10%	846-850
Синдром Бругада	SCN5A GPD1L SCN1B CACNA1C CACNB2b Другие	I_{Na} ↓ I_{Na} ↓ I_{Na} ↓ I_{Ca} ↓ I_{Ca} ↓ Другие	10-20%	851-855
Синдром укороченного QT-интервала	KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 CACNA1C CACNB2b	I_{Ks} ↑ I_{Kr} ↑ I_{K1} ↑ I_{Ca} ↓ I_{Ca} ↓	До 70%	853, 856-858
Катехоламинергические ЖТ	RYR2 CASQ2	Абнормальное освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула	Неизвестно	859-861
ГКМП	Саркомерные гены		5-15%	862-864
Синдром ВПВ	PRKAG		Различный	865
Синдром Холта-Орама	TBX5		Различный	866
Аритмогенная дисплазия ПЖ	Некоторые десмосомные гены, неизвестная локализация	Уменьшение механического клеточного контакта	Более 40% у пациентов с ЖТ	867, 868

Сокращения: ВПВ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДПП — дополнительный путь проведения, ФП — фибрилляция предсердий, ЖТ — желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек.

ная катетерная абляция ДПП [869]. Документированный короткий ОР интервал (<250 мс) с признаками преэкситации на фоне спонтанной или индуцированной ФП является ФР внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом ВПВ, в дополнение к симптоматической тахикардии, наличию нескольких путей проведения и аномалии Эбштейна. Для снижения ЧСС можно использовать внутривенно прокаинамид, пропафенон, аймалин, в то время как дигоксин, верапамил и дилтиазем противопоказаны [873-875]. Внутривенный амиодарон должен использоваться с осторожностью, так как имеются сообщения о случаях акселерации желудочкового ритма и индукции фибрилляции желудочков у пациентов с ФП с проведением по ДПП, получающих амиодарон [876].

13.2.2. Гипертрофическая кардиомиопатия

ФП является наиболее частой аритмией у пациентов с ГКМП, возникающая приблизительно у одной четверти пациентов в этой популяции [877]. Данные наблюдений свидетельствуют о высоком риске инсульта у пациентов с ГКМП и ФП, что подтверждает необходимость назначения антикоагулянтной терапии [878]. Несмотря на большой опыт назначения АВК, нет доказательств того, что новые оральные

антикоагулянты не могут назначаться в этой группе пациентов [845]. Исследования контроля ритма или частоты ритма у пациентов с ГКМП немногочисленны. Для контроля ЧСС у таких пациентов разумно использовать бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем. При отсутствии значимой обструкции ВТЛЖ можно назначать дигоксин, изолировано или в комбинации с бета-блокаторами [845]. Амиодарон считается безопасным препаратом у пациентов с ГКМП и ФП [879]. По мнению экспертов, для пациентов с обструкцией ВТЛЖ предпочтителен дизопирамид. Абляция ФП эффективна у таких пациентов [880-884]. Хирургическое лечение ФП может быть выполнено у пациентов с ГКМП во время хирургического лечения (например, при обструкции ВТЛЖ или хирургической коррекции митрального клапана), но опыт таких операций ограничен.

13.2.3. Различные каналопатии, а также аритмогенная дисплазия правого желудочка (ПЖ)

Многие каналопатии и наследственные кардиомиопатии ассоциированы с возникновением ФП. Распространенность ФП варьирует от 5-20% у пациентов с синдромом удлиненного QT и синдромом Бругада и составляет около 70% у пациентов с синдромом короткого QT (табл. 20) [853, 856-858]. Пене-

трантность (присутствие патологических проявлений заболевания у одних пациентов, и отсутствие патологических проявлений заболевания у других пациентов) фенотипа заболевания, включая ФП, различна [61, 852, 885, 886]. Укорочение и удлинение предсердного потенциала действия могут в равной мере способствовать возникновению ФП. Поэтому для лечения были предложены антиаритмические препараты, которые устраняют предполагаемый дефект канала у пациентов с наследственными кардиомиопатиями (например, блокаторы натриевых каналов при синдроме удлиненного QT 3 типа (LQT3) [852] и хинидин при синдроме Бругада [887]). Молодых здоровых лиц с впервые возникшей ФП, необходимо подвергать тщательному скринингу в отношении наследственных заболеваний: анамнез заболевания, семейный анамнез, ЭКГ фенотип, данные эхокардиографического исследования и/или других методов сердечной визуализации.

Моногенные дефекты составляют 3-5% всех пациентов с ФП, даже в молодых популяциях [846, 848, 888-890]. Кроме того, не существует четкой связи между выявленными мутациями, клиническими проявлениями и терапевтическими потребностями. Поэтому в общей популяции пациентов с ФП генетическое исследование не рекомендуется [77]. В других клинических рекомендациях описаны показания к генетическому исследованию у пациентов с наследственными аритмогенными заболеваниями [844, 891].

Рекомендации при наследственных кардиомиопатиях

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Синдром ВПВ			
Катетерная абляция ДПП рекомендована пациентам с синдромом ВПВ и ФП с быстрым проведением по ДПП для предотвращения риска внезапной сердечной смерти.	I	B	892-894
Катетерная абляция ДПП рекомендована без промедления всем пациентам, пережившим внезапную сердечную смерть.	I	C	869
Бессимптомных пациентов с признаками преэкситации и ФП необходимо отслеживать и рассматривать необходимость выполнения абляции ДПП.	IIa	B	872, 892
ГКМП			
Пожизненная антикоагуляция рекомендована всем пациентам с ГКМП и ФП.	I	B	878
Восстановление СР путем электрической или фармакологической кардиоверсии для улучшения симптоматики показано всем пациентам с ГКМП и впервые возникшей симптоматической ФП.	I	B	845

У пациентов с гемодинамически стабильной ФП и ГКМП рекомендуется урежение ЧСС с помощью бета-блокаторов и дилтиазема/верапамила.	I	C	845
Лечение обструкции ВТЛЖ должно рассматриваться у пациентов с ГКМП и ФП для уменьшения симптоматики.	IIa	B	896
Для восстановления и удержания СР следует рассматривать назначение амиодарона у пациентов с ГКМП и симптомной рецидивирующей ФП.	IIa	C	845, 897
Наследственные кардиомиопатии и каналопатии			
Направленное генетическое тестирование следует рассматривать у пациентов с ФП и подозрением на наследственные кардиомиопатии, основываясь на клинических данных, семейном анамнезе и электрокардиографическом фенотипе.	IIa	A	852

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВПВ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДПП — дополнительный путь проведения, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

13.3. Фибрилляция предсердий у лиц, занимающихся спортом

Физическая активность улучшает состояние сердечно-сосудистой системы и предполагает меньший риск развития ФП. Поэтому физическая активность является краеугольным камнем предотвращения ФП [898]. Интенсивные физические нагрузки, особенно связанные с выносливостью (>1500 часов занятий спортом) [899] увеличивают риск ФП в дальнейшей жизни [900-902], и это вероятно связано с повышенным тонусом вегетативной нервной системы, объемной перегрузкой сердца во время физических нагрузок, гипертрофией и дилатацией предсердий [903-904]. Это выражается в корреляции избыточной физической нагрузки с риском возникновения ФП [214, 898, 902, 905, 906]. Прекращение физических нагрузок может приводить к уменьшению вероятности возникновения ФП в экспериментальных моделях [904] и снижению риска желудочковых аритмий у спортсменов [907], но не снижает вероятность возникновения ФП в реальных условиях. Ведение спортсменов с ФП не имеет сильных различий по сравнению с остальными популяциями, за исключением некоторых особых моментов. Клинические ФР определяют необходимость приема антикоагулянтов. Пациенты, принимающие постоянно антикоагулянты, должны избегать контактных или травмоопасных видов спорта. Бета-блокаторы нередко плохо переносятся, а дигоксин, верапамил и дилтиазем не всегда способны достаточно снизить ЧСС во время ФП. Катетерная абляция ФП вероятно дает схожие результаты у спортсменов и людей, не занимающихся

профессионально спортом [908-909], однако необходимы дальнейшие исследования [620]. Стратегия “таблетка в кармане” также широко применяется. После перорального приема ритмонорма или флекаинида необходимо воздерживаться от занятий спортом до восстановления СР и далее в течение двух периодов полураспада антиаритмического препарата. Возможна профилактическая абляция субстрата трепетания предсердий у спортсменов, получающих блокаторы натриевых каналов [910].

Рекомендации по физической активности у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Умеренная регулярная физическая активность рекомендуется для предотвращения ФП, в то время как спортсменам нужно разъяснить, что длительное интенсивное участие в спортивных соревнованиях может способствовать возникновению ФП.	I	A	214, 898, 900-902, 905, 906
Абляцию субстрата ФП возможно рассматривать для профилактики рецидивов ФП у спортсменов.	Ila	B	908, 909
Частоту желудочковых сокращений следует оценивать во время тренировки у каждого спортсмена с ФП (на основании симптомов и/или по данным мониторингирования) с последующим достижением целевых значений.	Ila	C	
После приема таблеток, флекаинида или пропафенона, пациенты должны воздерживаться от спортивных нагрузок на время, пока сохраняется ФП и далее до двух периодов полураспада антиаритмического препарата.	Ila	C	620

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

13.4. Тактика ведения беременных с фибрилляцией предсердий

ФП редко встречается в период беременности и обычно возникает на фоне коморбидной патологии. Данная аритмия способствует повышению риска осложнений для матери и плода [911, 912]. Прогресс и достижения в лечении врожденных пороков сердца (ВПС) в будущем, возможно, приведут к увеличению частоты выявления ФП в период беременности [913]. В подобных случаях пациенток необходимо относить в группу высокого риска, и наблюдение за ними должно осуществляться в рамках мультидисциплинарного взаимодействия кардиологов, акушеров и неонатологов.

13.4.1. Контроль ЧСС

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration) отно-

сит бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем и дигоксин к препаратам категории С при беременности (польза может превышать риск), за исключением атенолола, который относят к категории D (доказанный риск). Их использование разрешается в минимальной дозе и в течение коротких периодов времени. Ни один из препаратов не является тератогенным, однако препараты легко проходят через плаценту [914]. Бета-блокаторы широко применяются у беременных с ССЗ (например, для лечения гестационной гипертензии и преэклампсии), однако назначение этих препаратов может приводить к задержке внутриутробного развития [915] и поэтому рекомендуется проводить оценку роста на 20 нед. беременности [916]. Дигоксин считается безопасным при аритмиях у матери и плода. Данных о безопасности верапамила и дилтиазема недостаточно, поэтому для снижения ЧСС во время беременности рекомендуются бета-блокаторы и/или дигоксин [917]. Что касается грудного вскармливания, все препараты, влияющие на снижение ЧСС, попадают в грудное молоко, однако считается, что уровень бета-блокаторов и дигоксина в грудном молоке недостаточный для оказания токсического эффекта. Дилтиазем может проникать в грудное молоко в достаточно большом количестве, и поэтому должен рассматриваться только в качестве резервной терапии [918].

13.4.2. Контроль ритма

Исследования по оценке безопасности стратегии контроля ритма у беременных с ФП немногочисленны. Амiodарон ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами, и его назначение должно рассматриваться только по жизненным показаниям [919]. Флекаинид и соталол могут использоваться для купирования аритмии у плода без возникновения серьезных побочных эффектов [920] и для профилактики симптомной ФП у матери. Электрическая кардиоверсия может быть эффективной для восстановления СР в случае нестабильной гемодинамики на фоне тахикардии и считается достаточно безопасной для матери и плода [921]. Однако, учитывая риск эмбрионального дистресс-синдрома, электрическая кардиоверсия должна проводиться только в учреждениях, где имеются возможности для мониторингирования жизненных функций плода и срочного выполнения кесарева сечения. Как и при других чрезвычайных ситуациях во время беременности, заранее следует обеспечить адекватную оксигенацию, внутривенный центральный доступ, а положение пациентки на операционном столе должно быть на левом боку с целью улучшения венозного возврата [922].

13.4.3. Антикоагулянтная терапия

Назначения АВК следует избегать в первом триместре беременности из-за тератогенного эффекта,

а также в течение 2–4 нед. до родоразрешения во избежание кровотечения у плода. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) считаются безопасными, так как они не проникают через плаценту [923]. В третьем триместре беременности рекомендуется частый лабораторный контроль коагуляционного статуса (каждые 10–14 дней) и соответствующие корректировки дозы, учитывая, что у некоторых женщин высокие дозы АВК и гепарина могут потребоваться для поддержания адекватной антикоагуляции. Беременные женщины с механическими протезами клапанов сердца и ФП, которые решили прекратить терапию АВК по согласованию с мультидисциплинарной командой специалистов, в течение 6–12 нед. гестации должны непрерывно получать нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин подкожно с индивидуальным подбором дозы препарата. Учитывая ограниченные данные о потенциальном тератогенном действии новых оральных антикоагулянтов, следует избегать назначения этих препаратов во время беременности.

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Электрическая кардиоверсия может быть безопасно проведена на всех этапах беременности и рекомендуется пациентам с гемодинамически значимой ФП, если риск осложнений на фоне продолжающегося приступа ФП считается высоким для матери и плода.	I	C	923
Антикоагулянтная терапия показана беременным женщинам с ФП при наличии высокого риска развития инсульта. Для минимизации тератогенного риска и внутриутробного кровотечения в первом триместре и в течение 2–4 нед. до родоразрешения рекомендуется назначение гепарина с индивидуальным подбором дозы. В остальное время в период беременности могут быть использованы АВК или гепарин.	I	B	
Необходимо избегать назначения новых оральных антикоагулянтов в период беременности, а также во время ее планирования.	III (вред)	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ФП — фибрилляция предсердий.

13.5. Фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде

ФП часто возникает у пациентов, перенесших кардиохирургические операции (~15–45%) [924–926] и ассоциирована с более длительным периодом нахождения в стационаре и более высокими уровнями осложнений и смертности [927]. Послеоперационная ФП также не является редкостью после других крупных операций, особенно у пожилых пациентов. Лечение

послеоперационной ФП в основном базируется на данных исследований, включающих пациентов, перенесших кардиохирургические операции, с меньшей доказательной базой в отношении пациентов после других операций.

13.5.1. Профилактика ФП в послеоперационном периоде

Бета-блокаторы уменьшают вероятность появления послеоперационной ФП и других предсердных тахикардий, несмотря на то, что существует определенная неоднородность данных в систематическом обзоре опубликованных исследований. Наиболее часто исследуемым препаратом был пропранолол, причем вероятность возникновения на ФП составляла 16,3% в группе лечения пропранололом и 31,7% — в группе контроля [925]. В большинстве исследований бета-блокаторы применялись в послеоперационном периоде, и это подтверждается в недавнем мета-анализе [928]. Амiodарон снижал частоту возникновения послеоперационной ФП по сравнению с бета-блокаторами в нескольких мета-анализах, что также способствовало сокращению сроков госпитализации [925, 929–931].

Несмотря на первоначальные данные ранних мета-анализов [689, 932, 933], предоперационная терапия статинами не предотвращала послеоперационную ФП в проспективном контролируемом исследовании [934]. Другие направления лечения изучались в небольших экспериментальных исследованиях и не продемонстрировали явных положительных эффектов. К ним относятся применение препаратов магния [925, 935, 936], омега-3 ПНЖК [937–945], колхицина [946], кортикостероиды [947–948], и перикардэктомия [949]. Послеоперационная сверхчастая стимуляция предсердий не получила широкого распространения [925, 950].

13.5.2. Антикоагулянтная терапия

Послеоперационная ФП ассоциируется с высоким риском инсульта, заболеваемости и смертности в течение 30 дней после операции [927, 951, 952]. В дальнейшем, у пациентов с эпизодом послеоперационной ФП как минимум в два раза повышается сердечно-сосудистая смертность и существенно увеличивается риск возобновления аритмии в будущем и возникновения ИИ по сравнению с пациентами, которые удерживают СР после операции [952–958]. Назначение антикоагулянтной терапии при выписке ассоциируется со снижением смертности в дальнейшем после операции, однако этому нет подтверждения в контролируемых исследованиях. Необходимы дополнительные доказательные данные о том, что продолжительная антикоагулянтная терапия способствует предотвращению инсульта у пациентов с послеоперационной ФП [959] у пациентов высокого риска, а также подтверждение того, что короткие эпизоды послеоперационной ФП

(например, <48 часов) также опасны в плане возникновения инсульта [368, 386], как более длительные эпизоды [960]. При назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать риски кровотечения в послеоперационном периоде.

13.5.3. Стратегия контроля ритма при ФП в послеоперационном периоде

У гемодинамически нестабильных пациентов рекомендуется проведение кардиоверсии и назначение антиаритмических препаратов. Амиодарон или вернакалант показали свою эффективность в восстановлении СР [603, 950, 961]. Недавнее небольшое исследование, в котором пациенты с послеоперационной ФП были рандомизированы в две группы (группа контроля ритма сердца с помощью амиодарона и группа контроля ЧСС), не показало различий в госпитализации в течение 60 дневного периода наблюдения [962]. У асимптомных пациентов и у пациентов с невыраженной симптоматикой разумным подходом является контроль ЧСС или отсроченная кардиоверсия с предварительной антикоагулянтной подготовкой.

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Периоперационный прием бета-блокаторов рекомендуется для профилактики рецидива ФП после кардиохирургических операций.	I	B	925, 928
В случае развития послеоперационной ФП, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой, рекомендовано восстановление СР путем электрической кардиоверсии или назначения антиаритмических препаратов.	I	C	
Долгосрочная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться у пациентов с ФР инсульта, перенесших кардиохирургическую операцию, учитывая индивидуальный риск инсульта и кровотечения.	IIa	B	368, 386
Следует рассмотреть возможность назначения антиаритмических препаратов при возникновении послеоперационной ФП с целью восстановления СР.	IIa	C	
У больных с высоким риском послеоперационной ФП следует рассмотреть перед операцией целесообразность профилактического назначения амиодарона.	IIa	A	905
В случае возникновения бессимптомной ФП рекомендуется контроль ЧСС и адекватная антикоагуляция.	IIa	B	962
Внутривенное введение вернакаланта может рассматриваться с целью кардиоверсии при послеоперационной ФП у пациентов без тяжелой сердечной недостаточности, гипотензии или тяжелой структурной патологии сердца (особенно аортальный стеноз).	IIb	B	603

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

13.6. Предсердные аритмии у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца

Предсердные аритмии (ФП, трепетание предсердий, предсердные тахикардии) часто возникают в отдаленном периоде после хирургической коррекции ВПС у 15-40% взрослых. Они ассоциируются с повышенным риском развития СН, синкопальных состояний, эмболических осложнений и внезапной сердечной смерти [963-967]. Патофизиологический субстрат нарушений ритма довольно сложный и обусловлен наличием гипертрофии миокарда, объемом фиброза, хронической гипоксией и гемодинамической перегрузкой, а также рубцовыми зонами после хирургического вмешательства. Кроме того, первичные аномалии проводящей системы сердца могут приводить к развитию тахикардий по механизму re-entry, желудочковых нарушений ритма, АВ-блокад и дисфункции синусового узла [963].

13.6.1. Принципы лечения предсердных аритмий у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца

При назначении антикоагулянтной терапии у взрослых пациентов с ВПС и ФП должна проводиться стандартная оценка ФР. Кроме того, следует рекомендовать прием антикоагулянтов пациентам с ВПС и предсердными тахикардиями после хирургической коррекции пороков, операции Фонтена, при наличии системного ПЖ и цианоза [968]. Могут назначаться бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды. Следует соблюдать осторожность при приеме препаратов, чтобы избежать брадикардии и гипотонии.

Блокаторы натриевых каналов подавляют приблизительно половину предсердных тахикардий у пациентов после операции Фонтена [969]. Амиодарон более эффективен, но его продолжительный прием сопряжен с высоким риском экстракардиальных побочных эффектов в данной когорте пациентов, преимущественно молодого возраста. Кроме того, при наличии ФП, а также трепетания предсердий (ТП) [970] и других предсердных тахикардий на фоне имеющейся структурной патологии миокарда характерно формирование внутрисердечного тромбоза, особенно в период кардиоверсии. Таким образом, рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии в течение четырех нед. и предварительное проведение чреспищеводного эхокардиографического исследования во всех случаях до выполнения кардиоверсии [964]. РЧ катетерная абляция может быть методом выбора для симптомных взрослых пациентов с ВПС и тахикардиями,

особенно у пациентов с трепетанием предсердий и другими предсердными тахикардиями по типу *maso re-entry*. Вмешательства должны проводиться высококвалифицированным персоналом в специализированных центрах, имеющих достаточный опыт подобных процедур.

13.6.2. Предсердные тахикардии у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки

Фибрилляция и трепетание предсердий встречаются у 14–22% взрослых пациентов с неоперированными ранее врожденными дефектами межпредсердной перегородки, особенно в пожилом возрасте [971], и могут способствовать развитию ХСН [972]. Своевременная коррекция порока может уменьшить, но не исключить полностью риск развития ФП [973]. Перегрузка предсердий объемом [974], легочная гипертензия [975], и возможное наличие зон с проаритмогенной активностью в области формирования закрывающих дефект заплат могут способствовать возникновению предсердных нарушений ритма [976]. Назначение антикоагулянтной терапии должно проводиться в соответствии с наличием ФР. У пациентов с анамнезом пароксизмальной или персистирующей ФП необходимо рассмотреть хирургическое лечение аритмии во время открытой коррекции порока сердца или катетерную абляцию во время интервенционного закрытия дефекта. Катетерная абляция поздних инцизионных тахикардий считается эффективной у пациентов после хирургической коррекции дефектов межпредсердной перегородки [977].

13.6.3. Предсердные тахикардии у пациентов после операции Фонтена

Предсердные аритмии встречаются у 40% пациентов, перенесших операцию Фонтена, и могут проявляться в виде трепетания предсердий, предсердной тахикардии, ФП, а также ускоренного АВ-ритма или узловой тахикардии [978] при наличии или отсутствии дисфункции синусового узла [979]. Пациенты с атриопульмональными анастомозами (возможно, из-за перегрузки предсердий объемом и давлением) и ранними послеоперационными предсердными нарушениями ритма чаще склонны к развитию персистирующих продолжительных аритмий [980]. Следует помнить, что появление предсердных аритмий может свидетельствовать о первых проявлениях обструкции атриопульмонального анастомоза, поэтому подобные симптомы требуют большой клинической настороженности. Тромбообразование в правом предсердии у пациентов, перенесших операцию Фонтена, встречается достаточно часто, поэтому во всех случаях требуется назначение антикоагулянтной терапии [981]. Хирургическое восстановление единого кавапульмонального сообщения и одновременное хирургическое

лечение предсердных тахикардий у некоторых пациентов может приводить к уменьшению симптомов СН и вероятности рецидивов нарушений ритма [969, 982] с низкой частотой возникновения клинически значимых аритмий в первые несколько лет после повторного оперативного лечения [983–985]. Катетерная абляция предсердных аритмий является эффективной стратегией лечения у отдельных пациентов после операции Фонтена [986].

13.6.4. Предсердные тахикардии у пациентов после коррекции тетрады Фалло

После хирургической коррекции тетрады Фалло приблизительно у одной трети пациентов развиваются предсердные тахикардии, включая тахикардии с механизмом *re-entry*, фокусные тахикардии и ФП [987]. В подобных случаях повторная циркуляция возбуждения с формированием зон *re-entry*, возникающих вокруг перешейка между нижней поллой веной и трехстворчатым клапаном, а также в предполагаемой области хирургического рубца в правом предсердии, может быть ответственной за возникновение предсердных аритмий.

Рекомендации для взрослых пациентов с ВПС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Закрытие дефектов межпредсердной перегородки следует рассматривать в возрасте до 40 лет с целью снижения риска возникновения трепетания и ФП.	Ila	C	971, 972, 974
У пациентов с симптомными предсердными тахикардиями в анамнезе и показаниями к хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки следует рассмотреть возможность абляции ФП во время хирургического лечения порока.	Ila	C	204, 988, 989
Хирургическое лечение ФП (операция Лабиринт) следует рассматривать у пациентов с симптомной ФП, которым планируется хирургическая коррекция ВПС.	Ila	C	988, 990
Рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии у всех взрослых пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий, предсердными тахикардиями после шунтирующих операций при ВПС, при наличии цианоза, после операции Фонтена или при системном ПЖ. При остальных ВПС антикоагулянтная терапия назначается при количестве баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 1.	Ila	C	968
Возможность катетерной абляции предсердных аритмий может обсуждаться в том случае, если она выполняется в специализированных центрах.	IIb	C	991

Перед выполнением кардиоверсии у пациентов с ВПС может быть рекомендована предварительно ЧП ЭХО совместно с приемом антикоагулянтов в течение 3 нед. до процедуры.	IIb	C	964, 970, 988, 990
--	-----	---	--------------------

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, ПЖ — правый желудочек, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП ЭХО — чреспищеводная эхокардиография, факторы риска CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет (2 балла), диабет, перенесенный инсульт/ТИА/эмболия (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и пол (женский).

13.7. Тактика ведения пациентов с трепетанием предсердий

Цели лечения трепетания предсердий те же, что и при ФП. Современные доказательные данные свидетельствуют, что риски развития инсульта при трепетании и ФП не сильно отличаются [992]. Поэтому антикоагулянтная терапия у данных пациентов должна назначаться по тем же показаниям, что и при ФП [827]. Контроль ЧСС осуществляется при помощи тех же препаратов, что и у пациентов с ФП, но часто бывает трудно достижимым [993-995]. Флекаинид, пропафенон, дофетилид и внутривенный ибутилид возможно использовать с целью кардиоверсии при трепетании предсердий. Их следует комбинировать с пульсурежающими препаратами, чтобы избежать усиления АВ проведения в соотношении 1:1. Ибутилид наиболее эффективно восстанавливает ритм при трепетании предсердий, чем при ФП, в то время как вернакалант менее эффективен для купирования типичного трепетания предсердий [996, 997]. Электрическая кардиоверсия трепетания предсердий может быть выполнена с использованием меньшей энергии (50-100 Дж) по сравнению с ФП [998, 999]. Кроме того, возможно восстановить СР с помощью сверхчастой стимуляции предсердий с электродов постоянного ЭКС, а также при посредстве эндокардиальной или чреспищеводной стимуляции [1000, 1001]. Режим приема антикоагулянтной терапии и показания к проведению ЧП ЭХО перед кардиоверсией не отличаются от таковых при ФП.

Абляция каватрикуспидального перешейка в случае трепетания предсердий (типичной формы истмус-зависимого ТП с циркуляцией хода возбуждения против часовой стрелки и не типичной формы с направлением волн по часовой стрелке) является эффективной и приводит к восстановлению СР в 90-95% случаев [1002]. Это может также способствовать уменьшению количества рецидивов ФП [1003, 1004] и снижению частоты госпитализаций у отдельных пациентов [1004, 1005]. Абляция истмуса сравнительно безопасна, более надежно вос-

станавливает СР по сравнению с антиаритмической терапией [585-587, 713] и рекомендуется при наличии рецидивов трепетания предсердий. Катетерная абляция левопредсердных тахикардий по типу мастроге-entru является более сложной и менее эффективной процедурой [1006, 1007].

Рекомендации по ведению пациентов с трепетанием предсердий

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для пациентов с трепетанием предсердий антитромботическая терапия назначается по тем же показаниям, что и при ФП с учетом категории риска.	I	B	827
Сверхчастую предсердную стимуляцию следует рассматривать как альтернативу электрической кардиоверсии в зависимости от доступности аппаратуры и опыта выполнения.	IIa	B	1000, 1001
Абляция каватрикуспидального истмуса должна рассматриваться в качестве терапии первой линии или при неэффективности антиаритмической терапии в зависимости от предпочтений пациента.	I	B	158
Если трепетание предсердий зарегистрировано до абляции ФП, следует рассмотреть возможность дополнительной абляции каватрикуспидального перешейка в рамках процедуры абляции ФП.	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

14. Образовательные программы для пациентов с фибрилляцией предсердий, роль обучения и самоконтроля

14.1. Подход к лечению, ориентированный на пациента

Информированные пациенты лучше ориентированы на долгосрочную терапию, обучены методам самоконтроля и знают о своих обязанностях в процессе принятия решений с целью выбора тактики лечения [328]. Совместное принятие решений [747] и ориентированная на пациента организация медицинской помощи могут помочь обеспечить хорошую приверженность к лечению и расширить возможности терапии, включая индивидуальные предпочтения, потребности и ценности пациентов (Раздел 8.2) [326, 1008, 1009]. При условии активного участия пациента в процессе лечения, результаты, как правило, лучше по сравнению с общепринятыми подходами к терапии, а само взаимодействие с пациентом можно рассматривать как достижение определенного положительного эффекта [1010].

14.2. Комплексное обучение пациентов

Обучение пациентов является неотъемлемой частью повышения их информированности и улучшения приверженности к терапии, а также залогом обеспечения правильного ухода в ходе лечения. Тем не менее, отсутствие достаточных знаний о патогенезе и исходах ФП является обычным явлением даже у тех пациентов, с кем проводились устные беседы, и давалась письменная информация [32, 1011, 1012], что доказывает необходимость дальнейшего развития структурированного обучения. Было разработано несколько информационных инструментов и приложений для пациентов, в основном в области применения и дозирования ОАК [1013–1016]. Правильное осознание и адекватное восприятие своего заболевания пациентом, понимание необходимости ряда лечебных мероприятий могут улучшить течение и результаты терапии при ФП [1017]. Концепция комплексного обучения включает индивидуальное образование пациентов с акцентом на изучение ФР заболевания, распознавание симптомов, представление о видах терапии, модификацию образа жизни и обсуждение действий по самоконтролю своего состояния [1018, 1019].

14.3. Методики самоконтроля и совместное принятие решений

Самоконтроль со стороны пациента в первую очередь направлен на управление своим состоянием здоровья, а именно: соблюдение терапевтического режима, коррекцию ФР (к примеру, прекращение курения или снижение веса) [1020], что требует от пациентов четкого понимания методов и целей лечения [350]. Специалисты в составе мультидисциплинарной команды могут руководить интерактивным процессом, в котором общение, доверие и взаимное уважение способствуют повышению приверженности пациентов к лечению [1021]. Совместное принятие решений должно рассматриваться как рутинная часть лечебного процесса [747], с использованием вспомогательных технологий при необходимости [1022]. В настоящее время разработаны основные модели взаимодействия с пациентами [1023], которые включают в себя обучение и совместное принятие решений, что имеет большое значение для эффективного лечения ФП.

Рекомендации по приверженности пациентов к лечению, обучению и самоконтролю

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Индивидуальное обучение рекомендовано всем пациентам с ФП на любой стадии заболевания с целью улучшения информированности и повышения эффективности лечебных мероприятий.	I	C	1014, 1017

Активное вовлечение пациентов в процесс лечения должно проводиться с целью улучшения самоконтроля заболевания и понимания необходимости изменения образа жизни.	Ila	C	328, 1010
Участие пациента в процессе принятия решений позволяет оптимизировать терапию на основании его предпочтений и информированности о заболевании и методах лечения.	Ila	C	747

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

15. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения

Некоторые стратегии ведения пациентов с ФП не требуют дальнейшей разработки строгой доказательной базы, так как их эффективность убедительно подтверждена на основании результатов нескольких рандомизированных исследований (к примеру, ОАК). В то же время другие подходы — стратегия контроля ритма, мультидисциплинарное командное взаимодействие и интенсивная коррекция поведенческих ФР, новые алгоритмы контроля ЧСС в настоящее время остро нуждаются в более качественных проспективных исследованиях, чтобы дополнить будущие рекомендации. В данной главе обсуждаются основные нерешенные вопросы, которые требуют дальнейшего изучения.

15.1. Основные изменения образа жизни, которые могут способствовать возникновению фибрилляции предсердий

ФП имеет вариабельную этиологию у разных пациентов. Необходимо проводить дополнительный анализ основных причин (и электрофизиологических механизмов) ФП в различных группах [176, 1024]. Подобные исследования должны учитывать характер фоновой коморбидной патологии, ассоциированной с ФП, и прогнозируемый ответ на терапию у пациентов с различными патофизиологическими типами аритмий.

15.2. Всегда ли обязательно назначение терапии при фибрилляции предсердий?

Различные технологические достижения позволяют проводить скрининг и выявлять эпизоды неритмичного сердцебиения с использованием регистраторов ЭКГ, смартфонов и других устройств, управляемых пациентом. Они могут быть полезны в выявлении бессимптомных форм ФП [157]. Необходимы крупные проспективные исследования для более углубленной оценки их диагностической значимости у отдельных категорий пациентов в плане выявления характера и продолжительности эпизодов предсердных аритмий, а также определения риска развития инсульта и других осложнений.

15.3. Вопросы назначения антикоагулянтов при наличии эпизодов частого предсердного ритма

Вся информация о пользе ОАК была получена у пациентов с ФП, диагностированной по данным ЭКГ. Технологические достижения позволяют ввести новый термин в виде эпизодов частого предсердного ритма у пациентов с имплантированными устройствами с предсердным электродом. У таких пациентов повышен риск инсульта, но неясно, получают ли они ОАК. Контролируемые исследования, оценивающие преимущества приема ОАК у данной категории пациентов, продолжаются и со временем предоставят доказательства оптимального режима антитромботической терапии.

15.4. Риск инсульта при фибрилляции предсердий в особых популяциях

Необходимо провести сравнительную оценку данных среди отдельных групп пациентов с ФП, чтобы более достоверно охарактеризовать риск развития ФП, инсульта и других осложнений, связанных с ФП (например, у пациентов с одним ФР развития инсульта или у пациентов, не относящихся к европеоидной расе). Выявление сопутствующих факторов (например, неодинаковые схемы терапии ССЗ) может быть полезным в плане оценки длительности эпизодов ФП и различной распространенности ФП и ассоциированных с ней осложнений. Подобный подход является справедливым по отношению изучения влияния пола пациентов на особенности течения и терапии ФП [47].

15.5. Назначение антикоагулянтов у пациентов с тяжелым нарушением функции почек

Использование новых ОАК не было исследовано у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин, и имеется очень мало данных о влиянии ОАК у пациентов, находящихся на программном гемодиализе или на других формах заместительной почечной терапии. Исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности ОАК у пациентов с тяжелой ХБП, необходимы для определения различных стратегий ведения данной группы пациентов, имеющих высокий риск инсульта и кровотечений.

15.6. Метод окклюзии ушка левого предсердия с целью профилактики инсульта

Наиболее распространенным показанием для применения окклюзии УЛП в клинической практике является высокий риск кровотечений и, реже, имеющиеся противопоказания для длительного приема ОАК [459]. К сожалению, окклюдеры УЛП не были протестированы в таких популяциях. Кроме того, эффективность имплантации окклюдеров УЛП не сравнивалась с терапией новыми антикоагулянтами у пациентов с риском кровотечений или с тора-

коскопической резекцией УЛП. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для изучения дополнительного преимущества окклюдеров по сравнению с терапией новыми ОАК у пациентов с относительными или абсолютными противопоказаниями к антикоагуляции и/или у пациентов, перенесших ИИ на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

15.7. Назначение антикоагулянтов при фибрилляции предсердий в условиях недавнего кровотечения или перенесенного инсульта

По меньшей мере, у 2% пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты, развиваются серьезные кровотечения в течение года. Наблюдательные данные свидетельствуют о том, что ОАК можно возобновить даже после внутримозгового кровоизлияния [460, 484]. Тем не менее, требуются новые контролируемые исследования по оценке различных способов профилактики инсульта на фоне осложнений антикоагулянтной терапии с целью получения фактических данных о тактике ведения пациентов, перенесших кровотечение (как правило, подразумевается отказ от приема ОАК). Некоторые исследования, например, АРАСНЕ-AF (Апиксабан против антитромбоцитарных препаратов или отсутствие антитромботических препаратов после антикоагуляционного внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ФП) [1025], продолжаются, но необходимы и другие клинические данные. Аналогичным образом, проспективные результаты необходимы для оценки эффективности инсульта и риска кровотечения после повторного инициирования терапии ОАК у пациентов, перенесших ИИ или внутричерепное кровоизлияние.

15.8. Режим антикоагулянтной терапии и оптимальные сроки плановой кардиоверсии

До настоящего времени оптимальным временным стандартом для выполнения кардиоверсии при недавнем пароксизме ФП рассматривался период длительностью не более 48 часов. Однако появились новые данные о том, что инициирование предварительной антикоагуляции у пациентов с эпизодами ФП менее 24 часов или даже менее 12 часов обеспечивало еще большую безопасность [642, 647, 1026-1028]. Дальнейшие исследования необходимы для установления четкой границы безопасного временного периода в данной клинической ситуации.

15.9. Наиболее частые причины инсульта или транзиторной ишемической атаки у пациентов с фибрилляцией предсердий

Проспективные РКИ продемонстрировали превосходство каротидной эндалтерэктомии по сравнению со стентированием у пациентов с симптом-

ными гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии [1029]. Эндартерэктомия сводит к минимуму потребность в комбинированной терапии антиагрегантами и ОАК [1030], данный подход является удобным для пациентов с ФП с целью снижения риска кровотечений. Однако в немногих из этих исследований принимали участие пациенты с ФП. В крупном наблюдательном исследовании частота достижения комбинированной конечной точки (смерть в период госпитализации, инсульт в послеоперационном периоде и кардоваскулярные осложнения) была выше у пациентов с ФП, подвергающихся стентированию сонных артерий (457/7668, 6,0%) по сравнению с эндартерэктомией (4438/51320, 8,6%, $P < 0,0001$) [1031]. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения оптимальной стратегии лечения пациентов с ФП, имеющих стенозирующий атеросклероз сонных артерий.

15.10. Антикоагулянтная терапия у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца (включая транскатетерную имплантацию аортального клапана) и поражением клапанов специфической этиологии

Оптимальная схема антитромботической терапии в первые месяцы после замены биологического клапана (в том числе после транскатетерной замены клапана) до настоящего времени не установлена. АВК остаются основой терапии в течение раннего послеоперационного периода, но вероятно, НОАК обеспечивают такую же защиту от тромбоэмболических осложнений. У пациентов без ФП во многих центрах используются только антиагрегантные препараты. Новые ОАК, по-видимому, также эффективны, как и АВК у пациентов с умеренным аортальным стенозом, что вытекает из субанализа исследования ROCKET-AF [1032], а также из проекта Loire Valley AF [1033]. Дополнительные данные были бы полезны для подтверждения этих наблюдений [1034]. Безопасность и эффективность новых ОАК у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана не оценивалась и должна быть изучена в будущем.

15.11. Антикоагулянтная терапия после “эффективной” катетерной абляции фибрилляции предсердий

Учитывая долгосрочный риск рецидивирования ФП, рекомендуется продолжить прием ОАК у пациентов с ФП после успешной катетерной абляции. Тем не менее, данные клинических наблюдений показывают, что риск инсульта может быть ниже после катетерной абляции ФП по сравнению с другими пациентами, страдающими ФП. Продолжаю-

щееся исследование EAST-AFNET 4 направлено на изучение вопроса, может ли стратегия контроля ритма снижать частоту инсульта у пациентов с ФП на фоне антикоагулянтной терапии. Кроме того, необходимы дальнейшие контролируемые исследования, оценивающие прогноз после отмены терапии ОАК через определенное время после успешной катетерной абляции.

15.12. Сравнительный анализ препаратов для контроля частоты сердечных сокращений

Несмотря на то, что стратегия контроля ЧСС часто применяется у пациентов с ФП, нет надежных методов сравнительной оценки данных, а большинство исследований представляют собой небольшие неконтролируемые испытания в течение короткого срока наблюдения. Некоторые исследования продолжаются в настоящее время, например, RATE-AF (Оценка терапии с контролем частоты при постоянной ФП) [559], где анализируются потенциальные преимущества различных лекарственных агентов, оцениваются их характеристики и профиль неблагоприятных событий, а также изучаются биомаркеры, которые могут помочь персонализировать данный подход в лечении ФП у определенных групп пациентов.

15.13. Катетерная абляция при персистирующей и длительно персистирующей формах фибрилляции предсердий

Хотя в ряде недавних рандомизированных исследованиях была обоснована эффективность применения катетерной или хирургической абляции у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП [1042], существует явная потребность в большем количестве материала в отношении указанной проблемы.

15.14. Оптимальная техника выполнения повторных процедур катетерной абляции при фибрилляции предсердий

Полная и качественная изоляция устьев легочных вен является наиболее важной целью катетерной абляции ФП. Несмотря на множество известных различных дополнительных методик абляции, их клиническая значимость является спорной, в том числе при персистирующей ФП [735, 1042]. Многие пациенты нуждаются в повторных процедурах, и такие вмешательства часто представляют собой специфические для данной клиники или оператора протоколы без четкой доказательной базы. Существует клиническая необходимость определения оптимального терапевтического подхода у пациентов, которые нуждаются в повторной процедуре катетерной абляции ФП.

15.15. Комбинированная терапия, направленная на поддержание синусового ритма

В послеоперационном периоде после успешной катетерной аблации, даже если она проводится в опытных центрах, у многих пациентов наблюдаются симптомные рецидивы ФП. Этим пациентам часто назначаются антиаритмические препараты. Доказательных данных, оценивающих эффективность различных вмешательств по контролю ритма у пациентов с рецидивирующей ФП после катетерной аблации достаточно мало. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические многоцентровые исследования.

15.16. Обладает ли преимуществом стратегия контроля ритма в плане прогноза пациентов с фибрилляцией предсердий?

Прогресс в терапии, направленной на контроль ритма (катетерная аблация, новые антиаритмические препараты) и результаты наблюдательные долгосрочные исследования свидетельствуют, что стратегия контроля ритма может иметь прогностическое преимущество у пациентов с ФП на фоне адекватной антикоагуляции. Текущие исследования, такие как CABANA и EAST-AFNET 4, обеспечат первоначальные ответы на этот важный вопрос, но потребуются дополнительные данные, в том числе исследования методов хирургической аблации.

15.17. Изолированная торакоскопическая хирургия фибрилляции предсердий

Минимально инвазивная хирургия для лечения изолированной ФП применяется в течение последнего десятилетия [1035]. Техника данной процедуры с тех пор стала преимущественно торакоскопической [1036], в то время как анатомические оперативные линии миокарда предсердий были расширены до полного лабиринта ЛП [822]. Рандомизированные исследования с использованием стандартизованной техники торакоскопической аблации ФП необходимы для четкого определения преимуществ и рисков процедуры.

15.18. Хирургическая изоляция ушка левого предсердия

Иссечение УЛП выполнялось кардиоторакальными хирургами в течение нескольких десятилетий, однако проспективные рандомизированные исследования, сравнивающие частоту ИИ у пациентов после хирургического лечения с другими методами терапии в настоящее время отсутствуют. Исследование LAAOS (Исследование окклюзии УЛП) III в настоящее время рандомизирует кардиохирургических пациентов с ФП на группы с сопут-

ствующей окклюзией УЛП и без таковой [467]. Дополнительные данные также необходимы для подтверждения безопасности и эффективности торакоскопической изоляции УЛП [1037].

15.19. Хирургическое лечение пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими показаниями к другим хирургическим вмешательствам на сердце

Необходимы адекватные рандомизированные исследования с использованием систематического наблюдения с единообразной техникой процедуры аблации для оценки преимуществ и рисков сопутствующих операций у пациентов с симптомной ФП. Результаты ряда рандомизированных клинических испытаний с различными техниками аблации и долгосрочным периодом наблюдения будут опубликованы в ближайшее время [1038]. Это позволит разработать оптимальные тактические решения, включая полный спектр медицинских и хирургических вариантов лечения ФП.

16. Ключевые положения и руководство к действию

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Общие рекомендации для диагностики и скрининга ФП		
Документирование ФП на ЭКГ является обязательным этапом для установления диагноза.	I	B
Рекомендуется направленный скрининг (контроль ЧСС или регистрация ЭКГ) при других обследованиях у пациентов с ФП >65 лет.	I	B
Для диагностики ФП рекомендуется регистрация ЭКГ покоя с последующим более длительным мониторингом ЭКГ не менее 72 часов у пациентов с ТИА или ИИ.	I	B
Рекомендуется проводить регулярный опрос кардиостимуляторов и ИКД для выявления эпизодов частого ритма. Пациенты с эпизодами частого ритма должны пройти дополнительное мониторирование ЭКГ, чтобы до начала терапии документировать пароксизмы ФП.	I	B
Общие рекомендации для лечения ФП		
Рекомендуется индивидуальный подход к обучению пациентов на всех этапах ведения для улучшения переносимости ФП и улучшения результатов лечения.	I	C
Для всех пациентов с ФП рекомендуется полная оценка сердечно-сосудистого профиля, включая точный сбор анамнеза, тщательное клиническое обследование и оценка сопутствующих заболеваний.	I	C
Рекомендуется использовать в клинической практике и научных исследованиях модифицированную шкалу EAPC для количественной оценки симптомов ФП.	I	C
У всех пациентов с ФП рекомендуется проведение трансторакальной эхокардиографии.	I	C

У всех пациентов с ФП рекомендуется определение функции почек методом оценки уровня креатинина в сыворотке крови или КЛКр для выявления заболеваний почек и для выбора правильной дозировки препаратов, применяемых в терапии ФП.	I	A
---	---	---

Рекомендации по профилактике инсультов у пациентов с ФП

Для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП рекомендуется использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc.	I	A
Мужчинам с ФП и 2 или более баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc рекомендуется ОАК для профилактики тромбозов.	I	A
Женщинам с ФП и 3 или более баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc рекомендуется ОАК для профилактики тромбозов.	I	A
При инициации антикоагулянтной терапии у пациента с ФП НОАК более предпочтительны, чем АВК, если возможен прием НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан).	I	A
Терапия АВК (МНО 2,0-3,0 или выше) рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП и умеренно выраженным и тяжелым митральным стенозом или механическими клапанами сердца.	I	B
Новые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан) не рекомендуются у пациентов с механическими клапанами сердца (уровень доказательности В) или средней и тяжелой степенью митрального стеноза (уровень доказательности С).	III (вред)	B C
У пациентов, получающих АВК, рекомендуется максимальное поддержание времени в терапевтическом окне антикоагуляции.	I	A
Следует избегать комбинации ОАК и антиагрегантов у пациентов с ФП, без особых показаний для применения антиагрегантов, в связи с повышением риска кровотечений.	III (вред)	B
Не рекомендуется антикоагулянтная или антиагрегантная терапия для профилактики инсульта, у мужчин или женщин с ФП, без дополнительных ФР инсульта.	III (вред)	B
Антиагрегантная монотерапия не рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП, независимо от ФР инсульта.	III (вред)	A
Рекомендуется продолжать антикоагулянтную терапию для профилактики инсульта, после хирургической окклюзии УЛП у пациентов с риском возникновения ФП.	I	B
Не рекомендуется генетическое тестирование до начала приема АВК.	III (нет пользы)	B
Рекомендуется прерывание ОАК у пациентов с ФП и тяжелым активным кровотечением, пока источник не будет устранен.	I	C
Во время беременности и у женщин, планирующих беременность, следует избегать приема НОАК.	III (вред)	C
Для пациентов с трепетанием предсердий рекомендуется антикоагулянтная терапия с тем же профилем риска, что используется для ФП.	I	B

Абляция каватрикуспидального перешейка в лечении типичного ТП рекомендуется для пациентов с неэффективностью антиаритмической лекарственной терапии или в качестве первой линии, с учетом предпочтений пациента.	I	B
Рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта у пациентов с ГКМП и ФП.	I	B
Не рекомендуется назначение прямых антикоагулянтов — гепарина или НМГ у пациентов с ФП, сразу после ИИ.	III (вред)	A
Не рекомендуется системный тромболитизм, с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, если МНО выше 1,7 (или у пациентов на приеме дабигатрана, если АЧТВ находится вне нормального диапазона).	III (вред)	C
После ТИА или инсульта, комбинированная ОАК и антиагрегантная терапия не рекомендуется.	III (вред)	B

Рекомендации для поддержания ЧСС (контроль частоты)

Бета-блокаторы, дигоксин, дилтиазем или верапамил рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ ≥40%.	I	B
Бета-адреноблокаторы и/или дигоксин рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с ФВ ЛЖ <40%.	I	B
У пациентов с постоянной формой ФП (т.е. там, где не планируется восстановление СР), антиаритмические препараты не должны постоянно использоваться для контроля ЧСС.	III (вред)	A

Рекомендации для поддержания СР (контроль ритма)

Терапия для сохранения СР рекомендуется для пациентов с симптомной ФП.	I	B
Кардиоверсия ФП (электрическая или фармакологическая) рекомендуется у симптоматических пациентов с персистирующей или длительно-персистирующей формой ФП, как часть ритм-контроль терапии.	I	B
У пациентов без ишемической или структурной патологии сердца в анамнезе, для фармакологической кардиоверсии впервые возникшей ФП, рекомендуется флекаинид, пропафенон или вернакалант.	I	A
У больных с ишемической и/или структурной патологией сердца, для кардиоверсии ФП рекомендуется амиодарон.	I	A
Для кардиоверсии ФП/трепетания предсердий рекомендуется эффективная антикоагуляция как минимум за 3 нед. до кардиоверсии.	I	B
Для исключения внутрисердечного тромба рекомендуется ЧП ЭХО, как альтернатива предварительной антикоагуляции, если планируется ранняя кардиоверсия.	I	B
При выборе антиаритмического препарата следует провести тщательную оценку сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистого риска, потенциальных проаритмических эффектов и токсических внесердечных эффектов, а также предпочтений пациента и тяжести его симптоматики.	I	A

У пациентов с нормальной функцией ЛЖ и без патологической ГЛЖ, для профилактики рецидивирующей симптомной ФП, рекомендуются дронедазон, флекаинид, пропафенон или соталол.	I	A
Только у пациентов со стабильной ИБС и без СН, для профилактики рецидивирующей симптомной ФП, рекомендуется прием дронедазона.	I	A
У пациентов с СН для профилактики рецидивирующей симптомной ФП рекомендуется прием амиодарона.	I	B
Антиаритмическая лекарственная терапия не рекомендуется у пациентов с удлинением интервала QT (>0,5 сек), со значимой дисфункцией синусового или АВ узла, и не имеют имплантированного кардиостимулятора.	III (вред)	C
Катетерная абляция симптомной пароксизмальной ФП рекомендуется для улучшения симптомов ФП у пациентов, которые имеют симптомные рецидивы ФП на фоне приема антиаритмической лекарственной терапии (амиодарон, дронедазон, флекаинид, пропафенон, соталол), а также предпочитают поддержание СР, и если она выполняется электрофизиологом, который получил соответствующую подготовку и выполняющего данную процедуру в опытном центре.	I	A
иАПФ или БРА не рекомендуется для вторичной профилактики ФП у пациентов с небольшими проявлениями или без основного заболевания сердца.	III (нет пользы)	B
Умеренная регулярная физическая активность рекомендуется для предотвращения ФП, в то время как спортсменам нужно разъяснить, что длительное интенсивные занятия спортом могут способствовать поддержанию ФП.	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВК — антагонисты витамина К, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЕАРС — Европейская ассоциация ритма сердца, ИИ — ишемический инсульт, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КлКр — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ОАК — пероральная антикоагулянтная терапия/пероральный антикоагулянт, СН — сердечная недостаточность, СР — синусовый ритм, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТП — трепетание предсердий, УЛП — ушко левого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧП ЭХО — чреспищеводная эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, факторы риска CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет (2 балла), диабет, перенесенный инсульт/ТИА/эмболия (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и пол (женский).

17. Краткие рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий

Ниже представлены 17 простых правил, которые помогут оптимизировать подходы к диагностике и терапии ФП на основании разработанных Рекомен-

даций Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с EACTS 2016г по ведению пациентов с ФП.

(1) Проводите ЭКГ-скрининг лицам в группе риска ФП, особенно после перенесенного инсульта или в группе пожилых пациентов.

(2) Документируйте ФП на ЭКГ до начала лечения.

(3) Проводите клиническое обследование, регистрацию ЭКГ и эхокардиографию у всех пациентов с ФП с целью выявления фоновых заболеваний сердечно-сосудистой системы (АГ, СН, поражение клапанов сердца и др.).

(4) Проводите обучение пациентов, информируйте их с целью улучшения приверженности к лечению и качества медицинской помощи.

(5) Предлагайте необходимые изменения образа жизни всем пациентам с ФП для более эффективного лечения.

(6) Проводите адекватное лечение всех сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, коррекцию патологии клапанов сердца, лечение СН, АГ и др.

(7) Применяйте ОАК терапию у пациентов с ФП в соответствии с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc, учитывайте риск кровотечения и прямые противопоказания к антикоагуляции.

(8) Проводите антикоагулянтную терапию у пациентов с трепетанием предсердий также как у пациентов с ФП. Предлагайте катетерную абляцию пациентам с симптомным трепетанием предсердий.

(9) Уменьшайте все модифицируемые ФР кровотечения у пациентов с ФП на ОАК (путем лечения гипертензии, минимизируя длительность и интенсивность сопутствующей дезагрегантной терапии и терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, корректируя анемию и причины кровопотери, поддерживая стабильное МНО у пациентов на терапии АВК и корректируя потребление алкоголя).

(10) Проверяйте частоту сокращения желудочков сердца у всех пациентов с ФП, используйте препараты для снижения частоты пульса для достижения мягкого контроля частоты ритма.

(11) Оценивайте симптомность ФП по модифицированной шкале EHRA. Если у пациента есть симптомы ФП, корректируйте их изменением режима терапии для контроля частоты ритма или назначением антиаритмических препаратов; предлагайте кардиоверсию, катетерную или хирургическую абляцию ФП.

(12) Выбирайте антиаритмическую терапию на основании ее безопасности и предлагайте катетерную абляцию, если терапия неэффективна.

(13) Не предлагайте рутинное генетическое исследование пациентам с ФП, за исключением случаев подозрения наследственных кардиопатий.

(14) Не применяйте дезагреганты для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

(15) Не прерывайте надолго ОАК у пациентов с ФП и повышенным риском инсульта, за исключением случаев, когда такое решение принимается мультидисциплинарной командой специалистов.

(16) Не применяйте противорецидивную терапию у пациентов с бессимптомной ФП, а также у пациентов с постоянной ФП.

(17) Не следует выполнять кардиоверсию или катетерную абляцию без предварительной антикоагуляции, за исключением случаев, когда исключено наличие тромбов в предсердии методом ЧП ЭХО.

18. Онлайн-приложения

Доступ к трем дополнительным веб-рисункам и двум дополнительным веб-таблицам можно получить в Web-приложениях к Рекомендациям по фибрилляции предсердий 2016г, доступным онлайн на сайте издания European Heart Journal, а также через Web-сайт Европейского общества кардиологов (www.escardio.org/guidelines).

19. Приложение

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), António Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS:

Armenia: Armenian Cardiologists Association, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Georges H. Mairesse; **Bosnia**

and Herzegovina: Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Daniela Loncar Matičević; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Tchavdar Shalganov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Loizos Antoniadis; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Milos Taborsky; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Steen Pehrson; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Said Khaled; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Priit Kampus; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Antti Hedman; **The Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Lidija Poposka; **France:** French Society of Cardiology, Jean-Yves Le Heuzey; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Kakhaber Estadashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Dietmar Bänsch; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Csanádi; **Ireland:** Irish Cardiac Society, David Keane; **Israel:** Israel Heart Society, Roy Beinart; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Francesco Romeo; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Kulzida Koshumbayeva; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Aibek Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Samer Nasr; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Germanas Marinskis; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Carlo Dimmer; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark Sammut; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Salima Abdelali; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Martin E. W. Hemels; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Ole-Gunnar Anfinnsen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Beata Średniawa; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Pedro Adragao; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Gheorghe-Andrei Dan; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Tatjana Potpara; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Peter Hlivak; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Igor Zupan; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Angel Arenal; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Frieder Braunschweig; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Dipen Shah; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Ag Sana Ouali; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Mesut Demir; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Oleg Sychov; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, Ed Duncan.

Текст “Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEMC). В соответствии с требованиями ЕВАС/ ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале. Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>

СОСТОЯНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА, КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Лебедев Д. И., Криволапов С. Н., Завадовский К. В., Сазонова С. И., Карпов Р. С., Попов С. В.

Цель. Определить значение сократительной функции миокарда правого желудочка (ПЖ) для оценки проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материал и методы. В исследование были включены 80 пациентов с диагнозом дилатационная кардиомиопатия (49 мужчин и 31 женщина, средний возраст $54 \pm 10,5$ лет), сердечная недостаточность (СН) III функционального класса (ФК) по NYHA, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила $30,1 \pm 3,8\%$, дистанция 6-минутной ходьбы — $290,5 \pm 64,3$ м, конечно-диастолический объем (КДО) — $220,7 \pm 50,9$ мл. Устойчивый синусовый ритм имел место у 45 пациентов, хроническая медикаментозно резистентная фибрилляция предсердий — у 35. У больных были зарегистрированы нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде блокады левой ножки пучка Гиса, ширина комплекса QRS варьировала от 146 мс до 240 мс (183 ± 32 мс). Имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства проводили по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции. Пациентам с постоянной формой фибрилляции предсердий, вторым этапом формировалась полная искусственная атриовентрикулярная блокада. У всех пациентов при помощи радионуклидной равновесной томографики (РТВГ) была изучена сократительная функция миокарда левого и правого желудочков до проведения СРТ и через 12 месяцев после имплантации.

Результаты. Контрольное обследование было проведено через 1 год, наблюдалась положительная клиническая динамика: ФК СН уменьшился с III до II. Клиническими респондерами СРТ оказались 69 пациентов (86,25%), не ответили на проводимую терапию 11 больных (13,75%). Критерием «ответа» пациента на СРТ мы считали прирост ФВ ЛЖ на 15% и более в течение 12 месяцев. Среди респондеров наблюдалась положительная клиническая динамика: увеличилась ФВ ЛЖ с $30,1 \pm 3,8\%$ до $42,8 \pm 4,8\%$ ($p \leq 0,001$), уменьшился КДО ЛЖ с $220,7 \pm 50,9$ до $197,9 \pm 47,8$ мл ($p \leq 0,005$), у нереспондеров практически не изменилась ФВ ЛЖ с $30,1 \pm 3,8\%$ до $33,8 \pm 3,8\%$ ($p \leq 0,001$), увеличился КДО ЛЖ с $220,7 \pm 50,9$ до $227,8 \pm 27,8$ мл ($p \leq 0,001$). Все обследованные пациенты ретроспективно были разделены на две группы: в первую вошли пациенты, ответившие на СРТ, во вторую нереспондеры. Выявлено, с помощью радионуклидной томографии, изменение в течение 12 месяцев сократительной функции правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ). Так, в частности, максимальная скорость наполнения (МСН) и средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы (ССН/3) левого и правого желудочков оказались достоверно хуже у больных второй группы на 30% и 60%, соответственно. Другие показатели у пациентов первой и второй групп достоверно не различались.

Заключение. Таким образом, представленные результаты дают основание говорить о том, что улучшение сократительной функции ПЖ, на фоне СРТ, может оказывать положительное влияние на СРТ наравне с улучшением сократительной функции ЛЖ. Ресинхронизирующая терапия у больных с тяже-

лой хронической сердечной недостаточностью (ХСН), на фоне сохраненной сократимости правых отделов сердца, более эффективна, при этом более высокие значения скintiграфических показателей МСН и ССН/3 ПЖ могут служить прогностическими критериями положительного ответа на СРТ.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 87–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-87-92>

Ключевые слова: неишемическая кардиомиопатия, сердечная ресинхронизирующая терапия, тяжелая сердечная недостаточность, правый желудочек.

ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ кардиологии, Томск, Россия.

Лебедев Д. И.* — к.м.н., врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, Криволапов С. Н. — врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, Завадовский К. В. — д.м.н., в.н.с., зав. лабораторией РНМИ, Сазонова С. И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории РНМИ, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ Кардиологии, научный руководитель по прикладным исследованиям Томского НИМЦ, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ Кардиологии, зам. директора Томского НИМЦ по научной и лечебной работе, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции.

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

ВЖД — внутрижелудочковая диссинхрония, ВМН — время максимального наполнения, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖД — межжелудочковая диссинхрония, МР — митральная регургитация, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ПЖ — правый желудочек, РТВГ — радионуклидная равновесная томографики, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, QRS — длительность желудочкового комплекса.

Рукопись получена 16.04.2017

Рецензия получена 25.04.2017

Принята к публикации 10.05.2017

RIGHT VENTRICLE MYOCARDIUM CONTRACTILITY AS PARAMETER OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION EFFICACY

Lebedev D. I., Krivolapov S. N., Zavadovsky K. V., Sazonova S. I., Karpov R. S., Popov S. V.

Aim. To evaluate the significance of the right ventricle (RV) myocardium contractility in assessment of cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and methods. Totally, 80 patients included, with dilation cardiomyopathy (49 males, 31 females), mean age $54 \pm 10,5$ y.o., heart failure (HF) of III functional class (FC) by NYHA, ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) was $30,1 \pm 3,8\%$, 6-minute walking distance — $290,5 \pm 64,3$ m, end-diastolic volume (EDV) — $220,7 \pm 50,9$ mL. Stable sinus rhythm was found in 45 patients, and chronic medication resistant atrial fibrillation — in 35. In patients, the disorders of intraventricular conduction were found as the His left bundle branch block with QRS width from 146 ms to 240 ms (183 ± 32 ms). Implanting of the resynchronization device was done by standard method for biventricular electrocardiostimulation.

Permanent atrial fibrillation patients, as 2nd step, underwent complete atrioventricular block formation. In all patients, by radionuclide equal tomography, the contractility was studied, of the left and right ventricle myocardium, before CRT and 12 months post-procedure.

Results. Control study was conducted in 1 year; positive clinical dynamics was noticed: FC of HF decreased from III to II. Clinical responders were 69 patients (86,25%), did not respond 11 (13,75%). As the criteria of the "respond" on CRT we used increased 15% and more EF during 12 months. Among the responders, there was positive clinical dynamics: EF of LV increased from $30,1 \pm 3,8\%$ to $42,8 \pm 4,8\%$ ($p \leq 0,001$), LV EDV decreased from $220,7 \pm 50,9$ to $197,9 \pm 47,8$ mL ($p \leq 0,005$), in non-responders EF LV remained almost unchanged: from $30,1 \pm 3,8\%$ to $33,8 \pm 3,8\%$

($p \leq 0,001$), and EDV of LV increased: $220,7 \pm 50,9$ to $227,8 \pm 27,8$ mL ($p \leq 0,001$). All participants were retrospectively selected into 2 groups: responders and non-responders on CRT. Radionuclide tomoventriculography was used for the changes for 12 months of LV and RV contractility investigation. Maximum filling rate and the mean filling velocity during 1/3 of diastole were significantly worse in the 2nd group patients, by 30% and 60%, respectively. Other parameters in the groups did not differ significantly.

Conclusion. Hence, the data points on the relation of RV contractility improvement by CRT with positive cardiac resynchronization, together with the improvement of the LV contractility. Resynchronization in severe chronic HF patients, with saved contractility of the right chambers, is more effective, and higher scintigraphical

values of maximum filling rate and the mean filling velocity during 1/3 of diastole might be prognosis criteria of positive response on CRT.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 87–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-87-92>

Key words: non-ischemic cardiomyopathy, cardiac resynchronization therapy, severe heart failure, right ventricle.

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia.

Известно, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) наиболее неблагоприятный прогноз имеют пациенты с низкой (<35%) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и диссинхронией миокарда, проявляющейся расширенным комплексом QRS (>120 мс) [1]. Медикаментозная терапия пациентов этой сложной группы, к сожалению, не всегда оказывается успешной, а хирургические методы лечения (кардиомиопластика, имплантация искусственного желудочка, трансплантация сердца и др.) не нашли широкого применения по причине недостаточной эффективности, осложнений, невозможности охвата большого круга пациентов. Одним из новых перспективных способов лечения ХСН является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) путем бивентрикулярной электрической стимуляции. Этот вид лечения способствует восстановлению координации сокращения и расслабления желудочков сердца, замедленной желудочковой проводимости, что, в конечном итоге, увеличивает продолжительность жизни пациентов с ХСН [2]. Основными эффектами СРТ считаются: улучшение клинического состояния пациента на фоне нормализации фазовой структуры сердечного цикла и связанное с этим обратное ремоделирование камер сердца [2–5]. В ряде зарубежных многоцентровых исследований был продемонстрирован положительный эффект СРТ в отношении сократимости миокарда ЛЖ [5]. Однако примерно у 30% лиц из общего числа пациентов данная процедура не приводит к желаемому результату [6]. Вместе с тем, известно, что от степени вовлеченности правых отделов сердца в процессы ремоделирования ЛЖ во многом зависят темпы развития сердечной недостаточности и прогноз успешности лечения. Но работ, посвященных изучению функционального состояния правых отделов сердца при СРТ, практически нет.

Наиболее распространенным методом неинвазивной оценки функционального состояния правого желудочка (ПЖ) сердца на сегодня является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако оценка функции ПЖ по данным ЭхоКГ может быть затруднена в связи с его сложной пространственной конфигурацией

и/или плохой визуализацией [7]. Изменения со стороны правых отделов сердца могут быть выявлены при помощи радионуклидной равновесной томовентрикулографии (РТВГ), которая является неинвазивной высоковоспроизводимой методикой, позволяющей получать уникальную информацию о систолической и диастолической функциях ПЖ [8].

Цель работы — определить значение сократительной функции миокарда ПЖ для оценки эффективности проводимой СРТ.

Материал и методы

В исследование было включено 80 пациентов с диагнозом дилатационная кардиомиопатия (49 мужчин и 31 женщина, средний возраст $54 \pm 10,5$ лет). Всем больным на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ТНИМЦ “НИИ кардиологии” (руководитель д.м.н., профессор, академик РАН С.В. Попов) был выполнен полный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включавший в себя сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, биохимический и морфологический анализы крови, рентгенографию органов грудной клетки и ЭхоКГ сердца. ХСН ФК III по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) была диагностирована у 57 пациентов, ФК IV — у 23. Устойчивый синусовый ритм имел место у 45 пациентов, хроническая медикаментозно резистентная фибрилляция предсердий — у 35. У больных были зарегистрированы нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде блокады левой ножки пучка Гиса. Ширина комплекса QRS варьировала от 146 мс до 240 мс (183 ± 32 мс). Всем пациентам была выполнена коронаровентрикулография, по результатам которой не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства проводили по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции [1]. Пациентам с постоянной формой фибрилляции предсердий вторым этапом формировали полную искусственную атриовентрикулярную блокаду. Межжелудочковую

стимуляционную задержку устанавливали индивидуально при ультразвуковом исследовании сердца по максимальному выбросу крови в аорту или сонную артерию.

У всех пациентов при помощи РТВГ была изучена сократительная функция миокарда ЛЖ и ПЖ до проведения СРТ и через 12 месяцев после имплантации кардиостимулятора. Все скintiграфические исследования выполняли на двухдетекторной гамма-камере “Forte” фирмы “Philips” в лаборатории радионуклидных методов исследования ТНИМЦ “НИИ кардиологии”.

РТВГ проводили по стандартной методике после внутривенного введения стерильного раствора “Пирфотеха” (фирма “Диамед”, Россия) и ^{99m}Tc -натрия пертехнетата активностью 13-15 МБк/кг (метка эритроцитов *in vivo*) в покое. Детекторы гамма-камеры устанавливали в положение 90° по отношению друг к другу, при этом угол вращения составлял 180° . Поворот детекторов происходил в автоматическом пошаговом режиме по циркулярной орбите. Запись информации выполняли в матрицу 64×64 пикселя в 64 проекциях с экспозицией — 30 секунд на кадр. Представительный сердечный цикл был разделен на 8 кадров. Фотопик соответствовал $140 \pm 10\%$ КэВ. Лучевая нагрузка на все тело составила $0,0021 \text{ мЗв/МБк}$.

Обработку полученных скинтиграмм проводили при помощи пакетов прикладных программ JetStream® Workspace Release 3.0 (Philips Medical Systems, Netherlands). Реконструкцию сечений сердца по короткой и длинным осям осуществляли при помощи программы AutoSPECT+, анализ полученной информации проводили при помощи специализированной программы Quantitative Blood Pool SPECT ver. 2.0. с определением основных показателей сократительной функции миокарда ПЖ и ЛЖ: ФВ, конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), ударного объема (УО). Для оценки диссинхронии по данным фазового анализа сокращения миокарда обоих желудочков вычисляли значения показателей межжелудочковой диссинхронии (МЖД), а также внутрижелудочковой диссинхронии (ВЖД) ЛЖ и ПЖ. Кроме того, для обоих желудочков на основе кривых наполнения и изгнания рассчитывали: максимальную скорость изгнания (МСИ, КДО/с) и наполнения (МСН, КДО/с), среднюю скорость наполнения за 1/3 диастолы (КДО/с) и время максимального наполнения (ВМН, мс) желудочков.

Статистическую обработку результатов осуществляли с учетом существующих требований к анализу медико-биологических исследований с использованием пакета программ “SPSS 15.0 for Windows Evaluation Version”. Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили критерием Шапиро-Вилка. Для анализа данных, под-

чиняющихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Описание данных, имеющих нормальный закон распределения, проводили с помощью среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывали медиану и квартили ($Me (Q1-Q3)$), где медиана (Me) характеризует центральную тенденцию и является аналогом среднего, а квартили ($Q1$ и $Q3$) характеризуют разброс 50% значений. В качестве критерия доказательной статистики для независимых данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовался дисперсионный анализ (One-Way ANOVA). Для независимых данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, в качестве критерия доказательной статистики применялся критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Пирсона.

Результаты и обсуждение

Контрольное обследование было проведено через 1 год. Важно отметить, что все пациенты, включенные в исследование, субъективно отмечали улучшение: ФК ХСН уменьшился с IV и III до II, дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась с $290,5 \pm 64,3$ м до $377,2 \pm 45,3$ м ($p \leq 0,001$). Однако, оценивая ультразвуковую динамику, было выявлено, что, клиническими респондерами СРТ оказались 69 пациентов (86,25%), не ответили на проводимую терапию 11 больных (13,75%). Критерием “ответа” пациента на СРТ мы считали прирост ФВ ЛЖ на 15% и более в течение 12 месяцев [9]. Среди респондеров наблюдалась положительная клиническая динамика: увеличилась ФВ ЛЖ с $30,1 \pm 3,8\%$ до $42,8 \pm 4,8\%$ ($p \leq 0,001$), уменьшился КДО ЛЖ с $220,7 \pm 50,9$ до $197,9 \pm 47,8$ мл ($p \leq 0,005$). Среди тех пациентов, которые не ответили на проводимую терапию, динамика была следующей: практически не изменилась ФВ ЛЖ с $30,1 \pm 3,8\%$ до $33,8 \pm 3,8\%$ ($p \leq 0,001$), увеличился КДО ЛЖ с $220,7 \pm 50,9$ до $227,8 \pm 27,8$ мл ($p \leq 0,001$). Все обследованные пациенты ретроспективно были разделены на две группы: в первую вошли ответившие на СРТ, во вторую нереспондеры. Также с помощью РТВГ оценивался ответ пациентов на проводимую СРТ согласно критериям, предложенным Mangiavacchi M, et al. [9]. В первую группу были включены пациенты ($n=69$), у которых ФВ ЛЖ на фоне СРТ увеличилась более чем на 15% (“респондеры”), 2-ю группу составили 11 больных, у которых ФВ ЛЖ по сравнению с дооперационными значениями не изменилась, либо ухудшилась (“нереспондеры”).

Результаты 12-месячного наблюдения представлены в таблицах. Как показано в таблице 1, до СРТ “респондеры” и “нереспондеры” по исходным параметрам ФК СН, степени митральной регургитации (МР) и тесту 6-минутной ходьбы достоверно не раз-

Таблица 1

Сравнительный анализ клинических изменений у больных СН до и после СРТ

	До СРТ			После СРТ		
	I группа 1	II группа 2	p1-2	I группа 3	II группа 4	p3-4
ФК	3±0,001	3±0,001	0,815	1,93±0,27	2±0,01	0,79
МР	1,5±0,52	1,25±0,46	0,365	1,21±0,43	1,25±0,46	0,92
Тест 6 минутной ходьбы	268,9±20,68	270±31,17	0,923	400±25,79	373,75±16,64	0,018

Сокращения: МР — митральная регургитация, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Сравнительный анализ функционального состояния ЛЖ и ПЖ сердца по данным РТВГ до проведения СРТ

	Левый желудочек			Правый желудочек		
	I группа 1	II группа 2	P1-2	I группа 3	II группа 4	P3-4
КДО (мл)	279±92,68	300,5±37,68	0,541	239±81,39	314,25±131,15	0,11
КСО (мл)	222,5±91,86	236,5±42,75	0,691	154,21±66,36	201,75±86,75	0,163
УО (мл)	57,86±19,38	63,75±15,16	0,469	85,64±31,45	113±50,55	0,132
ФВ (%)	21,57±7,76	22,5±3,82	0,756	34,79±10,73	35,75±8,08	0,828
МСИ (КДО/с)	1,15±0,32	0,68±0,19	0,001	1,04±1,84	1,62±0,58	0,92
МСН (КДО/с)	1,8±0,36	0,56±0,16	0,001	1,86±0,85	1,37±0,7	0,004
ССН/3 (КДО/с)	0,6±0,2	0,36±0,15	0,007	1±0,28	0,79±0,43	0,001
ВМН (мс)	162,53±114,34	167,75±37,18	0,238	148±29±52,89	207,75±78,02	0,165
ВЖД (мс)	117,77±15,6	100,88±34,74	0,421	104,98±20,51	116,43±65,56	0,418
МЖД (мс)	85,03±70,08	32,98±36,66	0,67			

Сокращения: ВЖД — внутривентрикулярная диссинхрония, ВМН — время максимального наполнения, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖД — межжелудочковая диссинхрония, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ПЖ — правый желудочек, РТВГ — радионуклидная равновесная томографии, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

Таблица 3

Показатели функционального состояния правых отделов сердца до и после проведения СРТ

	I группа			II группа		
	до СРТ 1	после СРТ 2	p1-2	до СРТ 3	После СРТ 4	p3-4
КДО (мл)	239±81,39	220±48,48	0,218	314,25±131,15	289,75±102,55	0,712
КСО (мл)	154,21±66,36	117±46,28	0,011	201,75±86,75	201±85,72	0,987
УО (мл)	85,64±31,45	96,57±27,61	0,062	113±50,55	88,75±17,61	0,281
ФВ (%)	34,79±10,73	47,36±13,27	0,002	35,75±8,08	36±4,59	0,166
МСИ (КДО/с)	1,04±1,84	2,02±0,69	0,06	1,62±0,58	1,62±1,42	0,135
МСН (КДО/с)	1,86±0,85	2,17±0,67	0,134	1,37±0,7	1,23±0,62	0,495
ССН/3 (КДО/с)	1±0,28	1,32±0,45	0,005	0,79±0,43	0,65±0,21	0,169
ВМН (мс)	148±29±52,89	163,86±38,85	0,433	207,75±78,02	272,5±131,87	0,188

Сокращения: ВМН — время максимального наполнения, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

личались. Через 6-12 мес. после имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора мы наблюдали достоверное различие только по данным теста 6-минутной ходьбы.

Показатели сократительной функции ЛЖ и ПЖ у больных ХСН до СРТ представлены в таблице 2.

При анализе основных объемных показателей ЛЖ и ПЖ, каких-либо достоверных межгрупповых различий выявлено не было. При этом, значимые отличия между группами наблюдались при анализе кривых наполнения. Так, в частности, показатели МСН и ССН/3 ЛЖ и ПЖ оказались достоверно хуже у боль-

Таблица 4

**Значения коэффициентов корреляции показателей функционального состояния ПЖ
с клинко-инструментальным обследованием в группе “респондеров” до проведения СРТ**

	ФВ ПЖ	КДО ПЖ	КСО ПЖ
QRS	R=-0,57 p=0,034	R=0,651 p=0,012	R=0,575 p=0,032
MP	R=-0,54 p=0,856	R=0,337 p=0,239	R=0,337 p=0,239
Тест 6-минутной ходьбы	R=0,027 p=0,928	R=-0,024 p=0,934	R=-0,036 p=0,902

Сокращения: QRS — длительность желудочкового комплекса, MP — митральная регургитация, КДО ПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка, КСО ПЖ — конечно-систолический объем правого желудочка, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка.

ных второй группы на 30% и 60%, соответственно. Это свидетельствует о более выраженном нарушении как систолической, так и диастолической функции у данной группы пациентов. Необходимо отметить, что по данным фазового анализа достоверных межгрупповых различий по внутри- и МЖД до СРТ обнаружено не было. Между тем, в ряде работ указывается, что выраженная МЖД и ВЖД может выступать в качестве неблагоприятного прогностического критерия при СРТ [4, 10].

После СРТ (табл. 3) у пациентов первой группы отмечалась достоверная положительная динамика практически всех функциональных показателей ПЖ, что свидетельствовало об улучшении систолической и диастолической функции правых отделов сердца. При этом, в группе “нереспондеров” достоверных изменений сократимости правых отделов не отмечалось. Анализ взаимосвязи клинко-инструментальных показателей и параметров сократительной функции ПЖ в группе “респондеров” до СРТ показал, что наиболее сильная положительная достоверная корреляционная взаимосвязь имела место между значениями КДО, КСО ПЖ и комплексом QRS. Мы также выявили достоверную отрицательную корреляционную связь между комплексом QRS и ФВ ПЖ (таблица 4). Полученные нами результаты подтверждают гипотезу о тесной межжелудочковой взаимосвязи правых и левых отделов сердца. Известно, что межжелудочковое взаимодействие выражается во взаимном влиянии сократимости во время фаз систолы и диастолы, как в норме, так и при поражениях миокарда. В экспериментальных исследованиях показано, что около 20-40% систолического давления в ПЖ и объема выброса из ПЖ являются следствием сокращения ЛЖ. Данная взаимосвязь двух отделов сердца позволяет объяснить возникновение дисфункции ПЖ в ответ на перегрузку объемом и давлением при снижении сократимости ЛЖ, а также предсказать положительную динамику контрактильной функции ПЖ при улучшении систолической функции ЛЖ. Приведенные выше данные указывают на то, что в группе “респондеров” на фоне улучшения

сократительной функции миокарда ЛЖ происходит значимое улучшение функционального состояния правых отделов сердца. При этом, в группе “нереспондеров” наблюдается лишь тенденция к улучшению диастолической функции, что отражается на таких показателях как МСН и ССН/3.

До настоящего времени радионуклидная вентрикулография не нашла широкого применения для изучения эффектов СРТ в отношении миокарда правого желудочка. Вместе с тем, именно данный подход позволяет объективно и глубоко оценить изменения со стороны малого круга кровообращения, которые являются одним из важных патогенетических звеньев развития ХСН. По сравнению с ЭхоКГ, применение РТВГ дает возможность получать более детальную информацию о сократительной функции миокарда ПЖ, его диастолических показателях, а также степени выраженности внутри и МЖД [11]. Также показано, что у больных с низкой ФВ показатели сократимости миокарда по данным ЭхоКГ по сравнению с РТВГ имеют более высокую вариабельность и низкую воспроизводимость [12].

В нашем исследовании установлено, что на фоне СРТ происходит улучшение насосной функции не только миокарда ЛЖ, но и правых отделов сердца. Полученные результаты согласуются с данными исследования Tabergeaux P, et al. [13], которые показали, что одним из предикторов ответа на СРТ может являться степень предшествующей дисфункции миокарда ПЖ. На сегодняшний день, ориентируясь только на клиническую картину, на ранних сроках после операции довольно трудно судить о прогнозе заболевания [14]. В связи с этим, выявленные нами различия в сократимости миокарда ПЖ у групп “респондеров” и “нереспондеров”, возможно, смогут в последующем служить скинтиграфическими критериями прогноза и определения тактики дальнейшей реабилитации таких пациентов [4, 15, 16]. Методика РТВГ, благодаря своей высокой воспроизводимости, может рассматриваться в качестве метода выбора для оценки результатов СРТ у пациентов ХСН.

Таким образом, представленные результаты дают основание говорить о том, что улучшение сократительной функции ПЖ, на фоне СРТ, может оказывать положительное влияние на СРТ наравне с улучшением сократительной функции ЛЖ. СРТ у больных с тяжелой ХСН, на фоне сохраненной сократимости правых отделов сердца, более эффективна, при этом

более высокие значения сцинтиграфических показателей МСН и ССН/3 ПЖ могут служить прогностическими критериями положительного ответа на СРТ.

Благодарности. Исследование поддержано средствами гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-10016).

Литература

1. 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. Russ. J. Cardiol. 2014; 4 (108): 5-63. Russian (Рекомендации по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2014; 4 (108): 5-63).
2. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. JACC. 2005; 46(12): 2168-82.
3. Lebedev DI, Zlobina MV, Gulya MO, et al. Novel methods of patients selection for the cardiac resynchronizing therapy in non-Ischemic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2015; (11): 29-34. Russian (Лебедев Д. И., Злобина М. В., Гуля М. О., и др. Новые методы отбора пациентов с неишемической кардиомиопатией для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2015; (11): 29-34).
4. Popov SV, Savenkova GM, Antonchenko IV. Effects of cardiac resynchronization therapy in the treatment of congestive heart failure. Siberian Journal of Medical (Tomsk city) 2010; 25(2-1): 25-33. Russian (Попов С. В., Савенкова Г. М., Антонченко И. В. и др. Эффекты кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010; 25(2-1): 25-33).
5. Wells G, Parkash R, Healey JS, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2011; 183: 421-9.
6. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation. 2008; 117: 2608-16.
7. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. Circulation. 2008; 117(13): 1717-31.
8. Baur LHB. Gated blood pool SPECT: A new clinical tool to detect cardiac dyssynchrony? Int J Cardiovasc Imaging 2008; 24: 727-8.
9. Mangiavacchi M, Gasparini M, Faletra F, et al. Clinical predictors of marked improvement in left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. Am Heart J 2006; 151(2): 477.e1-477.e6.
10. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation. 2008; 117: 2608-16.
11. Gulja MO, Lishmanov JuB, Zavadovskij KV, et al. Status of fatty acid metabolism in the myocardium of the left ventricle and the forecast efficiency Cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Russ J Cardiol. 2014; 9: 61-7. Russian (Гуля М. О., Лишманов Ю. В., Завадовский К. В. и др. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал 2014; 9: 61-7).
12. de Groote P, Fertin M, Goéminne C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDopplerparameters. Eur Heart J. 2012 Nov; 33 (21): 2672-9.
13. Tabereaux PB, Doppalapudi H, Kay GN, et al. Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009; 19: 1-5.
14. Lebedev DI, Minin SM, Krivolapov SN. Prognostic assessment of the effectiveness of biventricular pacing in patients with severe heart failure. Serdechnaja nedostatochnost' Journal. 2013; 14, 2 (76): 82-8. Russian (Лебедев Д. И., Минин С. М., Криволапов С. Н. Прогностическая оценка эффективности бивентрикулярной стимуляции у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Ж. сердечная недостаточность. 2013; 14, 2 (76): 82-8).
15. Lishmanov YB, Chernov VI, Krivonogov NG, et al. Radionuclide methods in the diagnosis of cardiovascular diseases. Siberian Journal of Medicine (Tomsk) 2010; 25(4): 8-13. Russian (Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г. и др. Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2010; 25(4): 8-13).
16. Zlobina MV, Sokolov AA, Popov SV, et al. Preservation of diastolic function of right ventricular as important sign of response to cardiac resynchronization therapy. Fundamental'nye issledovaniya Journal. 2013; 12, 2: 214-7. Russian (Злобина М. В., Соколов А. А., Попов С. В. и др. Сохранность систолической функции правого желудочка - важный признак ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. Фундаментальные исследования 2013; 12, 2: 214-7).

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЗОНЫ ПОЗДНЕЙ АКТИВАЦИИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ СТРУКТУРЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КАНДИДАТОВ НА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Зубарев С. В., Чмелевский М. П., Буданова М. А., Рыжков А. В., Трукшина М. А., Лебедева В. К., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С.

Цель. С помощью неинвазивных методик изучить соотношение зоны поздней электрической активации с изменениями структуры миокарда левого желудочка (ЛЖ) у кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Материал и методы. В исследование включено 37 пациентов с III функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН). У всех больных отмечалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с шириной комплекса QRS 205 (190; 215) мс. Неинвазивное электрофизиологическое картирование (НЭФК) было выполнено с использованием системы "Amyscard 01C EP LAB" (EP Solutions SA, Switzerland) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). На первом этапе проводилась многоканальная электрокардиография (ЭКГ). На втором этапе выполнялась МРТ (MAGNETOM Trio A Tim 3 T, Siemens AG, Germany) с внутривенным введением контраста "Гадовист". Изменения структуры миокарда ЛЖ (поствоспалительный фиброз или рубец) оценивались сегментарно по данным отсроченного контрастирования на МРТ. На третьем этапе проводилось построение индивидуальных моделей желудочков сердца. Активация эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ оценивалась с помощью НЭФК.

Результаты. Наиболее часто зона поздней активации по НЭФК выявлялась в базальном отделе на границе заднего и бокового сегментов ЛЖ — 17 пациентов (46%) и в базальном боковом сегменте ЛЖ — 8 (21%). По данным МРТ только поствоспалительный фиброз имел 21 больной, из них у 5 область фиброза была расположена на эпикарде ЛЖ и совпадала с зоной поздней активации по НЭФК. Из 12 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) 2 имели рубец на эпикарде ЛЖ и совпадение его локализации с зоной поздней активации. Ни один из 4 больных с сочетанием поствоспалительного фиброза и ишемического рубца не имел совпадения структурных изменений на эпикарде с зоной поздней активации.

Заключение. Комбинированное использование НЭФК и МРТ в предоперационном периоде обследования позволяет соотносить структурные изменения миокарда ЛЖ с зоной его поздней электрической активации.

Ключевые слова: левый желудочек, магнитно-резонансная томография, неинвазивное электрофизиологическое картирование, полная блокада левой ножки пучка Гиса.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Зубарев С. В.* — кардиолог консультативно-диагностического отделения, Чмелевский М. П. — с.н.с. НИЛ электрокардиологии, Буданова М. А. — м.н.с. НИЛ электрокардиологии, Рыжков А. В. — зав. отделением МРТ, Трукшина М. А. — н.с. НИО сердечной недостаточности, Лебедева В. К. — к.м.н., с.н.с. НИО интервенционной аритмологии, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель НИО сердечной недостаточности, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, руководитель НИО интервенционной аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zubarevstepan@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЭФК — неинвазивное электрофизиологическое картирование, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, 3D — трехмерная.

Рукопись получена 15.04.2017

Рецензия получена 25.04.2017

Принята к публикации 10.05.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 93–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-93-98>

RELATION OF THE LATE ACTIVATION ZONE WITH THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM CHANGES IN CANDIDATES FOR RESYNCHRONIZING THERAPY

Zubarev S. V., Chmelevsky M. P., Budanova M. A., Ryzhkov A. V., Trukshina M. A., Lebedeva V. K., Sitnikova M. Yu., Lebedev D. S.

Aim. By non-invasive methods, to assess relations of the zone of late electrical activation with changes in the left ventricle (LV) myocardium structure in patients — candidates for cardiac resynchronizing therapy.

Material and methods. Totally, 37 patients included, with III functional class of chronic heart failure (CHF). In all patients, there was complete His left bundle branch block (LBBB) with QRS width 205 (190; 215) ms. Non-invasive electrophysiological mapping (NEM) was done with the "Amyscard 01C EP LAB" (EP Solutions SA, Switzerland), and magnetic-resonance imaging (MRI). At the first step, multichannel electrocardiography (ECG) was done. At the second step, MRI was done (MAGNETOM Trio A Tim 3 T, Siemens AG, Germany) with intravenous contrast "Gadovist" load. Changes in LV myocardium structure (post-inflammatory fibrosis or scar tissue) were evaluated by segments, within the delayed MRI contrasting. At the third stage, individual models of ventricles were built up. Activation of LV epicardium in LBBB was evaluated by NEM.

Results. Most often the zone of late activation by NEM was found in the basal region on the border of posterior and lateral LV segments — 17 patients (46%) and in basal lateral LV segment — 8 (21%). By MRI, only post inflammatory fibrosis was found in 21

patient, among them in 5 the area of fibrosis was located on LV epicardium and overlapped the zone of late activation by NEM. Among 12 patients with ischemic heart disease 2 had scar on LV epicardium overlapping with the late activation zone. No one of 4 patients with combination of post-inflammatory fibrosis and ischemic scar did not show overlap of structural changes on the epicardium with the late activation zone.

Conclusion. Combination of NEM and MRI in pre-operational period of patients investigation make it to relate structural changes in LV myocardium with the zone of its late electrical activation.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 93–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-93-98>

Key words: left ventricle, magnetic-resonance imaging, non-invasive electrophysiological study, complete His left bundle branch block.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

На фоне уширения QRS комплекса за счет внутривентрикулярных блокад формируется диссинхрония, которая представляет собой рассогласованность функционирования различных участков миокарда. Это приводит к нарушению систолической и/или диастолической функций, митральной и трикуспидальной регургитации, лежащих в основе патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Наибольшее внимание приковано к изучению полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Известно, что данная блокада является независимым предиктором смерти у больных ХСН в течение года [2]. Одним из ведущих способов коррекции диссинхронии является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Считается, что для достижения эффекта целесообразно позиционировать левожелудочковый (ЛЖ) электрод в зону поздней активации на фоне ПБЛНПГ [3]. Важным условием при этом является отсутствие рубца на эпикарде в зоне интереса, так как обычно ЛЖ электрод имплантируется трансвенозным доступом со стороны эпикарда. В исследованиях TARGET и STARTER с применением тканевой эхокардиографии (ЭхоКГ) была продемонстрирована целесообразность данной стратегии позиционирования электрода [4, 5]. Однако стоит отметить ряд недостатков ЭхоКГ: не всегда удовлетворительное качество локации миокарда, затрудненность оценки рубцов и поствоспалительного фиброза на фоне ПБЛНПГ, зависимость результатов от исследователя. Оптимальной методикой в визуализации структурных изменений миокарда ЛЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ) [6], но с ее помощью невозможно оценить позднюю зону актива-

ции. В настоящее время существует методика неинвазивного электрофизиологического картирования (НЭФК), реализованная в виде системы “Amyscard 01C EP LAB” [7]. С ее помощью при ПБЛНПГ визуализируется зона поздней активации [8]. Кроме того, стоит отметить, что реконструкция при НЭФК может выполняться с использованием трехмерной (3D) анатомической модели сердца, полученной по данным МРТ. Следовательно, имеется возможность дополнительно получить информацию о наличии поствоспалительного фиброза или рубца ЛЖ.

Целью данной работы явилось изучение соотношения зоны поздней электрической активации с изменениями структуры миокарда ЛЖ у кандидатов на СРТ.

Материал и методы

На базе ФГБУ “СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ РФ обследовано 37 пациентов с III функциональным классом ХСН (NYHA) и ПБЛНПГ. Все больные были компенсированы и получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Пациентам выполнено НЭФК с использованием системы “Amyscard 01C EP LAB” (EP Solutions SA, Switzerland) (рис. 1).

На первом этапе с помощью модуля многоканального картирования осуществлялась синхронная регистрация электрокардиографических (ЭКГ) сигналов от униполярных отведений (максимально до 240). Для этих целей использовались полоски с 8-ю карбоновыми электродами ЭКГ. Полоски накладывались вертикально равномерно по всей окружности грудной клетки. Помимо записи униполярных отведений одновременно осуществлялась регистрация 12-каналь-

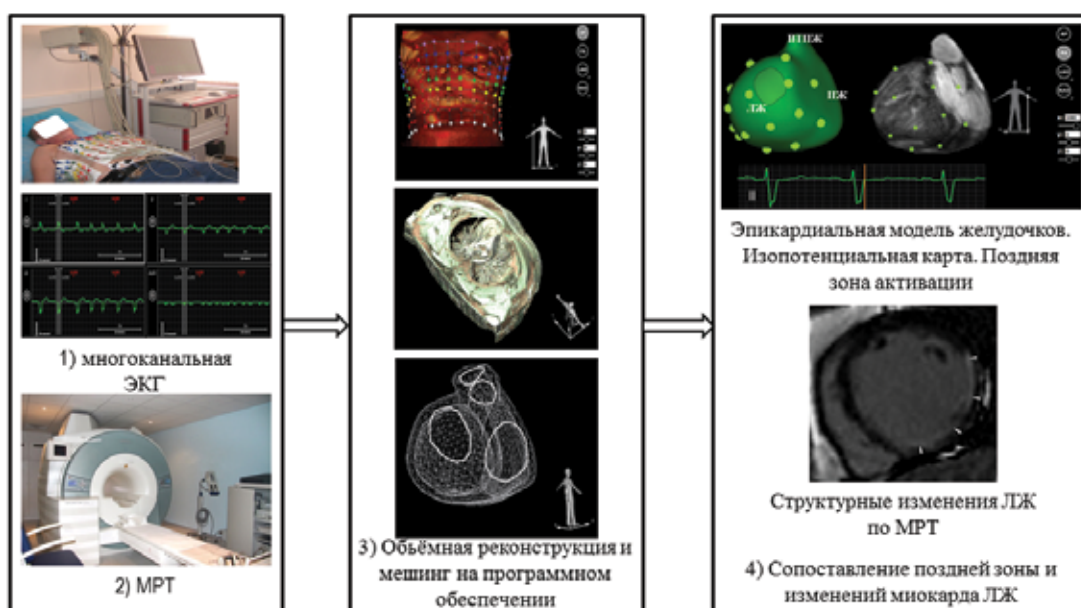


Рис. 1. Этапы проведения исследования.

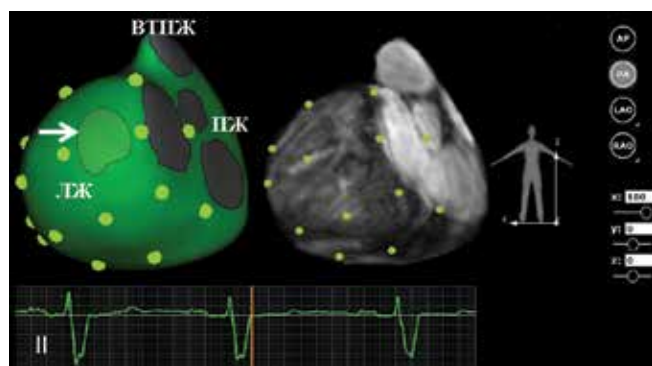


Рис. 2. Зона поздней активации в базальном отделе на границе заднего и бокового сегментов ЛЖ при ПБЛНПГ, задняя проекция. Маркеры — границы сегментов ЛЖ. Оранжевая линия — окончание QRS. Слева — изопотенциальная карта на эпикардиальной модели желудочков. Зона поздней активации указана стрелкой. Справа — визуализация желудочков в режиме МРТ.

Сокращения: ВПЖ — выходной тракт правого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек.

Таблица 1

Клинико-диагностические данные пациентов

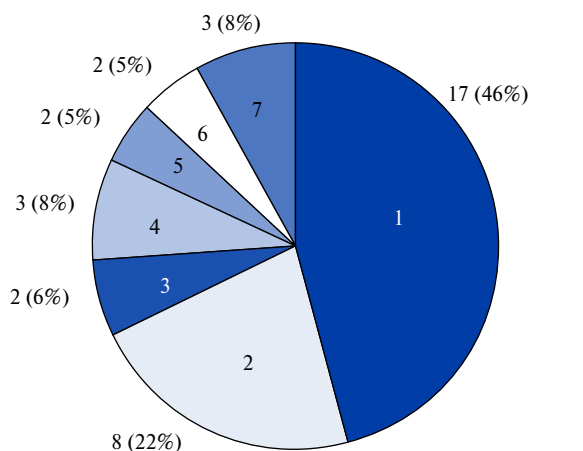
Количество больных, n	37
Пол м/ж, n	23/14
Возраст, лет: среднее (мин; макс)	64 (47; 83)
Генез кардиомиопатии: ИБС/ДКМП, n	16/21
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	15
Шунтирование или стентирование коронарных артерий/без реваскуляризации, n	8/29
Синусовый ритм/фибрилляция предсердий, n	36/1
Длительность QRS, мс	205 (190; 215)*
ФВ ЛЖ, %	25 (22; 29)*
КДР ЛЖ, мм	71 (65; 76)*
КСР ЛЖ, мм	61 (54; 66)*
КДО ЛЖ, мл	283 (235; 352)*
КСО ЛЖ, мл	212 (178; 270)*

Примечание: * — медиана с 25-м и 75-м процентилями в скобках.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР, КСР, КДО, КСО ЛЖ — конечные диастолические и систолические размеры, и объёмы левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ по Симпсону.

ной стандартной ЭКГ в течение 30 минут. Записывался собственный ритм с ПБЛНПГ. Использовались фильтры 35 и 50 Гц.

На втором этапе проводилась МРТ (MAGNETOM Trio A Tim 3 T, Siemens, Germany) торса и сердца с контрастированием. Сканирование проводилось в две серии: торса и сердца без ЭКГ синхронизации на задержке дыхания в модифицированном режиме Vibe. Полученные серии использовались в последующем для реконструкции 3D моделей. Толщина реконструированных срезов торса в аксиальной плоскости составляла 2,5 мм, сердца — 2 мм. Для контрастирования использовался парамагнитный препарат “Гадовист” 15 мл из расчета 0,1 ммоль/кг веса. Визуализация рубцов и поствоспалительного фиброза осу-



- 1 ■ На границе заднего и бокового в базальном отделе
- 2 □ Боковой базальный отдел
- 3 ■ Задний на границе базального и срединного отделов
- 4 □ Задний базальный отдел
- 5 ■ Задний срединный отдел
- 6 □ Боковой на границе базального и срединного отделов
- 7 ■ На границе заднего и бокового в срединном отделе

Рис. 3. Локализация зон поздней активации на эпикарде ЛЖ при ПБЛНПГ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса.

ществлялась PSIR режимом МРТ. Контрастные сканирования сердца проводились через 15 минут после введения препарата. Оценка структурных нарушений проводилась врачом-экспертом вручную на основании общепринятой модели деления ЛЖ на сегменты [9]. Оценивалась также глубина повреждений по слоям стенки ЛЖ (эндокард, интрамуральный отдел, эпикард). Заключение представлялось в виде рисунка и текстового объяснения.

На третьем этапе полученные данные ЭКГ и МРТ импортировались в программу обработки “Amyscard 01C EP LAB”. Проводилась объемная реконструкция торса. Далее каждый сигнал ЭКГ привязывался к определяемым трехмерным координатам центра соответствующего электрода ЭКГ. Затем проводилось построение воксельных и полигональных 3D моделей желудочков сердца с последующей реконструкцией униполярных электрограмм. Маркировка ЛЖ при НЭФК осуществлялась врачом вручную по принципу деления на сегменты, аналогичному для томографии [9] и была описана ранее [8].

После этого проводилась сегментарная оценка зоны поздней активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ (рис. 2). Использовались изопотенциальные карты на основе униполярных электрограмм на 3D моделях желудочков [7]. Для расчета выбирался типичный QRS комплекс на фоне исходного ритма с ПБЛНПГ.

Далее врачом вручную сравнивались полученные данные МРТ и НЭФК. Термин “полное совпадение” применялся при сегментарном соответствии зоны поздней активации и структурных

Таблица 2

Сегментарная оценка структурных изменений миокарда ЛЖ по данным МРТ

Сегменты ЛЖ по уровням	Вид и локализация поражения	Поствоспалительный фиброз (n=21)			ИБС (n=12) с рубцом (n=11)			Поствоспалительный фиброз и рубец (n=4)		
		Эндо	Интра	Эпи	Эндо	Интра	Эпи	Эндо	Интра	Эпи
Задний	Б	0	5	5	6	4	2	1	0	0
	С	0	4	5	8	7	3	2	0	0
Боковой	Б	0	5	5	4	3	0	1	1	0
	С	0	6	7	2	0	0	1	1	1
	А	0	0	0	5	4	2	0	0	0
Нижний	Б	0	2	6	3	3	2	1	0	0
	С	0	2	6	4	4	2	2	0	0
	А	0	0	0	5	4	0	1	1	0
Передний	Б	0	2	0	2	2	0	0	0	0
	С	0	1	0	7	4	1	1	1+1*	0
	А	0	0	0	7	5	1	0	0	0
Переднеперегородочный	Б	0	16	0	3	1	0	0	3*	0
	С	0	15	0	6	4	1	0	2*	0
Нижнеперегородочный	Б	0	19	0	2	1	0	0	0	0
	С	0	19	0	4	1	0	1	3*	0
Перегородка	А	0	5	0	5	4	1	0	2*	0
Верхушка	А	0	0	0	5	5	5	0	0	0
Нет изменений	-	0			1			0		

Примечание: цифры в таблице указывают количество пациентов, * — поствоспалительные изменения.

Сокращения: Б — базальный уровень, С — срединный уровень, А — апикальный, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Интра — срединный слой миокарда ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, Эндо — эндокардиальный слой миокарда ЛЖ, Эпи — эпикардиальный слой миокарда ЛЖ.

Таблица 3

Сопоставление структурных изменений миокарда ЛЖ с зоной его поздней активации

Зона поздней активации, n=37	Поствоспалительный фиброз (n=21)	ИБС (n=12) с рубцом (n=11)	Поствоспалительный фиброз и рубец (n=4)
Не попадает ни в фиброз, ни в рубец, n	14	6	3
Попадает в рубец (с эпикардом), n	0	2	0
Попадает в рубец (эндокард и интрамуральный отдел), n	0	1	0
Попадает в рубец (только эндокард), n	0	1	0
Частично попадает в рубец (эндокард и интрамуральный отдел), n	0	1	1
Частично попадает в рубец (эндокард)	0	1	0
Попадает в фиброз (эпикард и интрамуральный отдел), n	2	0	0
Попадает в фиброз (только эпикард), n	2	0	0
Попадает в фиброз (интрамуральный отдел), n	2	0	0
Частично в фиброз (эпикард и интрамуральный отдел), n	1	0	0

Примечание: цифры в таблице указывают количество пациентов.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек.

изменений миокарда ЛЖ. Термин “частичное совпадение” использовался при расположении поздней зоны на границе двух сегментов и наличием поствоспалительного фиброза или рубца только в одном из этих сегментов ЛЖ.

Кроме того, на аппарате Vivid 7 (GE, Vingmed Dimensions, Norway) с датчиком 2,5 МГц пациентам была выполнена стандартная ЭхоКГ для оценки размеров, объемов ЛЖ, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Статистический анализ. Характеристики исследованной группы были представлены с помощью методов описательной статистики. Проверка на нормальность распределения количественных показателей осуществлялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Статистически значимыми принимались значения $p < 0,05$. Для непрерывных переменных с ненормальным распределением были рассчитаны медиана и квартили (LQ; UQ). Для непрерывных переменных с правильным распределением была рассчитана сред-

няя величина, а также указаны минимальное и максимальное значение. Качественные переменные представлены в виде абсолютного и относительного числа наблюдений. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ STATISTICA v.10 (StatSoft Inc., USA).

Результаты

Клинико-диагностические характеристики исследованной группы пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее часто зона поздней активации по НЭФК выявлялась в базальном отделе на границе заднего и бокового сегментов ЛЖ — 17 пациентов (46%) и в базальном боковом сегменте ЛЖ — 8 (21%) (рис. 3).

На основании МРТ сердца с отсроченным контрастированием получены сегментарные данные о структурных изменениях миокарда ЛЖ. Исходя из этих результатов, все пациенты были разделены на три подгруппы (табл. 2). Подгруппа № 1 (n=21) включала больных с наличием только поствоспалительного фиброза. Подгруппа № 2 включала 12 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (11 с рубцом, 6 с реваскуляризацией миокарда). Стоит отметить, что у одного больного из подгруппы с ИБС не был выявлен рубец. Однако по данным коронарографии у него ранее было визуализировано поражение артерий и проведено эффективное стентирование. Подгруппа № 3 включала 4 больных с поствоспалительным фиброзом и ишемическим рубцом (2 с реваскуляризацией миокарда).

Отображенные в таблице 2 результаты демонстрируют, что 25 пациентов имели поствоспалительный фиброз миокарда. Данные изменения наиболее часто локализовались в интрамуральных отделах межжелудочковой перегородки (МЖП) на срединном и базальном уровне. В срединном нижнеперегородочном сегменте МЖП выявлен интрамуральный фиброз у 22 пациентов (88%), в базальном нижнеперегородочном отделе — 19 (76%). В переднеперегородочном базальном сегменте МЖП интрамуральный фиброз определялся у 19 больных (76%), в переднеперегородочном срединном — 17 (68%).

Далее были сопоставлены структурные изменения миокарда с зоной поздней активации эпикарда ЛЖ (табл. 3).

В подгруппе № 1 с поствоспалительным фиброзом лишь у 5 (24%) больных отмечалось полное или частичное совпадение зон поздней активации по НЭФК с поствоспалительным фиброзом эпикарда (изолированным или сочетанным с интрамуральным слоем). У 14 (67%) пациентов эти зоны не совпадали со структурными изменениями миокарда.

В подгруппе № 2 с ИБС в 2 случаях (17%) выявлено обширное поражение и полное совпадение с рубцом, захватывающим эпикард ЛЖ. У 6 больных

(50%) поздние зоны не попадали в структурные изменения миокарда ЛЖ.

В третьей подгруппе ни один из пациентов не имел совпадения зоны поздней активации с поствоспалительным фиброзом или ишемическим рубцом эпикарда ЛЖ.

Обсуждение

Область поздней активации наиболее часто выявлялась в базальном отделе на границе бокового и заднего сегментов или в базальном боковом сегменте ЛЖ. Реже отмечались другие локализации. Полученный результат сопоставим с литературными данными [10, 11].

В настоящее время МРТ обладает наибольшей решающей способностью визуализации поствоспалительного фиброза и рубцовой ткани. Более того, такая томография не сопряжена с лучевой нагрузкой, а применяемый контраст не содержит йод. Это расширяет возможности проведения диагностики у больных с ХСН и сопутствующей патологией [12]. В представленном исследовании МРТ с контрастированием позволила выполнить оценку в рамках сегментарной модели и дифференцировки по слоям стенки ЛЖ. На основании полученных данных выделено три подгруппы: поствоспалительный фиброз, ИБС, сочетание поствоспалительных и рубцовых изменений. В нашей работе установлено, что поствоспалительный фиброз миокарда наиболее часто локализовался в интрамуральных отделах МЖП. При этом, ни у одного пациента с изолированным поствоспалительным фиброзом эндокард не был вовлечен в процесс. Полученный результат не противоречит ранее проведенным работам. Так, анализ статей показывает, что регионы отсроченного накопления контраста при неишемическом генезе обычно располагаются в интрамуральном или эпикардальном слоях [13, 14].

В литературе описано использование МРТ для построения 3D модели желудочков сердца с целью определения зоны поздней активации при ПБЛНПГ, однако, без сопоставления с данными о поствоспалительном фиброзе или рубце миокарда [10]. Новизной нашего исследования является проведение такого сопоставления. Для этих целей была применена сегментация 3D модели при НЭФК, аналогичная томографии.

Большинство пациентов не имели совпадения зоны поздней активации с эпикардальным поствоспалительным фиброзом или рубцом. Данным больным возможно проведение целевой имплантации электрода ЛЖ в область интереса без опасения попадания в невозбуждаемый миокард.

В 2 случаях выявлено совпадение с ишемическим рубцом, захватывающим эпикард. Стратегия в данной ситуации предусматривает вначале оценку обширности поражения. После этого решается вопрос о возможности трансвенозной или альтернативной имплантации ЛЖЭ в близлежащие неповрежденные области

в надежде на частичный ответ от СРТ. В двух наших наблюдениях больным возможна только имплантация кардиовертера-дефибриллятора без ЛЖ электрода в связи с обширностью рубцового поля.

В 5 случаях отмечалось совпадение зон с пост-воспалительным фиброзом эпикарда. Данным пациентам при операции рационально изменить позицию ЛЖ электрода с имплантацией в ближайший неповрежденный сегмент. Это целесообразно для того, чтобы значимо не удаляться от зоны поздней активации для большей эффективности от СРТ [3]. В случае имплантации все же в позднюю зону с эпикардальным фиброзом, стимуляция может быть эффективна. Это обусловлено неоднородной “пятнообразной” структурой ткани, за счет чередования замещающей фиброзной ткани и живых миоцитов между ней [14].

Однако стоит осознавать, что на фоне стимуляции в данной зоне возбуждение будет идти медленнее, огибая фиброзные тяжи. В настоящее время больные, у которых выявлено совпадение поствоспалительного фиброза эпикарда и зоны поздней активации, являются наиболее сложными в понимании вопроса о месте имплантации ЛЖ электрода. Требуется дальнейшее исследование на большей выборке по изучению и послеоперационному отслеживанию эффективности СРТ у данных пациентов.

Заключение

Комбинированное использование НЭФК и МРТ в предоперационном периоде обследования позволяет соотносить структурные изменения миокарда ЛЖ с зоной его поздней электрической активации.

Литература

1. Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. *Ochsner J* 2014; 14: 596-07.
2. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital. Heart J* 2003; 4: 607-13.
3. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, et al. ASE Expert Consensus Statement: Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting — A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(3): 191-213.
4. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1509-18.
5. Saba S, Marek J, Schwartzman D, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 427-34.
6. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361: 374-79.
7. Revishvili AS, Wissner E, Lebedev DS, et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace* 2015; 17: 1282-88.
8. Zubarev SV, Chmelevsky MP, Budanova MA, et al. Non-invasive electrophysiological mapping of the patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the role of left ventricular lead position. *Translyatsionnaya meditsina* 2016; 3: 7-16. Russian (Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А. и др. Неинвазивное электрофизиологическое картирование и эффект от кардиоресинхронизирующей терапии: роль позиции левожелудочкового электрода. *Трансляционная медицина* 2016; 3: 7-16).
9. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. AHA Scientific Statement: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-42.
10. Berger T, Pfeifer B, Hanser FF, et al. Single-beat noninvasive imaging of ventricular endocardial and epicardial activation in patients undergoing CRT. *PLoS One* 2011; 6: 1-7.
11. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, et al. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy Beyond QRS Duration and Left Bundle Branch Block Morphology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2435-43.
12. Sitnikova MYu, Bortsova MA, Galenko VL, et al. Continuum stages for prognosis improvement in different subgroups of heart failure patients: from the organization of management and optimization of physical rehabilitation program to specification of risk factors. *Translyatsionnaya meditsina* 2015; 2: 62-72. Russian (Ситникова М.Ю., Борцова М.А., Галенко В.Л. и др. Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больных ХСН: от организации менеджмента и оптимизации программы физической реабилитации к уточнению доступных для исследования факторов риска. *Трансляционная медицина* 2015; 2: 62-72).
13. Doltra A, Stawowy P, Dietrich T, et al. Magnetic resonance imaging of cardiovascular fibrosis and inflammation: from clinical practice to animal studies and back. *Biomed Res Int* 2013; 1-10.
14. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250-58.

КРИБАЛЛОННАЯ АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВАРИАНТНОЙ АНАТОМИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Коков А.Н., Бохан Н.С., Хоменко Е.А., Мамчур И.Н.

Цель. Оценить результаты криобаллонной абляции при вариантной анатомии легочных вен (ЛВ).

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование включено 94 пациента с устойчивой к антиаритмической терапии фибрилляции предсердий (ФП) в возрасте $55,9 \pm 9,8$ лет, из них 48 мужчин и 46 женщин. Медиана продолжительности "аритмического" анамнеза составила 4 (1,5; 5) лет. 7 пациентов имели в анамнезе радиочастотную абляцию (РЧА) кавотрикуспидального истмуса (КТИ), 5 — рецидивы ФП после ранее выполненной РЧА. У 7 пациентов на момент госпитализации имела место персистирующая форма ФП.

В рамках предоперационной подготовки всем пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием. Оценивалась архитектура ЛВ: их диаметр, количество, особенности впадения; наличие тромбов в полостях сердца.

В зависимости от анатомического варианта ЛВ пациенты распределялись в 2 группы — группу типичной и вариантной анатомии. Частота встречаемости различных анатомических вариантов ЛВ составила 13,8%. По основным клиническим характеристикам исследуемые группы были сопоставимы. Всем пациентам была выполнена криобаллонная абляция ЛВ с применением катетеров ArcticFront 28 мм и ArcticFront Advance 28 мм. У всех пациентов с вариантной анатомией ЛВ использовался катетер второй генерации. С целью верификации изоляции ЛВ применялся катетер Achieve. Во всех случаях абляция ЛВ верифицировалась как блок входа и выхода без аденозинного теста.

Результаты. В группе с вариантной анатомией ЛВ в 11 случаях имелся коллектор левых ЛВ или их впадение в левое предсердие (ЛП) общим устьем. Не было выявлено достоверных различий в непосредственных параметрах вмешательства: продолжительности абляции (75 (46,2; 105) против 60 (52; 70), $p=0,40$) и длительности флюороскопии (17 (16; 23,7) против 20 (16,3; 23,8), $p=0,64$). Анализ несвязанных групп показал достоверно большую частоту развития осложнений в группе вариантной анатомии, при этом частота пареза диафрагмального нерва (ПДН) (6,9 против 3,7%) и осложнений со стороны сосудистого доступа (3,19 против 2,5%) были сопоставимы ($p>0,05$). При этом у пациентов с наличием общего устья левых вен достоверно чаще было отмечено развитие перикардита в послеоперационном периоде, потребовавшее назначения противовоспалительной терапии. Анализ отдаленных результатов

криобаллонной абляции демонстрирует значимое снижение эффективности применения методики у пациентов с вариантной анатомией ЛВ, в частности при наличии коллектора/вестибуля левых ЛВ, в том числе при применении баллона второй генерации.

Заключение. Наличие коллектора/вестибуля левых ЛВ ассоциировано с достоверным ухудшением отдаленных результатов криобаллонной абляции, в том числе с применением баллонов второй генерации.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 99–104
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-99-104>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, криобаллонная абляция, вариантная анатомия легочных вен.

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кеморо, Россия.

Чичкова Т.Ю. — н.с. лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Мамчур С.Е. — зав. лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Коков А.Н. — зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, Бохан Н.С. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Хоменко Е.А. — с.н.с. лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Мамчур И.Н.* — н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики.

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

ИЛВ — изоляция легочных вен, ЛВ — легочная(ые) вена(ы), КТИ — кавотрикуспидальный истмус, ЛП — левое предсердие, ПДН — парез диафрагмального нерва, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 07.02.2017

Рецензия получена 09.02.2017

Принята к публикации 16.02.2017

CRYOBALLOON ABLATION FOR ATRIAL FIBRILLATION IN DIFFERENT ANATOMY OF PULMONARY VEINS

Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Kokov A.N., Bokhan N.S., Khomenko E.A., Mamchur I.N.

Aim. To evaluate the results of cryo-ablation in a variety of pulmonary veins (PV) anatomy.

Material and methods. Into prospective randomized study, 94 patients were included, with tolerant to drug treatment atrial fibrillation (AF), age $55,9 \pm 9,8$ y.o., of those 48 males and 46 females. The median of an arrhythmic anamnesis lasted for 4 (1,5; 5) years. Seven patients had undergone radiofrequency ablation (RFA) of the cavotricuspid isthmus (CTI), 5 had recurrent AF after former RFA. Seven — at the moment of admittance, had persistent AF.

Under the framework of preoperational investigation, all patients underwent contrast multispiral computed tomography of the heart. The architectonics of the PV was assessed: number, diameter, specifics of opening, thrombi.

Depending on the anatomy of the PV, patients were selected to 2 groups — typical and variant anatomy. The prevalence of a variety of PV anatomy was 13,8%. By the key clinical characteristics, the groups were comparable. All patients underwent cryoballoon isolation of the PV with the ArcticFront 28 mm and ArcticFront Advance 28 mm catheters. All patients with variants of PV anatomy underwent the procedure with the 2nd generation catheter. For verification of the PV isolation, Achieve

catheter was used. In all cases of PV isolation it was verified as the enter and exit block, with no adenosine test.

Results. In the group of variation PV anatomy, in 11 cases, there was collector of the left PV or their opening into the left atrium (LA) by common ostium. There were no significant differences in a direct specifics of procedures: duration of ablation (75 (46,2; 105) vs 60 (52; 70) min, $p=0,40$) and duration of fluoroscopy (17 (16; 23,7) vs 20 (16,3; 23,8) min, $p=0,64$). The analysis of non-related groups showed significantly higher prevalence of complications development in the variation anatomy group, and the prevalence of *nervus phrenicus* palsy (NPP) (6,9 vs 3,7%) as vascular approach complications (3,19 vs 2,5%), were comparable ($p>0,05$). Also, in patients with the common ostium of PV there was pericarditis development more frequently during post-operation period, that led to anti-inflammatory treatment prescription. Long-term analysis shows the significant decrease of the method efficacy in variation PV anatomy, especially in presence of collector/vestibule of PV, even with the 2nd generation balloon usage.

Conclusion. Existence of a collector/vestibule of the left PV is associated with significant worsening of the long-term results of cryoballoon ablation, even in 2nd generation devices utilization.

Key words: atrial fibrillation, cryoballoon ablation, variants of pulmonary veins anatomy.

Традиционно целью интервенционных методов лечения фибрилляции предсердий (ФП) является антральная изоляция легочных вен (ЛВ). Среди катетерных методов наиболее изучено радиочастотное воздействие, хотя в течение последних лет появляется все больше данных об успешном применении криобаллонной абляции, эффективность которой сопоставима с радиочастотной абляцией (РЧА) [1] и даже превосходит ее в отношении влияния на качество жизни и частоту повторных вмешательств [2].

Криобаллонная абляция позволяет осуществить изоляцию ЛВ в одно воздействие при условиях оптимального контакта баллона с предсердным миокардом. Наличие вариантной анатомии ЛВ в данной ситуации может вызывать технические сложности в позиционировании баллона и в целом является большой проблемой для “single shot” методик. В клинической практике применение криобаллонов при вариантной анатомии ЛВ ограничено.

Частота встречаемости вариантной анатомии ЛВ колеблется от 25 до 38%. Ее распространенность среди лиц, страдающих ФП, выше. Однако влияние анатомии ЛВ на результаты абляции противоречивы. Сегодня вопрос о возможности применения криобаллонов при вариантной анатомии ЛВ остается открытым. В исследовании Güler et al. (2015) достоверными анатомическими предикторами рецидива ФП после криоабляции явились диаметр правой верхней легочной вены, а также объем левого предсердия (ЛП) [3, 4]. В то же время, Khoueiry (2016) было показано отсутствие достоверных различий в эффективности криоабляции и РЧА при атипичной анатомии ЛВ [5]. Противоположные результаты были представлены Kubala (2016), продемонстрировавшими, что вариантная анатомия ЛВ ассоциирована с худшими отдаленными результатами вмешательства [6, 7].

Цель исследования: оценить результаты криобаллонной абляции при вариантной анатомии ЛВ.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное исследование включено 94 пациента с устойчивой к антиаритмической терапии ФП в возрасте $55,9 \pm 9,8$ лет, из них 48 мужчин и 46 женщин. Медиана продолжительности “аритмического” анамнеза составила 4 (1,5; 5) года. 7 пациентов имели в анамнезе РЧА катетерной абляции (КА) истмуса (КТИ), 5 — рецидивы ФП после ранее выполненной РЧА. У 7 пациентов на момент госпитализации имела место персистирующая форма ФП.

В рамках предоперационной подготовки во всех случаях выполнялась мультиспиральная компьютерная томография сердца с использованием 64-срезового компьютерного томографа Somaton Sensation 64 (Siemens, ФРГ). Контрастирование проводилось путем внутривенного болюсного введения автоматическим шприцем-инжектором 90–100 мл рентгенконтрастного препарата (содержание йода 350 мг/мл) со скоростью 5 мл/с. Анализ изображений проводился с использованием мультимодальной станции Leonardo (Siemens, Германия). Оценивались мультипланарные изображения ЛП в ортогональных проекциях, четырехкамерной позиции и вдоль осей ЛВ. Создание трехмерной модели позволяло изучить архитектуру ЛВ: оценивался их диаметр, количество, особенности впадения; определялось наличие тромбов в полостях сердца.

В зависимости от анатомического варианта ЛВ пациенты распределялись в 2 группы: группу типичной и вариантной анатомии. Группа вариантной анатомии формировалась на основании классификации Е. М. Магом (2004) [8]. Частота встречаемости различных анатомических вариантов ЛВ составила 13,8%. По основным клиническим характеристикам исследуемые группы были сопоставимы. Подробная анатомическая и клиническая характеристика изучаемой выборки представлена в таблицах 1 и 2.

Всем пациентам была выполнена криобаллонная изоляция ЛВ с применением катетеров ArcticFront 28 мм и ArcticFront Advance 28 мм (Medtronic, США). Всем пациентам с вариантной анатомией ЛВ использовался катетер второй генерации. Процедура выполнялась под внутривенной анестезией пропофолом, фентанилом и мидазоламом. Трансептальная пункция выполнялась по методике Brockenbrough под контролем внутрисердечной эхокардиографии. Продолжительность криовоздействия составила 600 сек на каждую из ЛВ для первой генерации баллонов и 240 сек при использовании ArcticFront Advance. Оклюзия вены верифицировалась на основании ангиографии и/или внутрисердечной эхокардиографии. Ввиду наличия сложностей в позиционировании баллона в устье коллектора ЛВ, а также при наличии общего вестибуля — выполнялось по 2 аппликации длительностью 240 сек при разных ангуляциях катетера. В случае развития пареза диафрагмального нерва при работе на правой верхней легочной вене, абляция немедленно прекращалась. С целью верификации изоляции ЛВ применялся катетер Achieve (Medtronic, США). Во всех случаях

изоляция ЛВ верифицировалась как блок входа и выхода без аденозинового теста.

Период наблюдения составил 12 мес. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 3, 6 и 12 мес. после аблации. На каждом визите выполнялась электрокардиография в 12 отведениях и суточное мониторирование электрокардиограммы. Производилась оценка непосредственных и отдаленных результатов аблации на основании наличия документированных устойчивых эпизодов предсердных аритмий в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Производился анализ интраоперационных данных: оценка длительности процедуры (с момента выполнения транссептального доступа до окончания процедуры), длительности флюороскопии, а также наличия осложнений (кровотечения, тромбоэмболические осложнения, парез диафрагмального нерва (ПДН), гемоперикард, перикардит). В послеоперационном периоде на протяжении 3 мес. всем пациентам назначалась антиаритмическая терапия (IC и III классы антиаритмических препаратов), а также антикоагулянтная терапия согласно шкалам CHA₂DS₂VASc и HASBLED.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программы MedCalc version 16.8. В зависимости от характера распределения признака данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы с указанием межквартильного размаха, абсолютных и относительных величин. Для сравнительной оценки групп применялись критерии χ^2 , Стьюдента, Манна-Уитни, анализ Каплана-Мейера.

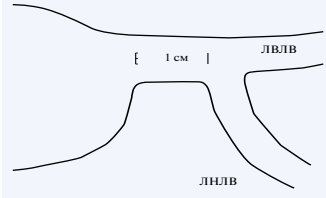
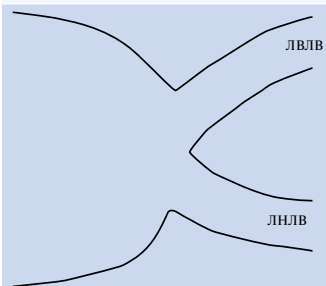
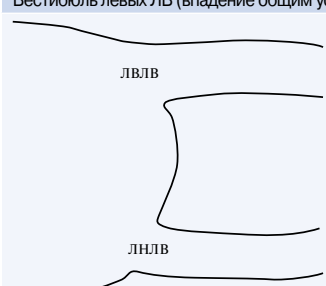
Результаты и обсуждение

В группу с вариантной анатомией ЛВ было включено 13 пациентов, большая часть которых (n=11) характеризовалась наличием коллектора левых ЛВ или их впадением в ЛП общим устьем. Не было выявлено достоверных различий в непосредственных параметрах вмешательства: продолжительности процедуры (75 (46,2; 105) против 60 (52; 70) минут, $p=0,40$) и длительности флюороскопии (17 (16; 23,7) против 20 (16,3; 23,8), $p=0,64$). Анализ несвязанных групп показал достоверно большую частоту развития осложнений в группе вариантной анатомии, при этом частота ПДН (6,9 против 3,7%) и осложнений со стороны сосудистого доступа (3,2 против 2,5%) были сопоставимы ($p>0,05$).

У пациентов с наличием общего устья левых вен достоверно чаще было отмечено развитие перикардита в послеоперационном периоде, потребовавшее назначения противовоспалительной терапии. Вероятно, это обусловлено большим диаметром устья вены (средний диаметр коллектора/общего устья составил 23 ± 5 мм), ввиду чего баллон позиционируется дистально, за пределы полости ЛП, оказывая повреждающее действие

Таблица 1

Анатомические варианты ЛВ в изучаемой группе пациентов

Вариант анатомии	Частота встречаемости N=94
 Коллектор левых ЛВ*	4 (4,26%)
 Вестибуль левых ЛВ (впадение общим устьем)	7 (7,45%)
 Типичная анатомия левых ЛВ	81 (86,17%)
 Впадение среднедолевой вены справа отдельным устьем	2 (2,12%)
 Типичная анатомия правых ЛВ	81 (86,17%)

Примечание: * — по данным Marom EM (2004).

Сокращения: ЛВЛВ, ЛНЛВ, ПВЛВ, ПНЛВ — левая верхняя, левая нижняя, правая верхняя и правая нижняя легочные вены, соответственно.

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемой группы

Параметр	Все (n=94)	Типичная анатомия (n=81)	Вариантная анатомия (n=13)	p
Пол (мужчины/женщины)	48/46	39/42	9/4	0,16
Возраст, лет	55,9±9,8	56,0±10,3	55,39±6,69	0,33
ИМТ, кг/м ²	30,1 (26,0; 34,4)	28,2 (22,9; 35,9)	33,0 (27,7; 33,7)	0,25
Давность ФП, лет	4 (1,5; 5)	4 (1,37; 6)	3 (1,5; 4)	0,32
Форма ФП (пароксизмальная/персистирующая)	87 (92,6%)/7 (7,4%)	76 (93,8%)/5 (6,2%)	11 (84,6%)/2 (15,4%)	0,27
ТП	10 (10,6%)	7 (8,6%)	3 (23,1%)	0,09
АГ	71 (75,5%)	61 (75,3%)	10 (76,9%)	0,90
ИБС	32 (34%)	29 (35,8%)	3 (23,1%)	0,37
ПИКС	7 (7,4%)	7 (8,6%)	0	0,27
ОНМК в анамнезе	7 (7,4%)	7 (8,6%)	0	0,27
СД	7 (7,4%)	7 (8,6%)	2 (15,4%)	0,44
РЧА КТИ в анамнезе	5 (5,3%)	5 (6,2%)	0	0,35
АИЛВ в анамнезе	5 (5,3%)	4 (5,3%)	1 (7,6%)	0,41
CHA ₂ DS ₂ VASc	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 2,25)	0,52
ФВ ЛЖ (по Simpson), %	66 (64; 66)	66 (63; 67)	65 (64; 68)	0,77
ПЗР ЛП, см	4,0 (3,8; 4,6)	4,1 (3,8; 4,5)	4 (3,9; 4,5)	0,97

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АИЛВ — антральная изоляция легочных вен, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТИ — катетрический истмус, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТП — трепетание предсердий, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПЗР ЛП — переднезадний размер ЛП, РЧА — радиочастотная абляция, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, CHA₂DS₂-VASc — (Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, and Sex (female)) Шкала оценки риска тромбозов/эмболий — застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт/ТИА/эмболия (2 балла), заболевания периферических артерий (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл), женский пол (1 балл).

Таблица 3

Непосредственные результаты криобаллонной ИЛВ при различных анатомических вариантах ЛВ

Параметр	Все (n=94)	Типичная анатомия (n=81)	Вариантная анатомия (n=13)	p
Длительность процедуры	60 (50; 87,5)	75 (46,2; 105)	60 (52; 70)	0,40
Длительность флюороскопии	17 (16; 23,7)	20 (16,3; 23,8)	17 (15; 21)	0,64
Все осложнения	13 (13,8%)	8 (13,1%)	5 (38,5%)	0,03
ТИА	1 (1,1%)	1 (1,2%)	0	0,0001
Гемоперикард с тампонадой	1 (1,1%)	1 (1,2%)	0	0,0001
ПДН (всего/преходящий/стойкий)	6/5 (5,3%)/1 (1,1%)	3/2 (2,5%)/1 (1,2%)	3 (23,1%)	0,08
Перикардит	2 (2,1%)	0	2 (15,4%)	0,0004
Гематома места пункции	3 (3,2%)	2 (2,5%)	1 (7,7%)	0,32
Ранние рецидивы ФП (до 72 часов)	10 (10,64%)	6 (7,4%)	4 (30,8%)	0,52
Рецидивы в течение 3 мес. после вмешательства	8 (8,5%)	6 (7,4%)	2 (15,4%)	0,15

Сокращения: ИЛВ — изоляция легочных вен, ЛВ — легочная(ые) вена(ы), ПДН — парез диафрагмального нерва, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФП — фибрилляция предсердий.

на эпикард. Данный факт также подтверждается быстрым снижением температуры до более низких значений, чем при позиционировании баллона в типичных условиях. В данном анализе получены достоверные различия в отношении таких осложнений как ТИА и гемотампонада. Тем не менее, учитывая малый объем выборки и сравнительно низкую встречаемость таких осложнений, данный факт вызывает сомнения и требует подтверждения на большем числе наблюдений. В отношении ранних рецидивов как в госпитальный, так и отсроченный период (до 3 мес.), группы оказались сопоставимы (табл. 3).

Анализ отдаленных результатов криобаллонной абляции демонстрирует значимое снижение эффективности применения методики у пациентов с вариантной анатомией ЛВ (рис. 1). При этом, наличие добавочной правой ЛВ не оказало влияния на результаты процедуры, в то время как наличие общего устья/коллектора слева значимо их ухудшало (рис. 2). Данные ранее опубликованных исследований в отношении возможности применения абляции при вариантной анатомии спорны. Изучение электрофизиологических свойств ЛВ позволяет утверждать, что добавочные вены, в частности пра-

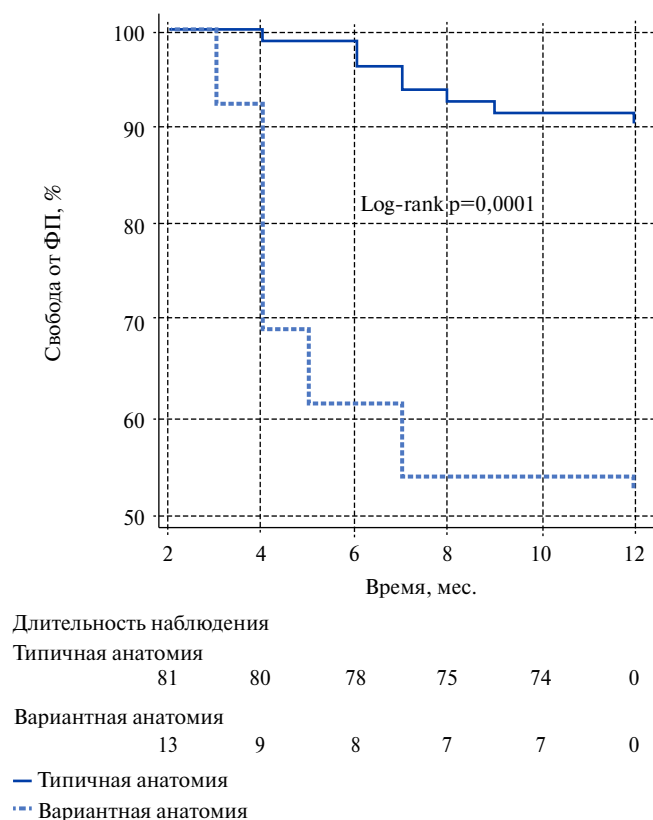


Рис. 1. Свобода от ФП в течение периода наблюдения при типичной и вариантной анатомии ЛВ.

Сокращения: ЛВ — легочная(ые) вена(ы), ФП — фибрилляция предсердий.

восторонней локализации, редко являются аритмогенным субстратом [8], что согласуется с результатами данной работы.

Также известно, что в случае наличия коллектора, как правило, его устье является субстратом аритмогенеза [8]. В исследовании McLellan, et al. (2010) было показано преимущество РЧА при наличии коллектора левых вен по сравнению с группой типичной анатомии [9]. Moltrasio (2016) путем электроанатомической реконструкции ЛП после криобаллонной абляции с применением устройств первого поколения показал, что зона повреждения смещена дистально и не позволяет достичь необходимого объема повреждения ткани муфты вены, при этом применение баллона второй генерации даже при условии воздействия в одной из ветвей коллектора позволяет осуществить изоляцию вены [10]. Катетеры второй генерации, позволяющие осуществлять криовоздействие не только по периметру баллона, но и по всей его передней гемисфере, позволяют облегчить позиционирование его в устье вены. Тем не менее, при выполнении анализа эффективности абляции с их применением группа с вариантной анатомией демонстрирует худшие результаты (рис. 3).

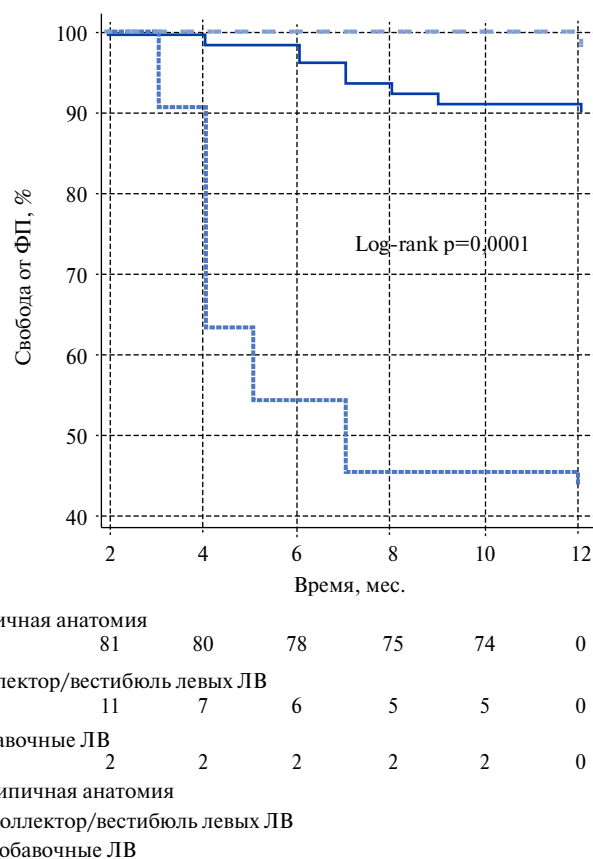


Рис. 2. Эффективность применения криобаллонов при различных анатомических вариантах ЛВ.

Сокращения: ЛВ — легочная(ые) вена(ы), ФП — фибрилляция предсердий.

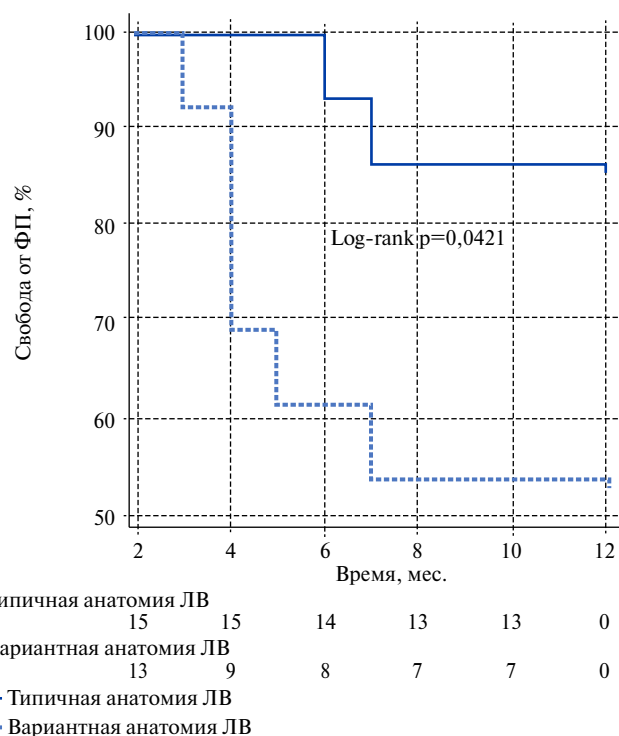


Рис. 3. Эффективность криобаллонов второй генерации при вариантной анатомии ЛВ.

Результаты настоящего исследования лимитированы малым объемом выборки. Дальнейшее изучение данной тематики должно позволить оптимизировать применение методики криоабляции ЛВ.

Заключение

Наличие коллектора/вестибуля левых ЛВ ассоциировано с достоверным ухудшением отдаленных результатов криобаллонной абляции, в том числе с применением баллонов второй генерации.

Литература

1. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2235-45.
2. Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2858-65.
3. Guler E, Guler GB, Demir GG, et al. Effect of pulmonary vein anatomy and pulmonary vein diameters on outcome of cryoballoon catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015; 38: 989-96.
4. Lin WS, Prakash VS, Tai CT, et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation*. 2000; 101 (11): 1274-81
5. Khoueiry Z, Albenque JP, Providencia R, et al. Outcomes after cryoablation vs. radiofrequency in patients with paroxysmal atrial fibrillation: impact of pulmonary veins anatomy. *Europace*. 2016; 18 (9): 1343-51. doi: 10.1093/europace/euv419. Epub 2016 Jan 27.
6. Kubala M, Hermida JS, Nadjji G, et al. Normal pulmonary veins anatomy is associated with better AF-free survival after cryoablation as compared to atypical anatomy with common left pulmonary vein. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; 34 (7): 837-843. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03070.x.
7. Hunter RJ, Ginks M, Ang R, et al. Impact of variant pulmonary vein anatomy and image integration on long-term outcome after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2010; 12 (12): 1691-7. DOI: 10.1093/europace/euq322.
8. Marom EM, Herndon JE, Kim YH, McAdams HP. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology*. 2004; 230 (3): 824-9.
9. McLellan AJ, Ling LH, Ruggiero D, et al. Pulmonary vein isolation: the impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (4): 549-56. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.12.025.
10. Conti S, Moltrasio M, Fassini G, et al. Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiol Res Pract*. 2016;5106127. doi: 10.1155/2016/5106127.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ “АПОЛЛОН”)

Золотовская И. А.^{1,2}, Давыдкин И. Л.¹, Дупляков Д. В.^{1,3}

Фибрилляция предсердий (ФП) у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ), ассоциирована с высоким риском развития повторных тромбоэмболических осложнений и повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Основные профилактические стратегии для пациентов с ФП ориентированы на использование в схемах лечения антикоагулянтов.

Цель. Изучить приверженность к антикоагулянтной терапии пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в режиме реальной клинической практики.

Материал и методы. С 01.10.2013г по 31.03.2015г были проанализированы данные 1291 пациента, перенесших КЭИ, из них критериям включения (исключения) удовлетворял 661 пациент (36,9% мужчин и 63,1% женщин, средний возраст 68 лет). За 12-месячный период наблюдения осуществлены 2 телефонных контакта с пациентами через 180±5 дней (V1) и 360±5 дней (V2) от начала у них инсульта.

Результаты. В 2014г только 6,9% обследованных принимали антикоагулянты, в 2015г — 17,5%. Лишь половина пациентов (n=330) знала о наличии у них ФП; 26,2% расценивали ФП как фактор риска, связанный с угрозой для жизни и развития повторного тромбоэмболического события; 15,4% пациентов оказались готовы выполнять рекомендации врача по приему антикоагулянтов. Наиболее важным лекарственным препаратом 65,3% пациентов назвали ацетилсалициловую кислоту (АСК) и только 7,9% — различные антикоагулянты. Годичная летальность составила 16,0%.

Заключение. В реальной клинической практике пациенты с ФП, перенесшие ОНМК, имеют как низкую осведомленность о необходимости приема антикоагулянтных препаратов, так и приверженность к данному виду терапии, несмотря на высокую годовичную летальность.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 105–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-105-110>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, профилактика, обучение, антикоагулянты, смертность.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарской области Самарская городская поликлиника № 9, Самара; ³ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Золотовская И. А.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, зав. взрослым поликлиническим отделением, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, зам. главного врача.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 zolotovskay@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, ЛС — лекарственные средства, НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ФП — фибрилляция предсердий, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Рукопись получена 28.09.2016

Рецензия получена 17.10.2016

Принята к публикации 27.10.2016

ANTICOAGULATION IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS AFTER CARDIOEMBOLIC STROKE: EVALUATION OF TREATMENT ADHERENCE IN REAL PRACTICE (COHORT STUDY “APOLLON”)

Zolotovskaya I. A.^{1,2}, Davydkin I. L.¹, Duplyakov D. V.^{1,3}

Atrial fibrillation (AF) in patients after cardioembolic stroke (CES) is associated with higher risk of recurrent thromboembolism and recurrent strokes. Basic prevention strategies for AF patients are directed to the usage of anticoagulants in the schemes of management.

Aim. To study the adherence to anticoagulation therapy of AF patients after CES, in real clinical practice.

Material and methods. From 01.10.2013 to 31.03.2015 the data was analyzed, of 1291 patients after CES, and of those 661 fulfilled the inclusion/exclusion criteria (36,9% of males and 63,1% of females, mean age 68 y.o.). During the 12-month period of follow-up, 2 phone calls performed, in 180±5 days (V1) and 360±5 days (V2) from the stroke onset.

Results. In 2014 only 6,9% of participants were taking anticoagulants, in 2015 — 17,5%. Only a half (n=330) of those knew of AF they had; 26,2% regarded AF as a risk factor life threatening and related to recurrent stroke; 15,4% refused to follow clinician prescriptions on anticoagulation. As the main medication, 65,3% patients

noted acetylsalicylic acid, and only 7,9% — various anticoagulants. Annual mortality was 16,0%.

Conclusion. In real clinical practice, AF patients after stroke have the same low awareness on anticoagulation necessity, as adherence, regardless of high annual mortality.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 105–110

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-105-110>

Key words: atrial fibrillation, stroke, prevention, education, anticoagulants, mortality.

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara; ²Samara Oblast City Polyclinics №9, Samara; ³Samara Oblast Clinical Dispensary of Cardiology, Samara, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) — заболевание, ассоциированное с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений и в первую очередь, кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [1-3]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на протяжении последних лет является одним из главных заболеваний, отвечающих за высокую смертность и инвалидизацию населения нашей страны, а согласно опубликованному прогнозу Всемирной организации здравоохранения, до 2030 года инсульт так и останется второй, после ишемической болезни сердца (ИБС), причиной смерти во всем мире [4, 5]. Рост заболеваемости КЭИ во всем мире связан с увеличением продолжительности жизни и старением населения [6], хотя за последние два десятилетия несколько изменилась структура инсультов, а также значимость прогностических факторов, ассоциированных с риском развития ОНМК.

В целом ряде крупных исследований, выполненных в последние годы, показано существенное снижение рисков развития тромбоэмболических событий у пациентов с ФП на фоне антикоагулянтной терапии [7-10]. Наиболее сложным представляется вопрос адекватности проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, перенесших ранее КЭИ. Это крайне сложная категория пациентов как по неврологическому, так и общесоматическому статусу, имеющих высокую вероятность развития повторного ОНМК [11, 12]. Для планирования профилактических мероприятий необходимо четкое понимание объективной ситуации — насколько адекватно в реальной клинической практике используются антикоагулянты (в том числе, новые пероральные антикоагулянты (НПОАК)) у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

Цель исследования: изучить приверженность к антикоагулянтной терапии пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в режиме реальной клинической практики.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Материал и методы

С 01.10.2013 по 31.03.2015 в исследование “АПОЛ-ЛОН” (Антикоагулянтная терапия у ПациентОв с фибрилЛацией предсердий, перенесших кардиоэмболический иНсульт) методом случайной выборки последовательно включали пациентов, перенесших КЭИ и выписанных под наблюдение на этап первичной медико-санитарной помощи из сосудистых центров г. Самары (по данным медицинской карты стационарного больного формы № 033/у). Период наблюдения составлял от 12 до 24 мес.

Критериями включения в исследование “АПОЛ-ЛОН” являлись:

- 1) КЭИ в каротидном бассейне давностью не более 90 дней,
- 2) ФП неклапанного генеза,
- 3) отсутствие гемодинамически значимого стеноза в бассейне сонных артерий (по данным ультразвукового исследования).

Критерии исключения составляли:

- 1) заболевания щитовидной железы,
- 2) онкологическое заболевание в анамнезе,
- 3) невозможность самостоятельно и (или) с помощью информатора отвечать на вопросы анкеты из-за неврологического дефицита.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В электронные индивидуальные регистрационные карты для каждого пациента вносились: сведения о назначенных лекарственных средствах (ЛС); клинико-демографические данные, включая тяжесть инсульта по шкале NIHSS [13, 14]; показатели, отражающие способность к самообслуживанию по шкале Бартел и возможные риски развития кровотечения (в случае применения антикоагулянтной терапии) по шкале HAS-BLED [15-18].

Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) отражает тяжесть инсульта, оцененную в баллах, на момент выписки пациента и включает как очаговые неврологические расстройства, так и общемозговые симптомы различной степени выраженности. Она позволяет объективно оценивать результаты лечебно-диагностических мероприятий в остром периоде инсульта, а также является высоко достоверным и прогностически значимым инструментом как для практической, так и для исследовательской работы.

На первом этапе исследования все пациенты, соответствующие критериям включения/исключения, были интервьюированы по стандартной анкете, в которой шесть вопросов из семи были закрытого типа с двумя вариантами ответа (да/нет) и один вопрос “открытого” типа (ответ в свободной форме). С помощью вопросов “закрытого” типа изучали: информированность пациента о наличии у него ФП и знания пациентом важности ФП как фактора риска

Таблица 1

Исходные клинико-демографические показатели пациентов

Показатели	2014г n=350	2015г n=311	2014-2015гг n=661
Средний возраст, лет [М; Ж]	69,0 [63,0; 75,0]	65,0 [62,0; 72,0]	68,0 [62,0; 74,0]
Женщины, п, абс./%	220/62,9	197/63,3	417/63,1
Длительность ФП, п, абс./%:			
впервые зарегистрированная	71/20,3	83/26,7	154/23,3
менее 1 года	67/19,1	86/27,7	153/23,1
1-5 лет	106/30,3	75/24,1	181/27,4
5-10 лет	66/18,9	44/14,1	110/16,7
более 10 лет	40/11,4	23/7,4	63/9,5
АГ, п, абс./%	350/100,0	311/100,0	661/100,0
Шкала HAS-BLED, баллы [М; Ж]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]
Шкала NIHSS, баллы [М; Ж]	9,0 [6,0; 10,0]	8,0 [7,0; 9,0]	9,0 [7,0; 11,0]
Индекс Бартел, баллы [М; Ж]	40,0 [30,0; 50,0]	30,0 [30,0; 40,0]	35,0 [30,0; 45,0]
Давность инсульта, дни [М; Ж]	59,0 [46,0; 70,0]	61,0 [49,0; 71,0]	60,0 [48,0; 70,0]
Сахарный диабет, инсулинонезависимый, п, абс./%	163/46,6	142/45,7	305/46,1
Сахарный диабет, инсулинозависимый, п, абс./%	21/6,0	20/6,4	41/6,2
ХБП, п, абс./%	119/34,0	93/29,9	212/32,1
ИБС, п, абс./%	207/59,1	199/63,9	406/61,4
Перенесенный ИМ, п, абс./%	28/8,0	20/6,4	48/7,3

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда.

развития повторного инсульта и смерти; необходимость приема антикоагулянтных препаратов, в том числе НПОАК; информированность и готовность выполнять рекомендации врача в части лекарственной терапии, а также осведомленность о рисках развития кровотечений и необходимости контроля функции почек. Вопрос “открытого” типа был призван изучить мнение пациента о важности и приоритетности приема разных ЛС, в том числе антитромботических.

При наличии неврологического дефицита, затрудняющего контакт с пациентом, информацию получали от его родственников или ухаживающих за ним лиц (информаторы).

В 12-месячный период от начала инсульта наблюдение выполнялось по телефону дважды: V1 — через 180 (± 5) дней и V2 — через 360 (± 5) дней. На этапах V1 и V2 оценивалась конечная точка исследования — летальные исходы у пациентов с ФП после тромбоемболического события (КЭИ).

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Для анализа использовали описательную статистику с применением параметрического критерия различий (t-критерия Стьюдента). Описание нормально распределенных количественных признаков дано с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$), а признаков с распределением отличным от нормального,

в виде Ме [Q25; Q75], где Ме — медиана, Q25 и Q75 — 1-й и 3-й квартили, соответственно. При сравнении групп использовали методы непараметрической статистики: ранговый тест Манна-Уитни для связанных групп и Т-критерий Вилкоксона для несвязанных групп, для исследования взаимосвязи между количественными признаками — ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава РФ.

Результаты

Всего в 2014г были проанализированы 576 случаев госпитализации больных с ФП, перенесших КЭИ. Из них критериям включения/исключения в исследование удовлетворяли 350. В 2015г были проанализированы 643 случая КЭИ на фоне ФП, критериям включения/исключения соответствовали 311 пациентов. Таким образом, за два года был обследован 1291 пациент, из них критериям включения/исключения удовлетворял 661 пациент, из них мужчин 244 (36,9%), женщин 417 (63,1%), средний возраст 68,0 (М 62,0; Ж 74,0) лет.

Основные клинико-демографические показатели пациентов представлены в таблице 1. Большинство (50,5%) имели длительный (5 лет) анамнез ФП. Вместе с тем, обращает на себя внимание высокая частота ФП впервые зарегистрированной в остром периоде ОНМК (23,3% пациентов).

Пациенты характеризовались высоким уровнем коморбидности: артериальная гипертензия (АГ) присутствовала у 100%, ИБС — у 61,4%, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) — у 7,3%, сахарный диабет (суммарно) — у 52,3% и хроническая болезнь почек (ХБП) — у 32,1%. Также отмечался значительный неврологический дефицит, в первую очередь, в виде двигательных, чувствительных, афатических нарушений или их сочетаний. Индекс Бартел на момент включения в исследование составил 35,0 [М 30,0; Ж 45,0] баллов, показатель шкалы NIHSS на момент выписки из стационара — 9,0 [М 7,0; Ж 11,0] баллов. В 2014 и 2015 годах пациенты статистически значимо не различались по тяжести инсульта (по шкале NIHSS) и рискам развития кровотечения (по шкале HAS-BLED).

Таблица 2

Количество больных, которым рекомендованы и которые принимали ЛС в 2014-2015гг, n, абс./%

Препараты	Рекомендованные ЛС	Принимаемые ЛС
2014г		
Варфарин	14/4,0	15/4,5
НПОАК	56/16,0	8/2,4
АСК	179/51,2	283/84,7
АСК + клопидогрел	39/11,1	28/8,4
Варфарин или НПОАК*	62/17,7	—/—
Итого	350/100,0	334/100,0
2015г		
Варфарин	10/3,2	10/3,7
НПОАК	288/92,6	37/13,8
АСК	5/1,6	209/78,0
АСК + клопидогрел	8/2,6	12/4,5
Итого	311/100,0	268/100,0

Примечание: * — выбор препарата оставляли за пациентом.

Сокращения: ЛС — лекарственные средства, НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, АСК — ацетилсалициловая кислота.

При выписке из стационара всем пациентам с ФП после КЭИ были рекомендованы различные анти-тромботические препараты. Однако следует отметить, что в 2014 и 2015 годах имелась существенная разница в рекомендациях антикоагулянтных препаратов (табл. 2). На момент включения в исследование в 2014г анти-тромботические препараты принимали 95,4% (334 из 350) пациентов, а в 2015г — 86,2% (268 из 311). В 2014г из рекомендованных врачами ЛС 62,3% составляла ацетилсалициловая кислота (АСК) ($\pm$ клопидогрел), а 37,7% — антикоагулянтные препараты. При этом, в реальности имелось существенное расхождение в данных по рекомендованным и принимаемым пациентами ЛС. Так, большинство пациентов (93,1%) принимали АСК ($\pm$ клопидогрел) и только 6,9% — антикоагулянты. Низкий уровень назначений антикоагулянтов, особенно НПОАК, частично может быть связан с тем, что НПОАК только стали регистрироваться в РФ в конце 2013 — начале 2014 годов.

Ситуация в стационарах кардинально изменилась в 2015 году. Доля назначений АСК ($\pm$ клопидогрел) снизилась до 1,6% (и 4,2%), соответственно. Однако, несмотря на рекомендации врачей, на амбулаторном этапе подавляющее большинство пациентов продолжали принимать именно эти препараты: АСК и АСК $\pm$ клопидогрел (соответственно, 78,0% и 82,4% пациентов), хотя это уже на 9,7% меньше, чем в 2014 году. Необходимость терапии антикоагулянтами в 2015 году была отмечена врачами в 95,8% выписных эпикризов, при этом, лишь 17,5% пациентов принимали данные препараты. Следует отметить, что, как ни парадоксально, варфарин принимали все пациенты, кому он был рекомендован, а НПОАК — только 37 (12,8%) пациентов из 288, кому они были рекомендованы.

Данные об информированности пациентов о наличии у них ФП, необходимости приема антикоагулянтов, тяжести ФП и связанных с ней рисков развития повторного тромбоэмболического события и смертности представлены в таблице 3. В целом, пациенты продемонстрировали крайне низкий уровень знаний о наличии у них ФП, включая ее риски

Таблица 3

Результаты анкетирования пациентов на предмет их знаний о ФП, n, абс./%

Вопросы анкеты	2014г	2015г	2014-2015гг
	n=350	n=311	n=661
Информированность о наличии у них ФП	169/48,3	161/51,8	330/49,9
Значимость ФП как фактора риска развития повторного инсульта и смерти	78/22,3	95/30,5	173/26,2
Необходимость приема антикоагулянтной терапии, в том числе НПОАК	69/19,7	73/23,5	142/21,5
Готовность выполнять рекомендации врача в части антикоагулянтной терапии	43/12,3	59/18,9	102/15,4
Информированность о возможном риске кровотечений	18/5,1	31/9,9	49/7,4
Необходимость контроля функции почек	9/2,6	15/4,8	24/3,6

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, НПОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Таблица 4

**Приоритетность препаратов
на основе опроса пациентов, n=661**

Препарат	Число респондентов, абс./%
Ацетилсалициловая кислота (различные формы)	433/65,3
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	422/63,9
Эналаприл	294/44,5
Депротенизированный гемодериват из крови телят	233/35,2
Лозартан (±гидрохлортиазид)	227/34,3
Бисопролол	167/25,3
Цитиколин	205/31,0
Периндоприл	103/15,6
Винпоцетин	101/15,2
Левокарнитин	95/14,4
Лизиноприл	86/13,0
Амиодарон	71/10,7
Янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин	63/9,5
Соталол	28/4,2
Варфарин	25/3,8
Хинаприл	22/3,3
Дабигатран	18/2,7
Пропафенон	14/2,1
Клопидогрел	13/1,9
Ривароксабан	9/1,4

и необходимость следовать рекомендациям по приему антикоагулянтов, рекомендованных при выписке из стационара. Обращает на себя внимание то, что лишь половина знали о своем диагнозе, 26,2% расценивали ФП как фактор риска, связанный с угрозой для жизни и развития повторного тромбоэмболического события, и только 15,4% были готовы принимать рекомендованные врачом антикоагулянты. Еще хуже обстояла ситуация со знанием риска развития возможных кровотечений (7,4%) и необходимости контроля функции почек (3,6%).

Отдельного обсуждения требуют данные, полученные в результате обработки ответов на так называемый “открытый” вопрос. Этот вопрос был представлен для пациентов следующим образом: “Назовите самые важные для Вас на данный момент лекарственные препараты, но не более четырех”. Всего было получено 2628 ответов (3,9 на пациента), результаты представлены в таблице 4.

Полученные ответы объясняют высокую приверженность пациентов к приему различных форм АСК — более 65% указали ее как значимый и важный препарат. Вместе с тем, все респонденты таким же образом охарактеризовали и прием улучшающих функцию головного мозга ЛС, наиболее важным из которых оказался этилметилгидроксипиридина сукцинат (63,9%), и целый ряд других ЛС, относящихся по фармакологическому кодификатору к группам ноотропных, метаболических и антиоксидантных средств.

Годичная летальность от начала инсульта составила 16,0% (106 пациентов, из которых 47 мужчин, средний возраст $71,8 \pm 2,45$ года), из них 69 умерли в стационаре и 37 на дому. По данным свидетельств о смерти, 69 пациентов (65,1%) умерли от повторного ОНМК, что подтверждено на патологоанатомическом вскрытии, у 17 (16,0%) причина смерти определена как ИМ, у одного пациента (0,9%) — как острая почечная недостаточность, у 4 пациентов (3,8%) — как злокачественное новообразование, в 15 случаях (14,2%) смерть, с учетом клинических проявлений, была расценена как внезапная.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают данные проведенных ранее исследований о том, что пациенты с ФП, перенесшие инсульт, — это лица преимущественно пожилого возраста, женского пола и со значительным числом сопутствующих заболеваний [19–24]. При ФП риск инсульта у пациентов пожилого возраста ассоциирован с АГ, ИБС, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, что дополнительно увеличивает вероятность развития тромбоэмболического события [22]. В исследовании Angeli F, et al. (2014) показано, что АГ является независимым фактором риска развития инсульта при ФП [23]. Более

того, ряд авторов указывают, что именно АГ способствует повышенному риску тромбообразования в ушке левого предсердия, что нередко приводит к инсульту, особенно, у лиц пожилого возраста [24].

Важно, что риск развития кровотечений у этой, соматически сложной, группы пациентов по шкале HAS-BLED составил всего 2 балла, что с учетом высокого риска летального исхода в течение года после ОНМК (16,0%) подчеркивает важность назначения антикоагулянтной терапии на этапе неврологического стационара и последующего контроля выполнения данных рекомендаций на амбулаторном этапе.

Интересно, что почти у четверти обследованных нами пациентов ФП впервые была обнаружена в момент развития ОНМК. С большой вероятностью данный эпизод и явился причиной развития инсульта. Этот факт требует более глубокого изучения, так как ранее не встречался в литературе. В последних Европейских рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий был выделен подобный вариант ФП — впервые диагностированная ФП [25].

Приведенные нами данные продемонстрировали существенное изменение стратегии назначения антикоагулянтной терапии в неврологических стационарах, произошедшее в 2014–2015гг, что является результатом многочисленных образовательных программ для врачей. В 2015г доля назначений антиагрегант-

ных препаратов снизилась с 62% до 4%, вместе с тем, реально менее 18% пациентов принимали на амбулаторном этапе показанные (и назначенные) им антикоагулянты. Ранее Sjölander S, et al. также утверждали, что значительное число пациентов с ФП получают АСК, которая у лиц пожилого возраста не обладает должным уровнем профилактической активности и даже ведет к увеличению рисков развития геморрагических осложнений [26].

Анкетирование пациентов продемонстрировало крайне негативную ситуацию с использованием препаратов данной группы для вторичной профилактики инсульта. Только 26,2% пациентов считают ФП фактором риска развития повторного ОНМК и смерти, еще меньше (21,5%) знают о необходимости приема антикоагулянтов, и только 15,4% готовы следовать рекомендациям врача. Amara W, et al. также продемонстрировали в своем исследовании низкую приверженность к антикоагулянтной терапии среди 1147 больных с ФП в восьми странах Европы, имевших по шкале CHA₂DS₂-VASc более 1 балла — только 33% пациентов получали НПОАК и были достаточно информированы о рисках ФП [27].

Обращает на себя внимание крайне высокая степень приверженности пациентов к приему АСК, а также препаратов, “улучшающих мозговое кровообращение”, не имеющих доказательной базы. Сле-

дует подчеркнуть, что ни один больной по результатам открытого вопроса не назвал какой-либо препарат из группы статинов и только 52 пациента (7,9%) указали на важность приема антикоагулянтов.

Заключение

Результаты исследования “АПОЛЛОН” позволили оценить приверженность к антикоагулянтной терапии пациентов с ФП, перенесших тромбоэмболическое событие, в реальной клинической практике. Высокий риск летального исхода в течение года после перенесенного ОНМК требует внедрения современных лечебно-реабилитационных и образовательных технологий, в том числе, рассмотрения вопроса обеспечения данной группы больных антикоагулянтными препаратами [28]. Повышение уровня информированности данной группы пациентов, на сегодняшний день, достаточно широко обсуждается в рамках уже проведенных исследований, показывающих недостаточный уровень знаний пациентов о рисках развития инсульта при наличии ФП и необходимость создания обучающих программ для пациентов с ФП [29–32].

Благодарности. Мы благодарим медицинский персонал (врачей и медицинских сестер) всех медицинских учреждений г. Самары, активно участвовавших в исследовании.

Литература

1. Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35(8): 508–16.
2. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 20; 388 (10046): 806–17.
3. Ahmad Y, Lip GY, Lane DA. Recent developments in understanding epidemiology and risk determinants of atrial fibrillation as a cause of stroke. *Can J Cardiol* 2013; 29 (7 Suppl): 4–13.
4. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
5. Starodubov VI, Shchepin OP. Public health and health care. National guideline. М.: GEOTAR-Media, 2013. 624. Russian (Стародубов В. И., Щепин О. П. Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 624).
6. Sanchez-Larsen A, Garcia-Garcia J, Ayo-Martin O, et al. Has the aetiology of ischaemic stroke changed in the past decades? Analysis and comparison of data from current and historical stroke databases. *Neurologia* 2016 Sep 16. pii: S0213-4853(16)30168-2. doi: 10.1016/j.nrl.2016.07.003.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Collaborators (1236). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
9. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A. Rationale and design of RE-LY®: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157(5): 805–10.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute. Types of Strokes. Available at: www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/stroke/types.html. Accessed 21 November 2013.
11. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke Registry. *Eur Heart J* 2004; 25: 1734–40.
12. Saxena R, Lewis S, Berge E, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the international stroke trial. *Stroke* 2001; 32: 2333–7.
13. Olavarria VV, Delgado I, Hoppe A, et al. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent. *Neurology* 2011; 76: 62–8.
14. Maas MB, Furie KL, Lev MH, et al. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40: 2988–93.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093.
16. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, et al. Balancing the risk of hemorrhage vs thromboembolism in patients with atrial fibrillation: how to navigate between Scylla and Charybdis? *Chest* 2010; 138 (5): 1032–3. doi: 10.1378/chest.10-0808.
17. Camm J, Lip GY, De Caterina R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
18. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2): 173–80.
19. He Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
20. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПИИ С СОЗДАНИЕМ ПОСТОЯННОГО ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВОЗДУХА В ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА

Певзнер А. В., Байрамбеков Э. Ш., Литвин А. Ю., Елфимова Е. М., Ермишкин В. В., Соколов С. Ф., Голицын С. П.

Цель. Оценка результатов использования CPAP-терапии (создание постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях) у больных с синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и фибрилляцией предсердий (ФП) в сопоставлении с эффективностью их лекарственного антиаритмического лечения.

Материал и методы. В исследование включены 36 больных (58% мужчин, средний возраст 61 ± 11 лет) с ФП и диагностированным СОАС согласно результатам кардиореспираторного мониторингирования. У 6 (17%) пациентов выявлена среднетяжелая степень дыхательных нарушений и у 30 (83%) — тяжелая степень. 24 (67%) больных страдали пароксизмальной и 12 (33%) — персистирующей формой ФП. Всем больным с целью поддержания синусового ритма и профилактики рецидивов ФП была подобрана лекарственная антиаритмическая терапия (ААТ). CPAP-терапия была рекомендована всем пациентам, но после пробного (в течение 1–3 ночей) курса лечения 18 больных согласились на продолжение этого вида терапии в домашних условиях (первая группа), другие 18 пациентов (вторая группа) не смогли пользоваться CPAP-аппаратами из-за плохой переносимости. По результатам 12-ти месячного наблюдения был проведен сравнительный анализ эффективности ААТ в двух группах больных. Группы статистически значимо не различались по применявшимся антиаритмическим препаратам.

Результаты. На фоне CPAP-терапии в первой группе у большинства пациентов — 12 (67%) в течение 12 месяцев не наблюдалось рецидивов ФП, в то время как, во второй группе только 6 (33%) больных, не имели ФП. Следует отметить, что больные первой группы потенциально имели меньше шансов на успех антиаритмической терапии, исходя из традиционного анализа факторов риска развития ФП, поскольку у них наблюдались более выраженное ожирение (индекс массы тела $39,5 \text{ кг/м}^2$ против 34 , $p=0,07$), более тяжелые дыхательные нарушения во время сна (индекс апноэ-гипопноэ сна $50,8$ соб./час против $37,4$, $p=0,09$) и больший объем левого предсердия (82 мл против $60,5$, $p=0,002$) по сравнению с пациентами из второй группы. На фоне 3-х месячного применения CPAP-терапии у больных первой группы отмечено достоверное уменьшение дисперсии Р-волны на $30,8\%$ ($p=0,05$).

Заключение. Проведение CPAP-терапии у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью СОАС позволяет более чем в 2 раза (с 33% до 67%) повысить эффективность антиаритмического лекарственного лечения, направленного на профилактику рецидивов ФП. Одним из механизмов антиаритмического действия CPAP-терапии у больных с ФП может являться уменьшение дисперсии времени предсердного проведения.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 111–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-111-116>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ сна, CPAP-терапия.

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Россия.

Певзнер А. В. — д.м.н., руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Байрамбеков Э. Ш.* — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Литвин А. Ю. — д.м.н., руководитель лаборатории нарушения сна отдела гипертонии, Елфимова Е. М. — м.н.с. лаборатории нарушения сна отдела гипертонии, Ермишкин В. В. — к.б.н., в.н.с. лаборатории экспериментальной патологии сердца, Соколов С. Ф. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Голицын С. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
elbairambekov@gmail.com

ААТ — антиаритмическая терапия, АГ — артериальная гипертензия, СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна, CPAP-терапия — терапия с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях (continuous positive airway pressure), ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 16.02.2017

Рецензия получена 13.03.2017

Принята к публикации 20.03.2017

RESULTS OF CONTINUOUS POSITIVE UPPER AIRWAY PRESSURE TREATMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Pevzner A. V., Bayrambekov E. Sh., Litvin A. Yu., Elfimova E. M., Ermishkin V. V., Sokolov S. F., Golitsyn S. P.

Aim. Evaluation of CPAP treatment (continuous positive upper airway pressure) in obstructive sleep apnea patients (OSA) and atrial fibrillation (AF) in comparison with antiarrhythmic medication therapy.

Material and methods. Totally, 36 patients included (58% males, mean age 61 ± 11 y.) with AF and definite OSA by the data from cardiorespiratory monitoring. In 6 (17%) patients there was moderate level of respiratory disorders and in 30 (83%) — severe. Twenty four (67%) patients had paroxysmal and 12 (33%) — persistent AF. All patients, to retain sinus rhythm and prevent AF relapses, were taking antiarrhythmic medications (AAM). Therapy by CPAP was recommended to all patients, but after familiarization nights (1–3), 18 agreed to continue this type of treatment at home (group 1), other 18 (group 2) were unable to apply CPAP due to low tolerance. During 12 month follow-up, comparative analysis was done, of AAM efficacy in both groups of patients. Groups did not differ significantly by the medications being taken.

Results. With CPAP therapy, in group 1 most patients (12, 67%) during 12 months did not develop AF relapses, and in the group 2 — only 6 (33%) did not have AF. It is worthy to mention that group 1 patients had potentially less chance for antiarrhythmic therapy success, if to consider traditional risk factors of AF, as they had higher body mass (body mass index $39,5 \text{ kg/m}^2$ versus 34 , $p=0,07$), more severe sleep respiration disorders (apnea-hypopnea index $50,8$ events per hour versus $37,4$, $p=0,09$) and larger left atrium (82 mL versus $60,5$, $p=0,02$) comparing to group 2 patients. During 3-month CPAP treatment, in group 1 patients a significant decrease of P-wave dispersion was noted, by $30,8\%$ ($p=0,05$).

Conclusion. Therapy with CPAP in moderate and severe OSA makes it to more than two times (from 33% to 67%) increase efficacy of antiarrhythmic drug treatment for AF. One of the mechanisms of antiarrhythmic action of CPAP against AF might be a decrease of atrial conduction time dispersion.

Key words: atrial fibrillation, sleep obstructive apnea syndrome, CPAP-therapy.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее клинически значимых аритмий в связи с её высокой распространенностью, влиянием на заболеваемость и риск сердечно-сосудистых осложнений [1]. По состоянию на 2010г во всем мире насчитывалось 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин, страдающих ФП. Её распространенность неуклонно растет и как ожидается, каждый четвертый житель среднего возраста в развитых странах в будущем будет иметь ФП. При наличии ФП риск смерти от всех причин увеличивается в 2 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин. 20-30% всех случаев ишемических инсультов ассоциированы с ФП.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в понимании патофизиологических механизмов ФП, расширении возможностей медикаментозной и хирургической коррекции этой формы аритмии, добиться стойкого антиаритмического эффекта удается далеко не у всех больных. Такая ситуация может быть обусловлена влиянием многих факторов на результаты лечения. Одним из таких факторов является синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС). В ряде исследований [2-4], включая нашу предыдущую работу, была показана высокая частота выявления СОАС у больных с различными формами ФП. Преобладали среднетяжелые и тяжелые дыхательные нарушения во время сна. Патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые наблюдаются при этом синдроме, закономерно могут приводить к возникновению ФП и её переходу в персистирующую и постоянную формы.

Терапия с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях — СРАР-терапия (“сипап”, continuous positive airway pressure) с успехом применяется для лечения СОАС. В отдельных исследованиях [5-7] было продемонстрировано, что СРАР-терапия, эффективно устраняя дыхательные нарушения во время сна, может улучшать результаты антиаритмического лечения ФП. Однако опубликованные по данной проблеме работы разнородны по дизайну и методам лечения ФП; остаётся мало изученным влияние СРАР-терапии на электрофизиологические показатели у данной категории больных.

Цель настоящего исследования — оценка результатов использования СРАР-терапии у больных СОАС и ФП в сопоставлении с эффективностью их лекарственного антиаритмического лечения.

Материал и методы

В исследование включены 36 больных (58% мужчин, средний возраст 61 ± 11 лет) с ФП, документиро-

ванной на электрокардиографии (ЭКГ), и диагностированным синдромом обструктивного апноэ во время сна согласно результатам кардиореспираторного мониторингирования. Методика проведения данного исследования и критерии оценки его результатов изложены нами ранее [4]. У 6 (17%) пациентов выявлена среднетяжелая степень дыхательных нарушений и у 30 (83%) — тяжелая степень. 24 (67%) больных страдали пароксизмальной и 12 (33%) — персистирующей формой ФП.

Всем больным проводили стандартное общеклиническое обследование, включавшее в себя клинический опрос и осмотр, ЭКГ в 12 отведениях, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, клиническое и биохимическое исследование крови и мочи, определение уровня гормонов щитовидной железы в плазме крови, эхокардиографию, суточное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ.

Больным, имевшим артериальную гипертензию (АГ), была подобрана гипотензивная терапия с достижением целевых уровней артериального давления. Все больные получали пероральные антикоагулянты.

Всем больным была подобрана лекарственная антиаритмическая терапия (ААТ). Выбор антиаритмических препаратов был основан на отечественных рекомендациях по диагностике и лечению ФП от 2012г. При отсутствии признаков органического поражения миокарда с целью предупреждения рецидивов ФП назначали антиаритмические препараты I класса (по классификации Vaughan-Williams); при наличии ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда левого желудочка, сердечной недостаточности — препараты III класса. Бета-адреноблокаторы (средства II класса) применяли как в виде монотерапии, так и в качестве дополнения к препаратам I класса. ААТ всегда начинали на фоне синусового ритма, для чего при персистирующей форме ФП вначале выполняли электрокардиоверсию.

Первоначальная оценка эффективности и переносимости ААТ осуществлялась клинически и при проведении суточного ХМ ЭКГ в среднем на 4-5 сутки приема лекарственных препаратов. В случаях, когда при коротком курсовом применении препаратов ААТ была признана эффективной и хорошо переносимой, она была рекомендована пациентам длительно в амбулаторных условиях. При сохранении эффекта в условиях длительного использования антиаритмических лекарственных средств режим терапии не менялся на протяжении 12-месячного периода наблюдения. Критерием длительной эффек-

Таблица 1

Результаты сравнительного статистического анализа клинико-инструментальных данных в группах больных, имеющих ФП и СОАС, с проведением и без проведения CPAP-терапии

	CPAP (+) (n=18)	CPAP (-) (n=18)	P
Возраст, лет (M±m)	60±11	62±12	0,48
Пол (мужской)	13 (72)	8 (44)	0,18
Пароксизмальная форма ФП	11 (61)	13 (72)	0,72
Длительность анамнеза ФП, лет	2 (0,5-8)	2,5 (0,5-6)	0,9
АГ	16 (89)	16 (89)	1,0
Длительность анамнеза АГ, лет	15 (5-18)	10 (6-20)	0,65
Ишемическая болезнь сердца	3 (17)	2 (11)	1,0
Постинфарктный кардиосклероз	2 (11)	2 (11)	1,0
Сахарный диабет	3 (17)	5 (28)	0,69
Недост. кровообращ. II ф.к. по NYHA	1 (6)	0	1,0
Аутоиммунный тиреоидит без нарушения функции	1 (6)	4 (22)	0,34
Бронхолегочные заболевания	3 (17)	2 (11)	1,0
Данные ХМ ЭКГ:			
— желудочковая экстрасистолия	11 (61)	12 (67)	0,92
— "синусовые" паузы	1 (6)	1 (6)	1,0
— АВ-блокада	1 (6)	0	1,0
Данные эхокардиографии:			
— переднезадний размер ЛП, см	4,3 (4,2-4,55)	4,0 (3,8-4,2)	0,004
— объем ЛП, мл	82 (70-88)	60,5 (54-76)	0,002
— площадь ПП, см ²	19 (18-20)	17 (15-20)	0,21
— толщина МЖП, см	1,1 (1-1,2)	1,05 (1-1,1)	0,18
— толщина ЗСЛЖ, см	1,05 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,19
— СДЛА, мм рт.ст.	26 (25-30)	25 (25-32)	0,86
— Фракция выброса ЛЖ, %	60 (59-62)	62 (59-64)	0,28
Индекс массы тела, кг/м ²	39,5 (30-46)	34 (31-39)	0,07
Данные кардиореспираторного мон.:			
— Индекс апноэ/гипопноэ, событий в час	50,8 (40-68,2)	37,4 (25,2-46)	0,09
— мин. SpO ₂ , %	72,4 (64,9-77,5)	72,2 (67,5-80)	0,64
Антиаритмическая терапия:			
— β-адреноблокаторы*	6 (33)	7 (39)	1,0
— Аллапинин*	9 (50)	10 (56)	0,9
— Соталол*	7 (39)	6 (33)	1,0
— Пропафенон	1 (6)	3 (17)	0,63
— Флекаинид	1 (6)	0	1,0

Примечание: данные представлены в виде медианы (25-75%) и виде n (%). * — применение препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинациях: аллапинин + соталол, аллапинин + β-адреноблокаторы.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма, SpO₂ — значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом.

тивности ААТ считали полное устранение эпизодов ФП, что оценивалось клинически и при анализе данных повторных суточных мониторирований ЭКГ, которые выполнялись с периодичностью 1 раз в 3 месяца.

Всем больным с целью коррекции дыхательных нарушений во время сна была рекомендована CPAP-терапия. После пробного (в течение 1-3 ночей) использования CPAP-аппаратов 18 больных согласились на продолжение этого вида терапии в домашних условиях (первая группа). Во вторую группу вошли другие 18 пациентов, которые не смогли пользоваться CPAP-аппаратами из-за плохой переносимости.

Подбор CPAP-терапии осуществлялся с помощью аппаратов SOMNOBalance e (Weinmann, Германия). Все аппараты имели нагреваемый увлажнитель, обеспечивающий нагрев и увлажнение воздуха, поступающего в дыхательные пути. На этапе титрования лечебного давления воздуха определялись его индивидуальные верхние и нижние границы, затем лечение проводилось в автоматическом режиме. Критерием эффективности CPAP-терапии в отношении дыхательных нарушений служило снижение индекса апноэ-гипопноэ до менее чем 5 событий за 1 час сна. У пациентов, согласившихся на длительное применение CPAP аппаратов, оценивали их приверженность

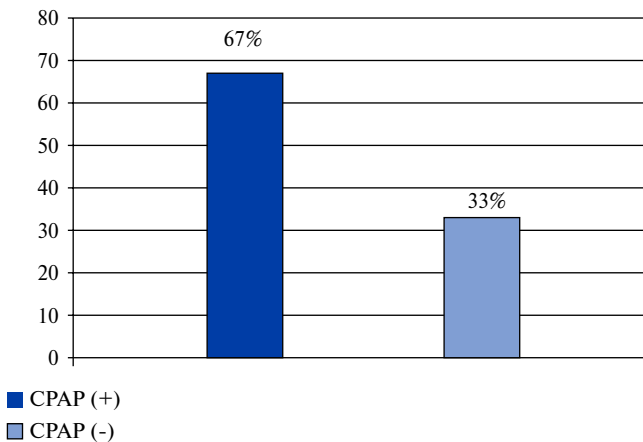


Рис. 1. Влияние CPAP-терапии на эффективность антиаритмического лекарственного лечения фибрилляции предсердий у больных с синдромом обструктивного апноэ во время сна.

Примечание: по оси Y — процент больных с отсутствием рецидивов ФП.

Сокращения: CPAP-терапия — терапия с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях, ФП — фибрилляция предсердий.

к данному виду лечения. Критерием хорошей приверженности к CPAP-терапии считали использование больными приборов не менее 4 часов за одну ночь в течение не менее 70% ночей за весь период лечения.

При длительном наблюдении, срок которого составил для всех больных 12 месяцев, оценивали возможное влияние CPAP-терапии на результаты лекарственного антиаритмического лечения ФП, для чего проводили сравнительный анализ эффективности ААТ в указанных двух группах больных.

У 7 больных из первой группы с наличием длительного эффекта от применения ААТ были проанализированы результаты 12-канального ХМ ЭКГ с использованием приборов “Астрокард” ЗАО “Медитек” (Россия). Определяли следующие электрокардиографические параметры: длительность и дисперсия Р-волны, длительность комплекса QRS, интервалов PQ и QT. Вычисление данных показателей проводилось после завершения подбора ААТ на фоне синусового ритма дважды — до начала CPAP-терапии и после длительного (более 3 месяцев) её применения. Методика измерения данных электрокардиографических параметров опубликована [8, 9].

Временной интервал для анализа ЭКГ выбирался у каждого пациента индивидуально и соответствовал времени сна через 2 часа после засыпания. При этом, удалось свести к минимуму разницу, связанную с изменением данных параметров в зависимости от частоты сердечных сокращений, и временем, прошедшим от последнего приема антиаритмических препаратов перед сном.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистической про-

граммы StatSoft “STATISTICA 8.0”, применяли непараметрические методы статистики.

Результаты и обсуждение

Две сравниваемые группы больных (табл. 1) статистически значимо не различались по таким показателям как возраст, пол, форма клинического течения ФП (пароксизмальная или персистирующая) и длительность её анамнеза. Также не было достоверных различий по фоновой патологии сердечно-сосудистой системы, приведшей к ФП, и сопутствующим эндокринным и легочным заболеваниям.

В первой группе 1 больной имел преходящие эпизоды предсердно-желудочковой блокады 2 степени типа Мобитц I и у 1 пациента регистрировались “синусовые” паузы. У 2 (12%) больных имеющиеся нарушения проводимости сердца возникали исключительно во время сна и полностью регрессировали на фоне проведения CPAP-терапии, в том числе при применении ААТ, что позволило отнести их к проявлениям СОАС и воздержаться от имплантации искусственного водителя ритма сердца.

Одному пациенту (6%) из второй группы по поводу ночных пауз синусового происхождения до назначения ААТ был имплантирован электрокардиостимулятор, поскольку у него не было возможности проводить CPAP-терапию из-за плохой её переносимости.

Больные, которым проводилась CPAP-терапия, имели достоверно больший передне-задний размер и объем левого предсердия. По остальным эхокардиографическим показателям статистически значимых различий между группами не выявлено.

Индекс массы тела и индекс апноэ-гипопноэ сна имели тенденцию быть больше в группе, в которой проводилась CPAP-терапия. Статистически значимых различий между группами по показателю минимальной сатурации не выявлено.

Группы были сопоставимы по проводимой лекарственной антиаритмической терапии.

Таким образом, больные первой группы имели более выраженное ожирение, более тяжелые дыхательные нарушения во время сна и большие структурные изменения левого предсердия по сравнению с больными второй группы.

По данным анализа длительного применения CPAP аппаратов, среднее значение индекса апноэ-гипопноэ сна составило $2,6 \pm 1,6$ соб./час, среднее количество часов использования прибора за одну ночь — $5,9 \pm 1,3$ часа, а процент ночей их использования — $84 \pm 17\%$ за весь период наблюдения. Полученные данные свидетельствуют об эффективности CPAP-терапии в коррекции дыхательных нарушений во время сна и хорошей приверженности пациентов к данному виду лечения.

По результатам 12-месячного наблюдения в первой группе у большинства пациентов — 12 (67%)

не наблюдалось рецидивов ФП, в то время как во второй группе только 6 (33%) больных не имели ФП (рис. 1).

Следовательно, в первой группе пациентов, потенциально имевших меньше шансов на успех антиаритмической терапии, исходя из традиционного анализа факторов риска развития ФП [1], благодаря использованию СРАР-терапии наблюдалось существенное уменьшение числа больных с рецидивами ФП в сравнении со второй группой.

Этот факт подчеркивает необходимость применения СРАР аппаратов у больных со среднетяжелой и тяжелой формой обструктивного апноэ сна, сочетающегося с ФП, с целью повышения эффективности их лекарственного антиаритмического лечения.

Сходные положительные результаты применения СРАР-терапии у данной категории больных получили Patel D, et al. (2010) [7]. Авторы установили, что у пациентов с СОАС, которые подверглись изоляции устьев легочных вен, наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов ФП при проведении СРАР-терапии, по сравнению с пациентами, не получавшими ее. Однако у больных с СОАС, у которых не проводилась СРАР-терапия, достоверно чаще выявлялась АГ, и был существенно больше размер левого предсердия, чем в группе с проведением СРАР-терапии, что также могло повлиять на конечный результат. Всего 30% больных в этом исследовании получали антиаритмическую лекарственную терапию после проведения радиочастотной катетерной абляции.

Ближе по дизайну к нашей работе находится исследование Kanagala R, et al. (2003) [6]. После купирования персистирующей формы ФП 12 больных с СОАС получали СРАР-терапию, а 27 — нет. На фоне приема лекарственных антиаритмических препаратов в течение 1 года наблюдения рецидивы ФП имели место у 82% пациентов, не получавших СРАР-терапию, и только у 42% применявших её.

Основными факторами, которые приводят к развитию ФП у больных СОАС, являются укорочение эффективного рефрактерного периода и замедление скорости проведения электрического импульса в предсердиях. Эти эффекты наблюдаются как во время отдельного остро развивающегося эпизода обструктивного апноэ, так при хроническом течении СОАС, когда происходит ремоделирование предсердий [10–12]. Основным отображением этих электрофизиологических процессов на ЭКГ является изменение длительности и дисперсии Р-волны.

Таблица 2

Изменение электрокардиографических параметров у больных (n=7) с ФП и СОАС на фоне трехмесячной СРАР-терапии

Параметр ЭКГ	% изменения	P
Длительность "Р", отфильтрованное усредненное значение	-5,9	0,15
Дисперсия Р-волны	-30,8	0,05
Длительность QRS, отфильтрованное усредненное значение	-2,4	0,35
Длительность интервала PQ	-8,5	0,49
Длительность интервала QT	-1,7	0,39

Примечание: представлены медианы % изменения параметров.

Сокращения: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

Проведенный нами анализ влияния СРАР-терапии на электрокардиографические показатели представлен в таблице 2.

На фоне 3-месячного применения СРАР-терапии отмечено достоверное уменьшение дисперсии Р-волны. В среднем этот показатель сократился на 30,8%. По остальным электрокардиографическим параметрам статистически значимых изменений не обнаружено. Наши данные согласуются с двумя зарубежными работами, в которых также показано уменьшение дисперсии Р-волны у больных с СОАС под воздействием СРАР-терапии [13, 14].

Интересно, что антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол) в условиях эксперимента сами по себе были неспособны значимо повлиять на патологические электрофизиологические изменения предсердного миокарда, вызванные обструктивным апноэ [15].

Таким образом, СРАР-терапия, устраняя дыхательные нарушения во время сна, может приводить к уменьшению негетерогенности процессов проведения по миокарду предсердий, что способно повысить антиаритмическую эффективность лекарственных средств.

Заключение

Проведение СРАР-терапии у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью СОАС позволяет более чем в 2 раза (с 33% до 67%) повысить эффективность антиаритмического лекарственного лечения, направленного на профилактику рецидивов ФП. Одним из механизмов антиаритмического действия СРАР-терапии у больных с ФП может являться уменьшение дисперсии времени предсердного проведения.

Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(5): 1-88.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173 (8): 910-6.
- Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 9 (5): 565-71.
- Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AY, et al. Possibilities of diagnostics and the detection rate of obstructive sleep apnea in patients with various forms of atrial fibrillation. *Kardiologicheskij Vestnik* 2016; XI (2):34-41. Russian (Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю. и др. Возможности диагностики и частота выявления синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных с различными формами фибрилляции предсердий. *Кардиологический вестник* 2016; XI (2):34-41).
- Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart and vessels* 2010; 25(1): 63-9.
- Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107 (20): 2589-94.
- Patel D, Mohanty P, di Biase L, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circulation* 2010; 3 (5): 445-51.
- Makarov LM, Komoliatova VN, Kupriyanova OO, et al. National russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russ J Cardiol* 2014; 2 (106): 6-71. Russian (Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2014; 2 (106): 6-71).
- Vatutin NT, Kalinkina NV, Shevelek AN. The role of the dispersion of the P wave of the electrocardiogram in predicting the risk of atrial fibrillation. *Ukrainian Cardiology Journal* 2009; 1: 83-90. Russian (Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Шевелёк А.Н. Роль дисперсии волны Р электрокардиограммы в прогнозировании риска фибрилляции предсердий. *Український кардіологічний журнал* 2009; 1: 83-90).
- Hohl M, Linz B, Bohm M, et al. Obstructive sleep apnea and atrial arrhythmogenesis. *Current Cardiology Reviews* 2014; 10: 362-8.
- Gais T, Wons A, Rossi V, et al. Simulated obstructive sleep apnea increases P-wave duration and P-wave dispersion. *PloS One* 2016; 11(4): e0152994.
- Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm* 2011; 8 (9): 1436-43.
- Cicek D, Balcioglu AS, Lakadamyali H, et al. Effects of three month nasal continuous positive airway pressure treatment on electrocardiographic, echocardiographic and overnight polysomnographic parameters in newly diagnosed moderate/severe obstructive sleep apnea patients. *Int Heart J* 2015; 56 (1): 94-9.
- Maeno K, Kasagi S, Ueda A, et al. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment on signal-averaged P-wave duration in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013 Apr; 6(2): 287-93.
- Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Combined blockade of early and late activated atrial potassium currents suppresses atrial fibrillation in a pig model of obstructive apnea. *Heart Rhythm* 2011; 8 (12): 1933-9.

ПРИМЕНЕНИЕ SPECKLE-TRACKING ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ВО ВРЕМЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Сморгон А. В., Лебедев Д. И., Усенков С. Ю., Дубанаев А. А., Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Шелемехов А. Е., Попов С. В.

Цель. Оценить возможность использования speckle-tracking эхокардиографии (STE) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) при катетерном лечении по данным внутрисердечной эхокардиографии (ВСЭхоКГ).

Материал и методы. В исследование включено 30 пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП. У 25 пациентов (84%) основным заболеванием была гипертоническая болезнь, из них у 14 человек (46%) гипертония сочеталась с ишемической болезнью сердца. В 16% случаев (4 пациента) ФП носила идиопатический характер. Все пациенты имели показания к катетерному лечению аритмии.

Результаты. У пациентов до начала радиочастотного воздействия деформация левой верхней легочной вены (ЛВ) составила в среднем $24,5 \pm 1,5\%$, после — $17,5 \pm 1,1\%$, тканевая деформация уменьшилась на 7% ($p < 0,001$); левой нижней ЛВ до РЧА — $21,5 \pm 0,9\%$, после — $14,4 \pm 0,9\%$, уменьшение тканевой деформации на $7,1\%$ ($p < 0,001$); правой верхней ЛВ до РЧА — $21,2 \pm 1,3\%$, после — $14,9 \pm 1,1\%$, уменьшение тканевой деформации на $6,2\%$ ($p < 0,001$); правой нижней ЛВ до РЧА — $20,5 \pm 1,1\%$, после — $14,4 \pm 1,1\%$, уменьшение деформации составило $6,1\%$ ($p < 0,001$). Под действием РЧА скорость деформации в левой верхней ЛВ уменьшилась на $8,1\%$ ($p < 0,001$) составила в среднем до РЧА $-5,36 \pm 0,5\%$, после $-4,93 \pm 0,35\%$; в левой нижней ЛВ уменьшение скорости деформации на $8,3\%$ ($p < 0,001$), до РЧА $-5,38 \pm 0,6\%$, после — $4,93 \pm 0,55\%$; правой верхней ЛВ снижение скорости деформации на $8,5\%$ ($p < 0,001$), до РЧА $-5,5 \pm 0,15\%$, после $-5,0 \pm 0,33\%$; в правой нижней ЛВ снижение скорости деформации составило $8,2\%$ ($p < 0,001$) до РЧА $-5,9 \pm 0,4\%$, после $-5,4 \pm 0,4\%$.

Заключение. Снижение деформации на более чем 6% и скорости деформации на 8% после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции легочных вен.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 117–120
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-117-120>

Ключевые слова: speckle-tracking эхокардиография, внутрисердечная эхокардиография, фибрилляция предсердий, изоляция легочных вен.

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Сморгон А. В.* — м.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Лебедев Д. И. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Усенков С. Ю. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Дубанаев А. А. — аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Арчаков Е. А. — аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Шелемехов А. Е. — врач-ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, зам. директора Томского НИМЦ по научной и лечебной работе.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sav.ssmu@gmail.com

ВСЭхоКГ — внутрисердечная эхокардиография, КТ — компьютерная томография, ЛВ — легочные вены, ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена, ПВЛВ — правая верхняя легочная вена, ПНЛВ — правая нижняя легочная вена, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, STE — speckle-tracking echocardiography.

Рукопись получена 20.04.2017

Рецензия получена 25.04.2017

Принята к публикации 10.05.2017

SPECKLE-TRACKING INTRACARDIAC ECHOCARDIOGRAPHY IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS DURING RADIOFREQUENCY ISOLATION OF PULMONARY VEINS

Smorgon A. V., Lebedev D. I., Usenkov S. Yu., Dubanaev A. A., Archakov E. A., Batalov R. E., Shelemekhov A. E., Popov S. V.

Aim. To evaluate the speckle-tracking echocardiography (STE) application in atrial fibrillation (AF) patients during catheter treatment, by the data from intracardiac echocardiography (ICE).

Material and methods. Totally, 30 patients included, with persistent and paroxysmal AF. In 25 (84%) the main disease was arterial hypertension, of those 14 (46%) had hypertension together with coronary heart disease. In 16% cases (4 patients) AF was idiopathic. All patients had indications for catheter treatment of the arrhythmia.

Results. Before the start of radiofrequency intervention (RFI), superior pulmonary vein (PV) deformation was $24,5 \pm 1,5\%$, after the intervention $17,5 \pm 1,1\%$, tissue deformation decreased by 7% ($p < 0,001$); of the left inferior PV before RFI — $21,5 \pm 0,9\%$, after — $14,4 \pm 0,9\%$, tissue deformation decreased by $7,1\%$ ($p < 0,001$); right inferior PV before RFI — $21,2 \pm 1,3\%$, after — $14,9 \pm 1,1\%$, tissue deformation decreased by $6,2\%$ ($p < 0,001$); right inferior before RFI — $20,5 \pm 1,1\%$, after — $14,4 \pm 1,1\%$, deformation change $6,1\%$ ($p < 0,001$). Under the influence of RFI, velocity of upper PV deformation decreased by $8,1\%$ ($p < 0,001$), to $-5,36 \pm 0,5\%$,

after — $4,93 \pm 0,35\%$; in lower inferior PV decrease of velocity by $8,3\%$ ($p < 0,001$), before RFI $-5,38 \pm 0,6\%$, after — $4,93 \pm 0,55\%$; right superior PV — decrease of PV deformation by $8,5\%$ ($p < 0,001$), before RFI $-5,5 \pm 0,15\%$, after $-5,0 \pm 0,33\%$; in right inferior $8,2\%$ ($p < 0,001$) before RFI $-5,9 \pm 0,4\%$, after $-5,4 \pm 0,4\%$.

Conclusion. Decrease of deformation by more than 6% and velocity of deformation by 8% after radiofrequency intervention are relevant signs of pulmonary veins ostia isolation.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 117–120

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-117-120>

Key words: speckle-tracking echocardiography, intracardiac echocardiography, atrial fibrillation, pulmonary veins isolation.

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Аритмии сердца в той или иной степени сопутствуют практически всем кардиологическим заболеваниям. По данным популяционных исследований до 35-45% в их структуре занимает фибрилляция предсердий (ФП). Общая распространенность ФП в популяции составляет около 2% [1, 2].

Метод радиочастотной абляции (РЧА) все чаще применяется при тактике удерживания синусового ритма у пациентов с ФП [2]. Эффективность РЧА достигает 57-77% в зависимости от ее вида, количества повторного вмешательства и сопутствующей фармакологической терапии [3].

Одним из основных критериев эффективности РЧА ФП является стопроцентная изоляция всех легочных вен (ЛВ). Однако в настоящее время не существует прямых достоверных методов определения трансмуральности повреждения миокарда под действием РЧ энергии. В клинической практике используют косвенные признаки, такие как изменение импеданса ткани под абляционным катетером, уменьшение амплитуды потенциала на эндограмме, с абляционного катетера. Перспективным интраоперационным методом контроля в данном случае может быть внутрисердечная эхокардиография (ВСЭхоКГ), которая позволяет визуализировать устья всех легочных вен (рис. 1), что было затруднено при использовании чреспищеводного датчика, а также позволяет применить speckle-tracking. Speckle-tracking эхокардиография (STE) — количественная ультразвуковая методика точной оценки функции миокарда путем анализа движения “пятнышек” (speckle), выявленных на обычных 2-мерных сонограммах. Она предоставляет данные о недоплеровской, угол-независимой и объективной количественной деформации миокарда, систолической и диастолической динамике исследуемой области [4]. При отслеживании перемещения “спеклов” во время сердечного цикла саму деформацию и скорость её изменения можно быстро измерить после соответствующего проведенного исследования [5]. STE основана на анализе пространственного смещения (именуемый отслеживанием или трекингом) спеклов (которые определяются в виде пятен, точек в серошкальном изображении, генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда) при обычной 2-мерной сонографии. До введения этой сложной эхокардиографической техники только магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяла выполнить точный анализ нескольких компонентов деформации, которые характеризуют динамику миокарда. Хотя МРТ считается золотым стандартом в этой области исследования, ее рутинное использование ограничено высокой стоимостью, малой доступностью, относительной сложностью получения изображений и длительным анализом данных.

STE относительно новая техника для оценки функции миокарда, со значительно меньшей угловой

зависимостью. Спеклы, видимые в оттенках серого на В-режиме, являются результатом конструктивной и деструктивной интерференции рассеянного ультразвука от структур меньших, чем сама длина волны ультразвука. С помощью этой технологии случайный шум отфильтровывается, сохраняя при этом небольшие, временно стабильные и специфические особенности миокарда, которые называются спеклами. Блоки или сами ядра спеклов могут быть зарегистрированы покадрово (одновременно в нескольких зонах в пределах плоскости изображения) с помощью блока согласования, и дают информацию о локальном смещении, из которых могут быть получены параметры миокардиальной функции, такие как: скорость, деформация и скорость деформации. Смещение является параметром, определяющим расстояние, на которое признак, такой как спектр или сердечные структуры, смещается между двумя последовательными кадрами. Смещение измеряется в сантиметрах. Скорость, отражает смещение в единицу времени, то есть, как быстро изменяется положение определенного признака, в сантиметрах в секунду. Тканевая деформация описывает относительное изменение длины сегмента миокарда, что является безразмерной величиной и, как правило, выражается в процентах, может иметь положительные или отрицательные значения, которые отражают укорочение или удлинение. Скорость деформации является скоростью изменения деформации и обычно выражается как 1/сек или сек-1. Важным преимуществом деформации и скорости деформации над смещением в том, что они отражают локальную функцию независимо от поступательного движения.

Измерение деформации и скорости деформации позволяет оценить степень поражения миокарда после перенесенного инфаркта, эффективность реваскуляризации миокарда, прогноз для пациентов с сердечной недостаточностью. Неинвазивный характер и возможность количественной оценки деформации миокарда методом тканевой доплерографии позволили активно использовать эти показатели для анализа функции левого желудочка и других камер сердца при различных заболеваниях сердца [6].

Однако в литературе нет данных об использовании данной методики при выполнении радиочастотной абляции. Благодаря технологии speckle-tracking появилась возможность получить данные о деформации и скорости деформации мышечных муфт легочных вен (ЛВ) при РЧА. Кроме того, применение данной методики в ходе вмешательства может существенно улучшить результаты лечения и избежать потенциальных осложнений процедуры.

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП. Из них

23 (76%) мужчин. Возраст пациентов от 38 до 65 лет, средний возраст $54,9 \pm 8,3$ года. У 25 пациентов (84%) основным заболеванием была гипертоническая болезнь, из них у 14 человек (46%) гипертония сочеталась с ишемической болезнью сердца. В 16% случаев (4 пациента) ФП носила идиопатический характер. Все пациенты получали медикаментозную терапию ФП, которая была неэффективна, и имели показания к катетерному лечению аритмии.

При госпитализации пациенты проходили стандартные клинические обследования, перед проведением процедуры катетерного лечения, дополнительно проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с контрастированием, для визуализации анатомических структур грудной клетки, в частности, левого предсердия.

В условиях рентген-операционной под медикаментозной седацией, по методу Сельдингера пунктировали трижды правую бедренную вену, в которую помещали интродьюсеры и через них в полость сердца проводили электроды-катетеры. Дополнительно пунктировали левую бедренную вену, в которую устанавливали интродьюсер и через него проводили катетер для ВСЭхоКГ (SoundStar 3 D (Biosense Webster, США)) в полость правого предсердия. Под контролем ВСЭхоКГ пунктировали межпредсердную перегородку, через которую проводили электрод для РЧА в полость левого предсердия. Выполняли ВСЭхоКГ с использованием STE, измеряли тканевую деформацию ЛВ, выражая ее в процентах, и скорость деформации ЛВ, которую выражают в 1/сек. Использовали нефлюороскопическую систему Carto 3 (Biosense Webster, США) для электроанатомической реконструкции ЛП. При помощи абляционного катетера NaviStar CoolFlow (Biosense Webster, США) проводили антральную изоляцию ЛВ. Электрофизиологическим критерием изоляции ЛВ служило исчезновение потенциалов ЛВ на циркулярном электроде Lasso (Biosense Webster, США). При проведении стимуляции ЛВ и левого предсердия регистрировали блок “входа” и “выхода”. После антральной изоляции ЛВ повторно проводили ВСЭхоКГ для оценки тканевой деформации и скорости деформации ЛВ с использованием STE. Анализ полученных данных проводили на ультразвуковом сканере GE Vivid q (США) в программной оболочке количественного анализа Q-Analysis.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Statistica v.8.0. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты имели типичное отхождение ЛВ. Во всех случаях были 4 ЛВ: левая верхняя легочная

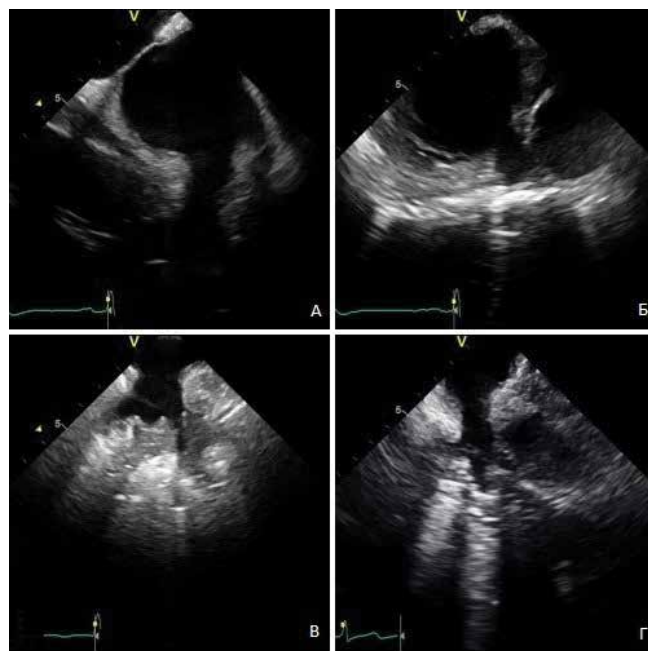


Рис. 1. Визуализация легочных вен с помощью внутрисердечной эхокардиографии.

вена, левая нижняя легочная вена, правая верхняя легочная вена и правая нижняя легочная вена. Во время процедуры РЧА были получены электрофизиологические критерии изоляции ЛВ у всех пациентов для каждой ЛВ, что служило критерием окончания процедуры. Всем пациентам катетерное лечение ФП проводили на синусовом ритме и при анализе STE брали 5 сердечных циклов для измерения деформации. Отслеживая перемещения спеклов во время сердечного цикла, STE позволяет полуавтоматически обрабатывать данные деформации миокарда в 3 пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном. В нашем исследовании мы оценивали только продольную деформацию мышечных муфт легочных вен. Продольная деформация представляет собой деформацию миокарда, направленную от устья ЛВ к дистальным отделам ЛВ. Записанные данные обрабатывали с помощью специфического acoustic-tracking программного обеспечения. Полученные нами изменения деформации ЛВ представлены в таблице 1.

У пациентов до начала РЧА воздействия деформация левой верхней ЛВ составила в среднем $24,5 \pm 1,5\%$, после $17,5 \pm 1,1\%$, тканевая деформация уменьшилась на 7% ($p < 0,001$); левой нижней ЛВ до РЧА — $21,5 \pm 0,9\%$, после — $14,4 \pm 0,9\%$, уменьшение тканевой деформации на $7,1\%$ ($p < 0,001$); правой верхней ЛВ до РЧА — $21,2 \pm 1,3\%$, после — $14,9 \pm 1,1\%$, изменение тканевой деформации на $6,2\%$ ($p < 0,001$); правой нижней ЛВ до РЧА — $20,5 \pm 1,1\%$, после — $14,4 \pm 1,1\%$, изменение деформации составило $6,1\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 1

Изменения деформации в ЛВ при РЧА

ЛВ	Деформация (%)		Изменений деформации (%)
	До РЧА	После РЧА	
ЛВЛВ	24,5±1,5	17,5±1,1	7 (p<0,001)
ЛНЛВ	21,5±0,9	14,4±0,9	7,1 (p<0,001)
ПВЛВ	21,2±1,3	14,9±1,1	6,2 (p<0,001)
ПНЛВ	20,5±1,1	14,4±1,1	6,1 (p<0,001)

Сокращения: ЛВ — легочные вены, ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена, ПВЛВ — правая верхняя легочная вена, ПНЛВ — правая нижняя легочная вена, РЧА — радиочастотная абляция.

Таблица 2

Изменения деформации в ЛВ при РЧА

ЛВ	Скорость деформации (1/с)		Изменений скорости деформации (%)
	До РЧА	После РЧА	
ЛВЛВ	-5,36±0,5	-4,93±0,35	8,1 (p<0,001)
ЛНЛВ	-5,38±0,6	-4,93±0,55	8,3 (p<0,001)
ПВЛВ	-5,50±0,45	-5,0±0,33	8,5 (p<0,001)
ПНЛВ	-5,90±0,4	-5,4±0,4	8,2 (p<0,001)

Сокращения: ЛВ — легочные вены, ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена, ПВЛВ — правая верхняя легочная вена, ПНЛВ — правая нижняя легочная вена, РЧА — радиочастотная абляция.

Изменения скорости деформации представлены в таблице 2.

У пациентов до начала РЧА воздействия скорость деформации левой верхней ЛВ составила в среднем $-5,36 \pm 0,5\%$, после $-4,93 \pm 0,35\%$, скорость деформации уменьшилась на 8,1% (p<0,001); левой нижней ЛВ до РЧА $-5,38 \pm 0,6\%$, после $-4,93 \pm 0,55\%$, уменьшение скорости деформации на 8,3% (p<0,001); правой верхней ЛВ до РЧА $-5,5 \pm 0,15\%$, после $-5,0 \pm 0,33\%$, изменение скорости деформации на 8,5% (p<0,001); правой нижней ЛВ до РЧА $-5,9 \pm 0,4\%$, после $-5,4 \pm 0,4\%$, изменение скорости деформации составило 8,2% (p<0,001).

У всех 30 пациентов интраоперационно и в послеоперационном периоде каких-либо осложнений, связанных с проведением РЧА, не было. Учитывая наличие “слепого” послеоперационного периода оценка эффективности РЧА проводилась через 6 и 12 меся-

цев. Во всех случаях рецидива ФП и каких-либо других тахикардий у пациентов выявлено не было.

Полученные результаты доказывают безопасность применения ВСЭхоКГ при РЧА, и позволяют дополнительно использовать STE в оценке эффективности изоляции ЛВ интраоперационно.

Заключение

Снижение деформации на более чем 6% и скорости деформации на 8% и более после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции ЛВ.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Яне Джоновне Анфиногеновой (Национальный исследовательский Томский политехнический университет) за перевод и консультирование в написании статьи.

Литература

1. Batalov RE, Popov SV, Egai YuV. Treatment of atrial fibrillation (review). Siberian Medical Journal 2011; 4: 8-14 Russian (Баталов Р.Е., Попов С.В., Егай Ю.В. Лечение фибрилляции предсердий (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал 2011; 4: 8-14).
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT. European Heart Journal 2016; 6-8.
3. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. Circulation: Arrhythmia Electrophysiology 2009; 2: 349-61.
4. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. European Heart Journal: Cardiovascular Imaging 2015; 16: 1-11.
5. Gilyarov MU, Murashova NK, Novikova NA, et al. Capabilities of echocardiography with speckle-tracking in detection of viable myocardium in patients with chronic ischemic heart diseases. Ischemic Heart Disease 2014; 1: 4-9. Russian (Гиляров М.Ю., Мурашова Н.К., Новикова Н.А. и др. Возможности эхокардиографии с отслеживанием “спеклов” в выявлении жизнеспособного миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Ишемическая болезнь сердца 2014; 1: 4-9).
6. Ekimova NA, Katkova LA, Furman NV. Assessment of myocardial strain and strain rate by tissue doppler echocardiography (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2013; 1: 50-7. Russian (Екимова Н.А., Каткова Л.А., Фурман Н.В. Оценка деформации и скорости деформации миокарда методом тканевой доплерографии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2013, 1: 50-7).

СКРУЧИВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЕ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Павлюкова Е. Н.¹, Кужель Д. А.^{2,3}

Роль блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) у лиц с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) на глобальную деформацию и скручивание остается малоизученной.

Цель. Изучить глобальную деформацию ЛЖ в продольном направлении по окружности и его скручивание у пациентов с идиопатической БЛНПГ с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.

Материал и методы. Обследовано 50 лиц с идиопатической БЛНПГ со средней продолжительностью QRS 153±24,5 мс. Группу сравнения составили 18 лиц без БЛНПГ. Всем больным была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) с определением показателей внутрисердечной гемодинамики, оценкой деформации по технологии "След пятна" (Speckle tracking Imaging) с оценкой механики вращения и скручивания ЛЖ.

Результаты. Не выявлено значимых различий в группе идиопатической БЛНПГ по сравнению с контролем в величине конечного-диастолического объема (соответственно, 110,5±33,5 мл vs 95,3±23,5 мл, $p=0,1$) и ФВ ЛЖ (61,3±9,5% vs 64,4±9,4%, $p=0,2$). В группе идиопатической БЛНПГ по сравнению с контролем обнаружено снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (соответственно, -14,6±3,98% vs -8,4±3,10%, $p=0,0006$) и по окружности на уровне базальных сегментов (-7,02±4,40)% vs -10,6±4,18%, $p=0,0075$). Установлено, что при идиопатической БЛНПГ нарушено вращение на уровне базальных сегментов (-2,95±4,36° vs -6,10±3,01°, $p=0,019$) и скручивание ЛЖ (7,52±5,48° vs 13,1±5,18°, $p=0,001$).

Заключение. Нарушение проведения по левой ножке пучка Гиса сопровождается сопутствующими нарушениями вращения и скручивания, несмотря на сохраненную систолическую функцию.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 121–124

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-124-124>

Ключевые слова: ротация, скручивание, левый желудочек, блокада левой ножки пучка Гиса.

¹НИИ кардиологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ГБОУ ВПО Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ³КГБУЗ Красноярская краевая больница № 2, Красноярск, Россия.

Павлюкова Е. Н. — д.м.н., профессор, в.н.с., Кужель Д. А.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dakushel@yandex.ru

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 15.09.2016

Рецензия получена 30.09.2017

Принята к публикации 05.10.2016

LEFT VENTRICLE TORSION IN AN IDIOPATHIC HIS LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK

Pavlyukova E. N.¹, Kuzhel D. A.^{2,3}

The role of left His bundle branch block (LBBB) in normal systolic function of the left ventricle (LV) remains under investigated for the global deformation and torsion.

Aim. To investigate on the global deformity of the LV in longitudinal direction by circumference, and its torsion, in patients with idiopathic LBBB with saved LV ejection fraction (EF).

Material and methods. Totally, 50 persons with idiopathic LBBB studied, with the mean duration of QRS 153±24,5 ms. Comparison group included 18 persons with no LBBB. All patients underwent echocardiography (Echo) with assessment of intracardiac hemodynamics, deformity measurement by Speckle tracking imaging, with evaluation of torsion and rotation dynamics of the LV.

Results. There were no significant differences in idiopathic LBBB group comparing to the controls, by the value of end-diastolic volume (respectively, 110,5±33,5 mL vs 95,3±23,5 mL, $p=0,1$) and EF LV (61,3±9,5% vs 64,4±9,4%, $p=0,2$). In idiopathic LBBB group comparing to controls, there was decrease of global LV deformation in longitudinal direction (respectively, -14,6±3,98% vs -8,4±3,10%, $p=0,0006$) and by

circumference at basal segments (-7,02±4,40)% vs -10,6±4,18%, $p=0,0075$). It was found that in idiopathic LBBB there is disordered rotation at basal segments level (-2,95±4,36° vs -6,10±3,01°, $p=0,019$) and the torsion of LV as well (7,52±5,48° vs 13,1±5,18°, $p=0,001$).

Conclusion. Disordered conduction in LBBB is followed by impaired rotation and torsion, regardless of the saved systolic function.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 121–124

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-121-124>

Key words: rotation, torsion, left ventricle, left His bundle branch block.

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk; ²V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

³Krasnoyarskiy Kray Hospital № 2, Krasnoyarsk, Russia.

Скручивание левого желудочка (ЛЖ) как результат разнонаправленного вращения на базальном и апикальном уровне играет ведущую роль в обеспечении эффективной работы сердца [1]. Известно, что при полной блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) это движение может существенно уменьшаться [2–4].

Хотя роль скручивания активно исследовалась среди пациентов с кардиомиопатиями и нарушениями внутрижелудочкового проведения, состояние этого важного механизма эффективной работы сердца у лиц с сохраненной функцией ЛЖ и БЛНПГ остается малоизученным [5].

Целью нашей работы было изучение скручивания ЛЖ у пациентов с идиопатической полной БЛНПГ.

Материал и методы

В исследование было включено 68 пациентов. Всем больным было выполнено стандартное клиническое обследование, включая объективный осмотр, оценку анамнеза, электрокардиографию (ЭКГ) и коронаровентрикулографию. Критериями исключения служили: фракция выброса менее 45%, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда, стеноз одной или более коронарной артерии более 50%, органическое поражение клапанов сердца, перенесенный инсульт менее 6 месяцев, системная артериальная гипертензия ($>160/100$ мм рт.ст.), частые алкогольные эксцессы в анамнезе, стойкие наджелудочковые тахикардии, системные заболевания, болезни перикарда, врожденные пороки сердца, легочное сердце. Все лица были разделены на две группы. Группу БЛНПГ составили 50 пациентов с идиопатической полной БЛНПГ, со средней продолжительностью комплекса QRS на стандартной ЭКГ $153,1 \pm 24,5$ мс. Группу сравнения составили 18 практически здоровых добровольцев. Распределение по полу было следующим: в группе БЛНПГ 21 (42%) мужчина и 29 (58%) женщин, в группе контроля 8 (44%) мужчин и 10 (56%) женщин. У всех включенных в исследование пациентов были подписаны информированные согласия на проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) и на анализ исследования механики сердца в режиме off-line.

Исследование сердца производилось на ультразвуковом аппарате “Vivid-S6” с использованием матричного фазированного датчика M4S (1,5–4,3 МГц). С целью изучения ротации и скручивания ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двухмерном режиме по стандартной методике из парастерального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов. В режиме кинопетли регистрировались три сердечных цикла, затем выполнялась оценка ротации и скручивания ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии двухмерной Speckle Tracking Imaging с использованием аналитической программы (Echopac PC, GE Healthcare). По кривым, полученным на уровне митрального клапана и верхушечных сегментов, рассчитывалось вращение ЛЖ в конце систолы на базальном (Rot_{MV}) и апикальном уровнях (Rot_{apex}), выраженное в градусах (рис. 1). Нормальное движение верхушки в систолу подразумевает движение против часовой стрелки, изображается на графике в виде кривой направленной вверх от изолинии и оценивается как положительная величина. Нормальное же вращение базальных отделов связано с движением по часовой стрелке, что показывается на графике как направленная вниз кривая

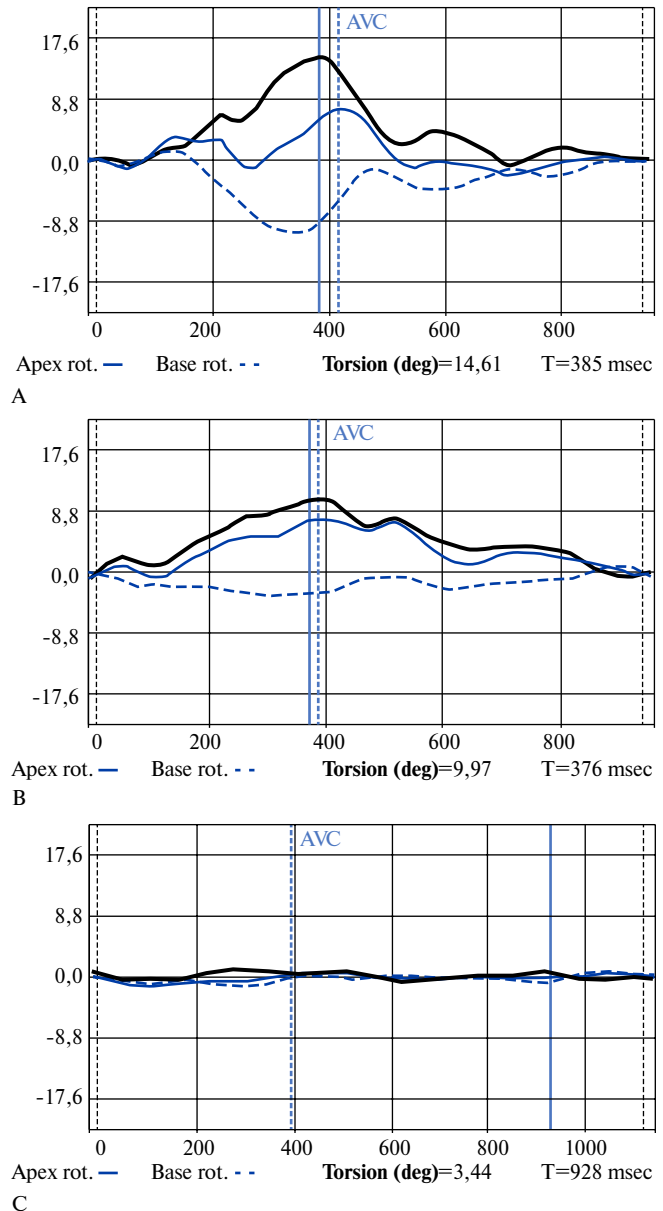


Рис. 1 (А, В, С). Различные варианты скручивания левого желудочка при блокаде левой ножки пучка Гиса. **А.** Пример сохраненного вращения на апикальном (сплошная тонкая линия, направленная вверх от изолинии) и базальном (пунктирная линия, направленная вниз) уровне. Результирующее скручивание (сплошная жирная линия) — $14,6^\circ$. Обращает внимание запаздывание пика вращения верхушки по отношению к пику вращения базальных отделов (ФВ ЛЖ 64%). **В.** Сниженное вращение на базальном уровне, при сохраненном вращении на апикальном уровне. Результирующее скручивание — $9,9^\circ$ (ФВ ЛЖ 70%). **С.** Вращение и скручивание отсутствуют на фоне систолической дисфункции (ФВ ЛЖ 32%). AVC — закрытие аортального клапана, окончание механической систолы левого желудочка.

и оценивается в отрицательных значениях. Результирующее скручивание ЛЖ (Twist) оценивалось количественно как выраженная в градусах ротация верхушки минус значение ротации на базальном уровне [6].

Помимо вращения определялись стандартные ЭхоКГ показатели. Из апикальных позиций на уровне

Таблица 1

Гемодинамические показатели у пациентов с идиопатической блокадой левой ножки пучка Гиса и в контроле

Параметры	Идиопатическая блокада левой ножки пучка Гиса (n=50)				Контроль (n=18)				P
	M±SD	Me	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	M±SD	Me	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	
Возраст, лет	61,6±13,9	55,0	48,0	66,0	58,4±12,6	55,0	48,0	66,0	0,2
КДО ЛЖ, мл	110,5±33,5	105,0	84,0	132,0	95,3±23,5	91,5	79,0	103,0	0,1
КСО ЛЖ, мл	42,7±19,9	40,5	27,0	59,0	34,3±10,8	35,0	31,0	41,0	0,2
ФВ ЛЖ, %	61,3±9,5	61,5	56,0	68,0	64,4±9,4	64,5	59,0	70,0	0,2
IS усл. ед.	0,58±0,07	0,59	0,53	0,62	0,56±0,06	0,56	0,5	0,61	0,2
GLS, %	-14,6±3,98	-15,2	-17,9	-12,5	-18,4±3,1	-18,5	-20,1	-16,8	0,0006
GCS _{MV} , %	-7,02±4,4	-6,4	-9,8	-3,1	-10,6±4,18	-10,0	-13,2	-8,1	0,0075
GCS _{Арех} , %	-11,04±8,73	-11,3	-15,7	-7,5	-14,2±6,43	-15,1	-19,7	-9,55	0,1
Rot _{MV} , °	-2,95±4,36	-3,4	-5,8	-1,5	-6,1±3,01	-5,99	-8,0	-3,62	0,0198
Rot _{Арех} , °	4,53±4,78	4,35	1,7	6,9	7,21±4,73	6,7	3,75	9,6	0,09
Twist, °	7,52±5,48	7,25	3,9	10,1	13,1±5,18	12,15	8,97	17,6	0,0019

Сокращения: КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, IS — индекс сферичности ЛЖ, GLS — глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, GCS_{арех} — глобальная деформация ЛЖ по окружности на уровне верхушки, GCS_{MV} — глобальная деформация ЛЖ по окружности на уровне базальных отделов, Rot_{арех} — вращение ЛЖ на уровне верхушки, Rot_{MV} — вращение ЛЖ на базальном уровне отделов, Twist — скручивание ЛЖ.

4-х и 2-х камер определялись конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО, КСО) по Simpson, с последующим расчетом фракции выброса (ФВ) ЛЖ [7]. На уровне 4 камер из апикальной позиции определялся длинник и поперечник полости ЛЖ на уровне папиллярных мышц и оценивался индекс сферичности ЛЖ [7].

Оценка глобальной деформации ЛЖ (Global Strain, %) проводилась по двумерным изображениям ЛЖ, зарегистрированным из парастерального доступа в позиции короткой оси и апикального доступа на уровне 4-х и 2-х камер. Серошкальные изображения (при частоте кадров (frame rate) 36 и более в секунду), автоматически “замораживались” в конце систолы с последующим оконтуриванием границ эндокарда и автоматическим определением глобальной деформации в продольном направлении из позиций 4-х, 2-х и 5-и камер (Global Longitudinal Strain — GLS), а также циркулярной деформации на базальном (Global Circumferential Strain_{MV} — GCS_{MV}) и апикальном (Global Circumferential Strain_{арех} — GCS_{арех}, %) уровнях.

При статистической обработке данных гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) была отвергнута, поэтому был выполнен тест Манна-Уитни (Manna-Whitney U test). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде M±SD (где M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение), медианы (Me) и нижней и верхней квартилей.

Результаты

Как видно из представленных в таблице 1 данных, исследуемые группы не различались по возрасту и имели практически одинаковые показатели КДО, КСО, ФВ и индекса сферичности ЛЖ. В группе лиц с идиопатической БЛНПГ наблюдались значимые различия во вращении на базальном уровне и результирующем скручивании, а различия во вращении на апикальном уровне были близки к достоверным. Также необходимо отметить различия в глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности на уровне базальных отделов.

Обсуждение

Нарушение скручивания ЛЖ в основном связывают с развивающимися процессами его фиброза и изменением сферичности. В наибольшей степени процесс ремоделирования ЛЖ при развитии систолической дисфункции затрагивает апикальные отделы, что сопровождается снижением глобальной деформации по окружности на этом уровне. Такие выводы подтверждаются положительным эффектом ресинхронизирующей терапии, в наибольшей степени затрагивающей именно апикальные отделы [8, 9]. В нашем исследовании среди лиц с БЛНПГ и сохраненной систолической функцией изучаемая группа практически не отличалась от группы сравнения по основным показателям, характеризующим геометрию и функцию ЛЖ, однако наблюдалось значимое снижение показателей глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении по сравнению с группой контроля. Кроме того, несмотря на сохраненную систолическую функцию, в группе нарушения вну-

трижелудочного проведения наблюдались значимые различия во вращении на базальном уровне и результирующем скручивании.

Как известно, среди лиц с БЛНПГ вращение и скручивание ЛЖ снижено в большей степени, чем у лиц с нормальным внутривентрикулярным проведением. Однако этот эффект изучен в основном среди лиц с кардиопатиями, сопровождающимися систолической дисфункцией [3, 4, 10, 11]. В нашем исследовании было показано, что нарушения вращения и скручивания ЛЖ сопровождают БЛНПГ независимо от размеров и состояния его сократительной способности. Потому любопытным представляется следующее наблюдение. В группе БЛНПГ, несмотря на нормальную ФВ ЛЖ, наблюдались значимые различия в глобальной циркулярной деформации и вращении ЛЖ на уровне базальных сегментов в сравнении с контролем, тогда как различия в глобальной циркулярной деформации на апикальном уровне

отсутствовали. Возможно, последующее ухудшение функции ЛЖ и прогрессирование сердечной недостаточности у лиц с БЛНПГ, связано с отрицательной динамикой деформации апикальных сегментов, функция которых остается не нарушенной при нормально работающем ЛЖ [8, 9].

Заключение

Таким образом, на основании вышеизложенного можно предположить, что нарушение внутривентрикулярного проведения может сопровождаться сопутствующими нарушениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности, а также вращения и скручивания ЛЖ независимо от его геометрии и функции. Нарушение скручивания ЛЖ и связанные с этим изменения в физиологии кардиального сокращения среди лиц с идиопатической БЛНПГ, возможно, играют роль в последующем ухудшении систолической функции ЛЖ.

Литература

1. Esch BT, Warburton DE. Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2009; 106(2): 362-9.
2. Bertini M, Sengupta PP, Nucifora G, et al. Role of Left Ventricular Twist Mechanics in the Assessment of Cardiac Dyssynchrony in Heart Failure. 2009; 2(12): 1425-35.
3. Matsumoto K, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Left Ventricular Dyssynchrony Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Imaging as a Determinant of Torsional Mechanics in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1197-205.
4. Pavlukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, Lytkina VS. Left His bundle branch block associated with left ventricular torsion and reduced ejection fraction. *Klin. Med. (Mosk)*. 2015; 93(11): 15-21. Russian. (Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Лыткина В.С. Блокада левой ножки пучка Гиса и скручивание левого желудочка при низкой фракции выброса. *Клиническая медицина* 2015; 93(11): 15-21).
5. Ashikaga H, Leclercq C, Wang J, et al. Hemodynamic Improvement in Cardiac Resynchronization Does Not Require Improvement in Left Ventricular Rotation Mechanics. Three-Dimensional Tagged MRI Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 456-63.
6. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149-56.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
8. Sade LE, Demir O, Atar I, et al. Effect of mechanical dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy on left ventricular rotational mechanics. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1163-9.
9. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, et al. Left ventricular mechanics in idiopathic dilated cardiomyopathy: systolic-diastolic coupling and torsion. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(5): 486-93.
10. Bertini M, Nucifora G, Marsan NA, et al. Left ventricular rotational mechanics in acute myocardial infarction and in chronic (ischemic and nonischemic) heart failure patients. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1506-12.
11. Mornos C, Petrescu L, Cozma D, et al. The Influence of Left Bundle Branch-Block and Cardiac Dyssynchrony on 2D-strain Parameters in Patients with Heart Failure Complicating Ischemic Cardiomyopathy. *Rom. J. Intern. Med* 2011; 49 (3): 179-88.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТИПИЧНЫМ ТРЕПЕТАНИЕМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Новиков П. С., Певзнер А. В., Шлевков Н. Б., Майков Е. Б., Миронов Н. Ю., Соколов С. Ф., Голицын С. П.

Цель. Сравнительное изучение параметров внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) у больных с типичным трепетанием предсердий (ТТП) и фибрилляцией предсердий (ФП), протекающих в формах изолированных аритмий, а также при их сочетании.

Материал и методы. Включено 82 больных (59 (72%) мужчин, средний возраст 55 ± 10 лет), направленных для проведения катетерной абляции по поводу ТТП и ФП. Исходя из анамнеза аритмии, больные разделены на 4 группы: № 1 — изолированное ТТП ($n=26$, 32%), № 2 — сочетание ФП и “спонтанного” ТТП ($n=27$, 33%), № 3 — ФП и ТТП, где последнее регистрировалось исключительно в условиях применения антиаритмических препаратов IC и III класса ($n=14$, 17%), № 4 — изолированная ФП ($n=15$, 18%). Всем пациентам выполнено ЭФИ на фоне синусового ритма в условиях отмены антиаритмической терапии. В ходе ЭФИ определены следующие показатели: длительность Р — волны, время межпредсердного и внутрипредсердного проведения, эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) в различных областях предсердий. По результатам ЭФИ проведен сравнительный статистический анализ вышеперечисленных признаков между изучаемыми группами.

Результаты. Больные с ТТП (группы № 1, 2 и 3) в отличие от пациентов с изолированной ФП (группа № 4) характеризовались достоверно большей длительностью Р — волны и удлинением времени межпредсердного проведения. Анализ определения ЭРП показал сходную гетерогенность показателей в различных областях предсердий во всех изучаемых группах: наименьшая величина ЭРП выявлена в латеральной области правого предсердия (ПП), наибольшая — в дистальном отделе коронарного синуса (КС). Межгрупповые различия по этим параметрам были статистически не значимы.

Заключение. Для пациентов с ТТП, протекающим как изолированной форме, так и при сочетании с ФП, характерным является существенное замедление времени межпредсердного проведения импульса, что может объяснять у них склонность к развитию тахикардий по механизму макро-*re-entry*.

Ключевые слова: трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, электрофизиологическое исследование.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

Новиков П. С. * — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца (7-е к/о), Певзнер А. В. — д.м.н., руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, Шлевков Н. Б. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Майков Е. Б. — д.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Миронов Н. Ю. — к.м.н., м.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Соколов С. Ф. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Голицын С. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца.

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

ГБ — гипертоническая болезнь, Гц — герц, КС — коронарный синус, КТИ — кавотрикуспидальный истмус, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ТП — трепетание предсердий, ТТП — типичное трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭРП — эффективный рефрактерный период, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

Рукопись получена 14.03.2017

Рецензия получена 24.03.2017

Принята к публикации 31.03.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 125–131

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-125-131>

COMPARISON RESULTS OF THE INTRACARDIAC ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY IN PATIENTS WITH TYPICAL ATRIAL FLUTTER AND FIBRILLATION

Novikov P. S., Pevzner A. V., Shlevkov N. B., Maykov E. B., Mironov N. Yu., Sokolov S. F., Golitsyn S. P.

Aim. Comparison study of the parameters of intracardiac electrophysiological study (EPS) in patients with the typical atrial flutter (TAF) and atrial fibrillation (AF), of the courses as isolated types of arrhythmia.

Material and methods. Totally, 82 patients included (59 (72%) males, mean age 55 ± 10 y.o.), directed for catheter ablation procedure for TAF or AF. Depending on the anamnesis of arrhythmia, patients were selected to 4 groups: 1 — isolated TAF ($n=26$, 32%), 2 — AF with “spontaneous” TAF ($n=27$, 33%), 3 — AF and TAF, when the latter had been registered only under treatment by antiarrhythmics of IC and III classes ($n=14$, 17%), 4 — isolated AF ($n=15$, 18%). All patients underwent EPS within sinus rhythm and no antiarrhythmic therapy. During EPS the following parameters were defined: P-wave duration, time of inter- and intra-atrial conduction, effective refractory periods (ERP) in various areas of the atria. By the results of EPS, comparative statistical study performed of the listed parameters in the groups.

Results. Patients with TAF (groups 1, 2, 3), in difference with isolated AF (group 4) had significantly longer P-wave and inter-atrial conduction time. Analysis of ERP

showed similar heterogeneity of the parameters in different areas of the atria in all studied groups: the lowest ERP is found in the lateral area of the right atrium, the highest — in the distal area of coronary sinus. Intergroup differences by these parameters were non-significant.

Conclusion. For TAF patients, as an isolated disorder or with AF, the characteristic is significant prolongation of the inter-atrial conduction time, that might explain tendency to tachyarrhythmias of *re-entry* genesis.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 125–131

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-125-131>

Key words: atrial flutter; atrial fibrillation; electrophysiological study.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Среди наджелудочковых тахикардий истмус-зависимое или типичное трепетание предсердий (ТТП) и фибрилляция предсердий (ФП) наиболее часто встречаются в клинической практике. Ежегодно в мире насчитывается до 200 тыс. новых случаев ТТП и до 215 тыс. — ФП [1, 2].

В основе ТТП лежит механизм макро-ге-entry, обусловленный циркуляцией волны возбуждения в правом предсердии (ПП), включая его латеральные границы, верхнюю полую вену, область терминального гребня, евстахиевую складку, нижнюю полую вену, кавотрикуспидальный истмус (КТИ) и межпредсердную перегородку. КТИ является зоной замедленного проведения за счет анизотропного расположения миофибрилл и служит необходимым звеном для поддержания ТТП [3]. При этом возможна циркуляция волны возбуждения по часовой стрелке и против часовой стрелки, последний вариант встречается значительно чаще. На электрокардиограмме (ЭКГ) ТТП определяется как правильный ритм предсердий с частотой их сокращения и возбуждения равной 220–300 уд./мин и характерными “пилообразными” зубцами F в отведениях II, III, aVF. Нанесение абляционного воздействия (радиочастотного или криотермического) в зоне КТИ приводит к блоку проведения электрического импульса в обоих направлениях, что эффективно устраняет данную форму аритмии.

Доминирующей теорией возникновения ФП является фокальная импульсация устьев легочных вен с распространением множественных волн микро-ге-entry на миокард левого предсердия (ЛП), а затем ПП [4]. На ЭКГ ФП характеризуется неправильным ритмом предсердий с частотой, превышающей 300 уд./мин, и наличием волн фибрилляции f разной амплитуды и формы с нерегулярными интервалами R-R. Успешная катетерная изоляция легочных вен от предсердий лежит в основе предотвращения повторных рецидивов ФП.

Несмотря на различия в механизмах развития ТТП и ФП, эти нарушения ритма сердца имеют схожие этиологические и патогенетические факторы, в связи с чем часто сосуществуют у одних и тех же больных. По данным клинических исследований, сочетание ТТП и ФП отмечено в 25–62% случаев [5, 6].

Показано, что ТТП в основном инициируется и прекращается через ФП как кратковременный переходный ритм [7]. ФП может трансформироваться в ТТП спонтанно и на фоне применения антиаритмических препаратов IC и III класса [8]. Возможна и спонтанная “деорганизация” ТТП в ФП. Так, у 60–82% больных после успешного устранения ТТП при радиочастотной катетерной абляции КТИ описано появление ФП, которая до этого не регистрировалась [6, 9, 10].

Факторы, предрасполагающие к переходу одной формы аритмии в другую и вызывающие доминирование в клиническом течении ТТП над ФП или ФП над ТТП, а также приводящие к существованию указанных аритмий в изолированных формах, остаются недостаточно изученными, особенно, с позиций внутрисердечной электрофизиологии.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение параметров внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) у больных с ТТП и ФП, протекающих в формах изолированных аритмий, а также при их сочетании.

Материал и методы

В исследование включены 82 больных (72% мужчин), средний возраст 55 ± 10 лет, направленных в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова для проведения катетерной абляции по поводу ТТП и ФП.

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое обследование, включавшее в себя клинический опрос и осмотр, ЭКГ в 12 отведениях, клиническое и биохимическое исследование крови и мочи, коагулограмму, определение уровня гормонов щитовидной железы в плазме крови, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, эхокардиографию и суточное холтеровское мониторирование ЭКГ.

Больным с персистирующей формой ТТП и ФП для исключения внутрисердечного тромбообразования перед катетерной абляцией выполнялась чреспищеводная эхокардиография. Больным, направленным для проведения криоабляции (изоляции) устьев легочных вен, проводилась контрастная мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с целью определения анатомических особенностей впадения легочных вен в ЛП, его объемных характеристик и топической картины расположения пищевода.

По данным обследования, гипертонической болезнью (ГБ) 2 стадии страдали 50 (61%) больных, ишемической болезнью сердца — 11 (13%) больных (из них 9 — 11% в сочетании с ГБ), сахарным диабетом 2 типа — 5 (6%) больных (из них 2 — 2% в сочетании с ГБ). У 5 (6%) пациентов в анамнезе отмечался эпизод острого нарушения мозгового кровообращения. Аутоиммунный тиреоидит без нарушения функции щитовидной железы был выявлен у 26 (32%) больных. У 17 (20%) пациентов не выявлено какой-либо патологии со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Все пациенты, которые нуждались в коррекции основного заболевания, приведшего к развитию ТТП и ФП, получали соответствующую лекарственную терапию. Больные с повышенным риском тромбоэмболических осложнений получали пероральные анти-

Таблица 1

**Результаты сравнительного статистического анализа
клинико-инструментальных данных у больных (n=82) различных групп трепетания и ФП**

	№ 1 (n=26)	№ 2 (n=27)	№ 3 (n=14)	№ 4 (n=15)
Пол (муж.)	23 (88)	16 (77)	10 (71)	8 (53)
Возраст, лет	56 (47-64)	57 (52-62)	57,5 (53-65)	54 (50-66)
Гипертоническая болезнь	14 (54)	18 (66)	10 (93)	8 (53)
Давность анамнеза ГБ, лет	10 (8-13)	7 (5-10)	8 (5-10)	4 (2-7,5)
ИБС	7 (27)	4 (15)	0	0
Сахарный диабет 2 типа	2 (8)	3 (14)	0	0
Инсульт в анамнезе	1 (4)	3 (14)	1 (8)	0
Давность существования ТП/ФП, мес.	10 (4-24)*	36 (12-72)	42 (24-72)	72 (36-108)*
Персистирующая форма ТП/ФП	16 (62)*	12 (44)*	3 (21)	0*
Длительность персистирования ТП, мес.	3 (1-7)	1 (0,5-5)	1 (0,3-5)	-
Переднезадний размер ЛП, мм	44 (41-46)*	42 (38-44)	39 (38-42)	38 (36-44)*
Объем ЛП, мл	80 (60-86)	62 (60-75)	60 (48-65)	58 (50-82)
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36 (30-40)	35 (29-37)	34 (29-38)	32 (27-33)
Площадь ПП, см ²	21 (18-23)*	19 (16-20)	17 (16-19,2)	16 (14-18)*
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,3 (5-5,5)	5,5 (5,1-5,5)	5,2 (4,9-5,5)	5,2 (4,8-5,4)
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,4 (3,1-3,7)	3,6 (3,2-3,7)	3,1 (3,1-3,5)	3,3 (3-3,5)
СДЛА, мм рт.ст.	25 (24-29)	25 (24-30)	25 (25-28)	27 (23-33)
Электрофизиологические параметры				
Длительность Р-волны на синусовом ритме, мс	143 (133-157)*	135 (126,5-147)*	139 (135-146)*	115 (109-126)*
Время проведения между латеральным отделом ПП и дистальным отделом КС, мс	153 (146,5-163)	137,5 (131-155)	144,5 (138-167)	128 (117-146)
Время проведения между дистальным отделом КС и латеральным отделом ПП, мс	159 (146,5-167)	141 (132-163)	153 (138-174)	133 (120-156)
Время проведения между нижелатеральным отделом ПП и проксимальным отделом КС исходно, мс	81 (62-93,5)	70 (63-83)	82 (67-97)	74,5 (56-88,5)
Время проведения между проксимальным отделом КС и нижелатеральным отделом ПП исходно, мс	85,5 (69,5-95)	67 (65-74)	75,5 (68-97,5)	76 (61-83)
ЭРП латерального отдела ПП, мс	220 (200-230)	235 (210-260)	230 (210-260)	220 (200-260)
ЭРП проксимального отдела КС, мс	230 (210-250)	240 (220-270)	240 (240-270)	240 (230-260)
ЭРП дистального отдела КС, мс	250 (230-270)	250 (230-260)	260 (240-280)	260 (240-300)
Индукция ФП при программной стимуляции ПП	6 (26)	7 (32)	2 (16)	5 (33)

Примечание: данные представлены в виде медианы и 1, 3 квартиля, и в виде п (%). * — достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения ($p < 0,0083$).

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КС — коронарный синус, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭРП — эффективный рефрактерный период.

коагулянты. Перед проведением катетерной аблации производился перевод этих больных на гепарин. Большинство пациентов имели опыт приема антиаритмических препаратов различных классов, которые были неэффективны в предотвращении рецидивов ТТП и ФП.

Исходя из аритмического анамнеза, изучаемый контингент больных был разделен на 4 группы (табл. 1). Группу № 1 составили пациенты (n=26, 32%) с изолированным ТТП (без документированной ФП). Группу № 2 включила больных (n=27, 33%) с сочетанием ТТП и ФП, у которых не прослеживалась связь развития ТТП с приемом антиаритмических препаратов. Группу № 3 составили пациенты (n=14, 17%) с ФП и ТТП, где последнее регистрировалось исключительно в условиях применения анти-

аритмических препаратов IC и III класса (по классификации E. Vaughan-Williams). Группу № 4 включила больных (n=15, 18%) с изолированной ФП (без документированного ТТП).

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование. Перед проведением катетерной аблации всем больным выполнялось внутрисердечное ЭФИ. Перед ЭФИ все антиаритмические препараты отменялись за 5 периодов их полувыведения (амиодарон был отменен как минимум за 2 месяца). Прием β -адреноблокаторов у больных с персистирующей формой ТТП прекращался не ранее чем за 8 часов перед ЭФИ с целью предотвращения чрезмерного увеличения частоты сердечных сокращений в условиях их отмены. У всех больных ЭФИ выполнялось после однократного внутримышечного введения раствора диазепама в дозе 10 мг.

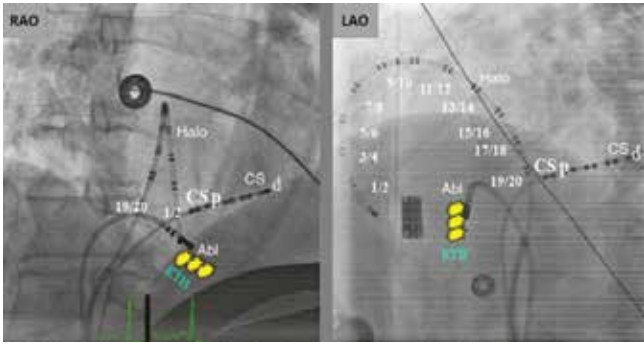


Рис. 1. Расположение зондов-электродов при проведении протокола ЭФИ.
Примечание: RAO — правая косая проекция, LAO — левая косая проекция. Halo — 20-полюсный диагностический катетер, цифры указывают на пары электродов (1/2 и 3/4 — нижнелатеральный отдел, 5/6 и 7/8 — латеральный отдел, 9/10 и 11/12 — верхний отдел ПП, 13/14-19/20 — область межпредсердной перегородки), CS — 10-полюсный катетер в КС: CS_p, CS_d — проксимальная и дистальная пары электродов, Abl — абляционный орошаемый электрод.

Сокращения: КС — коронарный синус, КТИ — катетеризация трикуспидального истмуса, ПП — правое предсердие, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

После пункции правой общей бедренной вены под флюороскопическим контролем в полость правого предсердия (ПП) проводились 2 зонда-электродов (рис. 1). Управляемый 20-полюсный биполярный катетер “Halo” (Biosense Webster, США) устанавливался по окружности трикуспидального клапана для регистрации последовательной активации ПП. Управляемый 10-полюсный биполярный катетер “CS” (Bard Electrophysiology, США) устанавливался в коронарный синус (КС) на всем доступном его протяжении, для определения активации ЛП. Регистрация ЭКГ в стандартных отведениях (I, II, III, aVF, V1) и внутрисердечных эндограмм проводилась на электрофизиологической станции (Cardiolabsystem, Prucka Engineering, США) со скоростью 100 и 200 мм/сек, с возможностью увеличения амплитуды сигнала до 2 мВ, для устранения помех записи использовались фильтры 30-150 Гц.

Протокол ЭФИ, применявшийся для достижения цели настоящего исследования, включал в себя исходное определение частоты синусового ритма и длительности Р-волны, проведение частой стимуляции предсердий для измерения времени внутрипредсердного и межпредсердного проведения, а также программной стимуляции для оценки эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) в различных областях предсердий. Полный перечень электрофизиологических показателей, подвергнутых сравнительному изучению в выделенных группах больных, представлен в таблице.

При наличии спонтанного исходного ритма ТТП или ФП, а также в случае индукции устойчивых форм этих аритмий в ходе протокола ЭФИ, проводилось их купирование с использованием сверхчастой стимуля-

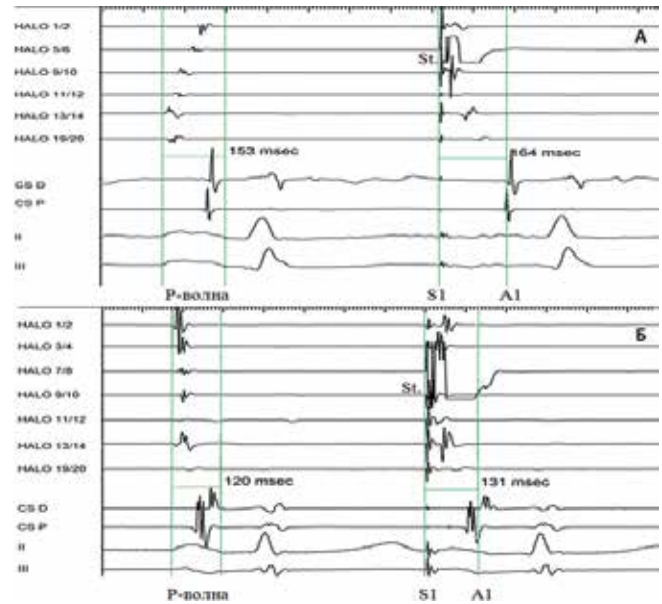


Рис. 2 (А, Б). Фрагмент записи внутрисердечного ЭФИ у больных с изолированным ТТП (А) и изолированной ФП (Б).

Примечание: последовательно сверху вниз представлены каналы записи внутрисердечных электрограмм с катетера “HALO” (пары электродов: 1/2-19/20) и с катетера для регистрации потенциалов КС (CS D и CS P — дистальные и проксимальные пары электродов), а также два (II и III) стандартных отведения ЭКГ. S1 — стимул, наносимый в области латеральной пары электродов катетера “HALO”. A1 — предсердная осцилляция, зарегистрированная на дистальной паре электродов катетера, расположенного в КС. Длительность Р-волны и время межпредсердного проведения (интервал S1-A1) у больного с изолированным ТТП (А) существенно больше, чем у больного с изолированной ФП (Б).

Сокращение: КС — коронарный синус, ТТП — типичное трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

ции предсердий (при ТТП) или наружной электрокардиоверсии (при ФП).

Длительность Р-волны измеряли вручную в стандартных отведениях ЭКГ. Начало и конец зубца Р определялись как стык между изоэлектрической линией и началом/концом кривой Р-волны, соответственно.

Длительность времени проведения в предсердиях оценивалась на базовом стимуляционном ритме с частотой, превышающей собственный синусовый ритм на 10 имп/мин. У большинства больных базовая частота стимуляции составила 100 имп/мин.

Время межпредсердного проведения в прямом направлении определялось при стимуляции наиболее латеральных (по данным флюороскопии) пар электродов катетера “Halo” (5/6, 7/8 или 9/10), расположенных в ПП (рис. 1). За показатель длительности времени межпредсердного проведения принимали интервал между стимулом “S₁” одной из вышеуказанных точек ПП и началом предсердной осцилляции “A₁”, зарегистрированной на дистальной паре электродов катетера, расположенного в КС и отражаю-

щего активацию ЛП (рис. 2). Длительность времени проведения между ЛП и ПП в обратном направлении, измерялось как интервал, определяемый при стимуляции дистальной пары электродов, расположенных в КС, и активацией латеральной пары электродов катетера “Halo”, идентичных по расположению при оценке времени межпредсердного проведения в прямом направлении.

Время внутрисердечного (через КТИ) проведения в прямом направлении определялось при стимуляции нижнелатеральной области ПП (пара 1/2 электродов катетера “Halo” (рис. 1)). За показатель длительности времени проведения импульса через КТИ принимали интервал между стимулом указанной точки и началом предсердной осцилляции на проксимальной паре электродов, расположенных в КС. Определение времени проведения через КТИ также осуществлялось и в обратном направлении (табл. 1).

Оценка ЭРП проводилась при программной стимуляции предсердий на фоне базового навязанного ритма сердца, длительностью 6 циклов с частотой 100 имп/мин и декрементальным уменьшением интервала сцепления экстрастимула на 10 мс при каждом цикле стимуляции. За ЭРП стимулируемой области предсердий принимался наиболее продолжительный интервал сцепления преждевременного импульса, при котором в ответ на него не происходило возбуждения стимулируемой области предсердий. ЭРП определяли в латеральном отделе ПП, а также в проксимальном и дистальном отделах КС (табл. 1). При выполнении вышеописанного протокола ЭФИ учитывали возможность индукции пароксизмов ФП, что расценивалось как “уязвимость” предсердий.

После завершения ЭФИ больным 1-ой, 2-ой и 3-ей групп была выполнена радиочастотная катетерная абляция КТИ, пациентам 4-ой группы — криоабляция (изоляция) устьев легочных вен.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием непараметрических методов. Для оценки межгрупповых сравнений показателей использовался критерий Манн-Уитни. Для оценки частот качественных признаков применялся метод Фишера. При выполнении статистического анализа между изучаемыми группами учитывали поправку Бонферрони на множественные сравнения.

Результаты и обсуждение

Больные четырех сравниваемых групп статистически значимо не различались по полу и возрасту, а также основным заболеваниями, приведшим к развитию ТТП и ФП (табл. 1). В первой и второй группах доля больных с персистирующим течением аритмии была существенна, что достоверно отличало их от больных четвертой группы, в которой ФП характеризовалась исключительно пароксизмальным течением. Длительность анамнеза ТТП у больных группы

№ 1 была достоверно короче давности существования ФП у пациентов группы № 4. Различия между другими группами по этому признаку были статистически незначимыми.

Больные в группе изолированного ТТП (№ 1) по сравнению с больными из группы изолированной ФП (№ 4) характеризовались более выраженными структурными изменениями как ЛП, так и ПП, что выражалось в достоверном увеличении переднезаднего размера ЛП и площади ПП.

Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии структурного ремоделирования предсердий у больных первой группы в сравнении с пациентами четвертой группы, и в этом аспекте повреждающее влияние на предсердия персистирующего течения аритмии оказалось весомее длительности её анамнеза.

По остальным эхокардиографическим показателям статистически значимых различий между четырьмя сравниваемыми группами не выявлено.

Анализ электрофизиологических параметров выявил патологическое (более 120 мс) удлинение Р-волны на синусовом ритме во всех случаях в группах с ТТП (группы 1-3). Напротив, длительность Р-волны у большинства больных с изолированной ФП (группа 4) находилась в пределах нормальных значений, и по сравнению с пациентами первых трех групп ее значения были достоверно наименьшими.

Известно, что удлинение Р-волны отражает задержку проведения импульса по миокарду предсердий [11]. При оценке времени межпредсердного проведения (между латеральным отделом ПП и дистальным отделом КС) были выявлены определенные различия между изучаемыми группами. Наибольшая длительность данного показателя как в прямом, так и в обратном направлениях зарегистрирована у больных группы № 1 (изолированного ТТП), а наименьшая — у пациентов группы № 4 (изолированной ФП). Больные в группах № 2 и № 3 (с сочетанием ТТП и ФП) имели промежуточные показатели времени межпредсердного проведения импульса.

С учетом введенной статистической поправки на множественные сравнения, межгрупповые различия в длительности времени межпредсердного проведения были недостоверны. Однако при условном объединении всех групп больных с ТТП (№№ 1, 2 и 3) в одну и сравнении их с пациентами группы № 4 (изолированная ФП) различия в этом параметре приобрели статистическую значимость ($p=0,025$).

Таким образом, в отличие от пациентов с изолированной ФП, для больных с приступами ТТП представленными как в изолированной форме, так и в сочетании с ФП, было характерно существенное замедление времени межпредсердного проведения импульса. Наглядные различия в показателях длительности Р-волны при синусовом ритме и времени

проведения от латерального отдела ПП до дистального отдела КС у больных с ТТП и ФП приведены на рисунке 2.

Данный факт как отражение одного из условий устойчивой циркуляции волны возбуждения по замкнутой цепи, может объяснять склонность к развитию тахикардий по механизму макро-ге-entry в миокарде предсердий у больных с зарегистрированными приступами ТТП.

По предположению Waldo AL, et al. [7], каждому эпизоду ТТП обязательно предшествует переходный ритм в виде ФП, на фоне которого формируется однонаправленная функциональная линия блока проведения между верхней и нижней полостью венами в области терминального гребня. При наличии такого блока в дополнение к другим анатомическим барьерам в ПП (полые вены, евстахиев клапан), выраженном замедлении времени проведения импульса в миокарде и достаточной длине цикла тахикардии, происходит трансформация ФП в устойчивое ТТП. Применение антиаритмических препаратов IС и III классов в лечении ФП может вызывать аналогичные электрофизиологические изменения в миокарде предсердий, способствуя трансформации ФП в ТТП [12]. В случае отсутствия функционального блока, либо недостаточном замедлении в продолжительности движения импульса в ПП, происходит укорочение длины круга ге-entry, что может приводить к фибрилляторному проведению в предсердиях и развитию устойчивой ФП. Результаты, полученные в нашей работе, частично подтверждают такую теорию.

Анализ показателей, характеризующих время проведения импульса через кавотрикуспидальный перешеек (между нижнелатеральным отделом ПП и проксимальным отделом КС в прямом и в обратном направлении (табл. 1, рис. 1), не выявил достоверных различий между всеми сравниваемыми группами. При условном объединении трех групп больных с ТТП в одну и сравнении их с больными, имеющими изолированную ФП, также не было получено статистически значимых различий ($p=0,65$).

Таким образом, как больные с изолированными формами ТТП и ФП, так и пациенты с сочетанием этих аритмий характеризовались близкими значениями времени проведения импульса через КТИ. Наши данные показывают, что особенность проведения электрического импульса в этой анатомической зоне не является обособленным свойством, присущим лишь больным с ТТП. Однако кавотрикуспидальный перешеек по сравнению с другими областями ПП является наиболее удобной и безопасной зоной для проведения интервенционного воздействия при ТТП, которое в 80-100% случаев позволяет устранить эту форму аритмии [2, 4, 10].

При сопоставлении данных между тремя группами больных (№№ 1-3), имеющих ТТП, обращает

на себя внимание недостоверная тенденция к увеличению показателей, характеризующих время внутрипредсердного и межпредсердного проведения импульса у больных с изолированным ТТП по сравнению с группами, имеющими сочетание ТТП и ФП. Объяснением подобных различий может служить неодинаковый характер клинического течения ТТП в сравниваемых группах (табл. 1). В группе № 1 преобладали больные с длительным (около 3-х мес.) персистирующим течением аритмии, что могло привести к более выраженному ремоделированию предсердий. Тенденция к увеличению переднезаднего размера и объема ЛП, а также площади ПП у пациентов с изолированным ТТП по сравнению с больными, имеющими сочетание ТТП и ФП, может подтверждать эти предположения. Схожие закономерности между изменением структуры предсердий и электрофизиологическими свойствами миокарда при персистирующем течении ТТП были отмечены Medi C, et al. [13].

При сравнении длительности ЭРП в заданных точках стимуляции ПП и ЛП между группами не отмечено достоверных отличий. Однако для каждой из четырех групп определены схожие закономерности: наименьшая величина ЭРП выявлена в латеральной области ПП, наибольшая — в дистальном отделе КС. Промежуточные значения получены в проксимальном отделе КС. Схожие результаты, свидетельствующие о существовании гетерогенных электрофизиологических свойств в разных областях предсердий, получены группой авторов во главе Simpson RJ Jr. [14]. Неоднородность ЭРП как в правом, так и в левом ЛП не является специфичным для больных с ФП и ТТП, а может наблюдаться у лиц, не имеющих мерцательную аритмию. Те же самые положения относятся к феномену “уязвимости” предсердий, который может встречаться у лиц без анамнеза ФП [15]. В нашем исследовании по этому показателю не выявлено статистически значимых различий между больными с ТТП и ФП.

Заключение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, указывают на электрофизиологические факторы, предрасполагающие к развитию ТТП. Для этой формы аритмии характерным является существенное замедление межпредсердного проведения электрического импульса, что отличает больных, имеющих ТТП от пациентов с изолированной ФП. Данная электрофизиологическая особенность присуща как больным с изолированной формой ТТП, так и пациентам, имеющим сочетание ТТП и ФП. При этом, основная задержка проведения происходит не в зоне КТИ, а в других областях предсердий. Больные с ТТП и ФП характеризуются сходной гетерогенностью ЭРП в различных областях предсердий.

Литература

- Granada J, Uribe W, Chyou PH, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2242-6.
- 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: 2893-962.
- Waldo AL. Atrial flutter. In PJ Podrid, PR Kowey (eds.): *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2001: 501-16.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528-606.
- Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, et al. Long-term follow-up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004; 90: 59-63.
- Ellis K, Wazni O, Marrouche N, et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 799-802.
- Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 779-86.
- Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P, et al. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 462-9.
- Chinitz JS, Gerstenfeld EP, Marchlinski FE, et al. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2007, pp. 1029-33.
- Novikov PS, Shlevkov NB, Pevzner AV, et al. Incidence and risk factors of atrial fibrillation after cavotricuspid catheter ablation in patients with "isolated" typical atrial flutter. *Vestn aritmologii* 2016; 84: 5-11. Russian (Новиков П.С., Шлевков Н.Б., Певзнер А.В. и др. Частота возникновения и факторы риска развития фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной абляции кавотрикуспидального истмуса у больных с "изолированным" типичным трепетанием предсердий. Вестник аритмологии 2016, 84: 5-11).
- Baykan M, Celik S, Erd'IC, et al. Effects of P-wave dispersion on atrial fibrillation in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiology*. 2003, pp. 101-6.
- Schumacher B, Jung W, Lewalter T, et al. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 710-3.
- Medi C, Teh AW, Roberts-Thomson K, et al. Right atrial remodeling is more advanced in patients with atrial flutter than with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 1067-72.
- Simpson RJ Jr, Amara I, Foster JR, et al. Thresholds of refractory periods, and conduction times of the normal and diseased human atrium. *Am Heart J* 1988; 116: 1080-90.
- Kühlkamp V, Haasis R, Seipel L. Atrial vulnerability and electrophysiology determined in patients with and without paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 71-80.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПОДХОДЫ К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Татарский Б. А.¹, Попов С. В.², Казеннова Н. В.¹

Представлены современные эпидемиологические данные о распространенности, инцидентности фибрилляцией предсердий (ФП) и сопутствующей сердечной недостаточности (СН). Изложены основные доказательства увеличения риска тромбозомболических осложнений у данной категории пациентов, представлены данные эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и наличием СН, что может способствовать принятию решений в отношении оптимальной антикоагулянтной терапии у данной группы больных.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 132–138
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-132-138>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, прямые пероральные антикоагулянты.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Татарский Б. А.* — д.м.н., профессор, руководитель НИЛ нарушений ритма сердца, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора Томского НИМЦ по научной и лечебной работе, Казеннова Н. В. — н.с. НИЛ клинической аритмологии.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФП — фибрилляция предсердий, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧЖС — частота желудочковых сокращений.

Рукопись получена 03.02.2017
 Рецензия получена 07.02.2017
 Принята к публикации 14.02.2017

ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE: APPROACHES TO ANTITHROMBOTIC THERAPY

Tatarsky B. A.¹, Popov S. V.², Kazennova N. V.¹

The recent epidemiological data presented, on the prevalence, incidence of atrial fibrillation and comorbid heart failure. The main evidence provided on the risk increase for thromboembolic complications in this category of patients, efficacy data provided, as safety, of the direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with heart failure, that might facilitate decisions on optimal anticoagulation for this category of patients.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 132–138
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-132-138>

Key words: atrial fibrillation, heart failure, direct oral anticoagulants.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН) являются нарастающими эпидемиями, которые часто регистрируются одновременно или провоцируют возникновение друг друга. В недавней публикации, основанной на результатах проведенных регистров, показано, что примерно у 40% пациентов, госпитализированных по поводу СН, отмечалась в анамнезе ФП; до 50% пациентов имели исходную ФП, а примерно у 20% пациентов во время госпитализаций отмечалась впервые выявленная ФП [1]. В регистре EURObservational Research Programme: HF Long-Term Registry [2] было зарегистрировано наличие ФП у 44% пациентов, госпитализированных с острой и у 37,6% пациентов с хронической СН (ХСН). Встречаемость ФП у амбулаторных пациентов с ХСН обычно ниже и колеблется в пределах 25–37%. Пациенты с комбинацией СН и ФП по сравнению

с пациентами без ФП чаще старше, среди них больше женщин, реже отмечалась ишемическая болезнь сердца (ИБС), но чаще встречались клапанные пороки сердца и хронические несердечные заболевания [3].

Частота встречаемости и распространенности ФП возрастают, даже с учетом поправки на старение популяции. Следует констатировать, что распространенность СН увеличивается, поскольку оптимизация лечения улучшает выживаемость [4]. В целом, популяция лиц с одновременным наличием ФП и СН постоянно увеличивается, поскольку эти состояния имеют общие факторы риска, каждое из них обладает предрасположенностью вызывать другое [5]. Так, наличие СН может быть как причиной возникновения ФП, так и следствием течения этой аритмии (СН развивается намного чаще у пациентов с ФП, чем у пациентов без данного заболевания).

Частота СН в глобальном регистре ФП составила 33% при пароксизмальной форме, 44% — при персистирующей и 56% при постоянной форме ФП без различий между СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [6]. По данным Фремингемского исследования [7], у пациентов с ФП и СН в 38% случаев ФП выявлялась первой, в 41% случаев СН выявлялась первой, а у 21% пациентов оба этих состояния обнаруживались одновременно. Частота встречаемости СН составила 3,3% в год после выявления ФП в отсутствие СН, а ФП — 5,4% в год после выявления СН в отсутствие ФП. У мужчин возникающая ФП ассоциировалась с развитием СН у 20,6% против 3,2% среди тех, у кого не было ФП, а для женщин эти цифры составили 26% и 2,9%, соответственно. У пациентов с ФП последующее развитие СН было связано с повышенной смертностью (мужчины: ОР 2,7; 95% ДИ: 1,93,7; женщины: ОР 3,1; 95% ДИ: 2,24,2). Сходным образом, возникновение ФП у пациентов с СН также было связано с повышенной смертностью (мужчины: ОР 1,6; 95% ДИ: 1,22,1; женщины: 2,7; 95% ДИ: 2,03,6). Следует учитывать, что относительный вклад ФП и СН в клинический статус многих пациентов остается сложным для определения, поскольку СН часто порождает ФП, а ФП порождает СН.

В крупных исследованиях по СН было выявлено, что вероятность развития ФП нарастает с усугублением тяжести СН в пределах от 10% при симптомах СН III класса по NYHA до 50% при симптомах СН IV класса по NYHA [8, 9]. В целом, у пациентов с СН ФП развивается с частотой 68% в год, и ФП отмечается у >15% лиц с СН. Сосуществование СН и ФП может быть объяснено, по меньшей мере, наличием общих факторов риска, таких как возраст, гипертензия, курение, ожирение, диабет, почечная недостаточность, апноэ во сне и ИБС. Нельзя также исключить наличие субстрата ФП в миокарде помимо повреждения миокарда, соответствующего общим факторам риска.

Результаты ряда исследований [10-12] свидетельствуют, что у пациентов с СН, у которых развивается ФП, могут отмечаться более тяжелые исходные анатомические изменения структуры сердца и худший прогноз по сравнению с пациентами с ФП, у которых впоследствии возникала СН. Так, наличие ФП оказывает негативное влияние на исход СН путем отрицательного влияния на гемодинамику, повышения риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и подверженности пациентов побочным эффектам лечения ФП (например, антиаритмическими препаратами и антикоагулянтами). Не исключено, что развитие ФП у пациента с СН может быть маркером прогрессирования заболевания. Патофизиологические взаимодействия между СН и ФП представлены на рисунке 1.

Порочный патофизиологический цикл при ФП и СН обусловлен: а) увеличением предсердного объема и давления (механическое напряжение, нарушение проведения); б) предсердным ремоделированием, фиброзом (увеличение гетерогенности проведения, зоны рубцов, удлинение предсердной рефрактерности и времени восстановления функции синусового узла); в) воспалительным и окислительным стрессом (фиброз, клеточная перегрузка кальцием, триггерная активность, предсердная тахикардия); г) изменением трансмембранного ионного потока (задержанная постдеполяризация, предсердная тахикардия); д) нейрогормональными изменениями (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатическая нервная система) [13].

Важную роль в патогенезе СН и ФП приобретают нейрогормональный дисбаланс и активация РААС, приводящие при СН к недостаточно адаптируемым физиологическим изменениям, которые включают нарастание давления наполнения и постнагрузки. Это может, в свою очередь, вызывать нарастание растяжения левого предсердия и фиброз, что вносит вклад в развитие нарушений проведения и облегчает возникновение и поддержание ФП [14, 15]. РААС также вносит прямой вклад в проаритмическое ремоделирование, при этом ангиотензин II вызывает фиброз предсердий и анизотропное проведение [16]. У пациентов с СН также имеет место нарушенный обмен кальция и перегрузка кальцием, которые могут привести к постдеполяризациям и аритмии [17].



Рис. 1. Патофизиологические взаимодействия между фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью [13].

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

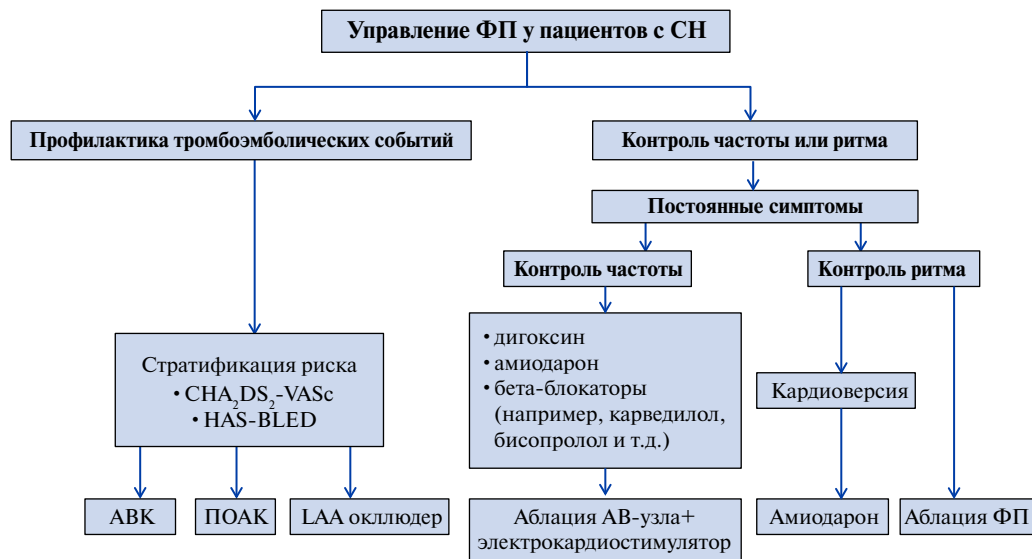


Рис. 2. Ведение пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [21].

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, LAA — окклюдер ушка левого предсердия.

Таким образом, при ФП регистрируются гетерогенная проводимость, потеря атриовентрикулярной синхронизации, высокая частота желудочковых сокращений (ЧЖС) и ее вариабельность, нарушение предсердной рефрактерности, тахи-индуцированная дисфункция левого желудочка (ЛЖ), что, в конечном счете, может приводить к развитию СН. С другой стороны, при СН отмечается перегрузка объемом и давлением, интерстициальный фиброз, нейрогормональная активация, что способствует развитию ФП. На основании вышеизложенного можно констатировать, что **существуют:** а) комплексное реципрокное соотношение между СН и ФП. ФП приводит к СН, а СН — к ФП; б) различные механизмы, способствующие началу и поддержанию как ФП, так и СН; в) тесная взаимосвязь электрофизиологического, структурного и сократительного ремоделирования между ХСН и ФП.

Согласно современным отечественным и зарубежным регламентирующим руководствам и согласительным документам по ведению пациентов с ФП и СН [18–21], главные основные положения лечения у данной категории пациентов должны включать 1) оценку риска тромбозэмболий и антикоагулянтную терапию, 2) контроль ЧЖС и 3) оценка необходимости проведения кардиоверсии и поддержания синусового ритма (рис. 2).

Поскольку большинство пациентов с ФП и ХСН получают множественную медикаментозную терапию, важен тщательный анализ анамнеза пациентов в плане предыдущей терапии для того, чтобы предотвратить передозировку и негативные лекарственные взаимодействия. В дополнение, необходимо оптимизировать терапию СН в отношении лечения ФП для

достижения максимальной эффективности. Этот процесс должен включать проведение медикаментозной терапии в соответствии с существующими руководствами (например, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II; β-блокаторами с доказанной эффективностью при СН, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, при необходимости диуретиками), а также применение устройств (например, сердечная ресинхронизирующая терапия).

Наиболее частыми вариантами кардиальной патологии у пациентов с инсультом являются ФП и СН, объясняющие 15% и 9% всех случаев инсульта, соответственно. У половины пациентов с СН и инсультом регистрируется ФП и у таких пациентов 82% всех случаев инсульта являются кардиоэмболическими [22]. Неклапанная ФП несет в себе пятикратный риск ишемического инсульта (ИИ) и системных эмболических осложнений по сравнению с синусовым ритмом, а риск в дальнейшем нарастает примерно на 40% при наличии СН. В свою очередь, СН несет в себе 17-кратное повышение риска инсульта в течение первого месяца после установления диагноза, а возникновение ФП повышает риск в 23 раза. Кроме того, у трети пациентов с СН имеется ФП, которая может протекать без специфической симптоматики, но остается общей причиной инсульта и ухудшения симптомов СН. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что риск инсульта у пациентов с СН и сохраненной ФВ такой же, как и у пациентов со сниженной фракцией выброса или даже более высокий [20, 21].

Резкое возрастание риска ТЭО при сочетании ФП и ХСН, вероятно, обусловлено существованием

общего исходного механизма: пациенты с ХСН и пациенты с ФП имеют тенденцию к наличию одних и тех же компонентов, предрасполагающих к тромбозу. У этой категории больных имеется нарушение функции сердца, отмечается тенденция к стазу крови в предсердиях и желудочках, наблюдается эндотелиальная дисфункция, тромбоцитоз и повышенное содержание факторов свертывания крови. Оба состояния являются пусковым моментом для нарастания возможности появления ТЭО и, по меньшей мере, субстрата для кардиоэмболического инсульта [23]. Таким образом, при наличии СН и ФП существует истинное протромботическое и гиперкоагуляционное состояние, что требует проведения систематической антитромботической терапии.

Для оценки риска ТЭО у пациентов с ФП была разработана простая клиническая шкала, которая претерпела несколько модификаций и сегодня известна как CHA₂DS₂-VASc. Каждому из факторов риска развития инсульта присваивается 1 или 2 балла: женский пол (1 балл), возраст 65–74 года (1 балл) или ≥75 лет (2 балла), гипертензия (1 балл), СН — (1 балл), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) или тромбоэмболия в анамнезе (2 балла), заболевания сосудов (ИБС, расслоение аорты, заболевания периферических артерий — 1 балл). Параметр “С” в шкале CHA₂DS₂-VASc — это застойная ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ умеренной или высокой степени выраженности, выявленная при применении визуализирующих кардиальных методик, или недавняя декомпенсация СН, независимо от уровня ФВ. Шкала CHA₂DS₂-VASc также может использоваться для этой цели у пациентов с ХСН без ФП. Так, в недавнем датском исследовании была показана ассоциация между оценкой по CHA₂DS₂-VASc и риском ИИ, тромбоэмболии и смерти у пациентов с СН как при наличии ФП, так и без этого нарушения ритма. Полученные результаты также могут указывать на целесообразность антикоагулянтной терапии у пациентов с СН без ФП при наличии оценки по CHA₂DS₂-VASc 3 балла (то есть, с двумя дополнительными факторами риска). Также установлено, что у пациентов с СН и оценкой по CHA₂DS₂-VASc 4 балла и более абсолютный риск ИИ, тромбоэмболии и смерти был очень высоким. Более того, риски ТЭО у пациентов с высокими баллами по CHA₂DS₂-VASc на фоне СН без ФП оказались выше, чем при ФП. Это позволяет предположить, что у пациентов с ХСН могут существовать дополнительные механизмы развития инсульта помимо ФП [24]. Но в современных клинических рекомендациях [21] не рекомендован прием антикоагулянтной терапии у больных с ХСН без ФП, исключение составляет лишь наличие тромба в ЛЖ.

Учитывая, что в современной схеме стратификации риска развития инсульта и системных эмболий (CHA₂-DS₂-VASc) у больных с ФП учитываются

только клинические характеристики, было предложено комбинировать выделенные биомаркеры [25] с наиболее ценными клиническими критериями. В новой шкале (BEST) для прогнозирования инсульта или системной эмболии учитываются анамнез инсульта, уровни NT-proBNP, высокочувствительного тропонина и возраст пациента. Шкала риска BEST позволяет более точно оценивать риски ТЭО и оптимизировать выбор лечения у пациентов с ФП. В настоящее время шкала проходит валидизацию в клинических исследованиях. Позже были опубликованы данные разработки и проверки обоснованности шкалы ABC (age, biomarkers, clinical history) для оценки риска развития инсульта у больных с ФП [26]. Внутренняя обоснованность этой шкалы была проверена в крупной когорте больных с ФП, а ее внешняя обоснованность была проверена в независимой когорте больных с ФП. Использование шкалы ABC для оценки риска развития инсульта было более эффективно по сравнению с применяемыми шкалами для оценки риска, а ее применение может усовершенствовать принятие решения о тактике ведения больных с ФП.

Необходимость уравнивания риска тромбоэмболий риском кровотечения чрезвычайно важна, но достижение этого равновесия осложнено тем фактом, что факторы риска инсульта и кровотечения зачастую накладываются друг на друга, особенно, у пациентов с СН (например, старческий возраст). Конфликт между риском кровотечения и риском инсульта иллюстрируется общепринятыми и утвержденными шкалами риска, используемыми в клинической практике для оценки риска инсульта и кровотечений, например: CHA₂DS₂-VASc и HASBLED [27]. Обе шкалы включают гипертензию, инсульт и старческий возраст (другими элементами шкалы HASBLED являются нарушение функции почек/печени, кровотечение в анамнезе или анемия, неустойчивое международное нормализованное отношение (МНО) и злоупотребление лекарствами/алкоголем).

Таким образом, общие исходные характеристики и сопутствующая патология у пациентов с ФП одновременно представляют риск кровотечения и инсульта, что делает сложным принятие клинических решений в отношении антикоагулянтной терапии. Однако, как и в случае шкалы риска HASBLED, другие варианты оценки риска кровотечений не включают влияния СН на кровотечения. При этом, в последние годы была получена информация о том, что некоторые биомаркеры способны давать дополнительную информацию о риске кровотечений у пациентов с ФП, что, вероятно, улучшит способность прогнозировать геморрагические осложнения при включении в модель этих переменных. По аналогии со шкалой для оценки риска ТЭО, данная шкала также получила название ABC. Проведенное исследование

дование продемонстрировало более высокие показатели чувствительности и целесообразности, чем у популярных клинических шкал HAS-BLED и ORBIT [28]. Не исключено, что она имеет хорошие перспективы в качестве инструмента для обоснования принимаемых клинических решений в области антикоагуляции у пациентов с ФП. В рекомендациях по СН 2016г [21] суммированы факторы риска шкал HAS-BLED; HEMORR2-HAGES; ATRIA; ORBIT; ABC оценки риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых факторов риска.

По современным представлениям [21], рекомендуется: использование шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED у пациентов с ФП для оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, соответственно; оральные антикоагулянты рекомендуются для профилактики тромбоэмболических осложнений у всех пациентов с ФП и оценкой по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , при отсутствии противопоказаний и вне зависимости от выбранной стратегии (контроль частоты или контроль ритма), включая пациентов после успешной кардиоверсии (класс I, уровень A); комбинированную терапию пероральными антикоагулянтами+антиагрегантами не рекомендуется использовать у пациентов с хроническими формами ИБС (>12 мес. после ОКС) и другими заболеваниями артерий в связи с высокими риском серьезных кровотечений (класс III, уровень B).

Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (ABK; например, варфарин) предотвращает развитие примерно двух третей ИИ у пациентов с ФП [29]. Сниженная ФВЛЖ независимо связана с инсультом, а при сочетании сниженной фракции выброса и ФП риск инсульта увеличивается вдвое по сравнению с ФП без СН [30]. При применении ABK обязателен качественный контроль МНО с целью достижения высокой продолжительности нахождения внутри терапевтического диапазона (TTR >70%) с учетом наличия связи между TTR и развитием тромбоэмболических осложнений и кровотечений [31]. Застой в печени может влиять на ABK, приводя к значениям МНО вне терапевтического диапазона. Разумеется, СН является одной из сопутствующих патологий, связанных с низким временем TTR, и является одной из сопутствующих патологий, входящих в шкалу SAMeTT₂R₂, которая может помочь в принятии решения о пользе от приема ABK (SAMeTT₂R₂ в пределах 02) или такая польза маловероятна (SAMeTT₂R₂ >2), когда лучшим вариантом будет прием прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [32].

Прием варфарина имеет значительные недостатки, включающие необходимость постоянного мониторинга и многочисленные взаимодействия с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Более того, при приеме варфарина, как уже отмечалось, регистрировалось возрастание риска тяжелого кровоте-

чения. Подход к профилактике инсульта у пациентов с ФП значительно изменился после появления пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, одно из названий которых — ПОАК. Результаты проведенных исследований ПОАК [33–36] привели к их одобрению FDA и регуляторными органами для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП. Проведенный ряд не прямых сравнений ПОАК [37, 38] показал, что ПОАК, по-видимому, являются: а) как минимум, такими же эффективными, как варфарин, у пациентов с неклапанной ФП; б) применение ПОАК по сравнению с варфарином сопряжено с более простым приемом; в) являются более безопасными у пациентов, получающих долгосрочное лечение; г) выбор антитромботической терапии должен основываться на факторах риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений, переносимости, лекарственных взаимодействий, клинических характеристиках и стоимости препарата. По современным представлениям [21], для пациентов с ХСН и неклапанной ФП, которым показана антикоагулянтная терапия на основании оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc, ПОАК следует расценивать как более предпочтительный выбор по отношению к ABK, так как терапия ПОАК ассоциирована с более низким риском инсульта, интракраниальных кровотечений и смерти от всех причин, что является более важным по сравнению с повышением риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта (класс II A, уровень B).

Сравнение эффективности и безопасности ПОАК с варфарином при анализе подгрупп пациентов с ФП в сочетании с СН было проведено в ряде субанализов соответствующих исследований. Косвенные данные проведенных субанализов показали, что несмотря на благоприятное соотношение риск/польза в отношении ПОАК, показанное в общей группе пациентов с ФП, не было получено значимых различий в частоте инсульта и системных осложнений между ПОАК и варфарином в подгруппах пациентов с ФП в сочетании с СН. Это может отражать меньшее число пациентов и событий в каждом исследовании в подгруппах и отсутствие статистической мощности для обнаружения различий [39–41]. В двух проведенных недавно самых крупных мета-анализах рандомизированных контролируемых исследований сравнивались эффективность и безопасность ПОАК и варфарина в отношении профилактики инсульта и системных эмболических осложнений в разных важных подгруппах пациентов с ФП [36, 37]. Вместе с тем, во всех исследованиях оценки действия ПОАК относительно варфарина не проводился объединенный анализ подгруппы пациентов с ФП в сочетании с СН. Следует отметить, что сочетание ХСН и ФП как особая популяция не изучалась в рандомизированных клинических исследованиях.

Значительный интерес представляют результаты двух недавно проведенных мета-анализов для оценки

эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП в сочетании с СН, а также влияния наличия СН на эффект ПОАК у пациентов с ФП в сочетании с СН и без СН [42, 43]. В первом мета-анализе [42] при оценке результатов первичной эффективности и безопасности было проведено разделение на две подгруппы: I — режим единственной дозировки (ривароксабан 20 мг 1 раз/день или апиксабан 5 мг 2 раза/день) или высокой дозировки (дабигатран 150 мг 2 раза/день или эдоксабан 60 мг 1 раз/день) и II — режим низкой дозировки (дабигатран 110 мг 2 раза/день или эдоксабан 30 мг 1 раз/день).

Для сравнения ПОАК и варфарина у пациентов с ФП и СН в данном анализе в группу ПОАК были включены 19122 пациента с ФП, а в группу варфарина — 13390 пациентов. Вследствие отсутствия деталей в подгруппе пациентов в исследовании ENGAGEAF, анализ был проведен только для трех других исследований. Не было получено значимых различий в этих показателях между группами пациентов. При сравнении эффективности ПОАК и варфарина показано, что при режиме единственной/высокой дозировки ПОАК значительно снижался риск инсульта и системных эмболических осложнений на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,760,98), даже если не было выявлено значимого положительного эффекта в отдельных исследованиях. При режиме низкой дозировки ПОАК отмечалась такая же эффективность, что и при приеме варфарина, в отношении инсульта и системных эмболий (ОР 1,02, 95% ДИ: 0,86-1,21).

Проведенный анализ безопасности назначения ПОАК у пациентов с сочетанием ФП и СН показал, что при режиме единственной/высокой дозировки ПОАК отмечался меньший на 24% риск тяжелых кровотечений, чем при приеме варфарина (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,67-0,86). При режиме низкой дозировки ПОАК отмечалась незначимая тенденция к уменьшению числа тяжелых кровотечений на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ: 0,381,07) по сравнению с варфарином, при высокой неоднородности данных в разных исследованиях, что отражалось в показателе I^2 , равном 90%.

При проведении оценки влияния СН на эффективность и безопасность ПОАК показано, что положительное действие ПОАК было сопоставимо у пациентов с ФП и наличием СН или без такового. Вне зависимости от режима высокой или низкой дозировки ПОАК, риски как тяжелых кровотечений, так и комбинированной точки инсульта, и системных эмболических осложнений у пациентов с СН были сходными с рисками у пациентов без СН. При объединении имеющихся данных из трех исследований отмечалось значительное снижение на 41% внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП и СН (ОР 0,59, 95% ДИ: 0,400,87) по сравнению с пациентами без СН. Показатель I^2 составил 0%, что указывает на однородность исследований. Вместе с тем,

снижение числа внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП и наличием СН может быть объяснено более молодым возрастом пациентов в этой подгруппе и меньшим числом пациентов с сопутствующей патологией, такой как гипертензия и инсульт/ТИА. Необходимо проведение дальнейших исследований с участием когорт пациентов, соответствующих по сопутствующей патологии, для сравнения эффекта ПОАК у пациентов с ФП в сочетании с СН и без таковой.

Таким образом, в данном мета-анализе было показано, что у пациентов с ФП и наличием СН, режим единственной/высокой дозировки ПОАК характеризовался значимо лучшим профилем эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. Режим низкой дозировки характеризовался такой же эффективностью и безопасностью, что и варфарин. Кроме того, ПОАК были так же эффективны и даже безопаснее (меньшее число внутричерепных кровотечений) у пациентов с ФП и наличием СН по сравнению с пациентами без СН. Однако в этом исследовании не были доступны данные касательно большинства исходов и субанализов исследования с эдоксабаном.

Целью другого мета-анализа [43] была оценка эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП и СН, включенных во все клинические исследования ПОАК III фазы и выявление отличий эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП при наличии СН и без таковой. В настоящем мета-анализе подтверждаются и развиваются данные цитированного выше исследования, проведенного Xiong, et al. [42]. Включение данных исследования ENGAGE AFTIMI 48 и оценка других результатов, не приведенных в предыдущем мета-анализе, дополняют и еще в большей степени подтверждают эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с СН и ФП. Следует признать, что, как всякий мета-анализ, данная работа имеет некоторые недостатки. Во-первых, исследования, включенные в анализ, не были изначально разработаны для оценки эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с СН по сравнению с пациентами без СН. Соответственно, определение СН было различным в разных исследованиях, что могло приводить к определенному разночтению полученных результатов. Вдобавок, настоящий анализ был основан на общих данных, полученных на уровне исследования, а не на уровне отдельных пациентов. Также важно признать, что полученные результаты не могут быть распространены на всю популяцию пациентов с ФП, имеющих СН, а возможно применение только к пациентам с такими же показателями, как у включенных в рандомизированные клинические исследования НОАК.

Тем не менее, полученные результаты в представленных мета-анализах могут способствовать принятию решений в отношении оптимальной антикоагу-

лентной терапии у пациентов с ФП в сочетании с СН. Однако необходимо принять во внимание несколько моментов при назначении ПОАК в клинической практике, таких как дозировка и функция почек, которая может часто сосуществовать с ФП и СН. Несмотря на то, что эффекты ПОАК в подгруппах пациентов

с ФП с различной степенью выраженности нарушения функции почек рассмотрены в недавнем системном обзоре и мета-регрессионном анализе [44], необходимо получение большего числа данных по безопасности и эффективности ПОАК у пациентов с сопутствующими ФП, СН и дисфункцией почек.

Литература

- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1123-33.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808-17.
- Rewiuk K, Wzner B, Fedyk-Lukasik M, et al. Epidemiology and management of coexisting heart failure and atrial fibrillation in an outpatient setting. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 392-9.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-402.
- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 2D-8D.
- Chiang C, Naditch-Brule L, Murrin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 632-39.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 2920-5.
- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429-1435.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 936-41.
- Pederson O, Bagger H, Kober L, Torp-Pederson C; for the TRACE Study Group. Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005; 100: 65-71.
- Olsson L, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1997-2004.
- Liang-Han L. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2016; 13: 131-47.
- Lalani G, Schrickler A, Gibson M, et al. Atrial conduction slows immediately before the onset of human atrial fibrillation: a bi-atrial contact mapping study of transitions to atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 595-606.
- Healey J, Israel C, Connolly S, et al. Relevance of electrical remodeling in human atrial fibrillation: results of the asymptomatic atrial fibrillation and stroke evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation reduction atrial pacing trial mechanisms of atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 626-31.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-14.
- Narayan S, Franz M, Clopton P, et al. Repolarization alternans reveals vulnerability to human atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 123: 2922-30.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RSC, RSSA AND ACS, 2012. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012) под эгидой обществ РКО, ВНОА и ACCX http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibriljacii_predserdiy 2012).
- European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2016; 18: 12-36.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal*. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Vemmos K, Ntaios G, Savvari P, et al. Stroke aetiology and predictors of outcome in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 211-8.
- Magnani G, Giugliano R, Ruff C, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: Insights from Engage-AF-TIMI 48. *Circulation*. 2014; 130: Abstract 12680.
- Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane Deirdre, et al. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation *JAMA*. 2015; 314 (10): 1030-8.
- Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy. *Circulation*. 2012; 125: 1605-16.
- Hijazi Z on behalf of the ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehw054.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-100.
- Hijazi Z on behalf of the ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker based ABC (age, biomarkers, clinical history) bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016, 327(10035): 2302-11.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857-67.
- Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, Lip GY. The impact of heart failure and left ventricular dysfunction in predicting stroke, thromboembolism, and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *Clin Ther* 2014; 36: 1135-44.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1087-107.
- Fauchier L, Angoulvant D, Lip GY. The SAME-TT2R2 score and quality of anticoagulation in atrial fibrillation: a simple aid to decision-making on who is suitable (or not) for vitamin K antagonists. *Europace* 2015; 17: 671-3.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62.
- Chan N, Paikin J, Hirsh J, et al. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions *Thromb Haemost* 2014; 111: 798-807.
- Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Investigators RE-LY. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1053-61.
- van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 740-7.
- McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 451-60.
- Xiong Q, Lau YCh, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Heart Failure* (2015) 17, 1192-200.
- Savarese G, Giugliano RP, Rosano GMC, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2016.07.012>
- Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, et al. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 418-29.

ПРЕИМУЩЕСТВА И АКТУАЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛА С РОЗУВАСТАТИНОМ И ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Максимов М. Л.^{1,2}, Ермолаева А. С.³, Дралова О. В.³

Цель. Изучить эффективность и безопасность двойных комбинаций (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + индапамид) и тройных комбинаций (ИАПФ + статин + индапамид) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией (ДЛ).

Материал и методы. Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании и лечении 75 больных в возрасте от 40 до 65 лет с АГ I-II степени высокого риска и ДЛ (холестерин более 4,5 ммоль/л и/или липопротеиды низкой плотности более 2,5 ммоль/л).

Результаты. В ходе исследования показаны дополнительные возможности статинов при добавлении к двухкомпонентной гипотензивной терапии ИАПФ + индапамид у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), отмечается усиление гипотензивного и вазопротективного эффектов. Представлены преимущества, дополнительный вазопротективный эффект, улучшение эндотелиальной функции и актуальность клинического применения тройной комбинации ИАПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных с ДЛ и АГ высокого ССР.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация ИАПФ + статин + индапамид способна наиболее эффективно уменьшать повреждающее влияние воспаления на сосудистый эндотелий. При аналогичном по силе гипотензивном воздействии на фоне комбинированного лечения наблюдается суммация ангиопротективных эффектов каждого из препаратов. Синергизм ангиопротективного действия сочетанной терапии дает основание рекомендовать трехкомпонентную комбинацию ИАПФ + статин + индапамид для широкого использования у больных АГ I-II степени и ДЛ высокого ССР в качестве комбинации выбора препаратов, обладающих патогенетическими механизмами коррекции как артериального давления, так и метаболических нарушений, обеспечивающих органопротекторный эффект терапии. Особый интерес могла бы представлять фиксированная трехкомпонентная комбинация периндоприл + розувастатин + индапамид.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 139–150

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-139-150>

Ключевые слова: тройная комбинация, артериальная гипертензия, дислипидемия, периндоприл, розувастатин, индапамид.

¹ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва; ²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; ³ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Максимов М. Л.* — д.м.н., в.н.с., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Ермолаева А. С. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних, Дралова О. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

maksim_maksimov@mail.ru

ADMA — асимметричный диметиларгинин, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, AT1 — рецептор к ангиотензину II типа 1, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДЛ — дислипидемия, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВД — индекс вазодилатации, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NO — оксид азота, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация.

Рукопись получена 19.06.2017

Рецензия получена 21.06.2017

Принята к публикации 27.06.2017

ADVANTAGES AND NOVELTY OF CLINICAL APPLICATION OF THE TRIPLE COMBINATION FOR ARTERIAL HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA: ACE INHIBITOR PERINDOPRIL WITH ROSUVASTATIN AND INDAPAMIDE

Maksimov M. L.^{1,2}, Ermolaeva A. S.³, Dralova O. V.³

Aim. To assess efficacy and safety of double combinations (angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) + indapamide) and triple combinations (ACEi + statin + indapamide) in arterial hypertension (AH) patients with dyslipidemia (DL).

Material and methods. The study is based on the data analysis obtained during investigation and treatment of 75 patients at the age 40-65 y.o. with AH of I-II grades and high risk with DL (total cholesterol more 4,5 mM/L, and/or low density lipoproteides more than 2,5 mM/L).

Results. During the study, additional properties of statins are shown, if added to standard bi-component hypotensive treatment by ACEi + indapamide, in patients with high cardiovascular risk (CVR). There is improvement of hypotensive and angioprotection effects. The advantages presented, as an additional angioprotection effect, endothelial function improvement and significance of clinical application of triple combination ACEi + rosuvastatin + indapamide in DL patients with AH of higher CVR.

Conclusion. The data shows that combination of ACEi + statin + indapamide is able to most effectively decrease damage caused by inflammation on vascular endothelium. In the analogic by strength hypotensive action, within combinational therapy, there is summation of angioprotection effects of both drugs. Synergistic

angioprotection action of combination therapy makes it to recommend triple-component combination of ACEi + statin + indapamide for broader implementation in AH of I-II grades patients and DL of higher CVR as a combination of the drugs of choice showing pathogenetic mechanisms of correction of arterial pressure, as metabolic disorders, and resulting in organoprotective effect of treatment. The main point of interest could be a fixed triple component combination of perindopril + rosuvastatin + indapamide.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 139–150

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-139-150>

Key words: triple combination, arterial hypertension, dyslipidemia, perindopril, rosuvastatin, indapamide.

¹Scientific Center for Expertise of the Medical Utilities of the Ministry of Health, Moscow; ²Kazanskaya State Medical Academy, Kazan; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4,3 миллиона смертей в Европе ежегодно и составляют 54% всех случаев смерти женщин и 43% среди мужчин. Основными формами ССЗ являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и головного мозга [1].

АГ занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и, несмотря на обилие имеющихся в арсенале практического врача антигипертензивных лекарственных средств, остается актуальной проблемой современной кардиологии (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC, 2013). АГ является одним из основных факторов риска развития атеросклероза, ИБС, а также важнейшей причиной острого нарушения мозгового кровообращения и хронической цереброваскулярной недостаточности [2].

Исследования показали, что АГ и дислипидемия (ДЛ) часто сосуществуют, вызывая так называемую дислипидемическую гипертензию. Стоит отметить, что риск ССЗ, связанный с сопутствующей АГ и ДЛ, выше, чем сумма отдельных факторов риска. В странах Западной Европы АГ и гиперхолестеринемия (ГХС) наблюдались у 35% населения. Распространенность увеличивается с добавлением дополнительных факторов риска: высокий у лиц с ССЗ и сахарным диабетом (СД) или метаболическим синдромом (до 69%) [3].

Частое сочетание АГ и ДЛ объясняется непосредственным влиянием ГХС и ДЛ на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень артериального давления (АД). Однако есть ограниченные данные, свидетельствующие о влиянии повышенного АД и на уровни липидов. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) дополнительно способствует процессу атерогенеза. Ангиотензин II, являясь основным эффектором РААС, способствует атерогенезу через стимуляцию ангиотензина 1 типа рецепторов (AT1). Ангиотензин II стимулирует оксидативный стресс, потенцирующий вазоконстрикторную роль пептидов путем увеличения катаболизма оксида азота (NO), кроме того, это может способствовать атерогенезу путем окисления липопротеинов низкой плотности. Оксидативный стресс, частично запущенный ангиотензином II, усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов. Дополнительно альдостерон увеличивает количество AT1 рецепторов в сердечно-сосудистой системе и потенцирует эффекты РААС. Альдостерон играет немаловажную роль в развитии гипертрофии стенки сосудов и прогрессировании атеросклероза. Гиперактивация РААС увеличивает атерогенез, вазоконстрикцию и содержание свободных радикалов, что способствует развитию как АГ, так и атеросклероза [4].

Сам по себе повышенный уровень АД способен повреждать эндотелий в результате гемодинамического удара и активации окислительного стресса, что приводит к повышению синтеза коллагена и фибронектина эндотелиальными клетками. Регуляция синтеза NO зависит от сосудистой релаксации и повышения проницаемости для липопротеинов. АГ также способна вызвать активацию ферментов липидного окисления. Окисляясь, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) участвуют в образовании из моноцитов/макрофагов пенистых клеток, формирующих вместе с липидными включениями ядро атеросклеротической бляшки. При этом, высвобождается множество активных субстанций (фактор некроза опухоли, интерлейкины, факторы роста и др.), участвующих в процессах миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, усилении синтеза и распада коллагена. В условиях липидной нагрузки эти процессы приобретают патологический характер, способствуют дисфункции эндотелия, что в итоге приводит к нарушению синтеза NO, увеличению продукции эндотелина-1 и вазоконстрикции. ЛПНП, особенно, окисленные ЛПНП, являются одной из главных причин дисфункции эндотелия. Таким образом, АГ способствует развитию атеросклероза и дополнительному повышению риска ССЗ [5].

Лечение АГ должно быть направлено не только на снижение АД, но и защиту органов-мишеней и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Мероприятия по первичной профилактике предусматривают изменение образа жизни и применение гипотензивной и липидснижающей терапии. При применении таких антигипертензивных препаратов, как бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики, отмечены изменения липидных параметров. В исследовании ALPINE, ALLHAT показано, что сартаны и ИАПФ не приводят к ухудшению биохимических параметров. Исследования последних лет показали, что длительное использование ИАПФ приводит к существенному уменьшению вероятности сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных [6].

Об эффективности статинов в коррекции дислипидемических состояний убедительно свидетельствуют результаты таких исследований, как 4S, LIPID, AFCAPS/TexCAPS. Благоприятный эффект статинов на клинические конечные точки был получен как у больных с ИБС (4S, CARE, LIPID), так и у лиц без признаков ИБС (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS); не только у лиц с выраженной ГХС, но и при относительно невысоком уровне холестерина (ХС) ЛПНП. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропным эффектом: улучшение функции эндотелия, снижение уровня С-реактивного белка, подавление агрегации тромбоцитов, ослабление пролиферативной актив-

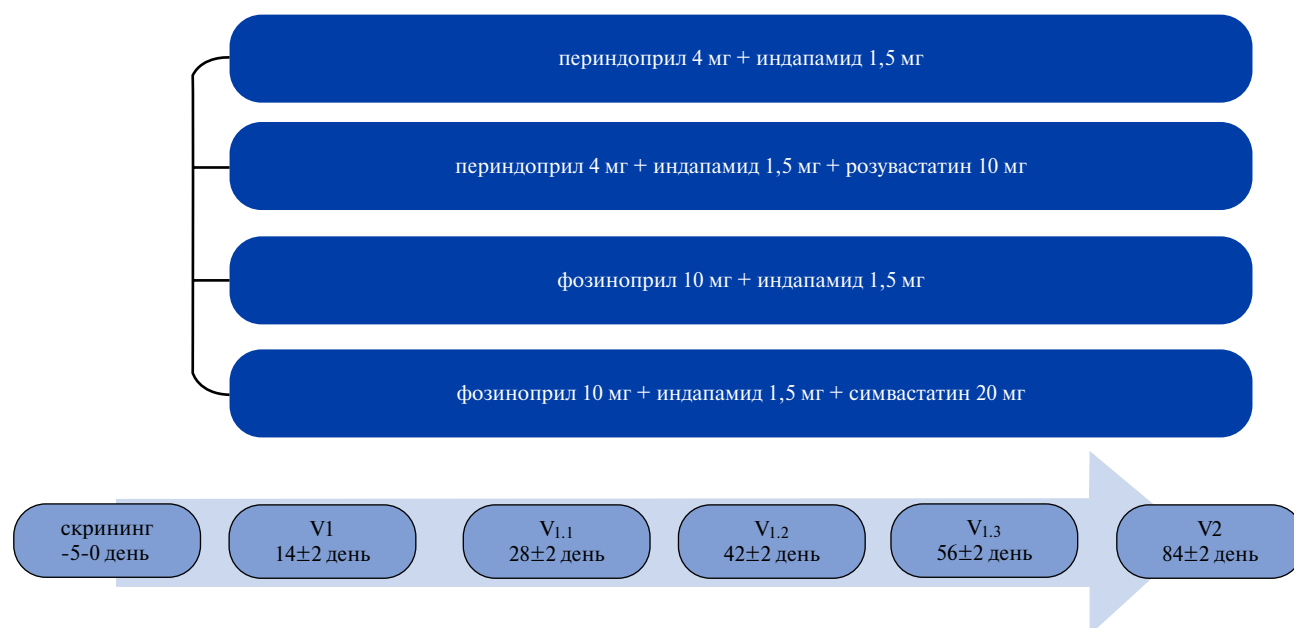


Рис. 1. Дизайн исследования.

ности гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В клинических исследованиях показано, что помимо гиполипидемического эффекта, статины способны влиять на снижение АД. Исследования Borghi, et al., показали, что у пациентов, получавших сопутствующую антигипертензивную терапию статинами было отмечено дополнительное снижение АД, которое не может быть объяснено исключительно гиполипидемическим эффектом статинов или эффектом антигипертензивных препаратов [7].

Механизмы ангиопротективного действия ИАПФ и статинов по своей природе различны, но имеют и общие черты. В частности, и ИАПФ, и статины способны улучшать функцию эндотелия за счет прямого влияния на эндотелиальную NO-синтазу. Другим универсальным ангиопротективным эффектом может быть антиоксидантный, обусловленный устранением негативного влияния свободных радикалов кислорода на эндотелиальные клетки [8].

ИАПФ фозиноприл и периндоприл, а также ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы симвастатин и розувастатин являются хорошо изученными эффективными препаратами, используемыми для контроля АД и уровня ХС. Известно, что каждый из них обладает также вазопротективным влиянием. Однако остается не ясным, будут ли положительные сосудистые эффекты этих препаратов “суммироваться” при их комбинированном применении и каков непосредственный механизм усиления их ангиопротективного действия [9].

Лабораторные и инструментальные маркеры ДЛ, воспаления сосудистой стенки, дисфункции эндотелия имеют прямое диагностическое и прогностическое значение как для оценки течения ССЗ и прогно-

зирования рисков, так и для оценки эффективности применяемой терапии, однако необходимо четко установить диагностическую значимость каждого из них.

Также актуальным является изучение изменения эндотелиальной функции у больных с АГ и ДЛ на фоне фармакотерапии ИАПФ и статинами как раннего маркера эффективности терапии с оценкой гипотензивных и гиполипидемических свойств данных препаратов.

Целью нашего исследования было выявление и сравнительная оценка ранних лабораторно-инструментальных параметров эффективности двухкомпонентной комбинации ИАПФ + индапамид и трехкомпонентной комбинации ИАПФ + статин + индапамид у больных с АГ I-II степени и ДЛ.

Материал и методы

Проспективное открытое рандомизированное исследование без применения плацебо проводилось в терапевтических отделениях городской клинической больницы имени И. В. Давыдовского (ранее ГКБ № 23 им. “Медсантруд”) (главный врач — д.м.н., профессор Е. Ю. Васильева). Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании и лечении 75 больных (40 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 40 до 65 лет с АГ I-II степени и ДЛ, соответствующих критериям включения. Основными критериями включения больных в исследование являлись:

- мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет;
- АГ I-II степени (систолическое АД (САД) 150-179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст.);

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Исследуемые показатели	Группы			
	1	2	3	4
	Периндоприл и индапамид	Периндоприл, индапамид и розувастатин	Фозиноприл и индапамид	Фозиноприл, индапамид и симвастатин
N, больных	22	19	16	18
Мужчины, N, %	12	11	9	8
	54,55%	57,89%	56,25%	44,44%
Женщины, N, %	10	8	7	10
	45,45%	42,11%	43,75%	55,56%
Возраст, лет	55,73±6,65	56,42±5,52	57,06±5,39	57,72±4,04
Длительность АГ, годы	10,05±4,75	9,05±4,10	10,44±2,87	8,50±3,67
САД (мм рт.ст.)	164,32±8,20	162,05±7,41	162,69±8,01	162,11±6,65
ДАД (мм рт.ст.)	93,68±5,98	93,58±4,56	93,75±4,62	93,72±5,04
SCORE	5,52±0,43	6,20±1,16	5,71±0,64	6,20±0,83
ХС (ммоль/л)	5,70 [5,20; 6,30]	5,90 [5,30; 6,30]	5,5 [5,05; 6,15]	5,75 [5,30; 6,20]
ТГ (ммоль/л)	2,10 [1,70; 2,60]	2,10 [1,80; 2,40]	2,05 [1,70; 2,20]	2,10 [1,80; 2,40]
ЛПВП (ммоль/л)	1,26 [1,09; 1,45]	1,21 [0,98; 1,42]	1,32 [0,95; 1,45]	1,38 [1,29; 1,42]
ЛПНП (ммоль/л)	3,21 [3,02; 4,45]	3,64 [3,07; 4,52]	3,36 [2,89; 4,20]	3,40 [2,92; 4,12]
вСРБ (мг/л)	2,44±1,28	2,49±1,17	2,43±1,26	2,54±1,22
ЭНВД (%)	14,40±4,697	15,10±4,27	14,69±4,41	15,22±3,89
ЭЗВД (%)	6,73±2,69	6,37±2,79	6,93±2,98	6,89±2,63
ADMA (мкмоль/л)	0,49±0,23	0,51±0,27	0,47±0,22	0,43±0,25
МАУ (мг/л)	25,00 [14,00; 29,00]	18,00 [13,00; 29,00]	24,50 [16,00; 71,50]	23,50 [15,00; 29,00]

Примечание: во всех группах курс лечения составил 12 недель.

Сокращения: ADMA — асимметричный диметиларгинин, АГ — артериальная гипертензия, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация.

— установленная ДЛ: ХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 2,5 ммоль/л

— 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий по таблице SCORE в пределах 5-9% (высокий риск).

Соответственно критериям включения, 22 пациента были рандомизированы в группу, получавшую терапию периндоприлом 4 мг/сут. (Перинева®, КРКА, Словения), 20 пациентов получали периндоприл 4 мг/сут. (Перинева®, КРКА, Словения) и розувастатин 10 мг/сут. (Роксера®, КРКА, Словения); 18 больных были рандомизированы в группу, получавшую терапию фозиноприлом 10 мг/сут., 19 пациентов получали фозиноприл 10 мг/сут., и симвастатин 20 мг/сут. Все пациенты получали в дополнение к исследуемым препаратам пролонгированную форму индапамида 1,5 мг/сут. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Группы больных были достоверно однородны по клиническим характеристикам (половому составу, возрасту, тяжести АГ, показателям липидного обмена и эндотелиальной функции), как представлено в таблице 1.

Всем пациентам на этапе рандомизации и на завершающем визите проводилось суточное монитори-

вание АД (СМАД). Данные представлены в таблице 2. При оценке изменения среднесуточного САД во всех группах было отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение САД через 84 дня терапии от исходных значений. В то же время, нет статистических отличий между динамикой уровня САД в различных группах терапии, что свидетельствует о равной эффективности ИАПФ. При этом, важно отметить, что добавление к диуретику + ИАПФ статина (розувастатин/симвастатин) позволяло лучше снижать САД и ДАД, при сравнении относительной разницы более выраженное снижение САД и ДАД отмечалось в группе 2 — периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг.

Уменьшение среднесуточного ДАД также было статистически достоверным во всех группах пациентов. Данные приведены в таблице 2.

При оценке достижения целевого АД, которым, в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2010 являются величины $\leq 140/90$ мм рт.ст., были получены следующие результаты, представленные на рисунке 2. Можно сделать вывод о том, что терапия, основанная на ИАПФ периндоприле в сочетании ингибитором

Таблица 2

Динамика изменения АД в подгруппах

Номер подгруппы с указанием фармакотерапии	САД			ДАД		
	До лечения мм рт.ст.	После лечения мм рт.ст.	Относительная разница мм рт.ст., Δ	До лечения, мм рт.ст.	После лечения, мм рт.ст.	Относительная разница мм рт.ст., Δ
1 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг	164,3±8,2	151,8±8,6*	12,5±3,8	93,7±6,0	86,0±6,7*	7,1±2,7
2 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг	162,1±4,4	147,7±10,0*	14,4±5,6	93,6±4,6	86,0±5,1*	7,6±2,6
3 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг	162,7±8,0	151,6±9,5*	11,4±4,8	93,8±4,6	87,5±5,1*	6,3±2,7
4 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг + симвастатин 20 мг	162,1±6,7	150,1±8,8*	12,4±4,5	93,7±5,0	86,6±4,5*	7,1±3,0

Примечание: * — достоверные изменения ($p < 0,05$).

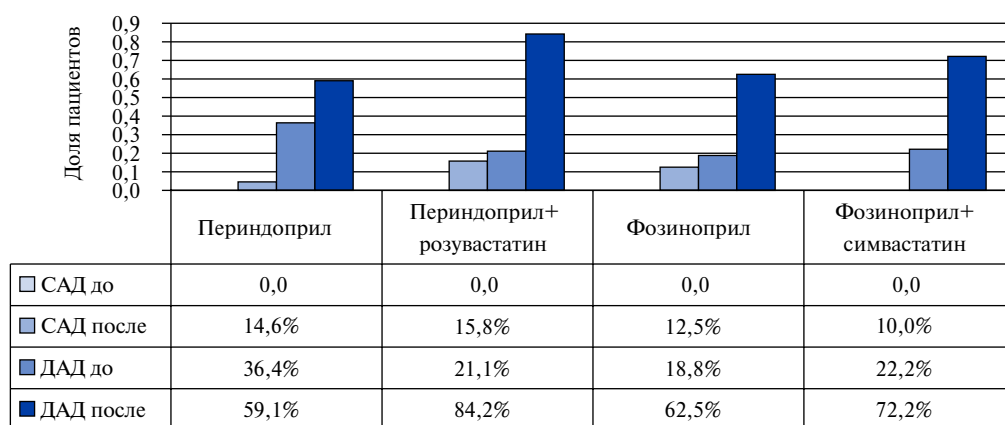


Рис. 2. Результаты терапии по достижению целевого АД на фоне проводимой терапии ИАПФ и комбинации ИАПФ с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы.

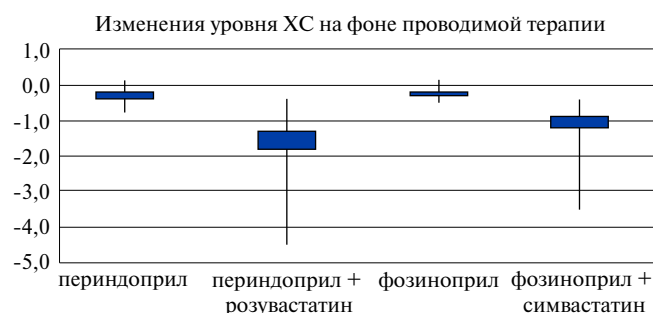


Рис. 3. Изменения уровня ХС на фоне проводимой терапии.

ГМГ КоА-редуктазы розувастатином, в большей степени способствует снижению САД и ДАД до целевых цифр у пациентов с АГ I-II и ДЛ в сравнении с терапией, основанной на фозиноприле в сочетании с симвастатином. Следует также отметить более частое достижение целевых значений ДАД в сравнении с достижимостью целевых значений по САД, что, возможно, объясняется синергизмом воздействия комбинации индапамид + ИАПФ + статин на эластичность сосудистой стенки, где опять же следует отдать предпочтение комбинации

периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг.

При оценке лабораторных показателей липидного обмена выявлено, что после лечения получено статистически достоверное снижение ХС во всех группах ($p < 0,05$). При сравнении влияния ИАПФ фозиноприла и периндоприла на показатели ХС показано, что степень снижения ХС была выше при терапии периндоприлом -0,4 [-0,4; -0,2], чем при терапии фозиноприлом -0,3 [-0,4; -0,2], хотя статистически достоверных различий не получено. Терапия симвастатином и розувастатином оказывала сопоставимый результат в отношении снижения уровня ХС, однако тенденция снижения в группе 2: -1,8 [-2,4; -1,3] была более выраженной, чем в группе 4: -1,2 [-1,7; -0,9]. Данные представлены на рисунке 3.

При оценке уровней ХС, целевые значения которого, в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2012, должны быть менее 4,5 ммоль/л, показано, что добавление к терапии розувастатина в дозе 10 мг или симвастатина в дозе 20 мг позволяет достичь у 65,7% пациентов целевых значений.

В динамике было отмечено достоверное снижение ЛПНП во всех группах, причем в группах 2 и 4

Таблица 3

Динамика изменения вчСРБ в группах

Номер подгруппы с указанием фармакотерапии	До лечения	После лечения	Понижение		Повышение	
			Количество пациентов	Относительное изменение, мг/л	Количество пациентов	Относительное изменение, мг/л
1 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг	2,44±1,28	2,33±1,17	14	-0,29±0,28	7	0,15±0,13
2 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг	2,49±1,17	2,07±0,84	14	-0,98±0,96	5	1,13±0,35
3 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг	2,43±1,26	2,34±0,92	9	-1,10±1,14	7	1,20±0,76
4 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг + симвастатин 20 мг	2,54±1,22	2,11±0,11	13	-0,56±0,38	4	0,29±0,21

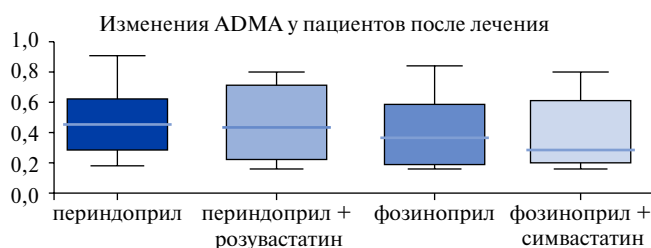


Рис. 4. Изменение ADMA у пациентов после лечения.

наблюдалось достоверно более выраженное снижение ЛПНП, чем в группах 1 и 3 ($p < 0,0001$). Целевых значений ЛПНП через 3 мес. терапии достигло большинство пациентов из групп 2 и 4 (68,4% и 77,8%, соответственно), хотя исходно у 2 пациентов (11,1%) уровень ЛПНП был меньше 2,5 ммоль/л. Через 3 мес. терапии были отмечены разнонаправленные изменения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): достоверное повышение ЛПВП в группах 1, 2 и 4, а в группе 3, напротив, была отмечена недостоверная, но тенденция к понижению уровня ЛПВП у 62,5% пациентов. Отмечено, что наибольшее повышение ЛПВП наблюдалось у пациентов, получавших в составе терапии статины.

При оценке показателей высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (вчСРБ) оказалось, что через 3 мес. терапии не было отмечено достоверных изменений от исходных значений уровня вчСРБ в группах 1 и 2, хотя наблюдалась преимущественная тенденция к его снижению, однако в группе 4 уровень вчСРБ снизился достоверно ($p = 0,02$). Данные представлены в таблице 3.

У двух пациентов: 1 из группы, получавшей терапию периндоприлом, и 1 из группы терапии фозиноприлом и симвастатином, были отмечены несерьезные нежелательные явления: резкое повышение значений вчСРБ через 12 нед. на фоне острой респираторной вирусной инфекции, данное нежелательное явление не было связано с проводимой терапией. При анализе изменений в группах было выяв-

лено, что снижение уровня вчСРБ наблюдалось в группах 2 и 4, получавших комбинированную терапию, включавшую в себя статины в 1,8 раз чаще, чем в группах без статинов. Целевыми значениями вчСРБ считали показатели менее 2 мг/л, через 3 мес. терапии не была выявлена тенденция к достижению его уровня, что объяснимо краткостью проводимого исследования.

Для лабораторной оценки эндотелийпротективных свойств препаратов у пациентов оценивались асимметричный диметиларгинин (ADMA) и микроальбуминурия (МАУ).

При оценке показателей ADMA в группах через 3 мес. терапии было отмечено достоверное снижение уровня ADMA в среднем на $-0,04 \pm 0,01$ мкмоль/л от исходных значений во всех группах ($p < 0,05$), однако в группе 2 отмечено наибольшее снижение ADMA на $-0,05 \pm 0,03$ мкмоль/л. Данные уровня ADMA после 3 мес. терапии представлены на рисунке 4.

Отмечено, что степень снижения ADMA зависит от исходных значений данного показателя: чем выше исходный уровень ADMA, тем больше изменение ($r = -0,48$, $p < 0,05$). В то же время, повышение уровня ADMA, которое наблюдалось у 15 пациентов, чаще встречалось при исходно невысоких значениях данного показателя.

По результатам определения МАУ количественным методом выявлено, что, несмотря на повышение МАУ у нескольких пациентов, во всех группах МАУ достоверно снизилась от исходных значений. В различных группах не было выявлено статистически достоверных различий по уровню или степени снижения МАУ.

Для оценки ангиопротективного эффекта изучаемых препаратов пациентам проводились вазодилатационные пробы по методике, предложенной Celermajer DS, et al. (1992): с постокклюзионной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация, ЭНВД), позволяющие судить о функции эндотелия. До лечения эндотелиальная дисфункция в общей группе больных выявлена у 60 человек, что составило 88,8% пациентов.

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей на фоне проводимой терапии

Исследуемые показатели	Группы							
	1		2		3		4	
	Периндоприл и индапамид		Периндоприл, индапамид и розувастатин		Фозиноприл и индапамид		Фозиноприл, индапамид и симвастатин	
	Исходно	Через 12 нед.	Исходно	Через 12 нед.	Исходно	Через 12 нед.	Исходно	Через 12 нед.
N, больных	22		19		16		18	
K (ммоль/л)	4,4±0,7	4,5±0,5	4,5±0,7	4,5±0,5	4,7±0,5	4,9±0,3	4,5±0,6	4,6±0,5
Креатинин (мкмоль/л)	87,0±12,1	85,9±11,7	89,8±12,7	86,8±12,9	89,2±13,0	86,9±13,6	87,8±9,3	85,1±12,6
АЛТ (ЕД/л)	35,5±17,3	35,5±12,2	32,1±13,5	32,9±16,0	30,8±18,6	30,7±12,2	34,3±13,5	35,8±16,3
АСТ (ЕД/л)	32,8±16,7	33,2±10,3	35,1±13,7	35,1±14,2	28,9±18,5	28,8±10,5	34,6±11,3	37,1±13,8
КФК (ЕД/л)	89,1±25,7	87,6±32,4	95,6±29,4	81,2±22,0	85,2±15,0	86,7±24,1	96,1±18,1	84,8±13,7
Глюкоза (ммоль/л)	5,0±0,2	4,9±0,3	5,1±0,6	5,0±0,5*	5,0±0,3	5,0±0,2	5,2±0,2	5,0±0,3*

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Наиболее выраженное влияние проводимая антигипертензивная терапия оказывала на ЭЗВД в пробе с постшемической гиперемией во всех группах терапии: во всех группах выявили высокозначимые изменения, после лечения показатель увеличился в среднем на $3,5 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$). Наибольшая по сравнению с другими группами динамика ЭЗВД была достигнута в 4 группе терапии фозиноприлом и симвастатином: наблюдалось увеличение показателя на $4,3 \pm 0,5\%$.

Изменения ЭНВД во всех группах были менее выраженными: увеличение составило всего $0,6 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) и между собой изменения в группах достоверно не различались. Стоит отметить, что чаще в группах комбинации ИАПФ со статином отмечалось увеличение ЭНВД $0,8 \pm 0,5\%$ при терапии периндоприлом и розувастатином и $0,7 \pm 0,5\%$ при терапии периндоприлом и симвастатином.

Для оценки дисбаланса эндотелиальной и миогенной составляющей сосудистой реакции рассчитывали индекс вазодилатации (ИВД): $\text{ИВД} = \text{ЭНВД} / \text{ЭЗВД}$.

В норме ИВД составляет 1,5–1,9. ИВД нормализовался в группах 1, 2 и 3 — $1,6 \pm 0,6$, $1,8 \pm 0,7$ и $1,5 \pm 0,4$ (различия между группами статистически недостоверны). Данные представлены на рисунке 5.

С целью оценки безопасности терапии ИАПФ и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы пациентам проводилась динамическая оценка креатинина, витамина К, аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, креатинфосфокиназы и глюкозы. Не отмечено повышений лабораторных показателей выше нормальных значений на фоне проводимой терапии. Данные приведены в таблице 4.

Для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) использована шкала SCORE для российских пациентов. Исходно риск по шкале SCORE имел среднее значение 5,6 [5,2; 6,5]. После проводимой терапии

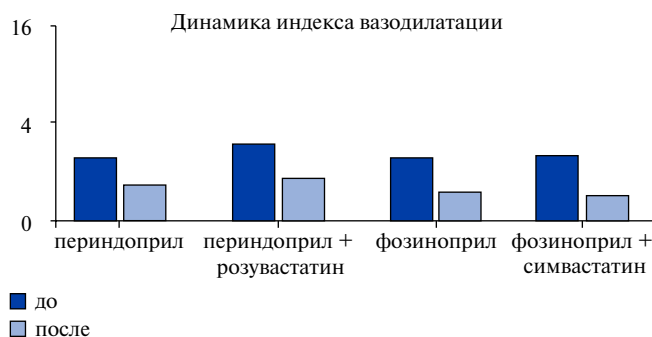


Рис. 5. Динамика индекса вазодилатации.

через 12 нед. во всех группах отмечено достоверное снижение риска по шкале SCORE до значений в среднем 4,1 [3,4; 4,5]: в первой группе риск по SCORE составил 4,2 [3,7; 4,4], во второй группе 3,3 [2,4; 4,2], в третьей группе 4,4 [4,0; 5,1], а в четвертой группе 4,0 [3,4; 4,4].

Риск по шкале SCORE при терапии периндоприлом и розувастатином, а также при терапии фозиноприлом и симвастатином статистически достоверно отличается от снижения ССР по SCORE при терапии периндоприлом или фозиноприлом. Данные представлены на рисунке 6.

Наибольшее снижение SCORE зафиксировано в группах 2 и 4. При этом, мы можем говорить о доказанном преимуществе терапии ИАПФ и статинами перед монотерапией ИАПФ для снижения ССР у пациентов с АГ и ДЛ.

Выявлена положительная связь слабой силы между результатами ДАД после терапии и уровнем вЧСРБ ($r = 0,25$, $p < 0,05$). Кроме того, определена слабая положительная связь ($r = 0,17$, $p > 0,05$) между САД и уровнем ЛПНП. Наблюдалась взаимосвязь между изменением САД и показателями липидного обмена: с изменением ЛПВП — отрицательная взаимосвязь

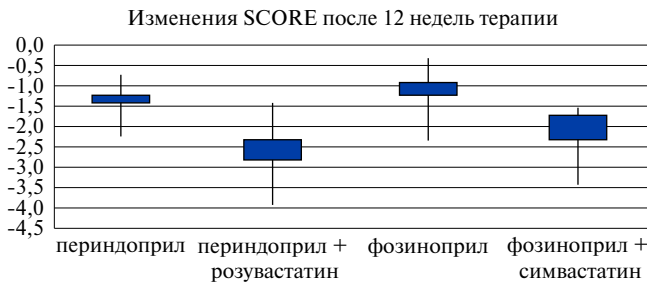


Рис. 6. Изменение SCORE после 12 недель терапии.

слабой силы ($r=-0,19$, $p>0,05$) и положительная связь слабой силы между изменением САД и изменением ЛПНП ($r=0,15$, $p>0,05$).

При анализе полученных данных выявлена отрицательная слабая связь между изменением ХС и изменением ЭНВД ($r=-0,26$, $p<0,05$) и изменением вЧСРБ и изменением ЭНВД ($r=-0,24$, $p<0,05$), а также отрицательная связь средней силы между изменением ДАД и изменением ЭНВД ($r=-0,34$, $p<0,05$). Выявлена отрицательная слабая связь между результатами ДАД после терапии и уровнем ADMA ($r=-0,25$, $p<0,05$). Выявлена слабая отрицательная связь между результатами САД после терапии и уровнем ЭНВД ($r=-0,27$, $p<0,05$).

При анализе полученных данных выявлена положительная связь средней силы между изменением САД и изменением SCORE ($r=0,44$, $p<0,05$) и сильная положительная связь между изменением SCORE и изменением уровня ХС ($r=0,84$, $p<0,05$). Выявлена связь между результатами SCORE после терапии и показателем САД ($r=0,29$, $p<0,05$), а также положительная связь средней силы между SCORE и уровнем вЧСРБ ($r=0,25$, $p<0,05$), что может дополнительно свидетельствовать о вЧСРБ как о независимом факторе риска ССЗ.

С целью выявления признаков, в наибольшей степени сопряженных с клинической эффективностью проводимой терапии ИАПФ и терапии ИАПФ в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с АГ и ДЛ, был применен дискриминантный анализ. В группах терапии наибольшую значимость продемонстрировали такие показатели как САД, ДАД, ХС, МАУ, ЭЗВД, а при добавлении к терапии ИАПФ ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы также значимо изменяются ЛПНП, ЛПВП и ADMA. Динамические изменения вЧСРБ, ЭНВД не могут являться ранними критериями эффективности терапии ИАПФ и терапии ИАПФ в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с АГ и ДЛ.

Препараты ИАПФ, статины и индапамид в составе комбинированной терапии хорошо переносились пациентами во всех группах, и являлись эффективными и безопасными при лечении АГ I-II и ДЛ.

Обсуждение

Ключевое значение в патогенезе и прогрессировании АГ, а также в развитии ССО играет ДЛ. Липотоксичность играет важную роль в развитии функциональных нарушений различных тканей, в том числе тканях сосудистого эндотелия, сердца и почек.

В последние годы появилось много данных, подтверждающих, что дисфункция эндотелия — одна из важнейших причин развития сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, а нарушение метаболизма холестерина влияет на кровоток и функцию эндотелия, тем самым способствуя развитию атеросклероза и ССЗ. В связи с этим, сохраняется интерес к изучению особенностей влияния АГ, в сочетании с ДЛ, на показатели сосудистой стенки и сравнению эффектов проводимой терапии ИАПФ и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Особенно актуальным видится появление в арсенале клинициста фиксированной трехкомпонентной комбинации, сочетающей ИАПФ, статины и индапамид. Все три лекарственных средства имеют положительные свойства влияния на метаболические параметры, параметры липидного обмена, обладают синергией в отношении снижения АД и явлений ДЛ, улучшения эндотелиальной функции, а также снижают общий риск развития у пациента ССО [7].

При анализе изменений в подгруппах было выявлено, что максимальное снижение уровня САД и ДАД было зарегистрировано в группе, получавшей комбинированную терапию, включавшую в себя периндоприл, индапамид и розувастатин. Нельзя не отметить тот факт, что изучение синергизма антигипертензивной и гиполипидемической терапии уже становилось предметом ряда клинических исследований (основное внимание в этих работах уделялось реакции АД). Например, по данным Borghi C, et al., 3-месячная терапия правастатином и симвастатином больных АГ и ГХС, находящихся на диете и принимающих антигипертензивные средства, обеспечивает достоверно большее снижение САД и ДАД ($-11,3\pm 3/-10,6\pm 2\%$) по сравнению с пациентами, не получающими статины ($6,6\pm 2/-6,1\pm 2\%$, $p<0,05$). Примечательно, что статины усиливали антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. В то же время, по данным наиболее крупного исследования ASCOT-LLA, у пациентов АГ высокого риска наступило примерно равное снижение АД, которое составило $138,3/80,4$ мм рт.ст. (группа аторвастатина) и $138,4/80,4$ мм рт.ст. (группа плацебо). Антигипертензивные эффекты статинов: мета-анализ 40 когортных проспективных исследований (22511 лиц контрольной группы и 22602 лиц группы вмешательства). В группе применения статинов средний уровень САД снизился на $2,62$ мм рт.ст. (при 95% ДИ от $-3,41$ до $-1,84$; $P<0,001$); средний уровень ДАД снизился на $0,94$ мм рт.ст. (при 95% ДИ, от $-1,31$ до $-0,57$;

$P < 0,001$). В исследованиях, включающих когорту лиц с артериальной гипертензией, наблюдалось незначительное различие в снижении уровня АД (САД, $-3,07$ мм рт.ст.; 95% ДИ, $-4,00$ до $-2,15$ и ДАД, $-1,04$; 95% ДИ, $-1,47$ до $-0,61$) [10, 11].

В исследовании ASCOT-LLA на фоне антигипертензивной терапии уровни ОХ и ХС ЛПНП снизились на 1,3 и 1,2 ммоль/л, соответственно, а к концу исследования — на 1,0 и 1,0 ммоль/л, соответственно. Существенных различий в динамике концентрации ОХ и ХС ЛПНП у больных АГ, находящихся на терапии как амлодипином $\pm$ периндоприлом, так и ателололом $\pm$ бендрофлуметиазидом, обнаружено не было. Однако у пациентов с АГ, принимавших периндоприл, имелась тенденция к небольшому повышению уровня ЛПВП как на аторвастатине, так и плацебо. В российском исследовании ПРАВИЛО Д перевод пациентов на периндоприл сопровождался снижением ХС на 15%, ЛПНП — на 16,3% и повышение ЛПВП на 9,5% (все $p < 0,05$). Схожие результаты были получены в российском исследовании ПРЕМИЯ [12].

При сравнении влияния ИАПФ фозиноприла и периндоприла на показатели липидного обмена показано, что хотя в результате значения не отличались статистически, но степень снижения ХС, ЛПНП, триглицеридов (ТГ) была выше при терапии периндоприлом, чем при терапии фозиноприлом. В нашем исследовании была обнаружена тенденция к понижению уровня ЛПВП на фоне терапии фозиноприлом у 62,5% пациентов, в то время как на фоне терапии периндоприлом значения ЛПВП повышались. В исследовании Семенкина А.А. периндоприл вызывал значимое снижение уровня триглицеридов (-18% ; $p < 0,05$) [13].

Рядом сравнительных исследований доказана высокая гиполипидемическая активность розувастатина (STELLAR — Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin). Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, ТГ — на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины [14].

Нами было выявлено, что группе 2 на фоне терапии периндоприлом и розувастатином снижение ЛПНП достоверно в 2 раза было выше чем на фоне терапии фозиноприлом и симвастатином ($p = 0,04$). В двух исследованиях MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy — изучение эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина), MERCURI I и MERCURI II, у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП [15].

В исследованиях по сравнительной оценке розувастатина с симвастатином на 12-й неделе было зарегистрировано

снижение уровня ЛПНП в среднем на 47% в группе пациентов, принимавших розувастатин в дозе 10 мг/сут. ($n = 115$), и на 27% при использовании симвастатина в дозе 20 мг ($n = 120$).

В нашем исследовании в рамках обозначенных задач научной работы, мы проанализировали уровень воспалительного фактора и его динамику в изучаемых группах. СРБ — признанный маркер выраженности асептического воспаления. Он индуцирует синтез цитокинов, молекул клеточной адгезии, и тканевого фактора в моноцитах и эндотелиальных клетках и активирует рецепторы первого типа к ангиотензину II (AT1) в гладкомышечных клетках сосудов. Современная теория атеросклероза придает большое значение асептическому воспалению в стенке артерий. На начальных этапах атерогенеза противовоспалительные цитокины, образующиеся в результате дисфункции эндотелия, способствуют адгезии клеток воспаления к поверхности эндотелия артерий и их миграции в интиму. В процессе превращения начальных отложений липидов в пенистую клетку происходит превращение моноцитов в макрофаги, а также окислительная модификация липидов, сопровождаемая миграцией клеток воспаления в интиму сосудов, что означает начало воспалительной реакции. Температура в такой бляшке превышает температуру здоровой ткани артерии на $0,5-0,7^\circ\text{C}$.

Значительное снижение уровня СРБ у больных групп, получавших статины, в данном исследовании подтверждает данные других исследователей. Терапия статинами в экспериментальных моделях снижает уровень IL-1 β СРБ в плазме крови независимо от снижения уровня холестерина. Возникающие на уровне транскрипции прямые противовоспалительные эффекты *in vivo*, были подтверждены в культуре клеток человеческой печени и в клетках человеческой гепатомы. Розувастатин уже через 72 ч достоверно снижал уровни противовоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , — и стимулировал Т-лимфоциты.

Мы отметили, что степень снижения vcСРБ зависит от исходных значений данного показателя: чем выше исходный уровень vcСРБ , тем больше изменение ($r = -0,71$, $p < 0,05$).

Целевыми значениями vcСРБ считали показатели менее 2 мг/л, через 3 мес. терапии не было определена тенденция к достижению его уровня. До сих пор остается открытым вопрос, какова в действительности роль маркеров воспаления в патогенезе ССЗ.

Полученные нами результаты исследования согласуются с имеющимися литературными данными о том, что состояние эндотелия сосудов может играть важную роль в модификации уровней АД, в развитии АГ, атеросклероза и вносит огромный вклад в развитие ССО.

Многочисленные исследования показали, что в патогенезе АГ, атеросклероза и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия, влияющего на сосудистый тонус опосредованно через освобождение вазоконстрикторов и вазодилататоров. При АГ имеет место нарушение нормальной эндотелийзависимой вазодилататорной функции сосудов, поскольку уменьшается синтез и выделение NO, простациклина, создается дисбаланс в калликреин-кининовой системе, повышается образование тромбоксана, АТII. АТII непосредственно стимулирует высвобождение вазоконстриктора эндотелина-1. Одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста и митогены (фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста бета и др.), под действием которых изменяется структура сосудистой стенки. Другой механизм развития эндотелиальной дисфункции связан со свойством ангиотензинпревращающего фермента ускорять деградацию брадикинина. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых V2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов.

В нашем исследовании мы проследили изменение уровня маркеров дисфункции эндотелия на фоне проводимой терапии. До лечения ЭД в общей группе больных выявлена у 60 человек, что составило 88,8%. ИВД в группах до начала терапии был $2,56 \pm 1,23$, что выше диапазона нормальных показателей (1,5-1,9), что свидетельствует о более сохранной миогенной составляющей сосудистой реакции, чем эндотелиальной.

В настоящее время при лечении АГ и ДЛ основной задачей считается не снижение артериального давления или уровня холестерина как таковых, а максимально возможное уменьшение риска развития смертельных ССО. Так как дисфункция эндотелия — одна из важнейших причин развития ССЗ, в том числе АГ и атеросклероза, то также важнейшей целью терапии становится коррекция эндотелиальной дисфункции. Сравнение действия ИАПФ на эндотелий с другими гипотензивными препаратами показывает, что простой нормализации давления для восстановления функции эндотелия недостаточно. Механизм положительного действия ИАПФ на дисфункцию эндотелия связан не только с моделирующим влиянием на метаболизм брадикинина и улучшением функции V2-рецепторов, но также со способностью восстанавливать нормальную деятельность мускариновых рецепторов эндотелия, что приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторзависимого увеличения синтеза NO.

В нашем случае в группах, получавших терапию ИАПФ на фоне проводимой терапии, было отмечено увеличение ЭЗВД и ЭНВД, и тенденция к нормали-

зации ИВД. Эти данные согласуются с результатами Семенкина А.А. у пациентов с АГ, где периндоприл через 3 мес. терапии вызывал значимое улучшение исходно сниженной вазомоторной функции эндотелия ($6,7 \pm 4,1\%$ против $8,7 \pm 5,4\%$ в конце исследования; $p < 0,05$). По данным корреляционного анализа, изменения функции эндотелия не зависели от степени снижения АД.

Заключение

Таким образом, данные нашего исследования подтверждают способность ИАПФ независимо от гипотензивного эффекта восстанавливать нарушенную функцию эндотелия у больных АГ и ДЛ. Улучшение функции эндотелия при приеме статинов объясняется уменьшением окисления NO и повышением экспрессии eNOS. Снижение уровня ХС ЛПНП в крови ведет к улучшению функции эндотелия, уменьшению числа адгезивных молекул, нормализации свертывающей системы крови и восстановлению подавленного при ГХС образования NO. Другой причиной благоприятного действия гиполипидемической терапии является улучшение диффузии кислорода через капиллярную стенку при сниженном уровне ХС и ЛПНП.

В нашем исследовании через 12 нед. терапии розувастатином и симвастатином наблюдалось увеличение ЭЗВД и ЭНВД, и тенденция к нормализации ИВД.

Используя данные British Regional Heart Study и ряда метаанализов, Emberson J, et al. (2004) рассчитали эффективность стратегии предотвращения кардиоваскулярных событий, включая все фатальные случаи, основываясь на идентификации индивидуальных и популяционных факторов высокого риска, в том числе уровня АД и общего ХС в плазме крови. Авторы уверены, что предлагаемые в настоящее время стратегии профилактики кардиоваскулярных событий могут быть достаточно эффективными. Однако, в то же время для получения наиболее существенного результата подобный подход должен быть применен как можно к большему количеству пациентов высокого риска в популяции. Агрессивное фармакологическое лечение с применением статинов, ИАПФ у пациентов высокого риска могло бы снизить частоту возникновения больших кардиоваскулярных событий на $>11\%$. Нами была выявлена сильная положительная связь динамики SCORE и уровня ЛПНП, а также положительная связь средней силы между изменением SCORE и изменением уровня СРБ и изменением ТГ, что может косвенно свидетельствовать о том, что у пациентов с АГ I-II степени и ДЛ снижение уровня атерогенных липидов вносит даже больший вклад в снижение ССР нежели коррекция АД.

Наибольшее снижение SCORE в нашем исследовании зафиксировано в группах 2 и 4, получавших

терапию ИАПФ и статином. При этом, мы можем говорить о доказанном преимуществе трехкомпонентной терапии ИАПФ + статин + индапамид перед двухкомпонентной терапией ИАПФ + индапамид. Наши данные согласуются с выводами Emberson J, et al. (2004), которые пришли к заключению, что 10% снижение уровня системного АД на фоне 10% снижения концентрации общего холестерина в плазме крови может способствовать 45% снижению общей величины кардиоваскулярного риска в популяционном аспекте. Поэтому глобальная васкулярная протекция, основанная на достижении адекватного контроля АД и уровня липидов в крови с помощью различных лекарственных средств, является достаточно эффективной.

Выявлено некоторое преимущество в снижении риска ССЗ по шкале SCORE в исследуемых схемах терапии: трехкомпонентная схема с периндоприлом, индапамидом и розувастатином приводила к большему снижению показателя SCORE, чем терапия фозиноприлом, индапамидом и симвастатином, хотя разница между ними статистически недостоверна.

Комбинированный анализ 3 крупнейших контролируемых плацебо клинических исследований с периндоприлом EUROPA, PROGRESS, ADVANCE показал уменьшение риска ССО независимо от исходного уровня АД. Периндоприл значительно снизил общую смертность на 11%, сердечно-сосудистую смертность и ИМ на 18%, независимо от выраженности исходного риска у больных.

Полученные в нашем исследовании данные показали, что у больных с АГ, ДЛ и высоким риском ССО терапия ИАПФ приводит к ожидаемому снижению АД, умеренному улучшению липидного профиля, снижению вЧСРБ и тенденцией к нормализации эндотелиальной функции. Однако комбинированное применение ИАПФ + статин + индапамид имеет преимущество по сравнению с двухкомпонентной терапией ИАПФ + индапамид. Это проявляется более выраженной динамикой практически всех исследуемых показателей, включая уровень липидов, вЧСРБ, функциональное состояние эндотелия, а также ADMA.

На фоне восстановления функциональных ресурсов сосудистого эндотелия трехкомпонентная терапия ИАПФ + статин + индапамид оказывает более выраженное ангиопротективное действие. ЭЗВД в нашем исследовании показала превосходство комбинированной терапии ИАПФ + статин + индапамид перед двухкомпонентной терапией ИАПФ + индапамид, что находит подтверждение в исследовании PERFECT (часть исследования EUROPA).

В нашем исследовании применение ИАПФ не только позволило снизить уровень АД, но и оказывало благоприятное влияние на функцию эндотелия, что, вероятно, связано не столько с уменьшением синтеза ангиотензина II, сколько с замедлением

деградации брадикинина и восстановлением функции рецепторного аппарата эндотелия. Подробное исследование профиля веществ, образующихся в эндотелии, с оценкой органоспецифичности эндотелиальных факторов и их взаимосвязи с основным заболеванием, является перспективным направлением дальнейших исследований в медицине. Среди ингибиторов АПФ наиболее эффективными являются препараты, обладающие высокой липофильностью и аффинностью к тканевой РААС, в частности, периндоприл.

В современной доказательной медицине все большее значение получает определение специфических показателей — маркеров патологического процесса, которые помогают определить не только прогноз заболевания, но и позволят следить за эффективностью терапии. На данный момент эффективность лечения пациентов с АГ и ДЛ можно назвать достаточно высокой, именно поэтому стоит обратить внимание на своевременность определения лабораторных и инструментальных маркеров эффективности терапии. Показано, что такие маркеры ССР у пациентов с АГ и ДЛ, как САД, ДАД, ХС, МАУ, ЭЗВД подвергаются коррекции с помощью ИАПФ уже через 3 мес. терапии, а при добавлении к терапии ИАПФ и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы также могут служить ранними маркерами эффекта ЛПНП, ЛПВП и ADMA. Возможно, перспективы совершенствования оценки эффективности лечения пациентов с АГ и ДЛ лежат в точном определении сроков оценки лабораторных и инструментальных маркеров.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация ИАПФ + статин + индапамид способна наиболее эффективно уменьшать повреждающее влияние воспаления на сосудистый эндотелий. Следует подчеркнуть, что терапия ИАПФ снижает степень риска ССО у больных АГ I-II степени и ДЛ, в основе чего лежат гипотензивный и умеренный ангиопротективные эффекты препарата. Однако, в полной мере снижение риска ССО у таких пациентов возможно при трехкомпонентной комбинации ИАПФ + статин + индапамид.

При аналогичном по силе гипотензивном воздействии на фоне комбинированного лечения наблюдается суммация ангиопротективных эффектов каждого из препаратов. Синергизм ангиопротективного действия сочетанной терапии дает основание рекомендовать трехкомпонентную комбинацию ИАПФ + статин + индапамид для широкого использования у больных АГ I-II степени и ДЛ высокого ССР в качестве комбинации выбора, обладающей патогенетическими механизмами коррекции как АД, так и метаболических нарушений, обеспечивающих ангиопротекторный эффект терапии. Особый интерес могла бы представлять фиксированная трехкомпонентная комбинация периндоприл + розувастатин + индапамид.

Литература

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. Updated May 2017
2. Chazova IE, Rogatova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of hypertension. Diagnosis and treatment of hypertension. Guidelines on the treatment of arterial hypertension of Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology. Systemic hypertension. 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова И.Е., Рогатова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Четвертый пересмотр. Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26).
3. Kannel WB. Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension. JHum Hypertens. 2000; 14: 83-90.
4. Briassoulis A, Agarwal V, Valachis A. Antihypertensive Effects of Statins: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Studies. The Journal of Clinical Hypertension. 2013; 5 (15): 310-20.
5. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 729-36.
6. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ArchInternMed 2006; 166 (20): 2191-201.
7. Ermolaeva AS. Clinic-pharmacological analysis of pharmacodynamics effects of ACE inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: specialty 14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology: dissertation for the applicant of PhD in Medical sciences. (First Moscow State Medical University named after IM Sechenov). Moscow, 2015. p. 139. Russian (Ермолаева А.С. Клинико-фармакологический анализ фармакодинамических эффектов ингибиторов АПФ и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией: специальность 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. Наук.; (Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова). Москва, 2015. с. 139).
8. Petrosyan KR, et al. Change in the vasoregulatory function of the endothelium in smokers in the age range. Collection of articles of the scientific-practical conference dedicated to the 70th anniversary of the city clinical hospital № 81. M., 2007. p. 369-74. Russian (Петросян К.Р., и др. Изменение вазорегулирующей функции эндотелия у курящих мужчин в возрастном аспекте. Сборник статей научно-практической конференции, посвященной 70-летию городской клинической больницы № 81. М., 2007. с. 369-74).
9. Kukes VG, DA Sychev. Clinical pharmacology. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. p.1024. Russian (Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 1024).
10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003 Apr 5; 361(9364): 1149-58.
11. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of co-morbidity hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. AmJManagCare. 2004; 10: 926-32.
12. Morozova TE. The use of perindopril in smokers. What additionally does the drug help? Consilium Medicum 2013; 1: 56-60. Russian (Морозова Т.Е. Применение периндоприла у курящих пациентов. Чем дополнительно помогает препарат? Consilium Medicum. 2013; 1: 56-60).
13. Semenko AA, Novikov AI, Nechaeva GI, et al. Endothelial and metabolic effects of perindopril in patients with essential hypertension. Cardiology. 2014; 7. Russian (Семенкин А.А., Новиков А.И., Нечаева Г.И., и др. Эндотелиальные и метаболические эффекты периндоприла у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология, 2014; 7).
14. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, et al. Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. ClinTher. 2004 Sep; 26(9): 1388-99.
15. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). Am Heart J 2006; 151: 975. e1-e9.



**МКК
2017**

21-22 сентября 2017 г.

Здание Правительства Москвы

(ул. Новый Арбат, 36/9)

moscowcardio.ru

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Московского конгресса кардиологов (МКК 2017), который состоится впервые **21-22 сентября 2017 года** в Здании Правительства Москвы. В дальнейшем мы планируем проводить конгресс регулярно (раз в два года).

На конгрессе ведущие мировые эксперты расскажут о самом новом в клинической и экспериментальной кардиологии, особенно в той части, где успехи науки входят в клиническую практику. Мы обсудим новые достижения в фармакотерапии, прежде всего, дезагреганты и противосвертывающие препараты, новые подходы к нормализации липидного обмена, лечению сердечной недостаточности, диабета и другие проблемы, влияющие на течение и исход кардиологических заболеваний. Часть лекций и семинаров будет посвящена актуальным организационным вопросам: созданию "инфарктных и инсультных сетей", междисциплинарным подходам и профилактике заболеваний.

До встречи на конгрессе!

***От лица организационного комитета конгресса,
Главный кардиолог Департамента здравоохранения г. Москвы,
профессор Елена Васильева***

NB: первые победители конкурса постерных докладов получают возможность поездки на Европейский конгресс кардиологов 2018 и годовые подписки на журналы "Nature Cardiology" и "Креативная кардиология"!

Конгресс проводится под эгидой:



**Департамент
здравоохранения
города Москвы**



МГМСУ
Московский государственный
медико-стоматологический
университет имени
А.И. Евдокимова



**Первый
Московский государственный
медицинский университет**
имени И.В. Павлова



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**



**Национальное Общество
Профессионалов Кардиологии**

Выставочная экспозиция:

В рамках конгресса будет проводиться выставка новейших достижений кардиологии от ведущих медицинских производителей и дистрибьюторов.

Время проведения: 21 и 22 сентября 2017 г. с 9.00 до 18.00.

Адрес проведения: Здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36/9).

Посещение конгресса свободное

Материалы Конгресса предоставляются при регистрации

Организована on-line трансляция конференции

Приглашаем Вас принять участие в работе конгресса и выставки!

Организационный комитет: Университетская клиника кардиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
119027, Яузская улица, дом 11/6, Москва, Россия
+7 (495) 915-38-87; cardio-congress2017@mail.ru

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫМ МЕРОПРИЯТИЯМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (НА МОДЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ)

Терновая Е. С.¹, Волель Б. А.^{1,2}, Трошина Д. В.¹, Захаров В. В.¹, Копылов Ф. Ю.¹

Цель. Изучение опыта применения Пантогама актив (ООО "ПИК-ФАРМА", Россия) в рамках персонализированного подхода к коррекции когнитивных и эмоциональных (тревожно-депрессивных) нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Проведен анализ трех современных исследований, в которых получены данные об эффективности D-,L-гопантеновой/рац-гопантеновой кислоты (препарат Пантогам актив) при сердечной патологии (АГ и ХСН). Конечными точками оценки эффективности терапии были: редукция когнитивных нарушений, коррекция эмоционального статуса (тревожные и депрессивные расстройства), улучшение качества жизни. Также оценивалось влияние препарата на состояние показателей сердечно-сосудистой системы.

Результаты. В трех исследованиях приняли участие суммарно 232 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), из них 147 пациентов составили группу контроля. Длительность приема Пантогама актив составляла от 4 до 12 недель. На фоне лечения доля респондеров в отношении когнитивных нарушений составила в среднем 78-100%, при эмоциональных расстройствах — до 88%, улучшение качества жизни — 86%. Переносимость терапии оценивается как хорошая, минимально выраженные побочные эффекты подвержены редукции в первую неделю лечения.

Заключение. Применение Пантогама актив в комплексной терапии пациентов с АГ и ХСН приводит к коррекции коморбидных когнитивных и эмоциональных нарушений при отсутствии привыкания, гиперстимуляции и синдрома отмены, улучшает комплаентность пациентов с сердечно-сосудистой патологией, повышает качество жизни и способствует повышению эффективности терапии основного ССЗ и улучшению кардиологических показателей (артериального давления, вариабельности ритма сердца, толерантности к физической нагрузке).

Ключевые слова: когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, артериальная гипертензия, лечение гипертонической болезни, хроническая сердечная недостаточность, лечение хронической сердечной недостаточности, тревожные расстройства, медицинская реабилитация.

¹Первый МГМУ им И. М. Сеченова, Москва; ²ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия.

Терновая Е. С. — аспирант кафедры психиатрии и психосоматики ИПО, Волель Б. А.* — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики ИПО, в.н.с. отдела по изучению пограничной психической патологии, Трошина Д. В. — аспирант кафедры психиатрии и психосоматики ИПО, Захаров В. В. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
beatrice.volel@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УКН — умеренные когнитивные нарушения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 03.07.2017
Рецензия получена 05.07.2017
Принята к публикации 10.07.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 152–161
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-152-161>

PERSONALIZED APPROACH TO TREATMENT AND REHABILITATION OF CARDIOVASCULAR PATIENTS (ON THE MATERIALS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART FAILURE)

Ternovaya E. S.¹, Volel B. A.^{1,2}, Troshina D. V.¹, Zakharov V. V.¹, Kopylov F. Yu.¹

Aim. To evaluate the experience of the usage of Pantogam active (PIQ-PHARMA LLC, Russia) under the concept of personalized approach to correction of cognitive and emotional (anxiety and depression) disorders in arterial hypertension (AH) and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The analysis has been done, of three recent trials came out with the results showing efficacy of D-,L-Hopanthenic/rac-Hopanthenic acid (Pantogam active compound for non-cardiac pathology (AH and CHF). The endpoints of efficacy control were the grade of cognition reduction, emotional correction (anxiety and depression), life quality improvement. Also, the influence of the drug was evaluated, on the parameters of cardiovascular system.

Results. In the 3 studies, totally 232 patients participated, with cardiovascular diseases (CVD), of those 147 were controls. Duration of Pantogam active intake lasted for 4 to 12 weeks. Responders by the parameter of cognitive function were 78-100%, for emotional disorders — to 88%, for life quality improvement — 86%. Tolerance of the therapy was evaluated as good, and minimal side effects were reduced within the first week of treatment.

Conclusion. Application of Pantogam active for complex treatment of AH and CHF patients leads to correction of comorbid cognitive and emotional disorders, with the absence of tolerance, hyperstimulation and withdrawal syndrome, improves life quality, contributes to therapy effectiveness of main CVD and improvement of cardiovascular parameters (blood pressure, heart rate variability, exercise tolerance).

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 152–161
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-152-161>

Key words: cognition disorders, emotional disorders, arterial hypertension, hypertension treatment, chronic heart failure, anxiety disorders, medical rehabilitation.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²Scientific Center for Mental Health, Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и имеют большое медико-социальное значение [1-5]. Наличие АГ и/или ХСН способствует возникновению временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации больных. Кроме того, артериальная гипертензия стоит на втором месте после ишемической болезни сердца среди причин развития ХСН [6-9].

Несмотря на наличие современных методик диагностики и терапии данной патологии, многие факторы, приводящие к снижению качества жизни пациентов кардиологического профиля, остаются неучтенными [10]. К числу таких недооцененных ключевых паттернов можно отнести эмоциональные (тревожно-депрессивные) и когнитивные расстройства [11, 12].

Несвоевременная диагностика и отсутствие лечения сопутствующих сердечно-сосудистым заболеваниям эмоциональных и когнитивных нарушений зачастую приводят к усугублению течения сердечной патологии, затрудняют лечение и восстановительно-реабилитационные процессы [13]. Когнитивные нарушения в сочетании с расстройствами в эмоциональной сфере нередко сопровождают хроническую сердечно-сосудистую патологию [14].

В настоящее время АГ и ХСН названы главными причинами развития сосудистых когнитивных нарушений [15], а более трети наблюдений умеренных когнитивных нарушений (УКН) возникают на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16-17]. Кроме этого, при ХСН снижается функциональная активность центральной нервной системы в связи с нарушением микроциркуляции в тканях мозга. Актуальность диагностики и терапии УКН обусловлена также тем, что их своевременное лечение позволяет замедлить или предотвратить наступление деменции [18].

Наряду с когнитивными расстройствами, у больных ССЗ нередко наблюдаются эмоциональные нарушения (тревожные и депрессивные). Частота тревожных и депрессивных нарушений при АГ, по данным литературы, достигает 42%, что вдвое превышает их распространенность у лиц без ССЗ [19]. Наличие тревожных расстройств имеет высокое прогностическое значение для пациентов. Доказано, что сопутствующий хронический эмоциональный стресс и повышенный уровень тревоги является независимым фактором риска возникновения и ухудшения прогноза при АГ и ХСН, способствует прогрессированию заболевания [20, 21]. Патогенез влияния психоэмоционального стресса на развитие и течение АГ и ХСН подробно описан. Несмотря на то, что острая стрессовая реакция является одним из защитных механизмов, хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и гиперак-

тивация симпатической нервной системы при эмоциональном стрессе ведут к истощению адаптационных механизмов и формированию стойкого повышения артериального давления (АД) [22].

В свою очередь, наличие АГ приводит к появлению и прогрессированию недостаточности кровообращения. В большинстве современных работ находит свое подтверждение факт негативного влияния коморбидных тревожно-депрессивных расстройств на течение АГ и ХСН (неконтролируемая гипертензия, повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф более чем в 2 раза, снижение эффективности кардиотропной терапии) [23, 24]. Тревожные расстройства также коррелируют с увеличением медицинских затрат и длительностью пребывания больного в кардиологическом отделении [25].

Следует также отметить, что при сформированных АГ или ХСН наличие эмоциональных тревожных нарушений приводит к снижению эффективности проводимого лечения и ухудшению комплайенса пациентов. Так, согласно выводам исследований, комплаентны лишь 14,9% пациентов с коморбидными ХСН тревожными расстройствами [26]. Кроме того, эмоциональные расстройства коморбидные ССЗ способствуют ухудшению показателей качества жизни пациентов [27].

Таким образом, своевременная диагностика и адекватная терапия когнитивных расстройств и эмоциональных нарушений коморбидных АГ и ХСН являются одним из важнейших аспектов лечения ССЗ. Однако, спектр препаратов, назначаемых для коррекции данной группы расстройств, достаточно ограничен.

Назначаемые кардиологами и терапевтами ноотропные препараты для коррекции когнитивных нарушений нередко способствуют повышению уровня тревоги. С другой стороны, противотревожная терапия в комбинации с кардиотропными препаратами имеет ряд ограничений (поведенческая токсичность, развитие привыкания).

В связи с этим, особый интерес вызывает возможность применения препаратов с мягким ноотропизирующим действием и не вызывающих привыкания при длительном применении. К таким средствам относится препарат Пантогам актив (ООО "ПИК-ФАРМА", Россия), действующим веществом которого является рац-гопантенная кислота — смесь равных количеств D- и L-стереоизомеров гопаптенной кислоты (D-, L-гопаптенная кислота).

Благодаря наличию в своём составе D-изомера гопаптенной кислоты Пантогам актив взаимодействует с ГАМК-В рецепторами. За счёт L-изомера он обладает сродством к небензодиазепиновым ГАМК-А рецепторам, а также способностью взаимодействовать с D2-дофаминовыми рецепторами, что придает ему новые свойства [28].

Таблица 1

Общая характеристика исследований

Авторы, название работы	Смулевич А. Б., Волеь Б. А. и соавт. [29]	Баранов А. П., Струтынский А. В. и соавт. [30]	Медведев В. Э., Фролова В. И., Епифанов А. В. [31]
Количество наблюдений	80 больных, из них 50 — основная группа, 30 — группа контроля.	82 больных — основная группа. На 1-м этапе оценивалась динамика состояния больных до и через 3 месяца только кардиотропного лечения. На 2-м этапе - оценивалась динамика состояния этих же больных спустя 2 месяца комплексной терапии с включением Пантогама актив.	35 наблюдений в основной группе, 35 наблюдений в группе сравнения.
Кардиологический диагноз	АГ II-III степени (I10-I11 по МКБ-10); ОНМК/ТИА в анамнезе	ХСН II-III функционального класса по NYHA	АГ I-II степени, ИБС (стенокардия напряжения и/или постинфарктный кардиосклероз)
ОНМК/ТИА в анамнезе	36% больных основной группы 33,3% контрольной группы	нет	нет
Когнитивные/эмоциональные нарушения	Легкие и умеренные когнитивные нарушения (<26 баллов по MoCA*) и тревожные расстройства (F40, F41, F45 по МКБ-10).	Тревожные и тревожно-депрессивные расстройства (F40.0–F41.9 по МКБ-10), соматоформные расстройства (F45.0–F.45.9), расстройства приспособительных реакций (F43.2), неврастения (F48.0) или соматогенная астения (F06.6) в сочетании со снижением умственной работоспособности.	Тревожные, тревожно-депрессивные расстройства (F40.0–F41.9), соматоформные расстройства (F45.0–F.45.9), неврастения (F48.0), соматогенная астения (F06.6), психогенно провоцируемый (в том числе нозогенный) депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести (F32.0, F32.1), расстройства приспособительных реакций (F43.2).
Методы обследования: — клиничко-лабораторные	Биохимический анализ крови, ЭКГ, суточное мониторирование АД, ЧСС, масса тела. Примечание: МРТ головы в случае ОНМК/ТИА в анамнезе.	ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением основных показателей ВРС. шкалу ШОКС для оценки тяжести клинических проявлений ХСН.	Регистрация ЧСС, измерение АД в положении сидя, ортостатическую пробу, клинический анализ мочи и крови, биохимический анализ крови.
— патопсихологические	Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA; шкала самооценки тревоги Шихана; шкала самооценки качества жизни EQ-5D.	Шкала оценки тревоги и депрессии Гамильтона (HDRS), госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала самооценки тревоги Спилбергера, шкала общего клинического впечатления (CGI с подшкалами CGI-I и CGI-S), опросник SF-36.	Шкала оценки тревоги и депрессии Гамильтона (HDRS), шкала самооценки тревоги Спилбергера, субъективная шкала оценки астении MFI-20, шкала общего клинического впечатления (CGI).
— консультация психиатра	да	нет	да
Дозировка Пантогама актив	600–1200 мг/сут.	1200–1800 мг/сут.	600–1200 мг/сут.
Длительность наблюдения	4 недели	8 недель	12 недель
Критерии положительного ответа (респондеры)	≥50% улучшение показателей по шкалам		
Средний возраст больных	62,2±6,1 лет — основная группа, 58,6±5,4 года — контрольная группа	65,4±3,4 года	52,3±2,4 лет — основная группа, 53,1±1,9 — группа сравнения
Особенности соматического статуса	Очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений выявлен в 73% наблюдений. Высокая частота осложнений АГ и поражения органов-мишеней	Несбалансированность вегетативной регуляции работы сердца, высокая частота возникновения наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, снижение толерантности к физической нагрузке	У части больных АГ протекала на фоне ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения и/или постинфарктный кардиосклероз)

Примечание: * — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Препарат обладает не только ноотропным действием (повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, активирует умственную работоспособность) и уменьшает мотор-

ную возбудимость, но и сочетает мягкое активирующее с легким анксиолитическим действием.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности длительного приема Пантогама актив с целью коррекции эмоциональных и когнитивных

нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, а также его влияние на течение основного заболевания.

Материал и методы

В настоящей работе проведен анализ трех исследований, посвященных применению Пантогама актив в кардиологической практике.

Сравнительная характеристика, описание выборки представлены в таблице 1.

Критерии исключения были сходными для всех работ: признаки психической патологии, не удовлетворяющей критериям включения, прием психотропных препаратов в течение минимум 2 недель, предшествующих началу исследования или во время исследования, а также зависимость от психоактивных веществ, гиперчувствительность к Пантогаму актив в анамнезе, несоблюдение условий исследования, соматическая патология в стадии декомпенсации, не позволяющая провести исследование.

При описании выборки больных необходимо отметить, что в исследовании Смулевича А. Б. и др. (2015) треть наблюдений (36%) составили больные с АГ, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), а коррекция когнитивных и эмоциональных нарушений у данного контингента представляет особо актуальную и непростую задачу [29].

По данным А. П. Баранова и др., 2016 у больных с ХСН и признаками тревожно-депрессивных расстройств выявлялись значительные нарушения вегетативного контроля над функцией сердечно-сосудистой системы (преобладание активности симпатического звена вегетативной нервной системы и недостаточности парасимпатического тонуса). Значительная несбалансированность симпатической стимуляции сердца у больных с ХСН и тревожно-депрессивными расстройствами ассоциировалась с более высокой частотой возникновения у этих больных наджелудочковой (НЖЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ). Выявлена также сниженная толерантность к физической нагрузке, значительное расширение левых отделов сердца по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) [30].

В исследовании Медведева В. Э. и др. (2014), особенностью выборки была коморбидная ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения и/или постинфарктный кардиосклероз), что усложняло течение и прогноз сердечной патологии [31].

Эмоциональные нарушения, диагностированные у больных изученной выборки, были преимущественно представлены тревожно-фобическими реакциями (паническое и генерализованное тревожное), неврастениями, соматоформным расстройством, а также депрессивными расстройствами легкой и средней степени тяжести.

РАСШИРЯЕТ

ВОЗМОЖНОСТИ

ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ

ГИПЕРТЕНЗИИ И ХСН



- ▲ Снижает выраженность тревожных и когнитивных расстройств
- ▲ Улучшает вегетативную регуляцию ритма сердца и контроль АД
- ▲ Безопасен при длительном применении, улучшает качество жизни больных



На правах рекламы

Характерными для тревожно-фобических реакций были ипохондрические страхи и опасения по поводу своего здоровья. Больных тревожила вероятность развития осложнений ССЗ и возможность возвращения к привычному образу жизни, уровню рабочих нагрузок. Отмечались жалобы на ощущение внутреннего напряжения, тревогу за будущее, больные высказывали опасения неэффективности проводимого лечения. При обследовании выявлена выраженная фиксация на состоянии сердечно-сосудистой системы (частота пульса, постоянный контроль уровня АД и субъективные предположения о его повышении, “сканирование” организма с целью удостовериться в стабильности состояния, что приводило к усилению тревоги). Среди соматических проявлений тревоги преобладали ощущение усиленного сердцебиения или перебоев в работе сердца, разнообразные неприятные телесные сенсации: покалывания, замирание сердца или болевые ощущения кардионевротического характера, чувство головокружения, приливы жара или холода, потливость, ощущение “кома” в горле или чувство нехватки воздуха, одышка, ощущение внутренней дрожи.

Среди выявленных тревожных расстройств диагностировались также тревожно-диссоциативные реакции (по типу “прекрасного равнодушия”).

Наряду с тревожными нарушениями были диагностированы расстройства депрессивного спектра легкой и средней степени тяжести. Снижение аффекта (гипотимия, подавленность) сопровождалось нарушениями сна по типу ранней и средней инсомнии, снижением аппетита, апатией, руминативным мышлением (повторяющиеся мысли о бесперспективности лечения, неуклонном ухудшении состояния, невозможности возвращения к прежнему образу жизни). Наличие подобной симптоматики приводило к снижению комплаентности больных и отказу от следования рекомендациям по изменению образа жизни (поддержание определенного уровня физических нагрузок, диета).

Согласно данным, указанным в таблице 1, терапевтическая эффективность Пантогама актив анализировалась при помощи широкого набора психометрических методик: по шкалам самооценки тревоги Шихана, самооценки качества жизни EQ-5D и SF-36, шкале оценки тревоги и депрессии Гамильтона, субъективной шкале оценки астении MFI-20, госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, шкале самооценки Спилбергера и шкале общего клинического впечатления CGI.

Следует отдельно выделить шкалу оценки когнитивных нарушений MoCA как простой и эффективный метод выявления умеренных когнитивных нарушений в условиях соматической патологии, а также обследование психиатром с проведением клинического интервью, что позволяет наиболее полно оценить эмоциональный статус пациента и наличие психэмоциональных расстройств.

Безопасность и переносимость препарата оценивались на основании данных клинических и параклинических соматических исследований (биохимический анализ крови, электрокардиограмма (ЭКГ), показатели АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), масса тела, суточное мониторирование АД).

Следует отметить принципиальные отличия в методике проведения анализируемых исследований. Так, в одном из них все включенные в исследование больные принимали Пантогам актив [30], в то время как в двух других [29, 31] имеется группа сравнения (табл. 2).

Результаты

Динамика тревожных расстройств

Как показали проведенные исследования, улучшение по показателям психометрических шкал происходило равномерно и поступательно, начиная с 1-2 недели терапии Пантогамом актив, и больные отмечали улучшение общего самочувствия.

Наиболее быстрой редукции подвергались расстройства тревожного спектра (тревожно-фобические реакции, генерализованная тревога, соматизированная тревога). Впоследствии на фоне дальнейшего приема Пантогама актив наступала нормализация фона настроения, редукция тягостных мыслей о будущем, коррекция нарушений сна и аппетита.

Так, в частности, по данным А. П. Баранова и др. (2015) у 81,7% больных с ХСН II-III ФК на фоне лечения Пантогамом актив отмечалось достоверное снижение суммарного балла шкалы тревоги и депрессии HARS в среднем на 52,5% — с $17,8 \pm 2,3$ баллов до $8,46 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,01$), а по Госпитальной Шкале оценки тревоги и депрессии HADS у большинства больных отмечалась редукция тревожных расстройств и нормализация эмоционального состояния (рис. 1).

По данным А. Б. Смугевича и др. (2015), через 1 месяц терапии Пантогамом актив у 88% больных уровень тревоги по шкале Шихана снизился на 50% и более, а у 12% больных также отмечалось снижение уровня тревоги, но менее чем на 50%.

В. Э. Медведев и др. (2014) отмечали терапевтический эффект на фоне приема Пантогама актив на 4-й неделе приема препарата, а к 12-й неделе — достоверное снижение уровня как личностной, так и ситуационной тревоги.

Динамика когнитивных функций

А. Б. Смугевич и др. отметили, что по результатам опросника когнитивных нарушений MoCA, происходило улучшение по параметрам оптико-пространственной деятельности, внимания, памяти, абстрактного мышления как в группе пациентов без ОНМК, так и у пациентов, перенесших ОНМК в анамнезе.

Таблица 2

Результаты исследований

Исследование	Смулевич А. Б., Волель Б. А. и соавт. [29]	Баранов А. П., Струтынский А. В. и соавт. [30]	Медведев В. Э., Фролова В. И., Епифанов А. В. [31]
Динамика когнитивных нарушений к концу терапии	78% респондеров	76,8% респондеров	Увеличение умственной работоспособности, астенических проявлений у 100% больных
Динамика нарушений эмоционального статуса (респондеры со снижением уровня расстройств на 50% и более)			
— тревожные нарушения	88% (Шкала Шихана)	81,7% (Шкала HARS)	65,7%
— депрессивные нарушения	-	86,6% (Шкала HADS)	-
Динамика качества жизни (респондеры)	86%	76,8%	-
Течение кардиологического заболевания	Выраженное улучшение и стабилизация параметров АД и ЧСС, отсутствие гипертонических кризов	Улучшение вегетативной регуляции работы сердца-выраженная тенденция к нормализации вегетативного баланса. Умеренное антиаритмическое действие тенденция к уменьшению числа больных с НЖЭ и ЖЭ 2-5 класса по классификации В. Lowп и M. Wolf. Повышение толерантности к физической нагрузке	В основной группе у всех пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение частоты психогенно провоцированных подъемов АД и гипертонических кризов, а также приступов стенокардии
Переносимость терапии Пантогамом актив	Отмечена хорошая переносимость Пантогама актив. Нежелательные транзиторные и не требующие отмены препарата явления в виде легкой сонливости после 1-й недели терапии были отмечены у 2 (4%) пациентов	Нежелательных побочных эффектов, требовавших отмены препарата, выявлено не было	Переносимость Пантогама актив по ряду параметров (влияние на сон, массу тела, подъемы АД) была достоверно лучше, чем переносимость фенотропила

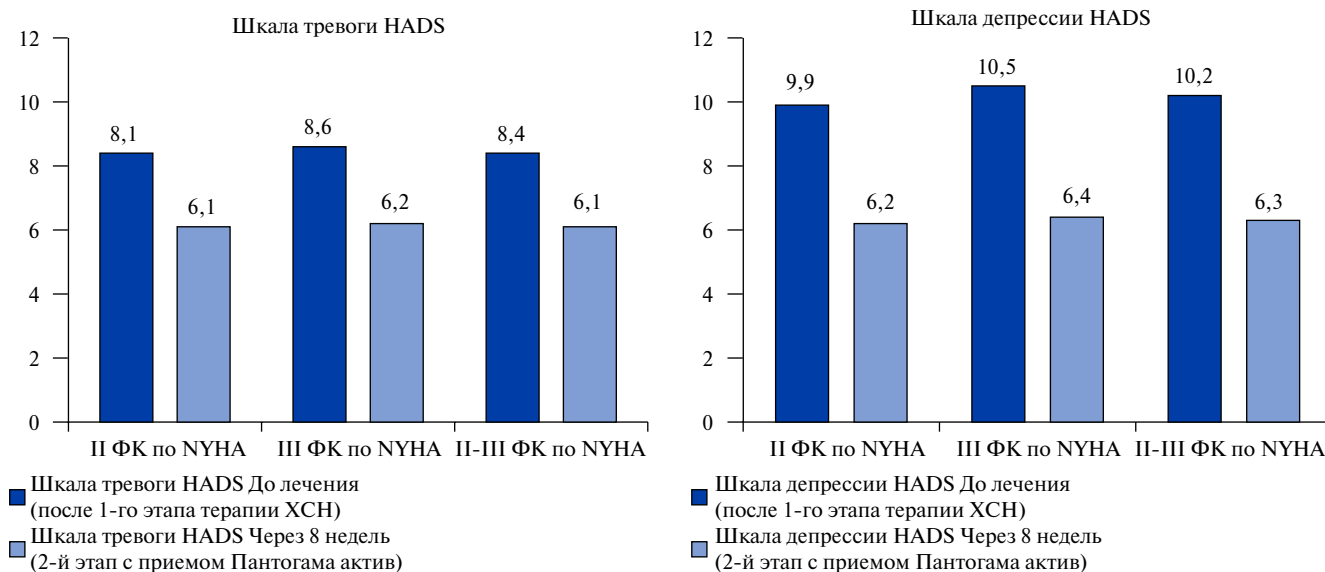


Рис. 1. Динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных XCH II-III FК на фоне лечения Пантогамом актив (суточная доза 1200-1800 мг в течение 8 недель).

Достоверное улучшение когнитивных функций у больных с АГ отмечалось с 3-й недели терапии и к концу лечения эффект нарастал (табл. 3).

Следует отметить, что при изначально сходном уровне расстройств памяти у пациентов как основ-

ной, так и контрольной групп, достоверное улучшение показателя происходило с 3-й недели терапии Пантогамом актив, а выраженность изменений у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе была сопоставимой с пациентами без ОНМК/ТИА в анамнезе, что

Таблица 3

Оценка когнитивных нарушений по шкале когнитивной оценки МОСА

Средний балл по шкале МОСА	Основная группа		Контрольная группа	
	Начало исследования (1 день)	Конец исследования (28 день)	Начало исследования (1 день)	Конец исследования (28 день)
	21,5±3,1	27,5±1,2*	21,7±4,3	23,6±2,5

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика показателей качества жизни у больных с ХСН II-III ФК через 8 недель терапии Пантогамом актив

Показатель оценки качества жизни	Исходные данные	После лечения	P
Физическое функционирование	38,4±4,0	52,0±3,7	<0,05
Ролевое физическое функционирование	29,7±4,3	52,1±3,9	<0,01
Боль	38,6±3,6	49,2±2,9	<0,05
Общее здоровье	31,2±3,6	43,8±3,1	<0,05
Жизнеспособность	37,2±3,3	49,1±2,9	<0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	32,6±4,3	65,9±4,0	<0,001
Психическое здоровье	41,3±3,1	53,3±2,8	<0,05

Таблица 5

Динамика соматических показателей у больных с АГ в процессе терапии Пантогамом актив

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Начало исследования (1 день)	Конец исследования (28 день)	Начало исследования (1 день)	Конец исследования (28 день)
Вес, кг	87,8±10,5	86,1±8,8	88,6±11,1	87,6±9,6
ЧСС, уд./мин	89,5±10,1	82,1±6,7	88,6±9,7	85,3±7,1
АД, мм рт.ст.	177,8±8,6/96,5±5,5	135,2±4,3/85,1±3,8	179,1±7,8/96,8±6,3	154,1±5,2/90,1±3,3
ЭКГ, % пациентов с депрессией ST	46% (23 набл.)	16% (8 набл.)	50% (15 набл.)	16,6% (5 набл.)
Биохимический анализ крови				
АСТ, Ед./л	57,3±12,1	38,5±3,9	55,1±4,3	37,5±3,4
АЛТ, Ед./л	44,6±5,4	35,1±2,3	43,6±5,1	33,6±3,2
Общий билирубин, мкмоль/л	17,5±3,4	13,6±4,7	17,1±3,6	13,1±3,8

Таблица 6

Сравнение исходных показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и дистанции 6-минутной ходьбы и их динамика у пациентов с ХСН II-III ФК после 2-х месяцев лечения с включением Пантогама актив

Показатели	n=82		P
	Исходные данные	После лечения	
Число больных с частыми НЖЭ	28 (34,1%)	20 (24,4%)	-
Средняя частота НЖЭ в сутки	236±14	193±15	<0,05
Число больных с ФП	11 (13,4%)	10 (12,2%)	-
Число больных с ЖЭ 2-5 класса по B. Lown и M. Wolf	14 (17,1%)	9 (10,9%)	-
Средняя частота ЖЭ в сутки	368±15	320±16	0,05
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	288±9,4	335±8,9	<0,01

свидетельствует о терапевтической эффективности Пантогама актив в отношении когнитивного дефицита у пациентов, перенесших инсульт.

Качество жизни и течение основного заболевания

Одним из ведущих аспектов является также улучшение самооценки качества жизни больных (как по опроснику EQ-5D, так и SF-36).

Улучшение показателей субъективно связывалось пациентами с АГ с редукцией эмоциональных расстройств и повышением способности к повседневной деятельности.

По данным А. П. Баранова и др. (2016), по результатам опросника SF-36 у больных с ХСН II-III ФК также отмечена достоверная положительная дина-

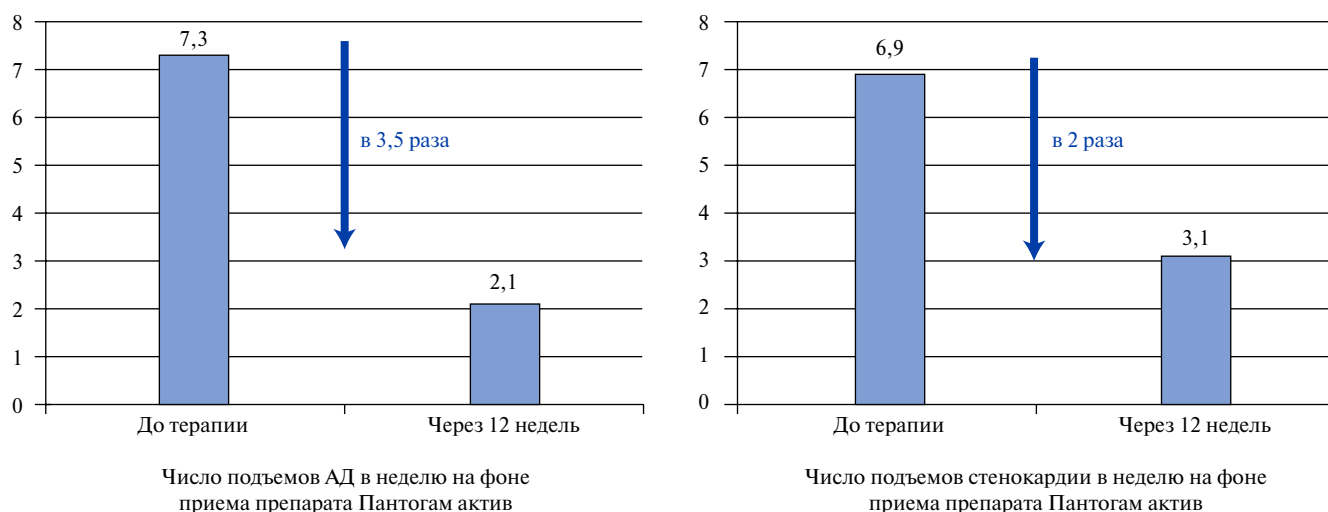


Рис. 2. Влияние Пантогама актив на течение АГ и ИБС.

Таблица 7

Влияние Пантогама актив на показатели variability ритма сердца по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру у больных с ХСН II-III ФК

Показатели ВРС		Норма	n=82		Р
			Исходные данные	После 2-х месяцев лечения	
Среднее NN, мс	день	770±27	693±12	733±20	-
	ночь	983±26	686±21	752±21	<0,05
	сутки	874±25	690±18	742±21	-
SDNN, мс	день	142±3,1	70±1,6	78±1,3	<0,01
	ночь	127±2,5	63±2,0	70±1,4	<0,05
	сутки	132±3,1	66±1,9	74±1,6	<0,01
SDANN, мс	день	120±2,7	62±2,3	68±1,2	<0,05
	ночь	112±2,4	54±2,3	61±1,3	<0,05
	сутки	115±3,3	58±2,2	65±1,4	<0,05
SDNNind, мс	день	51±3,0	37±2,1	39±2,1	-
	ночь	58±2,0	40±2,2	41±2,2	-
	сутки	54±2,8	38±2,2	40±2,0	-
rMSSD, мс	день	26±1,8	25±1,5	36±1,3	<0,001
	ночь	32±1,5	27±1,3	41±1,4	<0,001
	сутки	29±2,8	26±1,2	38±1,4	<0,001
pNN50, %	день	6,3±0,6	5±0,8	10±0,5	<0,001
	ночь	7,4±0,5	4±0,8	17±0,8	<0,001
	сутки	6,9±0,8	5±0,6	14±0,8	<0,001

мика показателей физического и эмоционального функционирования, жизнеспособности, общего и психического здоровья. Улучшение качества жизни стойко связывалось пациентами с редукцией эмоциональных нарушений (рис. 1, табл. 2, 4).

Проведенные исследования показали хорошую переносимость и безопасность длительного (4-12 недель) применения Пантогама актив у кардиологических больных и его сочетаемость с другими видами терапии

В ходе исследований были сделаны интересные наблюдения, указывающие на дополнительные воз-

можности повышения эффективности базовой терапии кардиологического заболевания (АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН) при включении Пантогама актив в комплексную терапию ССЗ:

- В исследовании А.Б. Смулевича и др. (2015), в течение 4-недельного комплексного лечения с Пантогамом актив было отмечено повышение эффективности гипотензивной терапии — улучшение параметров АД и ЧСС, отсутствие гипертонических кризов как на фоне лечения, так и после выписки из стационара. Также не регистрировалось ухудшения показателей функции печени (табл. 5).

• По данным В.Э. Медведева и др. (2014), 12-недельная комплексная терапия Пантогамом актив сопровождалась уменьшением числа психогенно провоцируемых подъемов АД и приступов стенокардии примерно в 3,5 и 2 раза, соответственно (рис. 2).

• В исследовании А.П. Баранова и др. (2016) отмечалось достоверное улучшение вегетативной регуляции работы сердца, снижение числа желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, а также повышение толерантности больных к физической нагрузке и общее улучшение самочувствия больных, что может отражать повышение эффективности терапии ХСН и улучшать течение заболевания (табл. 6, 7).

Заключение

Коррекция Пантогамом актив когнитивных и эмоциональных (тревно-депрессивных) нарушений способствует повышению качества жизни больных с АГ и ХСН и эффективности кардиотропной терапии: приводит к улучшению кардиологических показателей (снижение частоты гипертонических кризов, приступов стенокардии, нормализации вегетативной регуляции работы сердца, уменьшению эпизодов желудочковой и наджелудочковой экстра-

систолии, повышению толерантности к физической нагрузке), помогает сохранить комплаентность больных — их приверженность к кардиотропному лечению и выполнению врачебных рекомендаций по изменению образа жизни (диета, физическая нагрузка).

Персонализированный подход к коррекции тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств у пациентов кардиологического стационара снижает затраты на лечение и срок пребывания в стационаре. Как следует из проведенных исследований, препарат Пантогам актив позволяет снизить лекарственную нагрузку на пациента, обладает быстрым и выраженным эффектом в отношении как когнитивных, так и эмоциональных нарушений, приводит к стойкому положительному эффекту.

Пантогам актив хорошо переносится больными как с ХСН, так и с АГ (включая больных с ОНМК/ТИА в анамнезе), не вызывает гиперстимуляции, привыкания и поведенческой токсичности. Таким образом, препарат Пантогам актив может быть рекомендован к применению у пациентов с сердечной патологией в рамках персонализированного подхода к коррекции коморбидных умеренных когнитивных и эмоциональных (тревно-депрессивных) нарушений.

Литература

- Tarride JE, Lim M, DesMeules M, et al. A review of the cost of cardiovascular disease. *Can J Cardiology* 2009; 25(6): 195-202.
- Kontsevaya A, Kalinina A, Oganov R. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Value Health Reg Issues* 2013; 2: 199-204.
- Vasjuk YuA, Dovzhenko TV, Shkolnik EL. Features of pathogenetic relationship between depression and cardiovascular disease. *Psichicheskie rasstrojstva v obshchey medicine* 2007; 01: 14-9. Russian (Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. *Психические расстройства в общей медицине* 2007; 01: 14-9).
- Kopylov F.Yu. Psychosomatic aspects of cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation): avtoreferat dis. doct.nauk: 14.00.06.2009. Russian (Копылов Ф.Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.06. 2009).
- National recommendations for the diagnosis and treatment of CHF, IV revision 2013. *Heart Failure* 2013; 7 (81): 380-2. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, IV пересмотр, 2013. *Сердечная Недостаточность* 2013; 7 (81): 380-2).
- Shum K, Alperin P, Shalnova S. Simulating the impact of improved cardiovascular risk interventions on clinical and economic outcomes in Russia. *PLoS One* 2014. 9(8): 103280.
- Málek F. Arterial hypertension and chronic heart failure. *Cor et Vasa* 55 (3): 259-63.
- Syrkin AL, Poltavskaya MG, Drobizhev MYu, Dzantieva AI. Socio-demographic clinical and psychopathological features of patients with ischemic heart disease with chronic heart failure. *Vrach* 2005. 9: 14-6. Russian (Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Дробизhev М.Ю., Дзантиева А.И. Социально-демографические клинические и психопатологические особенности больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Врач* 2005; 9: 14-6).
- Temnikova EA. Chronic heart failure in older people. *Lechashii vrach* 2013; 10: 81-4. Russian (Темникова Е.А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшего возраста. *Лечащий врач* 2013; 10: 81-4).
- Yankovskaya VL. Depression and chronic heart failure. *Molodoi uchenyj* 2014; 17: 223-7. Russian (Янковская В.Л. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность. *Молодой ученый* 2014; 17: 223-227).
- Lefteriotis C. Depression in heart failure patients. *Health science journal* 2013; 7(4): 349-55.
- Oganov RG. Depression in cardiology: more than risk factor. *Ross. nac. kongress kardiologov: Mat-ly kongressa. M., 2003; p. 1-4. Russian (Оганов Р.Г. Депрессия в кардиологии: больше, чем фактор риска. Росс. нац. конгресс кардиологов: Мат-лы конгресса 2003; 1-4).*
- Mikhailov VB. Emotional and cognitive impairment in persons who underwent myocardial infarction. *Ukrainskii vestnik J. Psychonevrologii* 2010; 2 (63): 63-7. Russian (Михайлов В.Б. Эмоциональные и когнитивные нарушения у лиц, перенесших инфаркт миокарда. *Украинский вестник психоневрологии* 2010; 2 (63): 63-7).
- Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive and emotional-behavioral disorders in patients with discirculatory encephalopathy. *Consilium Medicum (Suppl.)* 2013; 2: 10-5. Russian (Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Consilium Medicum (Приложение)* 2013; 2: 10-5).
- Skvortsova VI, Petrova EA, Savina MA, et al. Post-stroke generalized anxiety disorder: correlation with depression, risk factors, influence on recovery of lost functions, pathogenesis, treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010; 10: 4-7. Russian (Скворцова В.И., Петрова Е.А., Савина М.А., и др. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 10: 4-7).
- Pizova NV. Cognitive impairment in certain cardiovascular and somatic diseases. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2015; 2: 93-100. Russian (Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при некоторых сердечно-сосудистых и соматических заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015; 2: 93-100).
- Damulin IV. Cognitive disorders of vascular genesis: clinical and therapeutic aspects. *Trudnyj pacient* 2006; 11: 12-5. Russian (Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты. *Трудный пациент* 2006; 11: 12-5).
- Baranov AP, Strutynskiy AV, Oynotkinova OSh, et al. Possibilities of anxiety-depressive disorders treatment in patients with chronic heart failure. *RMJ. Cardiology* 2016; 9: 572-8. Russian (Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш. и др. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. *РМЖ. Кардиология* 2016; 9: 572-8).
- Poverennova IE, Sevastyanova EV. Features of cognitive impairment in arterial hypertension. *Saratov Scientific Medical Journal* 2008; 4 (1): 89-92. Russian (Повереннова И.Е., Севастьянова Е.В. Особенности когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2008; 4(1): 89-92).
- Johansen A, Holmen J, Stewart R, Bjerkeset O. Anxiety and depression symptoms in

- arterial hypertension: the influence of antihypertensive treatment. The HUNT study, Norway. Eur J Epidemiology 2011; 12: 44-9.
21. Dimsdale JE. Psychological Stress and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiology 2008; Apr 1; 51(13): 1237-46.
22. Kiseleva MG. Psychological factors and the course of cardiovascular diseases. National Psychological Journal 2012; 1 (7): 124-30. Russian (Киселева М.Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний. Национальный психологический журнал 2012; 1(7): 124-30).
23. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and Cardiovascular Disease: An Update on Current Knowledge. Annual Review of Public Health 2013; 34(1): 337-54.
24. Hamer M, Batty GD, Stamatakis E, Kivimäki M. Hypertension Awareness and Psychological Distress. Hypertension 2010; 56: 547-50.
25. Chazov EI, Oganov RG, Pogossova GV, et al. Clinical and epidemiological program of studying depression in cardiac practice: in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COORDINATA): the results of a multicentre study. Cardiology 2007; 3: 28-37. Russian (Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Порогова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология 2007; 3: 28-37).
26. Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, et al. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. J Affect Disord. 2010; 125(1-3): 241-8.
27. Petrova NN, Pilevina YuV. Mental disorders and compliance of patients with chronic heart failure. Psikhicheskie rasstroistva v obschei medicine 2012; 3: 26-31. Russian (Петрова Н.Н., Пилевина Ю.В. Психические расстройства и комплаенс больных с хронической сердечной недостаточностью. Психические расстройства в общей медицине 2012; 3: 26-31).
28. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. J Cardiac Failure 2007; 13(8): 643-8.
29. Smulevich AB, Volel BA, Ternovaya ES, Nikitina YuM. Pantogam activ (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension. S.S. Korsakov journal of Neurology and Psychiatry 2015; 12: 40-9. Russian (Смулевич А.Б., Волель Б.А., Терновая Е.С., Никитина Ю.М. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова 2015; 12: 40-9).
30. Medvedev VJe, Frolova VI, et al. New possibilities of pharmacotherapy of mental disorders in patients with cardiovascular disease. S.S. Korsakov journal of Neurology and Psychiatry 2014; 9: 30-7. Russian (Медведев В.Э., Фролова В.И. и др. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии 2014; 9: 30-7).
31. Kovalev GI, et al. Pantogam active: Mechanism of pharmacological action 2010, 18 (21): 2-4. Russian (Ковалев Г.И. и др. Пантогам актив: механизм фармакологического действия. РМЖ. Неврология, психиатрия. 2010; 18(21): 2-4).

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В СОВРЕМЕННОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Лосик Д. В., Байрамова С. А., Покушалов Е. А., Михеенко И. Л., Шабанов В. В., Романов А. Б.

В данной статье рассмотрены основные дискуссионные и нерешенные разделы в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, а именно открытые вопросы антикоагулянтной, антиаритмической, интервенционной и хирургической тактик ведения пациентов с данной аритмией. Обсуждаются недостатки и "слабые места" современных терапевтических и хирургических стратегий, а также классификации фибрилляции предсердий, вопросы оптимальной тактики контроля ритма больных с ФП и раннего выявления данного нарушения ритма сердца. Каждая из этих проблем связана с рядом возможностей для лучшего понимания развития этой аритмии и ведения таких пациентов.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 162–170
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-162-170>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, антикоагулянтная терапия, антиаритмическая терапия, катетерная абляция, длительное мониторирование ЭКГ.

ФГБУ СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Лосик Д. В.* — к.м.н., н.с. центра интервенционной кардиологии, врач-кардиолог кардиохирургического отделения нарушений ритма сердца, Байра-

мова С. А. — к.м.н., н.с. центра интервенционной кардиологии, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, Покушалов Е. А. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научно-экспериментальной работе, руководитель центра интервенционной кардиологии, Михеенко И. Л. — аспирант, стажёр-исследователь центра интервенционной кардиологии, Шабанов В. В. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением нарушений ритма сердца, н.с. центра интервенционной кардиологии, Романов А. Б. — д.м.н., в.н.с. центра интервенционной кардиологии, врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения нарушений ритма сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 dvlosik@gmail.com

ABK — антагонисты витамина К, ИКМ — имплантируемый кардиомонитор, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОАК — оральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма.

Рукопись получена 05.06.2017
 Рецензия получена 07.06.2017
 Принята к публикации 14.07.2017

THE UNRESOLVED ISSUES AND MODERN VIEW ON ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS MANAGEMENT

Losik D. V., Bayramova S. A., Pokushalov E. A., Mikheenko I. L., Shabanov V. V., Romanov A. B.

The article focuses on the main debating and unresolved issues on atrial fibrillation patients therapy, e.g. anticoagulation, antiarrhythmic, intervention and surgical tactics. The weaknesses and disadvantages are discussed, of the modern conservative and invasive strategies, as of the modern classification of atrial fibrillation; the issues on optimal rhythm control in atrial fibrillation, and early diagnostics. Each of these problems is related to the range of opportunities for better understanding and management.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 162–170
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-162-170>

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, anticoagulation therapy, antiarrhythmic therapy, catheter ablation, Holter ECG monitoring.

E. N. Meshalkin Novosibirsk Scientific-Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

В настоящее время, несмотря на прогресс в лечении, фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из самых главных причин инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти. Принимая во внимание стремительное развитие катетерных технологий и новых методов лечения ФП, возникает немало нерешенных вопросов при ведении пациентов с данной аритмией. Основные разделы современных рекомендаций по ведению пациентов с ФП, как правило, подкреплены крупными многоцентровыми рандомизированными исследованиями на больших выборках, например, относительно антикоагулянтной и антиаритмической стратегий лечения. Однако в отношении других областей, таких как контроль ритма, комплексное ведение пациентов с различными фор-

мами ФП и модификация образа жизни при ФП, ведется активный поиск более совершенных подходов в лечении [1]. В то же время, вопросы антикоагулянтной терапии после успешной катетерной абляции, вопросы контроля частоты ритма, подход у коморбидных больных, а также вопросы мониторинга ФП, — все это остро нуждается в более качественных сравнительных рандомизированных исследованиях, необходимых для поддержки будущих рекомендаций. Помимо этого, имеющаяся на сегодняшний день классификация ФП требует пересмотра, учитывая довольно подвижные временные рамки, установленные в этой классификации, также она не отражает основные факторы возникновения и поддержания ФП. В идеальном варианте классификация ФП

должна отражать в себе эти причины или их комбинации, а также стратификацию риска инсульта. Необходимо проведение большего количества исследований, направленных на изучение основных причин электрофизиологических механизмов развития ФП в разных группах пациентов [2, 3]. Современный клинический подход к лечению пациентов с ФП включает огромный пласт знаний о разнообразных причинах развития и поддержания данной аритмии, таких как фиброз предсердий, нарушения обмена электролитов, ионно-канальная дисфункция и генетические изменения, вегетативный дисбаланс, окислительный стресс, инфильтрация жировыми клетками, а также наличие сопутствующих хронических заболеваний (например, почек, легких, ЖКТ). Однако, несмотря на это, понимание патофизиологии ФП до сих пор не полное. Очевидно, что исследования в перечисленных областях должны учитывать характер ответа на терапию ФП у пациентов с различными патофизиологическими типами аритмии, механизмы развития ФП, основные сопутствующие заболевания и субстрат данной аритмии. В данном обзоре описаны некоторые острые вопросы в лечении ФП, нуждающиеся в подобного рода исследованиях для получения объективных ответов.

Сложности в определении групп риска больных с ФП

Технологические достижения в области электрокардиографических (ЭКГ) регистрирующих устройств, смартфонов и других современных технологий позволяют проводить скрининг пациентов с неритмичным сердцебиением, что является достаточно важным фактом для раннего выявления скрытой, асимптомной ФП [4]. Однако для оценки диагностической значимости этих ЭКГ-регистраторов необходимо проведение исследований в разных популяциях людей, которые позволили бы уточнить специфичность и чувствительность данных технологий и их диагностическую мощь. Полученные результаты могут помочь в оценке риска тромбоэмболий и прогнозировании инсультов в зависимости от продолжительности ФП, которая является критической, а также возможно пересмотреть современный режим и длительность антикоагулянтной и антиаритмической терапии у асимптомных пациентов с ФП. В данной области проведен ряд исследований, как, например, исследование STROKE STOP Study [4], которое показало, что при скрининговой записи ЭКГ у пациентов старше 75 лет в 33% случаев была зафиксирована ФП. Другое, очень важное и относительно недавно проведенное исследование REVEAL-AF [5] показало, что в течение 18-месячного непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью имплантируемого кардиомонитора (ИКМ) Reveal[®] XT или Reveal[®] LINQ (TM) частота обнаружения ФП составила 29,3% среди пациентов с высоким риском (на основе

клинических факторов риска тромбоэмболических осложнений), у которых ФП ранее не диагностировалась. Кроме того, в этом же исследовании было продемонстрировано, что частота детекции ФП через 30 месяцев составила 40%, а у 6,2% пациентов была диагностирована ФП в течение 30 дней, что указывает на то, что более 75% пациентов с высоким риском развития ФП могут остаться незамеченными и “пропущенными”. Среднее время от имплантации устройства до первого эпизода ФП по данным исследования составляло 123 дня, что выходит за рамки обычного периода мониторинга. Также в исследовании REVEAL-AF изучались терапевтические меры, которые врачи предпринимали в отношении пациентов при обнаружении ФП: более чем половине (56,3%) пациентов с диагнозом ФП, по результатам исследования, были назначены пероральные антикоагулянты для снижения риска развития инсульта. Таким образом, это исследование подтверждает клиническую значимость своевременной детекции ФП при помощи ИКМ для предотвращения развития тромбоэмболических осложнений.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о пользе применения оральных антикоагулянтов (ОАК) были получены на пациентах с ФП, диагностированной при записи ЭКГ. Современные технологии, такие как имплантируемые кардиостимуляторы, кардиовертеры-дефибрилляторы, предоставляют готовые алгоритмы диагностики предсердных тахикардий у пациентов с наличием предсердного электрода. У таких пациентов повышен риск инсульта, но неясно, имеют ли они какие-либо преимущества от приема ОАК. В настоящее время контролируемые исследования, оценивающие применение ОАК на пациентах с предсердными тахикардиями, еще продолжаются, и еще предстоит получить и проанализировать их результаты для определения оптимального антитромботического лечения у данной категории больных.

Оптимальный мониторинг ФП: как долго нужно проводить?

Новые имплантируемые сердечные устройства (электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ресинхронизирующие устройства) играют достаточно важную роль в ведении пациентов с ФП, они имеют не только установленные алгоритмы лечебной стимуляционной терапии, но также предлагают важный диагностический инструмент: возможности хранения данных, которые позволяют обнаруживать множественные эпизоды ФП, в том числе бессимптомные. Например, оценка времени, проведенного в состоянии ФП, может быть полезной для оценки профиля тромбоэмболического риска у пациентов, а также оптимизировать антиаритмическую лекарственную терапию. Клиническая значимость ранней диагностики ФП не вызывает сомнений ввиду высокого риска тромбоэмболиче-



Рис. 1. Риск тромбозов и эмболий у пациентов с кардиостимуляторами и ФП в анамнезе в зависимости от наличия и продолжительности ФП и показателей CHADS₂. Учитывая комбинацию этих параметров, можно разделить пациентов на две подгруппы со значительной разницей тромбозов и эмболий (0,8% против 5%, p=0,035). Выполнено с разрешения [11].

ских осложнений, однако до настоящего времени мы не обладаем достаточной информацией о прогностической значимости детектированных эпизодов. На сегодняшний день, есть исследования, показывающие, что выявление имплантируемыми устройствами эпизодов ФП длительностью более 5 минут указывает на наличие у пациента вдвое большего риска серьезных сердечно-сосудистых событий (смерти и инсульта) по сравнению с пациентами без зарегистрированной ФП [6].

Кроме этого, Shanmugam, et al. [7] показали, что эпизоды ФП более 3,8 часов в течение 1 дня связаны с более высоким риском развития сердечной недостаточности, с 9-кратным увеличением риска тромбозов и эмболий и повышением риска смерти в четыре раза. Пожалуй, наиболее позитивный факт об этих устройствах состоит в том, что они предоставляют достаточно точную информацию о частоте, длительности эпизодов ФП и общем времени, в течение которого у пациента была ФП (особенно касается аппаратов длительного подкожного мониторинга ЭКГ) [8]. Botto, et al. показали, что частота инсульта у пациентов с кардиостимулятором и анамнезом ФП не зависит только от прогностических шкал, таких как шкала CHADS₂, но также от реальной частоты, продолжительности и времени, в течение которого пациент находится в состоянии ФП, что можно увидеть при опросе этих устройств. И если мы сопоставляем данные о наличии и продолжительности записанных эпизодов ФП с показателями CHADS₂ каждого пациента, мы можем идентифицировать две группы пациентов, которые существенно отличаются по тромбозов и эмболий профилям риска (0,8% против 5%, p=0,035) (рис. 1) [9-11].

Однако, несмотря на вышеописанные клинически значимые свойства своевременного мониторинга и детекции ФП, на сегодняшний день мировым сообществом так и не достигнут консенсус по вопросу о прогностической значимости длительности эпизодов ФП: то есть до сих пор нет четкого ответа на вопрос, какова же длительность клинически зна-

чимой ФП? Несет ли каждый, даже очень кратковременный эпизод ФП, за собой угрозу? И сколько должно быть у пациента эпизодов ФП, чтобы считать ее наиболее прогностически неблагоприятной? Ответы на данные вопросы еще предстоит получить в будущих исследованиях, которые, возможно, изменят наш нынешний взгляд на современную антикоагулянтную терапию и стратификацию рисков.

Другой не менее важный вопрос — это мониторинг ФП после проведенной катетерной абляции и выявление рецидивов. С тех пор как были выявлены триггеры ФП в легочных венах (Haissaguerre, et al., 1998), катетерная абляция ФП получает признание в качестве золотого стандарта лечения ФП, устраняя симптомы данной аритмии. Как известно, основным критерием успешности проведенного вмешательства является свобода от ФП или отсутствие её рецидивов. В соответствии с современной клинической практикой, используемые после катетерной абляции для выявления и мониторинга рецидивов ФП методы оказывают значительное влияние на критерии “успешности вмешательств”. Критерии успешности включают в себя полное устранение или уменьшение количества и длительности эпизодов ФП, а также устранение или уменьшение симптомов. Также установлено, что без адекватного мониторинга ФП после операции полное отсутствие симптомов может не совпадать с отсутствием ФП, и наоборот, — наличие симптомов далеко не всегда говорит о наличии ФП, и потому очевидно, что определение степени успешности лечения невозможно без тщательного и достоверного мониторинга. По этой причине особое значение имеет характеристика и определение рецидива аритмии как такового, особенно до проведения процедуры абляции, в связи с возможностью наличия у пациента более чем одной аритмии, в том числе индуцированной во время электрофизиологического исследования. Принимая во внимание все перечисленные факты, к сожалению, на сегодняшний день мы не имеем четкого определения, что считать рецидивом ФП, а главное — какой длительности, также не установлен четкий “график” проведения осмотров для раннего выявления ФП и оптимального периода мониторинга. И даже несмотря на активное внедрение систем длительного подкожного мониторинга ЭКГ, роль имплантированных устройств для мониторинга за рецидивами после катетерной абляции в настоящее время не четко закреплена, мы не имеем возможности рутинно использовать данные системы в ежедневной клинической практике. Также очевидна необходимость больших исследований для установления истинной клинической значимости различных по длительности и частоте эпизодов ФП.

“Скрытая” ФП

В настоящее время достаточно остро стоит проблема раннего выявления ФП, которая до сих пор

является непростой задачей, так как у 1/3 больных эпизоды ФП носят асимптомный характер, и не всегда удается зарегистрировать ЭКГ во время пароксизма. Более того, как мы знаем, асимптомные эпизоды ФП несут такой же высокий риск тромбоэмболических осложнений и сердечной недостаточности, как и симптомные эпизоды. Истинная частота “скрытой” ФП неясна, по разным данным сообщается, что около 10-20% пациентов с диагностированной ФП не имеют каких-либо симптомов. Существующие данные подтверждают тезис о том, что частота развития инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) одинакова и в группе пациентов с пароксизмальной, и с персистирующей, и с длительно-персистирующей ФП. По результатам исследования AFFIRM риск смертности и тяжелых неблагоприятных событий схож как среди пациентов с симптоматической, так и бессимптомной ФП.

В этом направлении использование предсердной электрокардиостимуляции открывает дополнительные перспективы терапии пациентов с ФП, имплантируемые устройства способны непрерывно контролировать активность предсердий и могут выявлять и определять продолжительность эпизодов ФП, многие из которых не проявляются симптомами. В исследовании ASSERT (Анализ бессимптомной ФП и инсульта у пациентов с электростимуляторами и исследование подавления ФП посредством предсердной стимуляции), используя данные от пациентов с кардиостимуляторами о предсердных тахикардиях, была изучена длительность эпизодов ФП и риск развития подобных нарушений ритма. Субклиническая предсердная тахикардия была определена как предсердный ритм более 190 уд./мин на протяжении более чем 6 минут. Исследование дало понять, что риск развития инсульта повышен у пациентов с субклинической формой аритмии (частота инсультов/системных эмболий составила 1,7% в год по сравнению с 0,7% в год, $p=0,007$). Интересным аспектом данного исследования являлся тот факт, что только у половины пациентов с инсультом были признаки субклинической ФП. В то же время, у многих пациентов ФП не была диагностирована до развития инсульта.

В исследовании CRYSTAL AF (Криптогенный инсульт и сопутствующая ФП) было показано преимущество использования ИКМ для диагностики ФП по сравнению с обычными методами (клиническое наблюдение и краткосрочный ЭКГ мониторинг). Через 12 мес. частота выявления ФП с помощью ИКМ составила 12,4% по сравнению с 2% в группе обычных методов ($p<0,001$). Снижает ли использование антикоагулянтов риск развития инсульта у данных пациентов, следует изучить в дальнейшем.

Таким образом, можно сказать, что связь между ФП и инсультами остаётся неясной. Возможно, ФП

является маркером развития инсульта и просто отражает прочие заболевания сердца, такие как фиброз, гипертрофия или заболевания клапанов. Важным вопросом будущих клинических исследований является возможная роль применения антикоагулянтной терапии в профилактике развития инсульта в группе пациентов с субклинической ФП.

Методы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП

В настоящий момент для принятия решения о назначении антикоагулянтов используется шкала факторов риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc. В этой шкале используется несколько конкретных групп пациентов с ФП, чтобы лучше охарактеризовать риск возникновения инсульта и других осложнений, связанных с данным нарушением ритма. Например, если женщина имеет приступы ФП, следует рассмотреть ее как кандидата для назначения ОАК, однако необоснованный прием антикоагулянтов несет риск кровотечений и принятие решения должно быть взвешенным. Сопутствующие факторы (например, различные виды терапии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний) могут помочь объяснить разную заявленную частоту впервые возникших случаев ФП, уже диагностированных случаев ФП и осложнений ФП. В данной классификации не уточняется форма ФП и нет понимания зависимости риска тромбоэмболических осложнений при различных формах ФП. Также, как показывают некоторые современные исследования с применением подкожных мониторов ЭКГ, длительность ФП имеет сильную прогностическую значимость, однако в данной шкале этот фактор никак не отражен. Таким образом, имеющаяся на данный момент общепринятая шкала не является идеальной и не покрывает весь спектр факторов риска, влияющих на прогноз тромбоэмболических осложнений при ФП, что говорит о необходимости модификации этой шкалы в будущем.

Текущие исследования показали, что имплантация окклюдера ушка левого предсердия (УЛП) является безопасной методикой и эффективно предотвращает инсульты в сравнении с приемом варфарина (PROTECT AF Study и EWOLUTION регистр [12, 13]). Наиболее распространенным обоснованием имплантации окклюдеров УЛП в клинической практике является предполагаемый высокий риск геморрагических осложнений, реже — различного рода противопоказания для приема ОАК [14]. Однако окклюдеры УЛП не сравнивались с новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) у пациентов с высоким риском кровотечения. Кроме того, не ясна роль назначения ОАК после торакоскопической или хирургической резекции УЛП у пациентов высокого риска, в связи с чем необходимо проведение исследований с адекватным дизайном и достаточной мощностью для определения клинической роли выключе-

ния УЛП по сравнению с терапией НОАК у пациентов с относительными или абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии и/или у пациентов на антикоагулянтной терапии, перенесших ишемический инсульт.

Сложности антикоагулянтной терапии в разных клинических ситуациях

Как известно, инсульт является наиболее разрушительным последствием ФП. К настоящему времени многочисленными исследованиями доказано, что антикоагулянтная терапия снижает риск ишемического инсульта (и других эмболических событий) примерно на две трети независимо от базового риска. Однако, по меньшей мере 2% пациентов с ФП на антикоагулянтной терапии переносят серьезные кровотечения в течение года. Результаты исследований свидетельствуют о том, что приём ОАК можно восстановить даже после внутримозгового кровоизлияния [15, 16], однако необходимы контролируемые рандомизированные исследования для оценки различных типов антикоагулянтной терапии, а также мероприятий по профилактике инсульта, чтобы разработать лучшие методы ведения пациентов, перенесших большие кровотечения. В настоящее время, у таких пациентов обычно приём ОАК останавливают. Продолжается исследование по применению апиксабана в сравнении с антитромбоцитарными препаратами или отсутствием применения антитромботических препаратов после внутримозгового кровоизлияния, связанного с антикоагулянтной терапией у пациентов с ФП (ARASHE-AF) [17]. Необходимы и другие исследования с адекватной мощностью и объемом выборки. Аналогичным образом, необходимы проспективные данные о профилактике инсульта и риске кровотечения после (повторного) назначения ОАК у пациентов, перенесших инсульт или внутричерепное кровоизлияние.

У пациентов с хронической болезнью почек использование новых антикоагулянтов (НОАК) не было изучено. Имеется небольшое количество данных об эффектах приёма ОАК при гемодиализе или при других формах заместительной почечной терапии, а также у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Имеется необходимость в проведении исследований, направленных на оценку ОАК у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек, которые дадут информацию о риске инсульта и кровотечений, а также их профилактике у данной категории пациентов.

Становится все более очевидным, что восстановление синусового ритма является идеальной конечной точкой в лечении ФП. Чтобы избежать осложнений, связанных с ФП, терапию, направленную на восстановление и поддержание синусового ритма, следует начинать как можно раньше. Основываясь на ретроспективных данных, в предыдущих рекомендациях

по безопасному временному окну, в котором может быть выполнена кардиоверсия при впервые возникшей ФП, использовались ≤48 ч как “золотой стандарт” для незащищенной антикоагулянтами кардиоверсии. Однако появились новые данные о том, что проведение антикоагулянтной терапии перед кардиоверсией у пациентов с эпизодами ФП <24 ч или даже <12 ч обеспечило бы еще лучшую безопасность [18-22]. Потому возрастает необходимость проведения дальнейших исследований для установления четких критериев безопасности в этой клинической ситуации.

Проспективные рандомизированные исследования продемонстрировали превосходство каротидной эндалтерэктомии по сравнению со стентированием у пациентов с симптоматическим стенозом внутренней сонной артерии высокой степени [23]. Поскольку эндалтерэктомия сводит к минимуму потребность в комбинированной терапии с ОАК и антитромбоцитарными препаратами [24], этот подход привлекателен у пациентов с ФП для снижения риска кровотечения. Однако немногие из этих исследований включали пациентов с ФП. В большом наблюдательном исследовании совокупность внутрибольничной смертности, послеоперационного инсульта и сердечных осложнений была выше в группе пациентов с ФП, перенёвших стентирование сонной артерии (457/7668, 6,0%), по сравнению с группой пациентов с ФП, перенёвших эндалтерэктомию (4438/51320, 8,6%; $P < 0,0001$) [25]. Несмотря на корректировку базового риска, это может просто отражать тип пациентов, отобранных для каждой процедуры, и дальнейшие рандомизированные исследования необходимы для подтверждения оптимальной стратегии лечения пациентов с ФП и болезнью сонных артерий.

Оптимальная антитромботическая терапия в первые месяцы после имплантации биологического клапана (в том числе после транскатетерной имплантации) не известна. Антагонисты витамина К (АВК) остаются основными препаратами в течение послеоперационного периода и, вероятно, что и НОАК обеспечивают такую же защиту. У пациентов без ФП во многих центрах используются только дезагреганты. Эффективность НОАК, по-видимому, сравнима с таковой при применении АВК у пациентов с умеренным стенозом аорты. Такой вывод основан на субанализе в исследовании ROCKET-AF [26], а также в проекте Luire Valley AF [27]. Для подтверждения этих наблюдений было бы полезным получение дополнительных данных [28]. Безопасность и эффективность НОАК у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана не оценивалась и должна быть изучена.

Оптимальное время приема антикоагулянтов после катетерной абляции

Общепринято, что в течение некоторого периода времени после абляции пациенты получают антикоа-

гулянтную терапию, но существуют вопросы о продолжительности данной терапии. Нерандомизированное исследование показало, что пациенты без рецидивов ФП могут прекратить антикоагулянтную терапию через 3-6 мес. Так, при сравнении с пациентами, которые продолжают приём варфарина, риск развития инсульта не отличался (0,07% против 0,45%, $p=0,06$). В другом исследовании Saad, et al. прекращение антикоагулянтной терапии после абляции у пациентов с показателем CHADS₂ <3 не было связано со значительным тромбоэмболическим риском в течение последующих 4 лет наблюдения. Пациенты продолжали приём антиагрегантов в течение неопределенного срока. Обзорные исследования пациентов с ФП показали более низкую частоту эмболических осложнений после абляции по сравнению с общей группой пациентов (0,6 против 1,71 на 100 пациентов в год у пациентов с CHA₂DS₂-VASc ≥ 2). Однако, частота рецидивов ФП у пациента, перенёвшего абляцию, непредсказуема, к тому же, пациент может не иметь каких-либо симптомов. Врач должен полностью оценить риск развития инсульта у каждого пациента с ФП, подвергающегося абляции, с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc. Если даже после абляции пациент имеет риск развития инсульта, по настоящим рекомендациям следует продолжить приём антикоагулянтной терапии, иногда в течение неопределенного срока.

Учитывая частоту рецидивов ФП в долгосрочной перспективе, всем пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений рекомендуется продолжить длительный приём ОАК после “успешной” катетерной абляции. Тем не менее, данные наблюдений показывают, что риск инсульта может быть ниже после катетерной абляции при ФП по сравнению с пациентами, которые лечатся консервативно. В настоящее время продолжается исследование EAST-AFNET 4, по результатам которого можно будет судить о том, может ли терапия, направленная на контроль ритма, снижать частоту инсульта у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Кроме того, есть необходимость в проведении контролируемого исследования, оценивающего прекращение терапии ОАК через определенный период после “успешной” катетерной абляции.

Вопросы антиаритмической терапии ФП

Несмотря на распространенность использования тактики контроля частоты ритма у определенной категории пациентов с ФП, на сегодняшний день существует недостаточно данных о сравнении методов контроля частоты ритма, причём большая часть данных получена в ходе небольших неконтролируемых исследований с короткими периодами наблюдения. Некоторые исследования всё ещё продолжаются, например, исследование RATE-AF для оценки терапии контроля частоты при постоянной ФП [29],

наряду с этим проводятся исследования для выявления потенциальных преимуществ различных препаратов или биомаркеров, контролирующих частоту, которые могут помочь персонализировать использование контроля частоты, а также профиль побочных эффектов конкретных лекарств в определенных группах пациентов.

В послеоперационном периоде наблюдения после первичной успешной катетерной абляции, даже проведённой в опытном центре, у многих пациентов наблюдаются симптомные рецидивы ФП, что требует назначения антиаритмической терапии. Однако в настоящее время существует мало данных, оценивающих различные вмешательства с целью контроля ритма у пациентов с рецидивирующей ФП после катетерной абляции. Выполнение подобных исследований кажется разумным и возможным. Недавно были доложены результаты исследования POWDER AF, которые продемонстрировали, что у пациентов с ФП после эффективной катетерной абляции через три месяца после оперативного вмешательства продолжение приема антиаритмических препаратов (в том числе неэффективных до операции) значительно снижает рецидивы предсердных тахикардий в течение 12 мес. послеоперационного наблюдения [30].

Прогресс в области терапии с использованием стратегии контроля ритма (катетерная абляция, новые антиаритмические препараты) и проспективные долгосрочные исследования показывают, что данная стратегия может иметь прогностическое преимущество у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Текущие исследования, такие как CABANA и EAST-AFNET 4, результаты которых ожидаются в ближайшие годы, подадут большие надежды в получении ответов на этот вопрос.

Вопросы хирургического лечения ФП

Данные небольшого количества рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность использования катетерной или хирургической абляции у пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП [31]. Тем не менее, существует потребность в рандомизированных исследованиях с большим объемом выборки, оценивающих использование данного вмешательства.

Катетерная абляция является достаточно эффективным методом восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП. Данные об эффективности катетерной абляции для лечения пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП менее убедительны, чем для пароксизмальной ФП. Признавая необходимость в дополнительных данных, мы предлагаем следующие принципы катетерной абляции при персистирующей ФП:

1. Клиническая картина и патогенез персистирующей и пароксизмальной форм ФП практически

не отличаются, и разделение таких пациентов на разные группы порой довольно условно;

2. Катетерная абляция должна рассматриваться в качестве симптоматической терапии у пациентов с персистирующей ФП, особенно, после неудачной антиаритмической лекарственной терапии;

3. При выполнении первой катетерной абляции при персистирующей ФП следует придерживаться разумной и достаточно эффективной стратегии изоляции лёгочных вен без рутинного выполнения дополнительных абляций;

4. Пациентам с персистирующей ФП, подвергшимся катетерной абляции и применяющим терапию с целью контроля ритма, обязательно следует проводить оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;

5. Раннее вмешательство для контроля ритма имеет концептуальные преимущества, но нуждается в оценке в контролируемых исследованиях. В настоящее время представляется разумным чрезмерно не задерживать выполнение катетерной абляции после принятия решения о проведении терапии с контролем ритма [31].

Изоляция лёгочных вен является наиболее важной целью катетерной абляции ФП. Хотя было опубликовано множество данных о различных дополнительных методах абляции, их эффективность при проведении первичной процедуры требует дополнительных рандомизированных исследований, в том числе при применении у пациентов с персистирующей ФП [31, 32]. Многие пациенты нуждаются в многократных процедурах катетерной абляции, и такие вмешательства часто следуют местным или специфическим для оператора протоколам без четкой доказательной базы, подтверждающей выбор цели абляции или вмешательства. Существует четкая клиническая необходимость определения наилучшего подхода к пациентам, которые нуждаются в повторной процедуре абляции.

Десять лет назад появились сообщения о мини-инвазивной эпикардиальной абляции для лечения изолированной ФП [33]. Оперативное вмешательство с тех пор эволюционировало до торакоскопической процедуры [34], а объём операции был расширен до полного левопредсердного лабиринта [35]. Несмотря на наличие данных об эффективности данной процедуры у пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП, необходимы рандомизированные исследования с использованием стандартизированной процедуры, чтобы четко определить преимущества и риски торакоскопической абляции ФП.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о снижении инвазивности операции при торакоскопическом подходе расширенной абляции левого предсердия без ущерба для эффективности. Вероятность развития осложнений при данной процедуре

в сравнении с таковыми при катетерной абляции достаточно невелика. Свобода от ФП без антиаритмических препаратов через 2 года составляет 90%, независимо от типа ФП, и без случаев инсульта, поэтому данная процедура потенциально может стать превосходной альтернативой катетерной абляции и должна рассматриваться в качестве процедуры первой линии лечения пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП. Однако, для подтверждения этого тезиса необходимо провести рандомизированное исследование, чтобы сравнить два подхода по показателям успешности, безопасности и качества жизни пациентов [35].

Резекция УЛП выполнялась кардиоторакальными хирургами на протяжении десятилетий, но до настоящего времени не проводились проспективные рандомизированные исследования, сравнивающие частоту ишемических инсультов при выключении или без выключения УЛП. Исследование LAAOS III (Исследование применения окклюдеров УЛП) в настоящее время рандомизирует пациентов с ФП, подвергающихся или нет окклюзии УЛП [36]. Также необходимы дополнительные исследования для подтверждения данных о безопасности и эффективности торакоскопического выключения УЛП, полученных в ходе произведённых ранее наблюдений [37].

Несмотря на то, что первый случай хирургической окклюзии УЛП для профилактики артериальной эмболии при ФП был опубликован более полувека назад, всё ещё не существует окончательных свидетельств того, что этот подход является эффективной стратегией профилактики инсульта. Существует большая потребность в изучении немедицинских подходов к профилактике инсульта при ФП, которые, вероятно, будут дополнять антитромботическую терапию или которые могут у некоторых пациентов заменить лекарственную терапию [36].

Катетерный метод выключения УЛП был представлен, но его применение не распространено из-за присущих такому подходу ограничений. Исследование Protect AF предоставляет первые реальные данные, свидетельствующие о том, что для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП альтернативой пероральной антикоагулянтной терапии может являться закрытие УЛП. Однако, в этом же исследовании ещё раз подчеркивались ограничения данного метода. Авторы заключают, что более высокая частота нежелательных явлений, в основном, связана с перипроцедурными осложнениями, что показывают и другие исследователи. Кроме того, мы полагаем, что анатомические особенности, такие как высокая индивидуальная изменчивость апертуры УЛП у основания, которую мы также зафиксировали по данным проводимой предоперационной компьютерной томографии, могут ограничить эффективность окклюзии УЛП изнутри. Мы столк-

нулись с очень высокой индивидуальной анатомической изменчивостью УЛП. Также представляется, что размеры устья УЛП, измеренные по КТ, не полностью коррелируют с конечными размерами, полученными интраоперационно с помощью измерительного устройства. Это, в основном, связано с изменчивостью устья, которое считается зоной установки клипа. При изучении анатомии УЛП у пациентов с ФП с помощью магнитно-резонансной томографии, Хейст и коллеги пришли к выводу, что существует значительная гетерогенность размеров УЛП. Очевидны преимущества стандартного эпикардального подхода к выключению УЛП. На сегодняшний день, клипы доступны в 4 размерах. По нашему опыту, в большинстве случаев мы использовали два самых маленьких размера клипа (35 и 40 мм). Позиционирование клипа является важной частью процедуры, так как он должен располагаться как можно ниже в области устья УЛП на крыше левого предсердия. По нашему опыту, клипирование УЛП не оказало существенного влияния на диаметр ЛП и функцию левого желудочка — они оставались постоянными с течением времени. Клипирование УЛП — безопасный и эффективный метод терапии для пациентов с ФП. Профилактика инсульта выключением УЛП предлагает новые перспективы для этих пациентов. Торакоскопические подходы, с процедурой аблации или без неё, могут открыть новые возможности для кардиохирургов. Дальнейшие исследования требуются для установления этого нового подхода [37].

Для оценки преимуществ и рисков сопутствующей хирургии ФП у пациентов с симптоматической ФП необходимы рандомизированные исследования адекватной силы с использованием систематических наблюдений и единой тактикой операций и выбора источника энергии. В ближайшее время ожидается публикация данных исследований с неунифицированной операционной тактикой и долгосрочным периодом наблюдения, которые могут помочь в кардиологической практике выбрать оптимальную стра-

тегию терапии для отдельных пациентов, включая полный спектр лекарственных и хирургических вариантов лечения ФП [38].

Заключение

За последние десятилетия мы наблюдаем выраженную тенденцию возрастания популяции людей с ФП. Современные интервенционные технологии открыли новые возможности для лечения данной группы пациентов, но, несмотря на значительный прогресс, наблюдающийся в последнюю декаду, остается большое количество вопросов, связанных с выбором правильной тактики при данной аритмии. Эти вопросы охватывают выбор оптимальной техники вмешательства, адекватной антиаритмической поддержки, а также, самое главное, четкой стратификации риска для минимизации тромбоэмболических осложнений. Кроме этого, важно продолжать исследовать механизмы развития ФП, в частности, электрофизиологические и биохимические основы патогенеза. Не вызывает сомнений, что именно в разгадке вопросов патогенеза ФП находится ключ к успешному лечению пациентов с данной патологией. Также ключевыми являются вопросы оптимального времени и частоты мониторинга ФП для максимального устранения эффекта “неуловимости” ФП. Вопросы оценки критериев “успешности” катетерной аблации и фармакологической терапии требуют значительного исследовательского вклада для установки четких характеристик и селекции пациентов высокого риска. С появлением мониторинговых систем новой генерации подходы к выявлению рецидивов ФП не только после катетерных процедур, но и антиаритмической терапии, вероятно, значительно изменятся. И, наконец, самый важный вопрос в этой области — что считать конечной точкой лечения — избавление пациента от аритмии или всё-таки облегчение симптомов. Сохраняется надежда на появление в ближайшем будущем “совершенного” метода лечения ФП, объединяющего в себе субстрат-специфичный и этиологический факторы.

Литература

1. 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 (38): 2893-962; doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Fabritz L, Guasch E, Antoniadou C, et al. Expert consensus document: defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nature Reviews Cardiology* (2016). 13: 230-7; doi: 10.1038/nrcardio.2015.194.
3. Van Wagoner DR, Piccini JP, Albert CM, et al. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: a summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 12.1 (2015): e5-e29; doi: 10.1016/j.hrthm.2014.11.011.
4. Svernlund E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP study. *Circulation* (2015); 131: 2176-84; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
5. Reiffel JA, et al. REVEAL-AF. Silent AF common in high-risk patients. C-LBCT02-05. Presented at: Heart Rhythm Society Annual Scientific Sessions; May 10-13, 2017; Chicago.
6. Ko D, Rahman F, Schnable RB, et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nature Reviews Cardiology* 13.6 (2016): 321-32; doi: 10.1038/nrcardio.2016.45.
7. Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, et al. Detection of atrial high-rate events by continuous Home Monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace* 14.2 (2012): 230-7; doi: 10.1093/europace/eur293.
8. Ricci RP, Morichelli L, D'Onofrio A, et al. Effectiveness of remote monitoring of CIEDs in detection and treatment of clinical and device-related cardiovascular events in daily practice: the HomeGuide Registry. *Europace* (2013): 15 (7): 970-7; doi: 10.1093/europace/eus440.
9. Santini L, Santini M. The role of implantable devices to treat atrial fibrillation. *Future cardiology* 11.6 (2015): 689-95; doi:10.2217/fca.15.61.
10. Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 20.3 (2009): 241-248; doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x

11. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke. *Circulation* 107.12 (2003): 1614-9; doi: 10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45
12. Main ML, Fan D, Reddy VY, et al. Assessment of device-related thrombus and associated clinical outcomes with the WATCHMAN left atrial appendage closure device for embolic protection in patients with atrial fibrillation (from the PROTECT-AF trial). *The American journal of cardiology* 117.7 (2016): 1127-34; doi:10.1016/j.amjcard.2016.01.039.
13. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *European heart journal* (2016): 37 (31): 2465-74; doi:10.1093/eurheartj/ehv730.
14. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 2016; 37: 2465-74; doi: 10.1093/eurheartj/ehv730.
15. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *Jama* 313.8 (2015): 824-36; doi: 10.1001/jama.2015.0846.
16. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a Nationwide Cohort Study. *Circulation* (2015): 132: 517-25; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 364.9 (2011): 806-17; doi: 0.1056/NEJMoa1007432.
18. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 62.13 (2013): 1187-92; doi:10.1016/j.jacc.2013.04.089.
19. Nuotio I, Hartikainen JE, Grönberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *Jama* 312.6 (2014): 647-9; doi: 10.1001/jama.2014.3824.
20. Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace* 15.10 (2013): 1432-5; doi: 10.1093/europace/eut106.
21. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Cardiac electrophysiology review* 7.4 (2003): 359-65; doi: 10.1023/B:CEPR.0000023139.45437.93.
22. Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 8.11 (2006): 943-9; doi:10.1093/europace/eul107.
23. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Annals of vascular surgery* 26.4 (2012): 576-90; doi: 10.1016/j.avsg.2011.09.009.
24. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *The Lancet* 353.9171 (1999): 2179-84; doi: 10.7326/ACPJC-2000-132-1-010.
25. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, et al. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *Journal of vascular surgery* 61.4 (2015): 927-32; doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.001.
26. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *European heart journal* 35.47 (2014): 3377-85; doi:10.1093/eurheartj/ehu305.
27. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *European heart journal* 36.28 (2015): 1822-30; doi: 10.1093/eurheartj/ehv163.
28. Breithardt G, Baumgartner H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. (2015): 1794-7; doi:10.1093/eurheartj/ehv193.
29. ClinicalTrials.gov. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02391337>.
30. Duytschaever M, et al. Pulmonary vein isolation with versus without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with recurrent atrial fibrillation: results from the powder af multicentre randomised trial. LBCT02-04. Presented at: Heart Rhythm Society Annual Scientific Sessions; May 10-3, 2017; Chicago.
31. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *European heart journal* (2017): 38 (1): 20-6; doi: 10.1093/eurheartj/ehw260.
32. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 372.19 (2015): 1812-22; doi: 10.1056/NEJMoa1408288.
33. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 130.3 (2005): 797-802; doi:10.1016/j.jtcvs.2005.03.041.
34. Yilmaz A, Van Putte BP, Van Boven WJ. Completely thoracoscopic bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 136.2 (2008): 521-2; doi:10.1016/j.jtcvs.2008.01.035.
35. Weimar T, Vosseler M, Czesla M, et al. Approaching a paradigm shift: endoscopic ablation of lone atrial fibrillation on the beating heart. *The Annals of Thoracic Surgery* 94.6 (2012): 1886-92; doi:10.1016/j.athoracsur.2012.07.035.
36. Whitlock R, Healey J, Vincent J, et al. Rationale and design of the left atrial appendage occlusion study (LAAOS) III. *Annals of cardiothoracic surgery* 3.1 (2014): 45-54; doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.06.
37. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 139.5 (2010): 1269-74; doi:10.1016/j.jtcvs.2009.06.033.
38. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. A randomised controlled trial to investigate the clinical and cost effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as a routine adjunct to elective cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. <http://www.isrctn.com/ISRCTN82731440>.

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]. Амиодарон является препаратом резерва для понижения ЧЖС при ФП из-за высокой экстракардиальной токсичности. Амиодарон 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. *Kardiologia* 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. *Kardiologia* 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. *Kardiologia* 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, Jacevicus 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, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363-73.
- Groenveld 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

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОЖИРЕНИЕМ: РОЛЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ АРИТМИИ

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.²

Установленная взаимосвязь ожирения и фибрилляции предсердий в контексте отмечающегося резкого увеличения распространенности данных заболеваний определила актуальность идентификации патогенетических механизмов, лежащих в ее основе. На сегодняшний день накоплено большое количество доказательств существования причинно-следственных связей между эктопическим висцеральным жировым депо сердца и данным нарушением ритма. В настоящей статье приводятся результаты эпидемиологических и клиничко-экспериментальных исследований, посвященных изучению роли эпикардиальной жировой ткани в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий, обсуждаются возможные патогенетические механизмы данной ассоциации и их потенциальное клиническое значение.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 178–184

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-178-184>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ожирение, эпикардиальная жировая ткань, толщина эпикардиального жира.

¹Медико-санитарная часть Управления ФСБ России по Республике Карелия, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Дружилов М. А.* — к.м.н., начальник терапевтического отделения стационара, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drmark1982@mail.ru

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОР — относительный риск, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЖ — толщина эпикардиального жира, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Рукопись получена 13.03.2017

Рецензия получена 30.03.2017

Принята к публикации 06.04.2017

OBESITY ASSOCIATED ATRIAL FIBRILLATION: EPICARDIAL FAT TISSUE IN ETIOPATHOGENESIS

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.²

The established relationship in obesity and atrial fibrillation comorbidity, under the context of raising prevalence of both disorders, determines the search for new ways of underlying pathogenetic mechanisms. Nowadays, quite an amount of evidence has been collected, on the existence of relationships between ectopic visceral adipose tissue of the heart and atrial fibrillation. The article focuses on the role of epicardial adipose tissue in development and progression of atrial fibrillation, discussing possible pathogenetic chains of such association and potential clinical significance.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 178–184

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-178-184>

Key words: atrial fibrillation, obesity, epicardial fat tissue, thickness of epicardial adipous layer.

¹Medical-Sanitary Institution of the FSS Headquarters at Karelia Republic, Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) становится лидирующим нарушением сердечного ритма. В странах Европейского Союза за последние 20 лет заболеваемость ФП увеличилась на 13% и по прогнозам к 2030г число пациентов с данной аритмией составит около 17 миллионов человек [1].

Распространенность ФП составляет приблизительно 3% среди лиц старше 20 лет и увеличивается с возрастом, а также при наличии факторов кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В свою очередь, данное нарушение ритма ассоциировано с 1,5–2-кратным увеличением риска общей смертности и развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений, что обуславливает необходимость проведения в каждом случае заболевания целого комплекса лечебно-профилактических экономически затратных мероприятий [1].

Потому крайне важной становится своевременная коррекция модифицируемых факторов риска, ассоциированных с ФП, среди которых в последнее время, вследствие резкого роста распространенности [2], все чаще обращают на себя внимание избыточная масса тела и ожирение. Так, по данным исследования “The Atherosclerosis Risk in Communities Study”, риск возникновения аритмии на 17,9% определялся наличием ожирения [3].

Первоначальная взаимосвязь между ФП и ожирением была продемонстрирована у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам [4]. В последующем она подтвердилась результатами эпидемиологических исследований и мета-анализов, показавших увеличение риска развития ФП у лиц с ожирением в среднем в 2,4 раза по сравнению с таковыми с нормальной массой тела [5].

Отдельные исследования, в частности, “The Danish Diet, Cancer and Health Study”, “The Busselton Health Study”, показали гендерные различия данной ассоциации, а именно, более сильную связь ожирения с ФП у мужчин [6]. В других исследованиях взаимосвязь ожирения с развитием аритмии была выявлена даже у пациентов молодого и среднего возраста без анамнеза ССЗ [7]. Мета-анализ Wong C, et al. продемонстрировал увеличение риска развития ФП на 3,5-5,3% на каждую единицу индекса массы тела (ИМТ). Данная ассоциация сохранялась после учета таких факторов, как инфаркт миокарда, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, хотя и была частично опосредована увеличением размеров левого предсердия [8]. На основании полученных результатов были созданы калькуляторы оценки риска ФП [9].

Кроме того, в ряде исследований было отмечено влияние на риск развития и прогрессирования аритмии динамики веса. Так, Sandhu R, et al. показали, что у пациентов, набиравших вес, отмечалась более высокая вероятность возникновения ФП, при этом ожирение ассоциировалось с развитием в большинстве случаев персистирующей формы аритмии [10].

Установленная взаимосвязь ожирения и ФП в контексте отмечающегося резкого увеличения распространенности данных заболеваний определила актуальность идентификации патогенетических механизмов, лежащих в ее основе [5]. В дополнение к влиянию на формирование субстрата аритмии ассоциированных и в ряде случаев патогенетически обусловленных ожирением состояний и заболеваний (артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, СД 2 типа, дислипидемия и другие), была выявлена независимая роль ожирения в аритмогенезе [11].

В целом ряде исследований отмечалось увеличение уровня экспрессии профибротических цитокинов, в частности, трансформирующего фактора роста TGF- β , развитие структурного ремоделирования и интерстициального фиброза миокарда предсердий, сопровождающихся изменением электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, что в сочетании с хроническим системным воспалительным статусом, окислительным стрессом, повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к формированию субстрата для развития и прогрессирования ФП у лиц с избыточной массой тела и ожирением [12, 13].

Вместе с тем, возрастающий интерес к изучению висцеральной жировой ткани (ВЖТ) как активного эндокринного органа привел к появлению многочисленных исследований, анализирующих роль висцеральных жировых депо в патогенезе ССЗ. Не исключением стала и эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), предлагаемая различными авторами в каче-

стве связующего звена между ожирением и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [14].

Эпикардиальный жир, располагающийся под висцеральным листком перикарда и имеющий единую с подлежащим миокардом систему микроциркуляции, при различных патологических состояниях становится липотоксической, профибротической, протромботической и атерогенной тканью, оказывающей влияние на миокард и коронарные артерии посредством паракринной и вазокринной секреции адипоцитокинов [15].

В ряде исследований было показано наличие ассоциации ЭЖТ с выраженностью различных метаболических нарушений и маркерами нейрогуморальной активности ВЖТ, субклиническим атеросклеротическим поражением коронарных артерий и ишемической болезнью сердца, маркерами сосудистого ремоделирования и параметрами артериальной жесткости, отмечена взаимосвязь эпикардиального ожирения с развитием гипертрофии, доклиническим снижением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением размеров, структурным и электрофизиологическим ремоделированием левого предсердия [15]. На сегодняшний день накоплено много доказательств причинно-следственных связей между эктопическим висцеральным жировым депо сердца и фибрилляцией предсердий [16].

В настоящей статье приводятся результаты эпидемиологических и клинко-экспериментальных исследований, посвященных изучению роли ЭЖТ в развитии и прогрессировании ФП, обсуждаются возможные патогенетические механизмы данной ассоциации и их потенциальное клиническое значение.

Ассоциация показателей количественной оценки эпикардиальной жировой ткани и фибрилляции предсердий. Различные исследования, в которых оценка висцерального жирового депо сердца осуществлялась при помощи мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), продемонстрировали независимую от влияния других факторов взаимосвязь объема перикардиальной жировой ткани с наличием аритмии, в том числе, различных ее форм [17-20].

В частности, Thanassoulis G, et al. на основании анализа данных участников “Framingham Heart Study” ($n=3217$, 52% мужчин, средний возраст $50,6 \pm 10,1$ лет) показали, что после учета различных факторов риска (возраст, ИМТ, систолическое артериальное давление, гипотензивная терапия, длительность PR интервала, клинически значимые болезни клапанов сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) относительный риск (ОР) ФП составил 1,28 (95% ДИ 1,03-1,58) на одно стандартное отклонение объема перикардиального жира [17].

В исследовании Greif M, et al. ($n=1288$) пациенты с ФП по сравнению с лицами с синусовым ритмом отличались большим объемом перикардиального

жира ($101,6 \pm 44,1$ мл против $76,1 \pm 36,3$ мл, $p < 0,001$). Кроме того, аналогичная тенденция прослеживалась при сравнении пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами аритмии ($115,4 \pm 49,3$ мл против $93,9 \pm 39,1$ мл, $p = 0,001$). Объем перикардиального жира был независимо ассоциирован с наличием пароксизмальной (ОР 1,11 при 95% ДИ 1,01-1,23, $p = 0,04$) и персистирующей ФП (ОР 1,18 при 95% ДИ 1,05-1,33, $p = 0,004$) [19].

По данным мета-анализа Gaeta M, et al. (7 исследований, $n = 5839$), различие объема перикардиального жира у пациентов с ФП по сравнению с лицами с синусовым ритмом составило 32 мл (95% ДИ 21,5-42,5 мл). Статистически значимые различия показателя отмечались как в случае пароксизмальной, так и персистирующей формы аритмии: 15,7 мл (95% ДИ 10,1-21,4 мл) и 48,0 мл (95% ДИ 25,2-70,8 мл), соответственно. Более того, в подгруппе пациентов с персистирующей ФП объем перикардиального жира был выше на 29,6 мл (95% ДИ 12,7-46,5 мл) по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП. При этом оцениваемые другие факторы кардиоваскулярного риска (возраст, артериальная гипертензия, СД 2 типа, ИМТ) не оказывали влияние на ассоциацию объема перикардиального жира с нарушением ритма сердца [16]. В связи с более выраженной ассоциацией объема перикардиального жира с персистирующей формой аритмии, авторы мета-анализа предположили в данном случае большее патогенетическое значение эктопической ВЖТ в формировании субстрата ФП [16].

С учетом выбранного метода визуализации жирового депо сердца, в вышеуказанных исследованиях одновременно оценивалась выраженность как перикардиальной, так и ЭЖТ. При этом, стоит отметить существенные различия анатомо-функциональных свойств данных жировых депо, из которых только ЭЖТ может в полной мере соответствовать характеристикам эктопической ВЖТ [21]. В исследовании Iacobellis G, et al. ($n = 84$, пациенты с различными формами ФП) оценка ЭЖТ осуществлялась с помощью эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира (ТЭЖ). Величина ТЭЖ оказалась более высокой у лиц с персистирующей ($n = 64$) по сравнению с пароксизмальной ($n = 20$) формой ФП: $4,8 \pm 2,5$ мм против $3,5 \pm 2,4$ мм ($p < 0,05$). Различия величины ТЭЖ были независимы от сопутствующих факторов риска (возраст, пол, ИМТ) и ССЗ [22].

В других исследованиях изучались показатели выраженности ЭЖТ в качестве предикторов рецидивирования аритмии после проведенной процедуры катетерной абляции [23-25]. В частности, Chao T-F, et al. показали, что эхокардиографически определяемая ТЭЖ наряду с формой аритмии (персистирующая), величиной оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂ и размерами левого предсердия была независимым предиктором реци-

дива ФП после вмешательства при средней длительности наблюдения за пациентами 16 ± 9 месяцев. Пороговая величина ТЭЖ, выбранная авторами в качестве инструмента прогнозирования неблагоприятного исхода, в случае пароксизмальной формы аритмии оказалась равной 6 мм, при персистирующей — 6,9 мм [25].

Механизмы, лежащие в основе ассоциации эпикардиальной жировой ткани и фибрилляции предсердий. Основой взаимосвязи ЭЖТ и ФП являются процессы структурно-функционального ремоделирования миокарда предсердий, проявляющиеся патологической архитектурой и функциональной дезорганизацией и определяющие электрофизиологические свойства предсердий [26].

Предполагается, что основными патогенетическими механизмами развития ремоделирования предсердий при патологическом увеличении ЭЖТ являются процессы воспаления и фиброза, апоптоз кардиомиоцитов, митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, инсулинорезистентность и гипергликемия, а также прямое липотоксическое действие на миокард липидов и свободных жирных кислот [27].

Вышеуказанные механизмы, определяющие значение ЭЖТ в этиопатогенезе ФП, могут быть обусловлены как локальными, так и системными ее эффектами [28]. В свою очередь, в основе локальных эффектов эпикардиального жира на миокард предсердий лежит дисбаланс паракринно и вазокринно секретируемых адипоцитокинов в сторону увеличения количества провоспалительных и профибротических биологически активных веществ [15].

Среди данных адипоцитокинов ключевыми медиаторами развития воспаления и фиброза миокарда предсердий являются активин А, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста- β , интерлейкины 6, 8, 1 β , фактор некроза опухоли- α , матриксные металлопротеиназы второго и седьмого типа, регулирующие активность межклеточного матрикса [29, 30]. Кроме того, адипоциты эпикардиального жира секретируют целый ряд хемотаксических протеинов, в частности, моноцитарный хемотаксический протеин-1, молекулы межклеточной адгезии, что обуславливает накопление в ЭЖТ моноцитов, трансформирующихся в макрофаги М1-типа, а также других иммунных клеток, участвующих в процессах хронического воспаления [30].

Поскольку ЭЖТ анатомически не отделена от подлежащего миокарда, инфильтрация последнего дисфункциональной жировой тканью с происходящими в ней процессами воспаления и фиброза приводит к развитию электрического ремоделирования предсердий, выражающегося, в том числе, в нарушении внутрипредсердной проводимости и формировании одностороннего блока проведения возбуждения [31].

Так, Friedman D, et al. продемонстрировали ассоциацию ЭЖТ с замедлением времени проведения импульсов по предсердиям на основании анализа вектор-кардиографического индекса Р-волны [32].

Naemers P, et al. исследовали биоптаты субэпикардиальной ткани предсердий у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам. В ходе гистологического анализа образцов выявляли инфильтрацию миокарда жировой тканью, а также ее трансформацию в участки фиброза. В последующем ретроспективно оценивалась взаимосвязь между гистологическими характеристиками жировых инфильтратов и клиническими характеристиками пациентов. Процент фиброзно-жировых инфильтратов оказался наибольшим у пациентов с персистирующей ФП по сравнению с лицами с пароксизмальной ФП или при отсутствии аритмии: $64 \pm 23\%$, $50 \pm 21\%$ и $37 \pm 24\%$, соответственно ($p < 0,001$) [33]. Авторы исследования сделали вывод, что жировая инфильтрация субэпикардиального слоя миокарда предсердий, являясь физиологическим компонентом его гистологической структуры, при различных состояниях, в частности, с возрастом, при ожирении, метаболических нарушениях, увеличивается и подвергается трансформации с развитием выраженного фиброза, лежащего в основе структурного ремоделирования, нарушений проводимости и электрической гетерогенности предсердий. Данную гипотезу подтверждает обратная корреляция между количеством ЭЖТ и степенью выраженности фиброза жировых инфильтратов, а также наличие некротизированных адипоцитов в непосредственной близости с комплексами иммунных клеток, что характеризует процесс замещения клеток жировой ткани фиброзной [33].

Таким образом, фиброз, индуцированный воспалительным процессом в инфильтрирующей миокард субэпикардиальной жировой ткани, был положен в основу новой концепции формирования субстрата для развития и прогрессирования ФП [33].

Другими патогенетическими звеньями в развитии субстрата аритмии, ассоциированными с ЭЖТ, являются образование реактивных форм кислорода и оксидативный стресс [34], регуляция кальциевого гомеостаза и сократительной активности кардиомиоцитов [35], секреция адипоцитами свободных жирных кислот [15], гиперактивация провоспалительными адипоцитокинами ганглионарных сплетений, находящихся в составе эпикардиального жира [31]. Было показано, что стимуляция данных ганглионарных сплетений сопровождается значительным укорочением длительности потенциала действия и, соответственно, рефрактерного периода и увеличением концентрации внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах устьев легочных вен и предсердий, что в значительной степени увеличивает вероятность развития и персистирования ФП [36, 37].

Кроме того, предполагается роль ЭЖТ в качестве возможного триггера ФП [38]. Ранее была продемонстрирована взаимосвязь ожирения с укорочением эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов устьев легочных вен, положенная в основу гипотезы о роли ожирения как триггера аритмии [13]. В последующем было показано, что в участках предсердий с выраженным количеством ЭЖТ выявляются высокочастотные очаги электрической активности [39]. Модуляторами триггерной активности могут выступать провоспалительные адипоцитокины, секретируемые адипоцитами эпикардиального жира [28].

Обобщая вышеприведенные данные о патогенетических механизмах, лежащих в основе ассоциации ЭЖТ и ФП, роль эктопического висцерального жирового депо сердца в патогенезе нарушений ритма определяется участием в процессах ремоделирования структурно-функциональных и электрофизиологических свойств предсердий, приводящих к формированию субстрата аритмии, а также модуляцией различных параметров фокусов эктопической активности [17].

При этом, в различных исследованиях ассоциация количественных параметров оценки ЭЖТ с наличием ФП и ее тяжестью, а также различными показателями, характеризующими участие эпикардиального жира в патогенезе аритмии, была независимой от выраженности ожирения в целом, оцениваемой с помощью ИМТ. Это предполагает самостоятельное значение эктопического висцерального жирового депо сердца как фактора риска развития ФП, подтверждением чему могут служить данные мета-анализа Wong C, et al. [40]. Было показано, что увеличение на одно стандартное отклонение объема ЭЖТ было ассоциировано с увеличением риска ФП в 2,6 раза (95% ДИ 1,89-3,6). Аналогичное изменение показателей ИМТ и окружности талии сопровождалось увеличением риска аритмии в 1,22 раза (95% ДИ 1,17-1,27) и в 1,32 раза (95% ДИ 1,25-1,41), соответственно [40].

Еще одним важным фактом представляется увеличение экспрессии адипоцит-связанных генов (RETN, IGF1, HK2, PYGM, LOX, NR4A3), регулирующих аккумуляцию ВЖТ в миокарде предсердий у пациентов с ФП, что является доказательством наличия связи между предшественниками адипоцитов, ЭЖТ и кардиомиоцитами с развитием аритмии [41]. При возникновении гемодинамической перегрузки предсердий эта связь способствует аккумуляции липидов в миокарде предсердий, что, с одной стороны, представляет кардиомиоцитам энергетический субстрат, а с другой — приводит к инициации процессов воспаления и фиброза, замыкания “порочного” круга в патогенезе ФП [41].

Клиническое значение ассоциации эпикардиальной жировой ткани с фибрилляцией предсердий. Учитывая наличие доказанной независимой ассоциации эпикардиального жира с нарушением ритма

сердца, выраженность ЭЖТ может являться отражением различных патологических процессов, протекающих в миокарде предсердий, и тем самым — вероятности развития ФП. Таким образом, показатели количественной оценки ЭЖТ могут выступать, в первую очередь, в качестве дополнительного по отношению к классическим факторам прогностического инструмента оценки риска развития и прогрессирования аритмии, а также риска ее рецидивирования после процедуры катетерной аблации [40].

В соответствии с этим, необходимы дальнейшие исследования для выработки пороговых величин данных показателей, выступающих в качестве инструмента риск-стратификации, с учетом различных детерминант количества эпикардального жира (возраст, этническая принадлежность, ИМТ и другие), выявленных в различных исследованиях [14]. Следует отметить, что наиболее доступным способом верификации эпикардального ожирения является определение эхокардиографической ТЭЖ, поскольку данный метод по сравнению с МСКТ и магнитно-резонансной томографией сердца отличается простотой и скоростью выполнения, безопасностью для пациента, широкой доступностью, хорошей воспроизводимостью результатов, а также возможностью определения показателей в динамике.

Недавно проведенные клинические исследования продемонстрировали положительное влияние стратегии снижения веса в комплексном лечении пациентов с ФП, выражающееся в значительном снижении тяжести симптомов аритмии и частоты ее рецидивирования [42, 43]. Так, Pathak R, et al. в течение 4-х лет наблюдали за 345 пациентами с пароксизмальной формой ФП, которым в дополнение к стандартной терапии проводились мероприятия по коррекции избыточной массы тела. Были показано, что в группе лиц, достигнувших снижения веса на 10% и более от исходного, в 45,5% случаев не отмечалось рецидивов аритмии, без проведения катетерной аблации. В то же время в группах, где снижение веса составило 3-9% и <3% от исходного, доля таких пациентов составила 22,2% и 13,4%, соответственно [43].

При этом, стратегия снижения веса у пациентов с ФП, как было показано в исследовании Abed H, et al. (n=69), сопровождается редукцией ЭЖТ по данным МСКТ сердца в динамике [44]. В группе лиц, которым проводились дополнительные мероприятия по снижению веса (n=36), объем перикардального жира через 1 год снизился с $140,9 \text{ см}^3$ (95% ДИ $129,3\text{--}152,4 \text{ см}^3$) до $118,8 \text{ см}^3$ (95% ДИ $108,1\text{--}129,6 \text{ см}^3$), в то время как в группе контроля (n=33) отмечалось некоторое увеличение показателя (от $143,2 \text{ см}^3$ до $147,2 \text{ см}^3$). Уменьшение выраженности ЭЖТ

в основной группе пациентов сопровождалось аналогичной динамикой массы миокарда левого желудочка (от 137,6 г до 123,1 г) и объема левого предсердия (от 105,0 мл до 96,4 мл) [44].

Таким образом, ЭЖТ может являться центром терапевтической стратегии, направленной на редукцию эпикардального ожирения, а количественная оценка ЭЖТ, в том числе, осуществляемая в динамике, может служить не только прогностическим инструментом, но и критерием ответа на проводимую терапию [40]. В этом контексте логично предположить, что именно пациенты с увеличенным количеством ЭЖТ должны стать кандидатами для более интенсивных терапевтических вмешательств, проводимых в рамках “upstream” терапии ФП.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе ассоциации ЭЖТ с ФП, позволит выработать новые стратегии ее профилактики и создать более эффективные методы лечения с целью достижения обратного ремоделирования предсердий и, соответственно, исчезновения субстрата для развития аритмии. Примерами данных вмешательств могут стать регуляция локального баланса между про- и противовоспалительными адипоцитокинами в ВЖТ и эктопических висцеральных жировых депо, профилактика аккумуляции висцерального жира в миокарде предсердий и его трансформации в фиброзно-жировые инфильтраты. Кроме того, достижения в области кардиовизуализации и внедрение новых тканевых биомаркеров позволят сформировать соответствующие критерии для выбора стратегии ведения пациентов с ФП, в том числе, стать основой для принятия решения о целесообразности контроля ритма.

Наконец, еще одним возможным значением количественной оценки ЭЖТ у пациентов с ФП может стать стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время опубликованы результаты исследований, показывающих наличие среди пациентов с ФП так называемых “парадоксов” ожирения, предполагающих лучшую выживаемость и меньшее количество кардиоваскулярных событий у лиц с ИМТ, превышающим 25,0 и даже 30,0 кг/м². Так, данные вторичного анализа результатов исследования ARISTOTLE свидетельствуют о более низком отношении риска (ОР) общей смертности у пациентов с избыточным весом (0,67, 95% ДИ 0,59-0,78, p<0,0001) и ожирением (0,63, 95% ДИ 0,54-0,74, p<0,0001) по сравнению с лицами с нормальной массой тела [45].

В то же время аналогичный анализ при выделении групп пациентов на основании прямых критериев выраженности ВЖТ, в том числе, эхокардиографически определяемой ТЭЖ, демонстрирует неблагоприятное влияние висцерального ожирения на показа-

тели общей и сердечно-сосудистой смертности и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП [46]. Так, в исследовании Chun-Yuan Chu C, et al. (n=190, 67,4% мужчин, средний возраст 70 ± 10 лет, средняя длительность наблюдения 29 месяцев) многофакторный анализ показал, что хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, а также ТЭЖ, превышающая 6 мм (ОР 1,211, 95% ДИ 1,084-1,351, $p < 0,001$; на каждый 1 мм ТЭЖ увеличение ОР составило 1,224, 95% ДИ 1,096-1,368, $p < 0,001$), были ассоциированы с развитием сердечно-сосудистого события [46].

Заключение

В ближайшие десятилетия ожирение, наиболее вероятно, останется одним из главных факторов

роста заболеваемости ФП. Сегодня продолжают исследования, детально изучающие патогенетические механизмы данной ассоциации, в том числе, опосредованные эктопической ВЖТ сердца. Роль данного эктопического висцерального жирового депо, по-видимому, обусловлена многокомпонентным влиянием на механизмы образования субстрата для развития и прогрессирования аритмии, а также модуляцией различных свойств ее триггеров. Будущим исследованиям предстоит уточнить клиническое значение количественной оценки ЭЖТ при прогнозировании риска развития аритмии и проведении лечебно-профилактических мероприятий пациентам с ФП, а также разработать новые терапевтические цели воздействия на патогенез аритмии, одной из которых может стать редукция эпикардального ожирения.

Литература

- 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: 2893-962.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13 (6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (6): 4-11).
- Huxley R, Lopez F, Folsom A, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 1501-8.
- Girerd N, Pibarot P, Fournier D, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated c-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 1270-8.
- Nalliah C, Sanders P, Kottkamp H, et al. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1565-72.
- Knuiman M, Briffa T, Divitini M, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busseton health study. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 181-90.
- Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen M, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace* 2013; 15: 781-6.
- Wong C, Sun M, Mahajan R, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol* 2015; 1: 139-52.
- Chamberlain A, Agarwal S, Folsom A, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011; 107: 85-91.
- Sandhu R, Conen D, Tedrow U, et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000916. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000916> (1 May 2014).
- Auer J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2017; 38: 62-5.
- Ito K, Date T, Kawai M, et al. Morphological change of left atrium in obese individuals. *Int J Cardiol* 2011; 152: 117-9.
- Munger T, Dong Y, Masaki M et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 851-60.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4(120): 111-7. Russian (Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал 2015; 4(120): 111-7).
- Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 27: 13-8.
- Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and metaanalysis. *Europace* 2017. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euw398> (13 January 2017).
- Thanassoulis G, Massaro J, O'Donnell C et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 345-50.
- Al Chekakie M, Welles C, Metoyer R et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 784-8.
- Greif M, von Ziegler F, Wakili R et al. Increased pericardial adipose tissue is correlated with atrial fibrillation and left atrial dilatation. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 555-62.
- Mahabadi A, Lehmann N, Kalsch H et al. Association of epicardial adipose tissue and left atrial size on non-contrast CT with atrial fibrillation: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 863-9.
- Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity* 2009; 17: 625.
- Iacobellis G, Zaki M, Garcia D, et al. Epicardial Fat in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *HormMetab Res* 2014; 46: 1-4.
- Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J* 2011; 75: 2559-65.
- Wong C, Abed H, Molaei P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1745-51.
- Chao T-F, Hung C-L, Tsao H-M, et al. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS ONE* 2013; 8:e74926. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074926> (16 September 2013).
- Goette A, Kalman J, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016; 18: 1455-90.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA. Heart morphology, structure, and function in obesity. *Russ J Cardiol* 2012; 4(96): 93-9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96): 93-9).
- Maan A, Mansour M, Ruskin J, et al. Role of Epicardial Fat in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Clinical Implications. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2013; 4: 1077-82.
- Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 2013; 36: 795-805.
- Wong C, Ganesan A, Selvanayagam J. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future direction. *Eur Heart J* 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045> (2 March 2016).
- Lin Y, Chen Y, Chen S. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: Implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2010; 74(6): 1026-9.
- Friedman D, Wang N, Meigs J, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(2):e000477. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000477> (4 March 2014).
- Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017; 38: 53-61.
- Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernandez E, Fernandez A, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: 202-9.
- Greulich S, de Wiza D, Preilowski S, et al. Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2399-410.

36. Nagakawa H, Scherlag B, Patterson E, et al. Pathophysiological basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009; 6: 26-34.
37. Stavrakis S, Nakagawa H, Po S, et al. The role of the Autonomic Ganglia in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1(1-2): 1-13.
38. Balcioglu A, Cicek D, Akin S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 99-106.
39. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ* 2012; 5: 676-83.
40. Wong C, Sun M, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2016; 9:e004378. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004378> (6 December 2016).
41. Chilukoti R, Giese A, Malenke W, et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *International Journal of Cardiology* 2014; 187: 604-13.
42. Abed H, Wittert G, Leong D, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2050-60.
43. Pathak R, Middeldorp M, Meredith M, et al. Longterm effect of goal directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up Study (LEGACY Study). *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2159-69.
44. Abed H, Nelson A, Richardson J, et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2015; 169(5): 655-62.
45. Sandhu R, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2869-78.
46. Chun-Yuan Chu C, Lee W, Hsu P, et al. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine* 2016; 95(11): e2874. <https://doi.10.1097/MD.0000000000002874>.

РОСТИСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ КАРПОВ



В сентябре 2017г исполняется 80 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ академика РАН Ростислава Сергеевича Карпова и 57 лет его врачебной, научной и педагогической деятельности.

Р.С. Карпов с отличием окончил лечебный факультет Томского медицинского института, затем клиническую ординатуру и аспирантуру на кафедре факультетской терапии того же института. С первых лет профессиональной деятельности он работал под руководством выдающегося врача Героя социалистического труда, академика АМН СССР Д.Д. Яблокова, которого считает своим Наставником и Учителем.

С 1979г по сегодняшний день Р.С. Карпов заведует кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Сибирского государственного медицинского университета. С этого же времени на него были возложены обязанности заместителя директора Сибирского филиала Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. В период с 1986 по 2015гг Р.С. Карпов возглавлял НИИ кардиологии СО РАМН, Президиум Томского научного центра СО РАМН и заведовал отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии. В настоящее время является научным руководителем по прикладным исследованиям Томского национального исследовательского медицинского центра (Томского НИМЦ) и научным руководителем НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Академик Р.С. Карпов известен как крупный организатор науки и здравоохранения. Многие годы

он занимал пост главного внештатного кардиолога Минздрава России в Сибирском федеральном округе.

Научные труды академика РАМН Р.С. Карпова связаны с наиболее сложными социально-значимыми проблемами современной медицины. Главные направления его научных исследований — ревматология, кардиология, клиническая фармакология, клиническая эпидемиология. В области кардиологии основное внимание в его работах уделяется проблемам атеросклероза и ишемической болезни сердца, в частности иммунопатологии и инструментальной диагностике. Значительное место в работе Р.С. Карпова занимает внедрение в регионе Сибири новых технологий диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Р.С. Карпов — автор более 940 печатных научных трудов, опубликованных в нашей стране и за рубежом, в том числе 39 монографий и глав в монографиях, 43 авторских свидетельств на изобретения и патентов. Под его редакцией издано 5 сборников научных трудов. Р.С. Карповым подготовлено 44 доктора и 82 кандидата медицинских наук.

Р.С. Карпов является членом редакционного совета журналов “Кардиология”, “Клиническая фармакология”, “Бюллетень СО РАМН”, “Патология кровообращения и кардиохирургия”, “Сердечная недостаточность”, “Артериальная гипертензия”, “Болезни сердца и сосудов”, “Сердце” (журнал для практических врачей), “Легкое”, “Атмосфера”, главный редактор “Сибирского медицинского журнала”.

Академик Р.С. Карпов награжден множеством орденов и медалей. Является лауреатом Государственной премии СССР в области науки и техники, премии имени Н.С. Короткова, национальной премии “Пурпурное сердце” в области кардиологии в номинации “Мэтр кардиологии”, Демидовской премии, удостоился многих других знаков отличия.

Преданность профессии врача, самоотверженный труд, талант и мастерство Р.С. Карпова вызывают глубокое уважение и признательность коллег и пациентов.

Дорогой Ростислав Сергеевич! Коллектив НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ученики и соратники сердечно поздравляют Вас с юбилеем, желают крепкого здоровья и долгих лет творческой жизни.

Редакция Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям юбиляра.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Администрация Владимирской области
Департамент здравоохранения Владимирской области
ФБГУ ВПО “Владимирский государственный университет им. Столетовых”
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

**I НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ “ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО”**

3-4 октября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в I Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов “Золотое кольцо”, которая состоится в г. Владимир, ул. Горького, д. 87 (Владимирский государственный университет).

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru

600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 25, ГБУЗ ВО “ГБ№4 г. Владимира”. **Елена Викторовна Кулибаба, к.м.н., главный кардиолог, г. Владимир.** Тел.: 89107785500. E-mail: kulibaba.e@yandex.ru

Регистрационную форму с отметкой “Золотое кольцо” необходимо выслать в Оргкомитет **до 25 сентября 2017г на электронный адрес:** registraciya.cardio@gmail.com

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Приволжском федеральном округе России
Министерство здравоохранения Республики Мордовия
ФГБОУ ВО “Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева”
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России
Мордовское республиканское общество врачей-терапевтов
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

III МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

28-29 ноября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в III Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, которая состоится в г. Саранск, ул. Полежаева, дом 44, корпус 3 (Дворец культуры и искусств Мордовского государственного университета).

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru
430005 Саранск, ул. Коммунистическая, 64. **Ермина Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, председатель**

Мордовского республиканского общества врачей-терапевтов. Тел. моб.: 8 909 3276263, 8 (8342) 476885. E-mail: eeu61@mail.ru

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет **до 20 ноября 2017г на электронный адрес:** registraciya.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению мероприятий осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”: www.cardioprogress.ru

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству⁽¹⁾



ПЕРИНЕВА®
периндоприл
таблетки 4 мг и 8 мг

КО-ПЕРИНЕВА®
индапамид и периндоприл
таблетки

Будущее пациентов
решается прямо сейчас!

Перинева®:

Показания к применению:

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).
- Стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.
- Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Способ применения и дозы: Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи. При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации и степень снижения АД на фоне проводимой терапии. **Артериальная гипертензия:** Препарат Перинева® можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 8 мг. **Форма выпуска:** Таблетки 2 мг, 4 мг и 8 мг по 30 и 90 таблеток.

Ко-Перинева®:

Показание к применению: Эссенциальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно в утренние часы до завтрака, запивая достаточным количеством жидкости. По возможности прием препарата следует начинать с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости возможно назначение комбинированной терапии препаратом Ко-Перинева® сразу после монотерапии. Дозы приводятся для соотношения индапамид/периндоприл. Начальная доза – по 1 табл. препарата Ко-Перинева® (0,625 мг/2 мг) 1 раз в сутки. Если через 1 мес приема препарата не удастся добиться адекватного контроля АД, дозу препарата следует увеличить до 1 табл. препарата Ко-Перинева® (1,25 мг/4 мг) 1 раз в сутки. При необходимости для достижения более выраженного гипотензивного эффекта возможно увеличение дозы препарата до максимальной суточной дозы препарата Ко-Перинева® – 1 табл. (2,5 мг/8 мг) 1 раз в сутки. **Форма выпуска:** Таблетки, 0,625 мг+2 мг, 1,25 мг+4 мг, 2,5 мг+8 мг по 30 и 90 таблеток.

1. Собственные данные компании KRKA, д. д. Ново Место, Словения, 2017 г.

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru