

Е.Н. Романова

Романова Елена Николаевна — старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

## Место флекаинида в клинической практике врача-кардиолога

### Флекаинид — новое или забытое старое?

Флекаинид известен в клинической практике достаточно давно: препарат синтезирован в 1972 г., в странах Европы его активно применяют с 1982 г. В Украине флекаинид зарегистрирован лишь несколько лет назад, однако с середины 1990-х годов был в наличии по гуманитарной помощи, и врачи-кардиологи имели возможность применять его в клинической практике.

### Какова точка приложения действия флекаинида?

Флекаинид ингибирует натриевые каналы, способствуя снижению концентрации внутриклеточного кальция, за счет чего уменьшается выраженность оксидативного стресса (Aliot E. et al., 2011).

Препарат применяют в очень многих аспектах аритмологии: и при желудочковых, и при суправентрикулярных нарушениях ритма сердца. В настоящей лекции внимание сфокусировано на фибрилляции предсердий (ФП) и применении флекаинида именно при этом виде нарушения ритма.

### Чем опасна ФП?

ФП — самая распространенная на сегодняшний день аритмия после суправентрикулярной экстрасистолии. К сожалению, статистика неутешительна: по данным европейских экспертов, в 2018 г. у каждого 4-го жителя Европы среднего возраста диагностирована ФП. По прогнозам к 2030 г. количество жителей Европейского Союза с диагнозом «фибрилляция предсердий» достигнет 14–17 млн человек (Kirchhof P. et al., 2016).

ФП чревата двумя основными осложнениями:

- кардиоэмболическим инсультом сопровождающимся высокой инвалидизацией и смертностью;
- развитием сердечной недостаточности (СН) — основным осложнением ФП, также приводящим к летальному исходу.

### Медикаментозное восстановление синусового ритма

В настоящее время во всем мире стратегия ведения пациентов с ФП заключается в сохранении синусового ритма: у пациен-

тов с синусовым ритмом реже развиваются инсульт, СН, они живут лучше, качественнее и дольше. Алгоритм фармакологической или электрической кардиоверсии при «срыве» ритма и возникновении у пациента пароксизма ФП, рекомендованный Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) (Kirchhof P. et al., 2016), представлен на рис. 1.

При осуществлении фармакологической кардиоверсии на сегодняшний день тактика врача основывается на выявлении основной патологии, на фоне которой возникло нарушение ритма.

Выделяют три основные группы пациентов:

- 1) с отсутствием или минимально выраженными структурными поражениями миокарда;
- 2) с умеренной СН и гипертрофией миокарда;
- 3) с выраженной СН и аортальным стенозом (пожалуй, наиболее тяжелая в прогностическом плане и плане курации группа).

В каждой из вышеперечисленных групп пациентов своя тактика фармакологической кардиоверсии. Наиболее широкую палитру антиаритмических препаратов (ААП) можно применять у пациентов с отсутствием структурных поражений миокарда. Согласно рекомендациям ESC (2016), у лиц без ишемического или структурного поражения сердца флекаинид, пропафенон или вернакалант (последний не зарегистрирован в Украине) рекомендованы для фармакологической кардиоверсии при новых эпизодах ФП (самый высокий класс рекомендаций и уровень доказательности — IA). У некоторых пациентов с недавно возникшей ФП при отсутствии выраженных структурных или ишемических заболеваний сердца единичная пероральная доза флекаинида или пропафенона (стратегия «таблетка в кармане») может быть рекомендована для кардиоверсии после оценки безопасности (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности V) (табл. 1).

### Что означает термин «без органического поражения сердца»?

Понятие «без органического поражения сердца» четко оговаривается следующими позициями:

- отсутствие Q-инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе;
- отсутствие гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии;

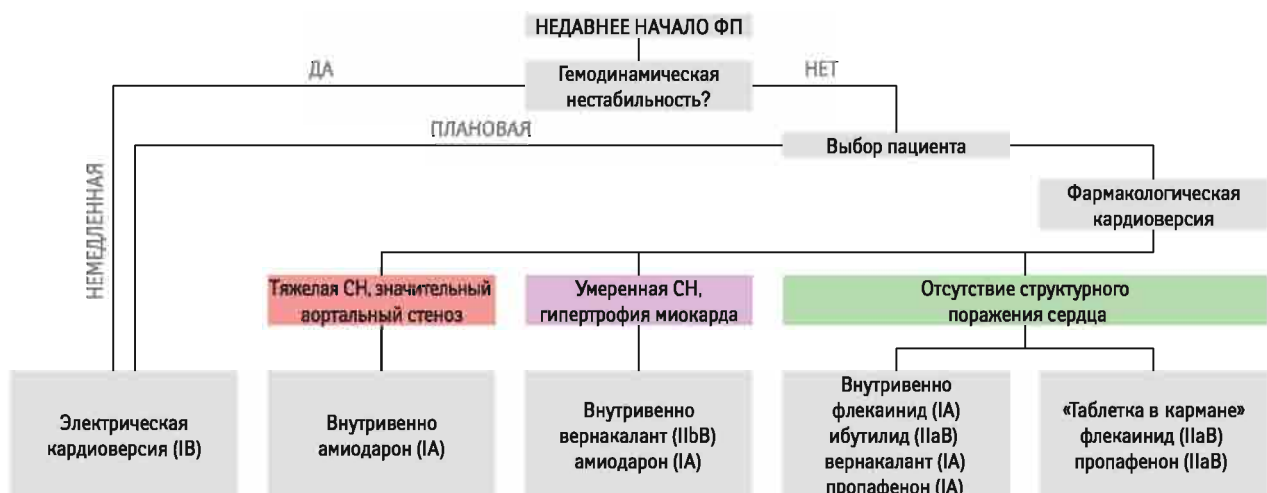


Рис. 1. Алгоритм восстановления синусового ритма при пароксизме ФП, согласно рекомендациям ESC (2016)

**Таблиця 1.** Терапія контролю ритма серця – кардіоверсія при ФП, согласно рекомендаціям ESC (2016)

Рекомендації	Класс рекомендацій	Уровень доказательности
<b>Кардіоверсія при ФП</b>		
У пацієнтів без ішемічного или структурного поразення серця флекаїнід, пропafenон или вернакалант рекомендованы для фармакологической кардіоверсії при новых эпизодах ФП	I	A
У пацієнтів с ішеміческим или структурным заболеванием серця ибутилід рекомендован для фармакологической кардіоверсії при ФП	IIa	B
У некоторых пацієнтів с недавно возникшей ФП при отсутствии выраженных структурных или ішеміческих заболеваний серця единичная пероральная доза флекаїніда или пропafenона (стратегия «таблетка в кармане») может быть рекомендована для кардіоверсії после оценки безопасности	IIa	B
У пацієнтів с ішеміческим и/или структурным изменением серця амиодарон рекомендован для кардіоверсії при ФП	I	A
Вернакалант может быть рекомендован как альтернатива амиодарону для фармакологической кардіоверсії при ФП	IIb	B
у пацієнтів без гипотензии, тяжелой СН или выраженных структурных заболеваний серця (особенно аортальный стеноз)		

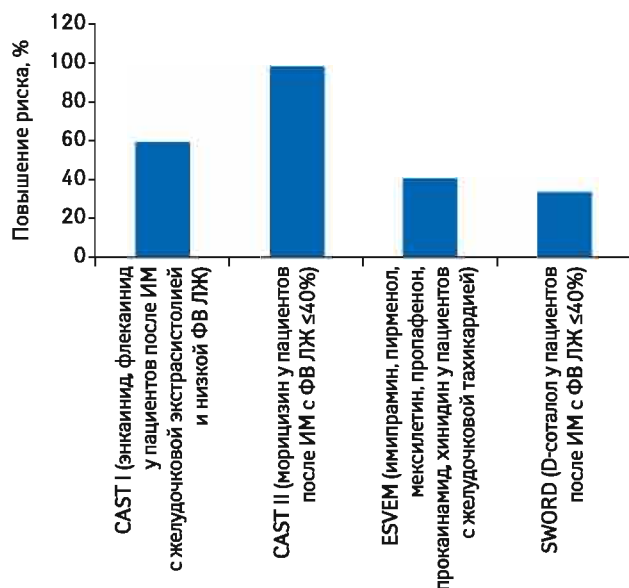
- фракція выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) >45%;
- отсутствие признаков застойной или прогрессирующей СН;
- стадия СН не более ІІА;
- отсутствие врожденных или ревматических пороков серця;
- отсутствие выраженной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (толщина одной из стенок ЛЖ ≥14 мм).

### В каких случаях следует прекратить применение ААП?

ААП Іс-класса можно применять только у пацієнтів без органического поражения серця, поскольку в ряде исследований, к сожалению, завершившихся досрочно, на фоне их применения у пацієнтів часто наступала внезапная кардиальная смерть (The ESVEM Investigators, 1989; Echt D.S. et al., 1991; Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators, 1992; Waldo A.L. et al., 1996). Как видно на рис. 2, пацієнты были тяжелыми: преимущественно после ИМ, с частой желудочковой экстрасистолией высоких градаций по классификации В. Lowp, M. Wolf (1971), низкой ФВ ЛЖ. Именно у этой тяжелой группы пацієнтів может возникнуть проаритмогенный эффект ААП. Развитие последнего обусловлено угнетением гемодинамики, удлинением интервала Q–T, снижением порога индукции аритмии, влиянием на проводящую систему серця, усилением эктопической активности желудочков.

Предвестником проаритмогенного эффекта ААП Іс-класса является прогрессирующее ухудшение внутрижелудочковой проводимости и расширение комплекса QRS до 0,16–0,24 с. При использовании метода Холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) отмечают:

- увеличение общего количества желудочковых экстрасистол в >2 раза;
- увеличение количества парных желудочковых экстрасистол в >4 раза;
- повышение частоты коротких (до 15 с) эпизодов желудочковой тахикардии в >10 раз;



**Рис. 2.** Повышение риска внезапной кардиальной смерти при применении ААП І класса (относительный риск препарата/плацебо)

- повышение частоты ритма при пароксизмах желудочковой тахикардии на >20 уд./мин;
- появление новых вариантов желудочковой тахикардии;
- появление эпизодов фибрилляции желудочков, прогрессирующее ухудшение внутрижелудочковой проводимости с трансформацией в желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (очень серьезное осложнение, требующее прекращения приема ААП вследствие риска возникновения неблагоприятных желудочковых аритмий).  
Лечение следует прекратить при:
- учащении эктопических желудочковых комплексов;
- появлении блокад, брадикардии;
- расширении комплекса QRS на >25%, уменьшении его амплитуды;
- увеличении продолжительности зубца P на ЭКГ >0,12 с.

### Флекаїнід: преимущества по сравнению с другими ААП

В метаанализе US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) показано, что при применении флекаїніда у пацієнтів с отсутствием или минимально выраженными структурными изменениями миокарда эффективность кардіоверсії достаточно высока по сравнению с другими ААП (McNamara R.L. et al., 2000). В табл. 2 приведены результаты нескольких исследований, в которых сравнивали флекаїнід, амиодарон, пропafenон и плацебо. Согласно полученным данным, флекаїнід обеспечивает более эффективную кардіоверсию даже по сравнению с амиодароном (95 и 89% соответственно).

### Подход «таблетка в кармане» («pill-in-the-pocket»)

«Таблетка в кармане» — успешный метод восстановления синусового ритма, который можно применять с использованием нагрузочной дозы пропafenона (450–600 мг) или флекаїніда (200–300 мг) перорально. Такой подход может быть использован у отдельных пацієнтів с выраженной симптоматикой и нечастыми (от 1 раза в месяц до 1 раза в год) пароксизмами ФП. При этом необходимо соблюдать ряд важных условий.

Прежде всего, безопасность стратегии должна быть оценена в стационарных условиях под наблюдением врача, поскольку существует риск трансформации мерцательной аритмии в трепетание предсердий. Этот риск незначителен, однако имеет место, и если трансформация возникла один раз, вероятность повторных эпизодов чрезвычайно высока. Опасность трансформации в том, что частота желудочковых сокращений 2:1–1:1 чревата развитием достаточно серьезного нарушения ритма, возможно с гемодинамическими осложнениями.

Другой важный момент: следует убедиться в отсутствии у пацієнта структурных изменений миокарда. Для этого необходимо провести как минимум скрининговое обследование. P. Alboni (2007) предложил распределять пацієнтів на две группы, в зависимости от того, кому подходит или не подходит методика «таблетка в кармане» (табл. 3). При этом во 2-й группе вероятно присутствие пацієнтів, которых нельзя отнести к категории больных без структурных изменений миокарда.

### Электрическая и фармакологическая кардіоверсія при ФП

Рекомендации ESC (2016) относительно применения ААП сочетанно с электрической кардіоверсией представлены в табл. 4. Отмечено, что предварительная терапия амиодароном,

Таблиця 2. Результаты сравнительных исследований ААП

Исследование	Пациенты, группы	Флекаинид (п, доза)	Исход: конверсия в сердечный ритм	Основные результаты, %
Sarucci A. et al. (1992)	62 пациента с ФП <7 сут Плацебо vs амиодарон внутривенно болюсно + инфузионно или флекаинид перорально	п=22 300 мг	Через 3 ч Через 8 ч Через 12 ч Через 24 ч	Плацебо – 29, амиодарон – 16, флекаинид – 68 Плацебо – 48, амиодарон – 37, флекаинид – 91 Амиодарон – 47, флекаинид – 91 Амиодарон – 89, флекаинид – 95
Boriani G. et al. (1998)	417 пациентов с ФП <7 сут Плацебо vs амиодарон внутривенно, флекаинид перорально, пропafenон внутривенно или перорально	п=69 300 мг	Через 1 ч Через 3 ч Через 8 ч	Плацебо – 9, амиодарон – 6, флекаинид – 13 Плацебо – 18, амиодарон – 25, флекаинид – 57 Плацебо – 37, амиодарон – 57, флекаинид – 75
Romano S. et al. (2001)	352 пациента с ФП <7 сут Плацебо, флекаинид, пропafenон внутривенно	п=138 2 мг/кг массы тела	Через 1 ч Через 3 ч Через 6 ч Через 24 ч	Плацебо – 22, флекаинид – 73, пропafenон – 54 Плацебо – 28, флекаинид – 80, пропafenон – 68 Плацебо – 35, флекаинид – 86, пропafenон – 75 Плацебо – 46, флекаинид – 90, пропafenон – 92

Таблиця 3. Распределение пациентов в зависимости от того, кому подходит или не подходит методика «таблетка в кармане» (Alboni P., 2007)

	«Таблетка в кармане»
<b>Подходит</b>	<b>Не подходит</b>
Продолжительность эпизода ФП <48 ч	Комплекс QRS >120 мс
Частота сердечных сокращений на фоне ФП >70 уд./мин	P-Q <120 мс
Систолическое артериальное давление >100 мм рт. ст.	Длительные эпизоды ФП в анамнезе (>7 сут)
Хорошая переносимость ФП (отсутствие одышки, обмороков)	Хроническая СН или ФВ ЛЖ <45%
Частота приступов – 12 в год	Частота сердечных сокращений в покое <50 уд./мин
	Синоатриальная блокада
	Атриовентрикулярная блокада II–III степени
	Тромбоземболия легочной артерии в анамнезе

флекаинидом, ибутилидом или пропafenоном может быть рекомендована для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидива ФП (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В).

Сравнение двух методик кардиоверсии — электрической и фармакологической — представлено в табл. 5.

Фармакологическую кардиоверсию используют чаще по сравнению с электрической (примерно 69 и 31% соответственно). Однако на сегодняшний день в странах Европы, в том числе Украине, имеет место тенденция чаще использовать электрическую кардиоверсию. По данным исследования, проведенного в 57 центрах разных стран Европы (72% из которых — университетские клиники, то есть высокопрофессиональные учреждения с высоким уровнем медицинской подготовки), в 56% центров в течение последних 5 лет отмечено увеличение числа проводимых кардиоверсий при ФП и лишь в 12,5% — снижение, что свидетельствует о тенденции к сохранению синусового ритма. При этом 68% клиник предпочитали электрическую, 19% — медикаментозную кардиоверсию, что, вероятно, объяснимо более быстрым достижением эффекта и отсутствием побочных действий первой (EUROPACE, 2013).

С целью фармакологической кардиоверсии в разных странах применяют различные ААП (рис. 3). Например, во Франции в основном назначают амиодарон, в других странах — флекаинид, пропafenон примерно в равных соотношениях, реже амиодарон.

Таблиця 4. Терапия контроля ритма сердца – кардиоверсия при ФП, согласно рекомендациям ESC (2016)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
<b>Основные рекомендации</b>		
Терапия контроля ритма сердца предназначена для улучшения симптомов у пациентов с ФП	I	B
Влияние на факторы кардиоваскулярного риска и предотвращение пусковых механизмов ФП должно быть целью терапии контроля ритма, чтобы облегчить сохранение синусового ритма у пациентов	IIa	B
За исключением ФП, ассоциированной с гемодинамической нестабильностью, выбор между электрической и фармакологической кардиоверсией должен зависеть от пациента и выбора врача	IIa	C
<b>Кардиоверсия при ФП</b>		
Электрическая кардиоверсия при ФП рекомендована пациентам с острой гемодинамической нестабильностью для восстановления сердечной деятельности	I	B
Кардиоверсия при ФП (электрическая или фармакологическая) рекомендована у симптомных пациентов с персистирующей/длительно персистирующей ФП как часть терапии контроля ритма сердца	I	B
Предварительная терапия амиодароном, флекаинидом, ибутилидом или пропafenоном может быть рекомендована для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидива ФП	IIa	B

Таблиця 5. Сравнение электрической и фармакологической кардиоверсии

Электрическая	Кардиоверсия	Фармакологическая
Более эффективна (до 90%)	Хорошо «работает» при раннем применении (продолжительность пароксизма ФП <48 ч)	
Быстрая	Можно проводить без седации	
Проводится после трансэзофагеальной эхокардиографии	Дешевле	
Более безопасна	Раннее применение ААП позволяет избежать госпитализации пациентов	

### Как «удержать» ритм после кардиоверсии?

Необходимо понимать, что успешно проведенная кардиоверсия — лишь половина задачи, другая же половина — «удержать» ритм. Согласно рекомендациям ESC (2016), краткосрочная терапия ААП после кардиоверсии и/или процедуры абляции в течение 4 нед на 80% снижает риск рецидива аритмии и не сопровождается побочными эффектами ААП. Именно эти 4 нед — наиболее уязвимый период в аспекте повторного «срыва» ритма. Даже при синусовом ритме на ЭКГ достаточно нестабильно предсердие, присутствуют элементы электрической нестабильности, которые при любом, даже минимальном, раздражителе могут повторно «сорвать» ритм.

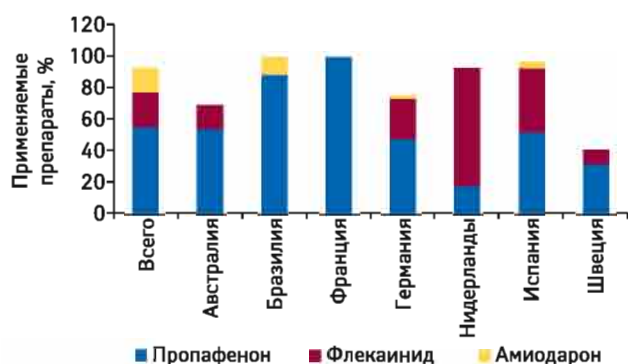
### Противорецидивная антиаритмическая терапия

Итак, ритм восстановлен. Как вести пациента в дальнейшем? Почему следует применять ААП? Когда и какой препарат назначить? Все эти вопросы необходимо решить перед выпиской пациента из стационара.

Пациенту необходимо принимать противорецидивную антиаритмическую терапию достаточно длительно, и врач должен ее контролировать. Факторы, влияющие на принятие решения о необходимости ее назначения:

- динамика заболевания (учащение пароксизмов ФП приведет к решению вопроса о противорецидивной терапии);





**Рис. 3.** Препарати, що застосовуються в різних країнах з метою медикаментозної кардіоверсії (Crijns H.J. et al., 2012; 2014)

**Таблиця 6.** Сравнение фармакокинетики флекаїніда і пропafenона

Критерій	Фармакокінетика	
	Флекаїнід	Пропafenон
Період полувиведення, ч	20	5–8
Біодоступність, %	90	25–75
Пік концентрації, ч	3–4	1–3
Основний шлях елімінації	Почки	Печень

- прогресія симптомів ФП (ухудшення переносимості пацієнтом пароксизмів, збільшення їх тривалості);
- течення основного захворювання (частіше за все артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця і їх поєднання, цукровий діабет, СН, дисфункція щитовидної залози, фізична («фібриляція передсердь атлета») або алкогольна («синдром святкового серця») навантаження, надмірна маса тіла, важкий стрес, куріння).

В рекомендаціях ESC (2016) відзначено, що вплив на фактори кардіоваскулярного ризику і запобігання пусковим механізмам ФП повинно бути метою терапії контролю ритму, щоб полегшити збереження синусового ритму у пацієнтів (см. табл. 4).

Не рідко пацієнти пред'являють скарги на «срив» ритму при різкому підвищенні артеріального тиску, після стресу на роботі, надмірної фізичної втоми на дачі і т.д. — всі ці пускові механізми розвитку ФП необхідно нивелювати.

### Який ААП вибрати?

Рекомендації ESC (2016) пропонують чітку стратегію вибору ААП для підтримки синусового ритму у пацієнта (рис. 4). Найменш бажаний вибір у пацієнтів з СН: тільки ААП III класу (аміодарон). При наявності у пацієнта коронарної хвороби серця, вираженої патології клапанів, патологічної гіпертрофії ЛЖ вибір трохи більший, але тим не менше замикається він на ААП III класу (дронедарон, соталол, аміодарон). Найбільший вибір ААП у пацієнтів без або з мінімально вираженими структурними змінами серця: дронедарон, пропafenон, соталол, флекаїнід рекомендовані їм під класом рекомендацій IA. При цьому катетерна абляція як метод лікування при ФП прийнятна у кожній вищезгаданій категорії пацієнтів.

Сравнение фармакокинетики флекаїніда і пропafenона — ААП I класу, рекомендованих ESC (2016) під самим високим

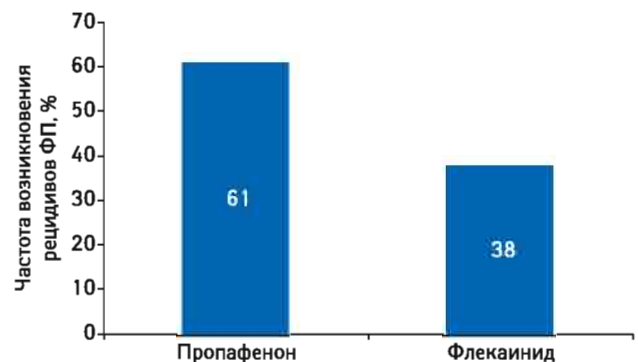
класом рекомендацій і рівнем доказальності (IA), — представлено в табл. 6;

- флекаїнід має достатньо тривалий період напіввиведення — 20 ч по порівнянню з 8 ч у пропafenона, що визначає кратність їх прийому 2 і 3 рази в сутки відповідно;
- флекаїнід має дуже високу біодоступність — 90% (біодоступність пропafenона вкрай важко прогнозувати ввиду дуже великого розкиду показників);
- пік концентрації приблизно однаковий (до 3 ч);
- різний шлях виведення.

Проведено декілька порівняльних досліджень ефективності пропafenона і флекаїніда. Згідно з результатами аналізу трьох досліджень по кожному препарату, мінімальний термін спостереження в яких склав 6 міс після кардіоверсії, застосування пропafenона супроводжувалося більшою кількістю рецидивів ФП (Aliot E. et al., 2011) (рис. 5).

ESC (2016) рекомендує ретельно оцінювати вибір ААП, беручи до уваги питання коморбідності, кардіоваскулярного ризику і потенційно важких проаритмій, а також екстракардіальні, токсичні ефекти (клас рекомендацій I, рівень доказальності A). Дронедарон, флекаїнід, пропafenон або соталол рекомендовані для профілактики пароксизмів ФП у пацієнтів з нормальною функцією ЛЖ без патологічної гіпертрофії ЛЖ. К сожалению, в клінічній практиці нерідко відзначають іншу картину: в користь застосування ААП III класу (в частині аміодарону) у пацієнтів без структурних змін серця або ознак СН. В той же час в рекомендаціях ESC (2016) вказано, що аміодарон більш ефективний для профілактики рецидивів ФП, ніж інші ААП, однак екстракардіальні токсичні ефекти при його застосуванні поширені і наростають з часом (клас рекомендацій II, рівень доказальності A), тому пацієнтам з відсутністю або мінімально вираженими структурними змінами міокарда внаслідок повинні бути призначені інші ААП (табл. 7).

В цьому аспекті представляють інтерес результати реєстру RealiseAF, метою якого — визначити, наскільки призначення ААП пацієнтам з ФП відповідає сучасним рекомендаціям Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації



**Рис. 5.** Результати порівняльних досліджень ефективності пропafenона і флекаїніда: частота виникнення рецидивів ФП, % (Aliot E. et al., 2011)



**Рис. 4.** Алгоритм контролю ритму серця у пацієнтів з симптомною ФП, згідно з рекомендаціями ESC (2016)

ации сердца/Европейского общества кардиологов (American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology — ACC/AHA/ESC) 2006 г. (The RealiseAF registry, 2010). Основу исследования составила информация о лечении 4947 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП. Полученные результаты весьма интересны. При пароксизмальной форме ФП наиболее часто назначаемыми препаратами были флекаинид, пропafenон и соталол, при персистирующей — амиодарон, что, вероятно, логично. ААП класса IC назначены 11,9% пациентов, однако у 20% из них показания не соответствовали рекомендациям. Соталол назначен 4,4% пациентов, при этом у 16% показания не соответствовали рекомендациям. Амиодарон в качестве терапии первого ряда назначен 25,6% пациентов, при этом у 49,9% не было ни недостаточности кровообращения, ни выраженной гипертрофии ЛЖ.

### Побочные эффекты амиодарона

С учетом вышесказанного отметим побочные эффекты длительного применения амиодарона, среди которых выделяют:

1. Кардиальные (блокада сердца, брадикардия, проаритмический эффект).
2. Экстракардиальные:
  - эндокринные (дисфункция щитовидной железы). Амиодарон — йодосодержащий препарат, который встраивается в структуру обмена гормонов щитовидной железы. При длительном его применении необходим контроль уровня тиреотропного гормона. Отмена препарата обязательна при развитии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза;
  - желудочно-кишечные (диспепсия, повышение уровня печеночных ферментов);
  - кожные (изменение цвета кожи, сенсбилизация, облысение);
  - неврологические (тремор, атаксия, бессонница);
  - разнообразные нарушения зрения;
  - поражение легких с развитием так называемой амиодарон-индуцированной легочной токсичности, для которой характерны:
    - более частое развитие у мужчин, у лиц, длительно пребывавших на искусственной вентиляции легких (вспомогательное воздействие кислорода в высоких концентрациях вместе с механической вентиляцией легких может стимулировать развитие амиодарон-индуцированной легочной токсичности), а также длительно применявших амиодарон в высоких дозах (при применении в дозе  $\geq 400$  мг/сут развивается в 5–15% случаев с пиком через 2 мес, в дозе 200 мг/сут — 2% и  $>2$  лет соответственно), у лиц с бронхолегочной патологией;
    - повышение риска развития с возрастом;
    - повышение риска развития токсичности амиодарона по мере увеличения его концентрации в плазме крови;
    - зависимость от расовых и этнических факторов (например у японцев отмечается в несколько раз чаще, чем в других этнических группах).

Рентгенологическая картина при амиодарон-индуцированной легочной токсичности поражает своей динамикой: буквально в течение 3–4 дней на рентгенологических снимках легких одного и того же пациента можно получить абсолютно разную рентгенологическую картину. Эта патология характеризуется очаговыми или диффузными инфильтратами, обычно двусторонними и нередко мигрирующими. Заболевание сопровождается лихорадкой, лейкоцитозом и достаточно выраженной одышкой. Поэтому перед началом терапии амиодароном больному необходимо сделать контрольный рентгенологический снимок легких и провести спирометрическую оценку функции внешнего дыхания. Пациентам, длительно применяющим амиодарон, следует ежегодно проводить контрольное рентгенологическое обследование легких.

### Тактика ведения пациента при терапевтической неудаче

В рекомендациях ESC (2016) предложена четкая тактика ведения пациента при невозможности удержать синусовый ритм на фоне применения ААП (рис. 6). Так, если пациент применял амиодарон, ему необходимо предложить либо катетерную абляцию, либо гибридную терапию. Последняя представляет собой совокупность методик (катетерная абляция, антиаритмическая терапия, хирургия на открытом сердце), совмещение которых дает возможность максимально долго сохранять у пациента синусовый ритм. Если неудача в лечении произошла на фоне применения дронедазона, флекаинида, пропafenона или соталола — следует выбрать либо амиодарон, либо другой ААП из этой же группы, либо прибегнуть к катетерной абляции. В этой ситуации должно быть принято единое решение команды специалистов (так называемая Atrial Fibrillation Heart Team), ведущих пациента.

Если пациенту назначен ААП, необходимо периодически оценивать целесообразность его дальнейшего применения (класс рекомендаций IIa), проводить мониторинг ЭКГ, обращая внимание на длительность комплекса QRS и интервала Q–T, выявлять наличие атриовентрикулярной блокады (см. табл. 7). Увеличение продолжительности комплекса QRS на  $>25\%$  по сравнению с исходным на фоне применения флекаинида должно насторожить, поскольку это явление проаритмогенного эффекта. Этого показателя необходимо проверить до назначения, на следующий день после назначения и через 2–3 дня от начала применения препарата (табл. 8). Чаще доза применяемого флекаинида составляет 50 или 100 мг 2 раза в сутки. Поскольку препарат выводится почками, необходимо принимать во внимание клиренс креатинина: при  $<50$  мл/мин рекомендуют снизить дозу (табл. 9).

Тяжесть ФП может нарастать со временем, клиренс креатинина — снижаться, поэтому обязателен мониторинг этого показателя у пациента. Для назначения даты следующего визита к врачу используют формулу:

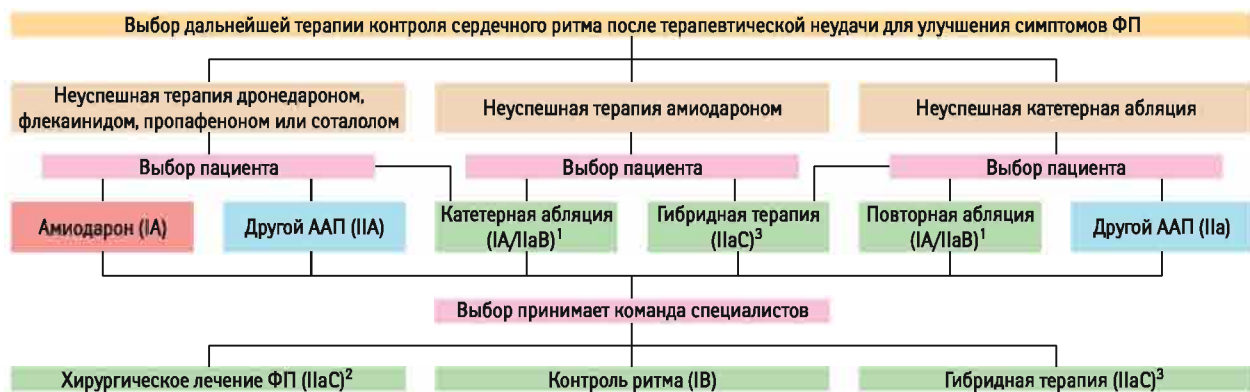
$$\text{Клиренс креатинина}/10 = \text{количество месяцев до следующего визита к врачу.}$$

Все эти рекомендации подтверждены Советом экспертов на совместном заседании Рабочей группы по нарушениям ритма

**Таблица 7.** Выбор ААП для длительной терапии синусового ритма/профилактики рецидива ФП, согласно рекомендациям ESC (Kirchhof P. et al., 2016)

Рекомендации	Класс	Уровень
	рекомендаций	доказательности
<b>ААП для длительной терапии синусового ритма/профилактики рецидива ФП</b>		
Выбор ААП должен быть тщательно оценен, учитывая вопросы коморбидности, кардиоваскулярного риска и потенциально тяжелой проаритмии, экстракардиальные токсические эффекты, предпочтения пациента и симптомы	I	A
Дронедазон, флекаинид, пропafenон или соталол рекомендованы для профилактики пароксизмов ФП у пациентов с нормальной функцией ЛЖ без патологической гипертрофии ЛЖ	I	A
Дронедазон рекомендован для профилактики рецидива симптомов ФП у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца без СН	I	A
Амиодарон рекомендован для профилактики рецидива симптомов ФП у пациентов с СН	I	B
Амиодарон более эффективен для профилактики рецидива ФП, нежели другие ААП, однако экстракардиальные токсические эффекты при его применении распространены и нарастают со временем. Поэтому вначале должны быть назначены другие ААП	IIa	C
Пациенты, применяющие ААП, должны быть периодически оценены для подтверждения необходимости терапии	IIa	C
ЭКГ-мониторинг на протяжении длительной антиаритмической терапии должен быть рекомендован для контроля частоты ритма, выявления удлинения комплекса QRS и интервала Q–T и возникновения атриовентрикулярной блокады	IIa	B
Терапия ААП не рекомендована пациентам с удлиненным интервалом Q–T ( $>0,5$ с) или значимыми заболеваниями синоатриального узла или атриовентрикулярной узловой дисфункции, не имеющим функционирующего кардиостимулятора	III (вредно)	C
Продолжение антиаритмической терапии в период после абляции при ФП должно быть рекомендовано для поддержания синусового ритма, когда рецидив весьма вероятен	IIa	B





**Рис. 6.** Выбор дальнейшей терапии контроля сердечного ритма после терапевтической неудачи для улучшения симптомов ФП  
<sup>1</sup>Катетерная абляция должна преследовать цель изоляции легочных вен (IA для пароксизмальной, IIaB – для персистирующей/длительно персистирующей ФП). <sup>2</sup>Хирургическим лечением ФП может быть изоляция легочных вен (например при пароксизмальной ФП) или лабиринтный метод (например при рефрактерной к терапии или персистирующей/длительно персистирующей ФП). <sup>3</sup>Гибридная терапия включает комбинацию ААП, катетерную абляцию и/или хирургическое лечение ФП.

**Таблица 8.** ААП, применяемые перорально для «удержания» синусового ритма после кардиоверсии

Препарат	Угрожающие признаки, требующие прекращения приема	Замедление проведения в атриовентрикулярном узле	Рекомендуемый мониторинг ЭКГ при инициации терапии
Амиодарон	Удлинение интервала Q-T >500 мс	10–12 уд./мин при ФП	Исходно, через 1 и 4 нед
Дронедарон			
Флекаинид SR	Увеличение продолжительности комплекса QRS на >25% по сравнению с исходным	Нет	
Пропафенон, пропафенон SR	Удлинение интервала Q-T >500 мс, удлинение интервала Q-T >60 мс после начала терапии	Незначительное	
D- и L-Соталол		Аналогичное высокой дозе блокаторов β-адренорецепторов	

**Таблица 9.** Основные противопоказания и предосторожности при применении ААП

Препарат	Доза	Основные противопоказания и предосторожности
Флекаинид	100–150 мг 2 раза в сутки	Снизить дозу при клиренсе креатинина <50 мл/мин, болезнях печени, ишемической болезни сердца или сниженной ФВ ЛЖ. С осторожностью применять при болезни синусового узла, атриовентрикулярного узла и нарушениях проведения. СYP 2D6-ингибиторы (флуоксетин, трициклические антидепрессанты) повышают концентрацию препарата в плазме крови
Флекаинид SR	200 мг 1 раз в сутки	
Пропафенон	150–300 мг 3 раза в сутки	Противопоказан при ишемической болезни сердца или сниженной ФВ ЛЖ. С осторожностью применять при болезни синусового узла, атриовентрикулярного узла и нарушениях проведения, нарушении функции почек, печени и при бронхиальной астме. Повышает концентрацию препаратов дигиталиса и варфарина
Пропафенон SR	225–425 мг 2 раза в сутки	
D- и L-соталол	80–160 мг 2 раза в сутки	Противопоказан при значительной гипертрофии ЛЖ, систолической СН, бронхиальной астме, существовавшем ранее удлинении интервала Q-T, гипокалиемии, клиренсе креатинина <50 мл/мин. Умеренное нарушение функции почек требует осторожной адаптации дозы

сердца, Ассоциации кардиологов Украины и Президии ассоциации аритмологов Украины «Мистецтво прийняття обґрунтованих рішень», который состоялся 11–12 октября 2018 г. в Одессе. В них четко прописано, какую противорецидивную терапию следует применять у пациентов, в какой дозе, как использовать схему «таблетка в кармане», какова тактика у пациентов со снижением функции почек и как наблюдать такого пациента в динамике.

### Клинический случай № 1

Пациент Р., 57 лет. Применяет флекаинид в дозе 100 мг 2 раза в сутки в связи с пароксизмами ФП. В течение >3 мес на фоне лечения пароксизмы ФП не возникают. В данном случае можно рассмотреть переход на флекаинид в дозе 50 мг 2 раза в сутки.

### Клинический случай № 2

Пациент Б., 60 лет. Регулярно применяет флекаинид. В 14:00, после планового утреннего приема препарата в дозе 100 мг, «сорвался» ритм. Пациент, согласно стратегии «таблетка в кармане», принял нагрузочную дозу флекаинида — 200 мг сразу и еще 100 мг через 2 ч (суммарно 300 мг дополнительно к принятой утром дозе) (**важно учитывать, что максимальная терапевтическая суточная доза при ФП составляет 300 мг**). Поскольку пациент уже принял достаточно высокую дозу препарата, а период его полувыведения составляет 20 ч, вечерний прием флекаинида следует пропустить независимо от восстановления ритма\*.

### Возможна ли комбинация флекаинида с блокаторами β-адренорецепторов?

Достаточно большое количество пациентов применяют блокаторы β-адренорецепторов. Комбинация последних с флекаинидом возможна, что доказано результатами нескольких

исследований. В одном из них четко показано, что у пациентов, применявших флекаинид сочетанно с метопрололом, максимально долго сохранялся синусовый ритм (Carucci A. et al., 2016).

### Побочные эффекты флекаинида

Побочные эффекты при применении флекаинида отмечают достаточно редко. Среди часто отмечаемых (1–3% пациентов): недомогание, лихорадка, тахикардия, признаки дисфункции синусоватриального и/или атриовентрикулярного узлов, диплопия, парестезии, повышенное потоотделение, головокружение, сонливость, шум в ушах, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и др. Нечасто (<1% пациентов) отмечают отек ротовой полости, артралгию, бронхоспазм, повышение/снижение артериального давления, изменения со стороны системы крови, нервной, дыхательной системы.

**Напомним: флекаинид следует применять у пациентов без или с минимально выраженными структурными изменениями миокарда.**

### Клинический случай № 3

Пациент С., 52 года. Жалобы на «срыв» ритма после сильного стресса на работе. Госпитализирован в отдел аритмий сердца Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» с пароксизмом ФП длительностью около 10 ч. Основное заболевание — гипертоническая болезнь II ст., риск умеренный. Переносимость аритмии достаточно тяжелая: III класс ФП по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association — EHRA).

Прежде чем определиться с выбором антиаритмической терапии и тактикой ведения данного пациента, необходимо определить наличие у него выраженной структурной патологии сердца или минимальных изменений миокарда либо их отсутствие.

\*Данная схема применения препарата базируется на личном опыте автора лекции. Согласно международным рекомендациям, максимальная суточная доза флекаинида для лечения ФП составляет 300 мг.

С этой целью пациенту проведена эхокардиография, согласно которой выявлены нормальные полости сердца, незначительная гипертрофия ЛЖ и сохранная фракция ЛЖ (то есть минимально выраженные структурные изменения сердца). Это позволило назначить пациенту ААП I класса. Поскольку больной находился в стационаре, пароксизмы ФП у него были редки, применена схема «таблетка в кармане»: флекаинид в дозе 200 мг сразу, еще 100 мг — через 2 ч (суммарно 300 мг).

Результат — синусовый ритм восстановлен с хорошей частотой.

Спустя 4 года у пациента диагностировано онкологическое заболевание почки. В этой ситуации, принимая во внимание путь выделения флекаинида почками, необходимо определить, как и с какой частотой осуществлять контроль клиренса креатинина и при каких его значениях следует снизить дозу флекаинида или отменить прием препарата. Пациент применял флекаинид в дозе 100 мг 2 раза в сутки, однако благодаря достижению высокого эффекта препарата через 3 мес терапии дозу снизили до 50 мг 2 раза в сутки. После диагностики онкопатологии почки выявлено снижение клиренса креатинина, поэтому тактика снизить дозу флекаинида до 50 мг 2 раза в сутки была абсолютно оправданной. Пациент предупрежден, что при необходимости применения «таблетки в кармане» доза флекаинида должна составить 100 мг и через 2 ч — еще 50 мг (нагрузочная доза — 150 мг).

### Заключение

Флекаинид обладает высокой эффективностью в аспекте как восстановления синусового ритма с использованием схемы «таблетка в кармане», так и в противорецидивной терапии.

### Список использованной литературы

- Alboni P.** (2007) «Pill-in-the-Pocket» Approach. In: M.M. Gulizia (Eds.) *Current News in Cardiology*. Milano, Springer.
- Aliot E., Capucci A., Crijns H.J. et al.** (2011) Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace*, 13(2): 161–173.
- Boriani G., Biffi M., Capucci A. et al.** (1998) Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, 21(11 Pt. 2): 2470–2474.
- Capucci A., Lenzi T., Boriani G. et al.** (1992) Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients

without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 70(1): 69–72.

**Capucci A., Piangerelli L., Ricciotti J. et al.** (2016) Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace*, 18(11): 1698–1704.

**Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators** (1992) Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 327(4): 227–233.

**Crijns H.J., Bash L.D., Chazelle F. et al.** (2012) RHYTHM-AF: design of an international registry on cardioversion of atrial fibrillation and characteristics of participating centers. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 12: 85.

**Crijns H.J., Weijls B., Fairley A.M. et al.** (2014) Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int. J. Cardiol.*, 172(3): 588–594.

**Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B. et al.** (1991) Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.*, 324(12): 781–788.

**Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al.; ESC Scientific Document Group** (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.*, 37(38): 2893–2962.

**Lown B., Wolf M.** (1971) Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 44(1): 130–142.

**McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R. et al.** (2000) Management of new onset atrial fibrillation. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)*, 12: 1–7.

**Romano S., Fattore L., Toscano G. et al.** (2001) Effectiveness and side effects of the treatment with propafenone and flecainide for recent-onset atrial fibrillation. *Ital. Heart J. Suppl.*, 2(1): 41–45.

**The ESVEM Investigators** (1989) The ESVEM trial. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring for selection of antiarrhythmic therapy of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 79(6): 1354–1360.

**The RealiseAF registry** (2010) An international, observational, cross-sectional survey evaluating atrial fibrillation management and the cardiovascular risk profile of AF patients initial results (<http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?evid=40&fp=5080>).

**Waldo A.L., Camm A.J., deRuiter H. et al.** (1996) Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet*, 348(9019): 7–12.

Информация для специалистов сферы здравоохранения  
1-13-ФЛК-РЕЦ-0219

□

## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

**1. Пациент Р., 57 лет. Применяет флекаинид в дозе 100 мг 2 раза в сутки в связи с пароксизмами ФП. В течение >3 мес на фоне лечения пароксизмы ФП не возникают. Какова тактика врача при подборе дозы препарата на длительный прием?**

- продолжать назначенную терапию в той же дозе
- можно повысить дозу флекаинида до 150 мг 2 раза в сутки
- можно рассмотреть переход на прием флекаинида в дозе 50 мг 2 раза в сутки
- следует заменить флекаинид на другой ААП
- можно отменить терапию флекаинидом

**2. Какова максимальная суточная доза флекаинида?**

- 100 мг
- 200 мг
- 300 мг

**3. Обязателен ли мониторинг клиренса креатинина у пациентов, применяющих флекаинид?**

- да, с учетом пути элиминации препарата через почки
- нет, несмотря на путь элиминации препарата через почки
- нет, с учетом пути элиминации препарата через печень

**4. Какова доза флекаинида при применении в качестве противорецидивной терапии при клиренсе креатинина <50 мл/мин?**

- 25 мг 2 раза в сутки
- 50 мг 2 раза в сутки
- 100 мг 2 раза в сутки

**5. Какова нагрузочная доза при применении флекаинида в качестве «таблетки в кармане»?**

- 200 мг, через 2 ч — 100 мг (суммарная нагрузочная доза — 300 мг)
- 100 мг, через 2 ч — 50 мг (суммарная нагрузочная доза — 150 мг)
- 100 мг, через 2 ч — еще 100 мг (суммарная нагрузочная доза — 200 мг)

**6. Пациент П., 61 год. Клиренс креатинина — 47 мл/мин. Когда назначить дату следующего**

**визита к врачу для контроля клиренса креатинина?**

- примерно через 4,5 мес (47:10=4,7 мес)
- примерно через 9,5 мес (47:5=9,4 мес)
- дата визита пациента к врачу не связана с необходимостью определения клиренса креатинина

**7. Следует ли назначать амиодарон в качестве терапии первого ряда пациентам с ФП без признаков недостаточности кровообращения и выраженной гипертрофии ЛЖ?**

- да
- нет

**8. Какова рекомендованная доза флекаинида при применении подхода «таблетка в кармане»?**

- 50–100 мг
- 100–200 мг
- 200–300 мг
- 300–400 мг
- флекаинид не рекомендован к применению в рамках стратегии «таблетка в кармане»

**9. Какая терапия рекомендована ESC (2016) с целью долгосрочного поддержания синусового ритма у симптомных пациентов с ФП с нормальной функцией ЛЖ без патологической гипертрофии ЛЖ?**

- дронедазон
- пропafenон
- соталол
- флекаинид
- катетерная абляция

**10. Какой ААП рекомендован ESC (2016) с целью долгосрочного поддержания синусового ритма у симптомных пациентов с ФП и признаками СН?**

- пропafenон
- соталол
- амиодарон
- флекаинид

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

### КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_