

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С. Канорский, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Коваленко, кандидат медицинских наук
Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар
E-mail: kanorskysg@mail.ru

Представлены основные направления фармакотерапии фибрилляции предсердий (ФП): снижение частоты желудочковых сокращений и поддержание синусового ритма. Дана краткая характеристика эффективности и безопасности антиаритмических препаратов, применяемых для поддержания синусового ритма у больных с ФП.

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

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная устойчивая аритмия сердца, которой в настоящее время страдают >33 млн человек в мире. Заболеваемость ФП постоянно растет по мере старения населения планеты, увеличения частоты факторов, предрасполагающих к развитию данной аритмии (артериальная гипертензия – АГ, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, ишемическая болезнь сердца – ИБС, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др.), улучшения ее диагностики. ФП сопровождается симптомами разной степени выраженности, ухудшением качества жизни, снижением функции левого желудочка (ЛЖ) и ХСН, повышает риск инсульта и системной тромбоэмболии, увеличивает смертность независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска. Лечение ФП и связанных с ней осложнений сопровождается значительными расходами систем здравоохранения экономически развитых стран [1, 2].

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ФП

Проблема терапии 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, отмечая результаты лечения, далекие от желаемых. Здесь мы продолжим проводившееся ранее [3–5] рассмотрение актуальных вопросов фармакотерапии ФП.

подавляющему большинству лиц из крайне многочисленной когорты пациентов с ФП показано и доступно только медикаментозное лечение данной аритмии, которое выполняется с целью снижения частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохранении ФП или восстановления и поддержания синусового ритма [6]. 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. Целесообразно рассмотреть лечение с целью поддержания синусового ритма у больных моложе 60 лет независимо от симптомов или адекватного снижения ЧЖС при ФП, поскольку доля таких пациентов была незначительной среди участников исследований, в которых сравнивали снижение ЧЖС при сохранении ФП и попытки сохранения синусового ритма.

По данным метаанализа 10 исследований ($n=7867$) [7], стратегия поддержания синусового ритма с помощью ААП способна снизить общую смертность больных с ФП моложе 65 лет ($p=0,0007$). Даже у пациентов с ФП в возрасте 66 лет и старше в крупном канадском регистре ($n=26\ 130$) отмечалось достоверное снижение смертности при фармакотерапии с целью сохранения синусового ритма по сравнению с результатами фармакотерапии с целью снижения ЧЖС при сроках лечения ≥ 5 лет [8].

Несмотря на известную ассоциацию ФП с повышенным риском тромбозов и смертельного исхода, несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали лечение с целью снижения ЧЖС при ФП и использование ААП для сохранения синусового ритма, не продемонстрировали снижение риска тромбозов и смертности при 2-й стратегии [9]. Специальный ретроспективный анализ базы данных самого крупного из этих проектов AFFIRM ($n=4060$) показал снижение смертности на 47% у пациентов, у которых сохранялся синусовый ритм во время исследования, но это преимущество нивелировалось увеличением смертности на 49% у принимавших ААП [10]. Данные работы показали, что стратегия поддержания синусового ритма сопровождается более высокой частотой побочных эффектов лекарственных средств, госпитализаций и даже инсульта. То, что смертность, обусловленная терапией для сохранения синусового ритма у больных с ФП, в этих исследованиях не снижалась, может быть связано с частой отменой антикоагулянтов при складывавшемся представлении о стойком поддержании синусового ритма, что повышало риск развития инсульта и системной тромбозии. 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 [11].

КОНТРОЛЬ ЧЖС ПРИ ФП

В американских и европейских рекомендациях по лечению ФП антиаритмическая терапия рассматривается в качестве средства уменьшения симптомов аритмии, а не как способ снижения риска тромбозов и смертности [1, 12]. Лечение с целью снижения ЧЖС представлено в качестве простой и безопасной альтернативы, которая в течение нескольких лет может применяться без ущерба для прогноза. Нерегулярный ритм и высокая ЧЖС при ФП обычно вызывают соответствующие симптомы — сердцебиение, одыш-

ку, слабость и головокружение. Адекватный контроль ЧЖС способен уменьшить их выраженность и улучшить гемодинамику, увеличивая время наполнения желудочков, регулярность их сокращений, устранить обусловленную тахикардией ишемию, предупредить развитие индуцируемой тахикардией кардиомиопатии. Основная цель снижения ЧЖС — уменьшение выраженности симптомов и предотвращение ухудшения функции сердца во время ФП.

Для длительного контроля ЧЖС в качестве средств 1-й линии рекомендуется применять β -адреноблокаторы, обеспечивающие симптоматическое и функциональное улучшение и достаточно хорошо переносящиеся. Необходимо отметить, что прогностическое преимущество β -адреноблокаторов при систолической ХСН на фоне синусового ритма утрачивается у пациентов с ФП. Так, по данным метаанализа 10 рандомизированных исследований ($n=3066$) [13], β -адреноблокаторы снижали общую смертность при синусовом ритме (на 27%; $p<0,001$), но не при ФП ($p=0,73$). Верапамил и дилтиазем эффективно снижают ЧЖС и уменьшают выраженность симптомов у больных с постоянной ФП, но не показаны при систолической ХСН из-за отрицательного инотропного действия [14]. Напротив, урежение ЧЖС у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса ЛЖ с помощью верапамила или дилтиазема может сопровождаться улучшением толерантности к физической нагрузке и ослаблением симптомов в сравнении с таковыми на фоне приема β -адреноблокаторов [15].

В отсутствие проспективных рандомизированных сравнительных исследований дигоксина у больных с ФП определенное беспокойство вызывали ретроспективно полученные данные о повышении смертности при его приеме. Вероятно, эти данные указывают не на вред дигоксина, а на его назначение более тяжелым пациентам [16]. Амiodарон является препаратом резерва для снижения ЧЖС при ФП из-за высокой экстракардиальной токсичности. Амiodарон может назначаться как 3-й препарат в дополнение к двойным комбинациям — β -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 <80 в минуту в покое. Ретроспективный анализ данных исследований AFFIRM и RACE ($n=1091$) показал, что более высокая ЧЖС в покое не связана с неблагоприятным прогнозом [17]. В специально организованном проекте RACE II пациентов с постоянной ФП рандомизировали для «строгого» (<80 в минуту — в покое и <110 в минуту — во время умеренной физической нагрузки) или «мягкого» (<110 в минуту в покое) снижения ЧЖС [18]. При названных стратегиях не отмечено различий в частоте событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт, системная эмболия, кровотечение и угрожающая жизни аритмия). Пациенты в группе «мягкого» снижения ЧЖС чаще достигали поставленной цели, получали более низкие дозы препаратов, реже использовали их комбинации и реже посещали клинику.

«Строгое» снижение ЧЖС (<80 в минуту в покое) целесообразно при сохранении симптомов или обусловленной тахикардией кардиомиопатии. После достижения «строгой» цели ЧЖС рекомендуется оценить переносимость физической на-

грузки и (или) провести суточное электрокардиографическое (ЭКГ) мониторирование по Холтеру для определения хронотропного ответа при нагрузке во избежание неадекватной брадикардии. Необходимо отметить J-образную зависимость между ЧЖС и смертностью, выявленную в регистре ORBIT-AF. В рутинной практике более «строгое» снижение ЧЖС (<80 в минуту в покое) сопровождалось улучшением прогноза до тех пор, пока средняя ЧЖС в покое оставалась на уровне >65 в минуту [19].

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 [20].

ПОДДЕРЖАНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА

У многих больных с ФП, несмотря на значительное снижение ЧЖС, сохраняются существенные симптомы, что требует восстановления синусового ритма для улучшения качества жизни. Решение о выборе стратегии контроля синусового ритма основано не только на наличии симптомов ФП, но и на учете ее клинической формы (пароксизмальная, персистирующая или длительно персистирующая), сопутствующих заболеваний пациента, общего состояния его здоровья. Прием ААП, как правило, рекомендуется в качестве терапии 1-й линии, и выбор лекарственного средства зависит от наличия/отсутствия структурного заболевания сердца или ХСН, ЭКГ-переменных, функции почек и других особенностей больного [21]. ААП примерно в 2 раза увеличивают вероятность сохранения синусового ритма по сравнению с плацебо [22]. Катетерная абляция или ее сочетание с ААП (гибридная терапия) часто эффективны, когда изолированная фармакотерапия не приносит успеха.

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 и SAVANA.

ААП, используемые для подавления ФП более века, и в настоящее время представляются критически важным инструментом 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 [23]. Поэтому, как правило, первоначальный выбор ААП определяется безопасностью лекарственной терапии.

Для поддержания синусового ритма у больных с ФП во всем мире рекомендуются ААП класса IC флекаинид и пропafenон. Однако они должны назначаться только пациентам без существенной выраженности ИБС и (или) ХСН, чтобы избежать риска угрожающих жизни желудочковых тахикардий. В исследовании CAST использование лекарственных средств класса IC флекаинида и энкаинида у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), сопровождалось увеличением смертности в 2,5 раза по сравнению с таковой на фоне плацебо [24]. Сделан вывод: препараты класса IC противопоказаны пациентам с ИМ в анамнезе,

умеренными и тяжелыми структурными заболеваниями сердца (ИБС, ХСН, клапанная болезнь сердца, кардиомиопатии и АГ с выраженной гипертрофией ЛЖ — толщина стенки >14 мм). В связи с этим представляет интерес сообщение С. Hayward и соавт. [25] о линейном росте частоты назначения флекаинида в Англии с 1998 по 2014 г. При приеме флекаинида или пропafenона 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 β -адреноблокатора, верапамила или дилтиазема. Дополнительный риск лечения пропafenоном заключается в широкой вариабельности скорости метаболизма этого ААП цитохромом P450 печени, обусловленной генетически и ответственной за различия в эффективности терапии, а также выраженности системных побочных реакций.

Аллапинин и этацин — созданные в нашей стране ААП класса IC, успешно дополняют короткий перечень доступных средств лечения аритмий. Аллапинин, не уступая этацину и пропafenону в способности предупреждать рецидив ФП, в значительно меньшей степени вызывает расширение комплекса QRS [4], связанное с риском желудочковой проаритмии. Способом мониторинга для обеспечения безопасности приема ААП класса IC (флекаинид, пропafenон, аллапинин, этацин) является нагрузочный тест, рекомендуемый через 1,5–2,0 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 таковой до лечения более чем на 30% при физической нагрузке или в покое, ААП класса IC должен быть отменен.

Важная проблема при лечении аллапинином и этацином — 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 лапаконитина гидробромида — аллафорте (таблетки пролонгированного действия по 25 и 50 мг). Применение лекарственной формы лапаконитина гидробромида с медленным высвобождением действующего вещества из таблетки (*slow release*) обеспечивает более низкие значения максимальных концентраций и более длительное время их достижения в крови, чем у таблеток аллапинина. Меры по замедлению всасывания препарата из желудочно-кишечного тракта обеспечивают выраженное снижение частоты его внекардиальных побочных действий. Фармакокинетические исследования показали, что после приема аллафорте максимальная концентрация лапаконитина в плазме крови, с которой связаны неприятные субъективные ощущения, почти втрое ниже той, которая достигалась после приема соответствующей дозы аллапинина. Но концентрации активных метаболитов, обеспечивающих антиаритмический эффект, на фоне приема аллафорте выше, чем при приеме аллапинина. При этом выраженность фармакодинамического эффекта 2 препаратов одинакова, а продолжительность действия лапаконитина гидробромида с медленным высвобождением существенно больше.

Частота назначения ААП III класса (амиодарон, дофетилид, дронедазон, соталол) больным с ФП наиболее высо-

ка, хотя и снижается в последние годы [25]. В рандомизированном исследовании СТАФ эффективность амиодарона оказалась выше, чем соталолола или пропafenона: в среднем через 16 мес терапии 65% пациентов, принимавших амиодарон, и 37% больных, получавших лечение соталололом или пропafenоном, не имели рецидивов ФП [26]. Аналогично в проекте SAFE-T при сравнении амиодарона, соталолола и плацебо у больных с персистирующей формой ФП соталол превосходил плацебо, но уступал амиодарону в поддержании синусового ритма (медиана времени до рецидива – соответственно 487; 74 и 6 дней для амиодарона, соталолола и плацебо; $p < 0,001$). В подгруппе пациентов с ИБС, однако, амиодарон и соталол оказались одинаково результативными в предотвращении рецидивов ФП (медиана времени до рецидива – соответственно 569 и 428 дней для амиодарона и соталолола; $p = 0,53$) [27]. При лечении соталололом следует контролировать продолжительность интервала Q–T, помнить о возможности накопления этого ААП при снижении функции почек.

Амиодарон, обладающий значительной экстракардиальной токсичностью, назначают для лечения ФП наиболее часто благодаря его высокой эффективности [22]. Однако он не снижал смертность или частоту инсульта по сравнению с таковыми на фоне других методов лечения или плацебо, не уменьшал риск госпитализаций больных с ФП [22]. У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца амиодарон повышал смертность на 44% ($p = 0,010$) по сравнению с таковой у больных, получавших плацебо в исследовании SCD-HEFT [28]. При этом именно амиодарон рекомендуется в качестве средства безопасной терапии для пациентов со структурными

болезнями сердца [1, 12]. 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.

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 (ЩЖ) у 1/4 пациентов, получающих этот ААП [29]. Рецидив ФП на фоне приема амиодарона может указывать на развитие гипертиреоза, даже если нет никаких других клинических признаков нарушения функции ЩЖ. Тяжелое поражение печени у получающих амиодарон встречается почти в 3%, а легочный фиброз – в 2% случаев. При лечении амиодароном оценка функции ЩЖ и печени должна 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 [23].

Дронедарон представляет собой производное бензофурана, отличающееся от амиодарона отсутствием в молекуле 2 атомов йода и дополнительными алифатическими боковыми цепями. Эти структурные изменения уменьшили возможность воздействия дронедарона на ЩЖ и его липофильность с сокращением периода полувыведения до 13–19 ч. Подобно амиодарону дронедарон является бло-

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» Здоровье в гармонии с природой®



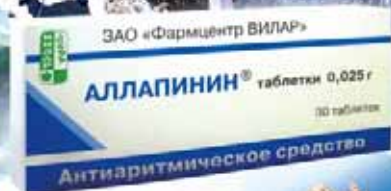
АЛЛАПИНИН® ритм жизни

№ P N000405/02

www.allapinin.ru

**Антиаритмическое средство 1С класса
рекомендовано при отсутствии
органических поражений сердца**

- Пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Мономорфные желудочковые тахикардии, непрерывно рецидивирующие и пароксизмальные
- Монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.



катором ряда ионных каналов мембран кардиомиоцитов и отличается очень низким риском развития желудочковой тахикардии *torsades de pointes*. Дронедарон поддерживает синусовый ритм у больных с ФП эффективнее плацебо, но значительно ($p < 0,0001$) уступает в этом отношении амиодарону [30].

Дронедарон в дозе 400 мг 2 раза в день уменьшал риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо в рандомизированном исследовании ATHENA, в котором участвовали 4628 пациентов высокого риска с пароксизмальной или персистирующей ФП [31]. При среднем периоде наблюдения 21 мес у пациентов, принимавших дронедарон, отмечалось снижение на 24% ($p < 0,001$) комбинированной первичной конечной точки (госпитализация из-за сердечно-сосудистой причины и общая смертность). Дронедарон также уменьшал частоту госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин на 26% ($p < 0,001$), сердечно-сосудистую смертность – на 29% ($p = 0,03$) и смертность от всех причин – на 16% ($p = 0,18$). Ретроспективный анализ показал снижение риска инсульта на 34% ($p = 0,027$) в группе дронедарона. Серьезные неблагоприятные явления встречались со сходной частотой при приеме дронедарона или плацебо. 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, ИМ 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 ($p = 0,02$) [32].

Причина противоположных результатов исследований PALLAS и ATHENA осталась неясной. Обсуждалась высокая частота ХСН и приема дигоксина у участников PALLAS. Пришлось вспомнить, что в проекте ANDROMEDA дронедарон в 2,1 раза ($p = 0,03$) увеличивал общую смертность больных с систолической ХСН III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца всего за 2 мес лечения, что привело к досрочному прекращению терапии [33]. Итак, дронедарон противопоказан пациентам с выраженной ХСН, его не следует применять для снижения ЧЖС у пациентов с длительной персистирующей или постоянной ФП (требуется регулярная регистрация ЭКГ), сочетать с дигоксином. Из-за возможности тяжелого поражения печени необходим контроль ее функции. Частота использования дронедарона в Англии достигла пика в 2011 г., но уже в 2014 г. он назначался в 25 раз реже амиодарона [25].

В последние годы усилия фармакологов были направлены на создание ААП, оказывающих действие только или преимущественно на ткань предсердий, чтобы уменьшить побочные эффекты, в том числе риск желудочковых тахикардий. В настоящее время на ранних стадиях разработки и исследований находятся несколько ААП, блокирующих калиевые каналы, стабилизирующих рианодинорные рецепторы – K201 или щелевые контакты – *rotigaptide*.

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 структур-

ной болезнью сердца и сниженной функцией ЛЖ. У пациентов со структурно нормальным сердцем разумно начать фармакотерапию с ААП класса IC 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. Пациентам со структурной болезнью сердца, ИБС и ХСН ААП класса IC противопоказаны, а амиодарон является средством терапии I-й 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 к невозможности применения эффективных препаратов класса IC, замедляющих переход к постоянной форме ФП [34], и назначению ацетилсалициловой кислоты вместо антикоагулянта.

Более чем 20-летний опыт широкого применения комбинаций ААП классов IC и III 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 проаритмии при одновременной блокаде разных типов ионных каналов мембран кардиомиоцитов [35]. Комбинации ААП, оказывающих разнонаправленное влияние на частоту синусового ритма, эффективнее, лучше переносятся, больше повышают качество жизни, чем монотерапия ФП [36]. Общепринята целесообразность применения препаратов, снижающих ЧЖС, даже при проведении стратегии сохранения синусового ритма, что улучшает переносимость рецидива ФП и повышает безопасность применения ААП класса IC для кардиоверсии [1]. Катетерная абляция с целью восстановления синусового ритма у пациентов с ФП не является легкодоступной процедурой. При этом комбинации ААП классов IC и III позволяют длительно поддерживать синусовый ритм при неэффективности монотерапии.

Недавно А. На и соавт. [37] оценили результаты катетерной абляции при ФП «в реальном мире» как «отрезвляющие». 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 массы тела, лечение АГ и ХСН, аэробные тренировки), что может уменьшить вероятность неконтролируемого структурного ремоделирования и рецидива ФП [38].

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 тромбоэмболии у больных с ФП независимо от ее продолжительности и (или) частоты ее эпизодов [1, 12], однако новые данные оспаривают эту традиционную концепцию. В субанализах исследований ROCKET-AF [39], ARISTOTLE [40] и ENGAGE AF-TIMI 48 [41] у пациентов с пароксизмальной ФП отмечены значительно более низкие смертность от всех причин, а также риск инсульта или системной эмболии, чем у больных с персистирующей ФП. В этих крупных проектах все пациенты получали антикоагулянты независимо от формы ФП, что могло бы объяснить, почему эти результаты отличаются от полученных в других исследованиях, в которых не наблюдалось снижения смертности при поддержании синусового ритма [9].

Способно ли лечение ААП уменьшить риск тромбоэмболии и (или) смертность благодаря снижению 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 — типичное явление и такая ФП может являться важным фактором риска развития тромбоэмболического инсульта [42]. В исследовании ASSERT с участием 2580 пациентов с двухкамерным кардиостимулятором или имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором показано, что эпизоды бессимптомной ФП, продолжавшиеся >6 мин, ассоциировались с увеличением риска тромбоэмболии в 2,5 раза, а эпизоды продолжительностью >18 ч — с 5-кратным увеличением этого риска. На риск тромбоэмболии оказывало влияние не общее число эпизодов ФП, а их длительность [43].

Результаты рандомизированных исследований, оценивавших применение ААП для подавления ФП и уменьшения тромбоэмболических событий, еще недоступны. Однако имеются данные о возможности применения новых антикоагулянтов по принципу «таблетка в кармане» у пациентов с низким числом 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 >1 ч, и их прием (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) возобновлялся на 30 дней при развитии эпизода ФП длительностью >1 ч. Это позволяло уменьшить продолжительность лечения антикоагулянтами на 94% по сравнению с таковой при постоянной антикоагулянтной терапии. У 3 больных в

период отказа от антикоагулянтов развилась транзиторная ишемическая атака, но ни у одного из них в момент возникновения неврологических расстройств не отмечено ФП [44]. В 2016 г. 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 к лечению ФП с помощью ААП может оказаться уменьшение потребности в непрерывном приеме антикоагулянтов, связанных с ним рисков и расходов у некоторых пациентов при соответствующем контроле.

ААП всегда будут играть определенную роль в терапии ФП, уменьшая выраженность симптомов, поддерживая синусовый ритм. В будущем при улучшении безопасности и переносимости ААП фармакологический контроль синусового ритма сможет превзойти снижение ЧЖС в определенных популяциях пациентов с ФП. Новые данные свидетельствуют о возможности снижения риска инсульта и смертности при более агрессивном поддержании синусового ритма. Пока недоступны 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 сохранения синусового ритма.

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: 2893–962.
2. Benjamin E., Blaha M., Chiuve S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* — 2017; Jan 25. [Epub ahead of print].
3. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения // *Кардиология.* — 2012; 9: 58–63.
4. 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.
5. Канорский С.Г. Лечение больных с фибрилляцией предсердий: поиск оптимальных решений // *Кардиология.* — 2016; 8: 46–53.
6. Nguyen T., Jolly U., Sidhu K. et al. Atrial fibrillation management: evaluating rate vs rhythm control // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2016; 14: 713–24.
7. 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.
8. Ionescu-Iltu R., Abrahamowicz M., Jackevicius C. 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.
9. Halsey C., Chugh A. Rate Versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation // *Heart Fail. Clin.* — 2016; 12: 193–203.
10. Corley S., Epstein A., DiMarco J. 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.

11. Lip G., Laroche C., Iochim P. 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.
12. January C., Wann L., Alpert J. 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.
13. 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.
14. Ponikowski P., Voors A., Anker S. 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.
15. Ulimoen S., Enger S., Pripp A. 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.
16. Ziff O., Lane D., Samra M. et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data // *BMJ.* – 2015; 351: h4451.
17. Van Gelder I., Wyse D., Chandler M. 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.
18. Van Gelder I., Groenveld H., Crijns H. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 362: 1363–73.
19. Steinberg B., 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.
20. Van Gelder I., Rienstra M., Crijns H. et al. Rate control in atrial fibrillation // *Lancet.* – 2016; 388: 818–28.
21. Piccini J., Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation // *Lancet.* – 2016; 388: 829–40.
22. Lafuente-Lafuente C., Valembos L., Bergmann J. et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015; 3: CD005049.
23. Zimetbaum P., Waks J. Antiarrhythmic Drug Therapy for Rhythm Control in Atrial Fibrillation // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2017; 22: 3–19.
24. 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.
25. Hayward C., Patel H., Patel K. et al. The evolving landscape of oral antiarrhythmic prescriptions for atrial fibrillation in England: 1998–2014 // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2016; 2: 90–4.
26. 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.
27. Singh B., Singh S., Reda D. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2005; 352: 1861–72.
28. Bardy G., Lee K., Mark D. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2005; 352: 225–37.
29. Danzi S., Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction // *J. Intensive Care Med.* – 2015; 30: 179–85.
30. Schweizer P., Becker R., Katus H. et al. Dronedronarone: current evidence for its safety and efficacy in the management of atrial fibrillation // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2011; 5: 27–39.
31. Hohnloser S., Crijns H., van Eickels M. et al. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 360: 668–78.
32. Connolly S., Camm A., Halperin J. et al. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 365: 2268–76.
33. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J. et al. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 358: 2678–87.
34. De Vos C., Breithardt G., Camm A. et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy // *Am. Heart J.* – 2012; 163: 887–93.
35. Aguilar M., Xiong F., Qi X. et al. Potassium Channel Blockade Enhances Atrial Fibrillation-Selective Antiarrhythmic Effects of Optimized State-Dependent Sodium Channel Blockade // *Circulation.* – 2015; 132: 2203–11.
36. Capucci A., Piangerelli L., Ricciotti J. et al. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation // *Europace.* – 2016; 18: 1698–704.
37. Ha A., Wijeyesundera H., Birnie D. et al. Real-world outcomes, complications, and cost of catheter-based ablation for atrial fibrillation: an update // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017; 32: 47–52.
38. Link M., Haissaguerre M., Natale A. Ablation of Atrial Fibrillation: Patient Selection, Periprocedural Anticoagulation, Techniques, and Preventive Measures After Ablation // *Circulation.* – 2016; 134: 339–52.
39. Steinberg B., Hellkamp A., Lokhnygina Y. et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial // *Eur. Heart J.* – 2015; 36: 288–96.
40. Al-Khatib S., Thomas L., Wallentin L. et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* – 2013; 34: 2464–71.
41. Link M., Giugliano R., Ruff C. et al. Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2017; 10: e004267.
42. Zimetbaum P., Waks J., Ellis E. et al. Role of atrial fibrillation burden in assessing thromboembolic risk // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014; 7: 1223–9.
43. Healey J., Connolly S., Gold M. et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke // *N. Engl. J. Med.* – 2012; 366: 120–9.
44. Passman R., Leong-Sit P., Andrei A. et al. Targeted Anticoagulation for Atrial Fibrillation Guided by Continuous Rhythm Assessment With an Insertable Cardiac Monitor: The Rhythm Evaluation for Anticoagulation With Continuous Monitoring (REACT.COM) Pilot Study // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2016; 27: 264–70.

PHARMACOTHERAPY FOR ATRIAL FIBRILLATION: CURRENT POSSIBILITIES AND PROSPECTS

Professor **S. Kanorsky**, MD; **Yu. Kovalenko**, Candidate of Medical Sciences
Kuban State Medical University, Krasnodar

The paper presents main areas of pharmacotherapy for atrial fibrillation (AF), such as to reduce the frequency of ventricular contractions and to maintain sinus rhythm. It briefly characterizes the efficacy and safety of antiarrhythmic drugs used to maintain sinus rhythm in patients with AF.

Key words: cardiology; atrial fibrillation; antiarrhythmic drugs; control of the frequency of ventricular contractions; control of sinus rhythm.