

УДК 616.12-008.313-085

# Профилактическая антиаритмическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Ю.В. Зинченко, А.И. Фролов

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, профилактика, антиаритмические препараты

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2 % [12]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится. ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации и к большей частоте рецидивов. Соответственно, риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза.

Новые рекомендации по лечению ФП Американской ассоциации сердца, Американского колледжа кардиологов и Общества сердечного ритма в сотрудничестве с Обществом торакальной хирургии [35] опубликованы в 2014 г. и заменяют опубликованные ранее рекомендации 2006 г. [25] с двумя обновлениями 2011 г. [56, 57], а также отражают некоторые изменения европейских рекомендаций 2012 г. [12].

В рекомендациях суммированы и оценены все имеющиеся в настоящее время данные по лечению и профилактике ФП. Они призваны помочь врачу в выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исход, а также с учетом соотношения пользы и риска при использовании методов диагностики и лечения. Симптомы аритмии могут варьировать от несущественных до тяжелых. По мнению

авторов, ФП может быть сложным и трудным для клиницистов заболеванием при подборе профилактической терапии.

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с эволюцией основного заболевания. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время на основе использования так называемой *upstream therapy* («терапия вверх по течению» (болезни), или патогенетическая терапия) предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистое заболевание и естественное течение самой аритмии. Однако результаты такой терапии не приводили к значимому улучшению.

Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение аритмии. Примерно у трети пациентов ФП является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП, от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии.

Для снижения частоты возникновения ФП или ограничения ее проявлений на протяжении

последнего десятилетия активно разрабатывали немедикаментозные вмешательства. Доказано, что катетерная абляция эффективна в лечении ФП, поскольку позволяет уменьшить симптомы, связанные с аритмией. Ожидается, что применение этих методов в сочетании с новыми лекарственными средствами, в частности новыми антитромботическими препаратами и более безопасными антиаритмическими препаратами (ААП), поможет улучшить исходы у больных с ФП.

Различия систем организации медицинской помощи затрудняют разработку единых рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться в различных странах Европы. Эти отличия могут касаться доступности лекарственных средств, системы оказания медицинской помощи и особенностей популяции больных. Поэтому последняя версия европейских рекомендаций, подготовленных на основании исследований, проводившихся в разных странах мира, нуждается в адаптации с учетом реальной ситуации в отдельных странах.

Основные факторы, предрасполагающие к рецидиву ФП, включают возраст, длительность ФП перед кардиоверсией, число предыдущих рецидивов, увеличение размеров левого предсердия или снижение его функции, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), врожденных и приобретенных пороков сердца. Частая предсердная экстрасистолия с изменяющимися интервалами сцепления, синусовая тахикардия, нарушения внутрисердечной и межпредсердной проводимости также повышают риск рецидива ФП. Немаловажную роль в возникновении и прогрессировании аритмии играют сопутствующая эндокринная и неврологическая патология, заболевания легких и желудочно-кишечного тракта.

Рецидивы ФП после электрической кардиоверсии возникают в трех временных интервалах: немедленный рецидив – в течение первых нескольких минут после восстановления синусового ритма, ранний рецидив – в первые 5 дней после кардиоверсии и поздний рецидив, возникающий через 5 и более дней.

Амиодарон, ибутирид, соталол, флекаинид или пропafenон, назначенные перед электрической кардиоверсией, увеличивают вероятность восстановления синусового ритма и снижают риск немедленных и ранних рецидивов [9, 43, 46]. Для профилактики поздних рецидивов не-

обходим длительный прием ААП. Наиболее действенным средством такой профилактики является амиодарон, превосходящий по своей эффективности все другие средства антиаритмической терапии (ААТ). Сохраняют синусовый ритм в течение года применения амиодарона 69 % больных. Для соталола и пропafenона этот показатель составляет 39 % [49].

### **Тактика проведения профилактической антиаритмической терапии**

Противорецидивная терапия ФП должна учитывать современные представления о патофизиологии данной аритмии [34]. Ее целями следует считать подавление эктопической импульсации в предсердиях (эффективны ААП, катетерная изоляция устьев легочных вен), предотвращение электрического и структурного ремоделирования предсердий (эффективны раннее назначение ААП, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты), вегетативные триггеры ФП (индивидуальный подбор ААП, корригирующего вегетативный дисбаланс).

Главной целью назначения ААТ у больных с ФП является восстановление и поддержание синусового ритма. Если один ААП оказывается неэффективным, клиническое улучшение может быть достигнуто при помощи другого препарата. Кажется естественным, что пациенты с синусовым ритмом должны выживать лучше, чем с ФП. В то же время, проведен ряд исследований (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOTCAFÉ, AFCHF) для сравнения результатов лечения пациентов, получающих терапию с целью поддержания синусового ритма или снижения частоты сокращений сердца (ЧСС) при сохраняющейся ФП. Эти исследования не выявили прогностического преимущества стратегии сохранения синусового ритма [31].

Полученные результаты отчасти можно объяснить недостаточной эффективностью ААТ с целью поддержания синусового ритма, который регистрировали к концу наблюдения только в 38 % случаев в исследовании STAF, в 39 % – в RACE, примерно у 2/3 пациентов – в PIAF и AFFIRM. Сохранение синусового ритма приводило к улучшению качества жизни больных [21, 27], повышению толерантности к физической нагрузке [15]. Более того, в исследовании

AFFIRM у пациентов с сохраненным синусовым ритмом наблюдали снижение смертности на 47 % ( $P < 0,0001$ ) [18]. Эти результаты были подтверждены в метаанализах других рандомизированных исследований [19, 54].

Определенную роль в снижении эффективности профилактической ААТ могла сыграть недостаточная продолжительность контролируемого лечения. Недавно R. Ionescu-Iltu и соавторы [33], используя крупную базу данных канадского здравоохранения, в ретроспективном исследовании получили подтверждение такого представления. Проанализированы данные 26 130 пациентов в возрасте 66 лет и старше, госпитализированных с диагнозом ФП и впервые получивших рекомендацию постоянно принимать противорецидивную ААТ или средства, снижающие ЧСС при сохраняющейся ФП. За период наблюдения в среднем 3,1 года (максимум 9 лет) умерло 13 237 (49,5 %) лиц. Для корректного сравнения образовавшихся групп авторы применили математический многофакторный анализ данных. По его результатам эффект двух стратегий лечения изменялся со временем: после небольшого увеличения скорректированного показателя смертности в течение первых 6 мес у пациентов, получавших противорецидивную ААТ (относительный риск (ОР) 1,07; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,14), смертность была одинаковой в двух группах в течение 4 лет, неуклонно уменьшалась в группе поддержания синусового ритма через 5 лет (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,81–0,96) и через 8 лет (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,95) соответственно. Можно сделать вывод, что ААТ с целью сохранения синусового ритма может оказаться предпочтительной в долгосрочной перспективе.

Как интерпретировать этот неожиданный результат, противоречащий данным проведенных рандомизированных исследований?

В испытании AFFIRM продолжительность наблюдения составляла 3,5 года (максимум – 6 лет), в RACE – 2,3 года (максимум – 3 года) [55, 59]. В исследовании R. Ionescu-Iltu и соавторов значительно большее количество пациентов наблюдали свыше 3 лет [33]. Если это исследование продлится еще несколько лет и будет выявлено снижение смертности при стратегии поддержания синусового ритма, то данная работа будет первым крупномасштабным наблюдением с достаточной продолжительностью.

Наблюдение за пациентами, которым проводили катетерную изоляцию устьев легочных вен, показало, что устранение ФП в среднем за 900 (от 161 до 1508) дней способно значительно снизить риск возникновения инсульта и смерти [47]. Почему же в AFFIRM и RACE такую связь не выявляли? В обоих этих исследованиях разрешалось прекращать антикоагулянтную терапию в группе поддержания синусового ритма через 4 нед после констатации его сохранения. Отмечавшаяся при такой тактике высокая частота инсульта подтверждает необходимость продолжения антикоагулянтной терапии, несмотря на кажущееся сохранение синусового ритма, и может объяснить отсутствие преимущества в группе контроля синусового ритма. Исследование R. Ionescu-Iltu и соавторов охватывает годы после окончания AFFIRM и RACE, что позволяет предполагать проведение более качественного лечения антикоагулянтами [33]. Возможно, что раннее начало ААТ также предотвращало у них патологическое ремоделирование левого предсердия и ограничивало неблагоприятные последствия ФП. Действительно, выживаемость может оказаться лучше, если синусовый ритм эффективно поддерживается [18].

Недавно опубликованы три метаанализа исследований по изучению эффективности ААТ в лечении больных с ФП, выводы которых представляют практический интерес.

S. Sullivan и соавторы [53] оценивали эффективность и безопасность длительной противорецидивной ААТ. Анализ 113 публикаций подтвердил эффективность средств IC (флекаинид, пропафенон) и III (амиодарон, дофетилид, дронедазон, соталол) классов ААП (по классификации E.M. Vaughan-Williams) в предотвращении рецидивов ФП с сопутствующим повышением риска побочного действия, в то же время влияние ААТ на прогноз и качество жизни не доказано.

D. Caldeira и соавторы [10] включили в метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 7499 пациентов с ФП. Не удалось выявить существенных различий прогностического влияния стратегии снижения ЧСС по сравнению со стратегией сохранения синусового ритма на такие показатели: смерть от всех причин (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,86–1,05), сердечно-сосудистая смерть (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,87–1,13), аритмическая/внезапная смерть (ОР 1,12; 95 % ДИ 0,91–1,38), ишемический инсульт (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,52–1,53),

системная эмболия (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,69–1,14), кровотечение (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,89–1,36). По мнению авторов, обе стратегии лечения равноценны, поэтому при выборе терапии ФП следует учитывать другие факторы, в том числе индивидуальные предпочтения врача и больного, сопутствующие заболевания, переносимость препаратов и необходимость оптимизации расходов.

S. Chen и соавторы [14] объединили в метаанализе 10 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали 7876 пациентов. Обе стратегии сопоставляли по влиянию на сумму всех осложнений (смертность от всех причин, прогрессирование сердечной недостаточности (СН), тромбоэмболия и кровотечение). В целом, существенных различий в общем количестве осложнений не отмечали – 11,5 % в год при контроле ЧСС по сравнению с 11 % в год при контроле синусового ритма (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,90–1,20;  $P=0,64$ ). Однако в исследованиях, в которых средний возраст больных был менее 65 лет, контроль ЧСС сопровождался значительно более высоким риском возникновения осложнений по сравнению с контролем синусового ритма – соответственно 8,7 и 4,8 % в год (ОР 1,89; 95 % ДИ 1,26–2,86;  $P=0,002$ ).

Научные исследования и многолетний клинический опыт позволяют признать, что прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к постоянной ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз. Замедление прогрессирования ФП следует рассматривать в качестве одной из задач терапии. С. De Vos и соавторы [20] определяли факторы, влияющие на прогрессирование аритмии. У 2137 пациентов с недавно возникшей ФП из проекта Record AF сравнивали обе стратегии лечения в соответствии с выбором пациента/врача. За период наблюдения 12 мес прогрессирование ФП констатировано у 318 больных (15 %). При многофакторном анализе установлено, что независимыми предикторами прогрессирования ФП являлись СН (ОР 2,2; 95 % ДИ 1,7–2,9;  $P<0,0001$ ), артериальная гипертензия – АГ (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,0;  $P=0,01$ ) и терапия с целью контроля ЧСС, а не контроля синусового ритма (ОР 3,2; 95 % ДИ 2,5–4,1;  $P<0,0001$ ). Несмотря на то, что СН и АГ способствуют прогрессированию ФП, противорецидивная ААТ обеспечивает снижение риска прогрессирования аритмии.

Основным доводом в пользу стратегии контроля ритма сердца является уменьшение симптомов ФП, улучшение качества и продолжительности жизни. В то же время, существуют некоторые ограничения при проведении профилактической ААТ: 1) эффективность ААП, которые используют для контроля синусового ритма, небольшая; 2) эффективная ААТ обычно приводит к снижению частоты, а не к полному прекращению рецидивов ФП; 3) часто отмечают проаритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты ААП; 4) выбор ААП должен, в первую очередь, определяться безопасностью, а не эффективностью.

### **Антиаритмические препараты, используемые для профилактики фибрилляции предсердий**

Многие ААП достаточно токсичны, что ограничивает их использование для сохранения синусового ритма (табл. 1). Бета-адреноблокаторы малоэффективны в профилактике рецидивов ФП (исключением являются тиреотоксикоз и ФП, возникающая при физической или эмоциональной нагрузке). В рандомизированном исследовании у 394 больных частота рецидивов ФП при лечении метопрололом составила 47,7 %, а в контрольной группе – 59,9 % ( $P=0,005$ ). Антиаритмический эффект может также объясняться улучшением контроля синусового ритма, на фоне которого рецидивы ФП становятся бессимптомными [12].

По данным метаанализа 44 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению ААП с плацебо или отсутствием лечения [41], быстро (дизопирамид, хинидин) или медленно (флекаинид, пропafenон) диссоциирующие блокаторы  $Na^+$ -каналов, «чистые» блокаторы  $K^+$ -каналов (дофетилид), препараты, блокирующие  $K^+$ -каналы и  $\beta$ -адренорецепторы (соталол), и блокаторы различных ионных каналов, обладающие антиадренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП. В целом вероятность удержания синусового ритма при применении ААП увеличивается примерно в 2 раза [44]. Амиодарон по эффективности превосходил ААП I класса и соталол. В большинство исследований включали пациентов без тяжелой кардиальной патологии. Хотя смертность во всех исследованиях была низкой (0–4,4 %), лечение ААП I класса ассоциировалось с увеличением

Таблица 1

Сводная таблица ААП, используемых для профилактики ФП, их суточные дозы и основные побочные эффекты

Препарат	Доза	Противопоказано / использовать с осторожностью	Основные фармакологические взаимодействия
Класс IA по E.M. Vaughan-Williams			
Дизопирамид	100–250 мг 3 раза в сутки	СН Удлинение интервала QT Глаукома Задержка мочи Сухость во рту	Взаимодействие с CYP3A4: ингибирование (верапамил, дилтиазем, кетоконазол, антибиотики макролиды, ингибиторы протеаз, грейпфрутовый сок) и усиление (рифампин, фенобарбитал, фенитоин и др.)
Хинидин	324–648 мг 3 раза в сутки	Удлинение интервала QT Тошнота, рвота	Ингибиторы CYP2D6: ↑ концентрации – трициклические антидепрессанты, метопролол, психотропные препараты; ↓ эффективности кодеина Ингибиторы P-гликопротеина: ↑ концентрации дигоксина
Класс IC по E.M. Vaughan-Williams			
Флекаинид	50–200 мг 2 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН	Взаимодействие с CYP2D6: (ингибиторы CYP2D6, включая хинидин, флуокситин, трициклические антидепрессанты также генетически обусловленное отсутствие у 7–10 % популяции) и почечной экскреции (возможно двойное ↑ концентрации в плазме)
Флекаинид XL	200 мг 1 раз в сутки	ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Синдром Бругада Заболевания печени, почек	
Пропафенон	150–300 мг 3 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН	Взаимодействие с CYP2D6: (ингибиторы CYP2D6, включая хинидин, флуокситин, трициклические антидепрессан- ты; также генетически обусловленное отсутствие у 7–10 % популяции) слабый β-адреноблокатор Ингибиторы P-гликопротеина: ↑ концентрации дигоксина Ингибиторы CYP2C9: ↑ концентрации варфарина (↑ МНО 25 %)
Пропафенон SR	225–425 мг 2 раза в сутки	ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Синдром Бругада Заболевания печени ХОЗЛ	
Этацин	50 мг 3 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Гипертрофия ЛЖ Синдром Бругада	
Аллапинин	25–50 мг 3 раза в с сутки	Дисфункции СУ и ПСС СН ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Гипертрофия ЛЖ Синдром Бругада	
Морацизин	100–200 мг 3 раза в сут	Дисфункции СУ и ПСС СН ИБС Трансформация в ТП Нарушения внутрижелудочковой проводимости Гипертрофия ЛЖ Синдром Бругада	

Таблица 1. Продолжение

Класс III по E.M. Vaughan-Williams			
Амиодарон	В период насыщения от 600 мг до 1,8 г в сутки в 2–3 приема до достижения суммарной дозы 10 г Поддерживающая доза – 200–400 мг в сутки	Дисфункция СУ и ПСС Нарушения внутрижелудочковой проводимости Удлинение интервала QT Фоточувствительность Заболевания щитовидной железы, легких, печени, желудочно-кишечного тракта, неврологические расстройства	Ингибирование CYPs: ↑ концентрации – варфарин (↑ МНО 0–200 %), статины, многие другие препараты Ингибиторы Р-гликопротеина: ↑ концентрации дигоксина
Дофетилид	125–500 мкг 2 раза в сутки	Удлинение интервала QT Заболевания почек Гипокалиемия Диуретическая терапия	Взаимодействие с CYP3A: верапамил, гидрохлоротиазид, циметидин, кетоконазол, триметоприм, прохлорперазин и мегестрол противопоказаны; перед назначением прекратить прием амиодарона не менее чем за 3 мес
Дронедарон	400 мг 2 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН ИБС Постоянная форма ФП/ТП Заболевания печени, почек, легких Осторожно применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT	Взаимодействие с CYP3A: ингибирование (например: верапамил, дилтиазем, кетоконазол, антибиотики макролиды, ингибиторы протеаз, грейпфрутовый сок) и усиление (рифампин, фенобарбитал, фенитоин и др.) Ингибиторы CYP3A, CYP2D6, Р-гликопротеина: ↑ концентрации – статины, сиролимус, такролимус, β-адреноблокаторы, дигоксин
Соталол	40–160 мг 2 раза в сутки	Дисфункция СУ и ПСС СН ИБС Гипертрофия ЛЖ Постоянная форма ФП/ТП Гипокалиемия Диуретическая терапия Заболевания почек ХОЗЛ Осторожно применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT	Не выявлено (почечная экскреция)

**Примечание.** СУ – синусовый узел; ПСС – проводящая система сердца; ТП – трепетание предсердий; ХОЗЛ – хронические обструктивные заболевания легких; МНО – международное нормализованное отношение; ЛЖ – левый желудочек.

летальности (ОР 2,39; 95 % ДИ 1,03–5,59; P=0,04).

Флекаинид, пропафенон, соталол и амиодарон наиболее часто применяют в большинстве европейских стран. Частота применения хинидина (первого зарегистрированного блокатора Na<sup>+</sup>-каналов) в последние годы снизилась, так как он вызывает удлинение интервала QT и увеличивает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*. Дизопирамид рекомендован только для предупреждения рецидива вагусной формы ФП в Европе [11]. Альтернативой дизопирамиду в такой ситуации является аллапинин. Эффективность и безопасность применения у больных с ФП аллапинина, пропафенона и этацизина не

сопоставляли в крупных рандомизированных исследованиях.

**Пропафенон** обладает слабыми β-адрено-блокирующими свойствами. Препарат безопасен у больных без серьезного структурного заболевания сердца. По аналогии с флекаинидом, его не следует назначать пациентам с ИБС и СН. При лечении пропафеноном целесообразно соблюдать те же меры предосторожности, что и при применении флекаинида. Пропафенон в нагрузочной дозе 450–600 мг чаще всего применяется самими больными для кардиоверсии при рецидиве ФП («таблетка в кармане»). В течение 3 ч после перорального приема пропафенона в условиях стационара ритм удавалось восстановить у 45 %, а

после приема плацебо – у 18 % пациентов. В небольших исследованиях пропafenон и флекаинид демонстрировали сходную эффективность.

По данным одного исследования, самостоятельное пероральное применение больным пропafenона (450–600 мг) или флекаинида (200–300 мг) может быть безопасным и эффективным (94 %; 534 из 569 случаев) способом устранения ФП в амбулаторных условиях [7]. Только у 1 из 569 пациентов развилось ТП с высокой кратностью проведения на желудочки.

Этот подход может использоваться у отдельных больных с нечастыми рецидивами ФП (1 раз в мес и реже), сопровождающимися выраженными симптомами. Прежде чем рекомендовать подобную тактику лечения, следует оценить показания и противопоказания, а также дать оценку эффективности и безопасности перорального приема препаратов в условиях стационара. Пациенты должны быть проинструктированы о целесообразности приема флекаинида или пропafenона при появлении симптомов ФП.

При длительном лечении этим препаратом его купирующий эффект может ослабевать.

**Этацизин** – ААП фенотиазинового ряда, блокатор быстрых  $\text{Na}^+$ -каналов (ААП IC класса). Обладает также свойствами блокатора  $\text{Ca}^{2+}$  [3]. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 2,5–3 ч, длительность действия составляет около 6–9 ч, чем требует не менее чем трехкратного в сутки приема препарата. Эффективность этацизина при пароксизмальной и персистирующей ФП изучалась в основном в открытых не плацебоконтролируемых, иногда параллельных исследованиях. Этацизин может быть использован для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у больных с АГ без гипертрофии ЛЖ. Не должен назначаться при ИБС, СН, АГ с гипертрофией ЛЖ в связи с риском проаритмогенного действия. Обладает умеренным холинолитическим эффектом. Возможно проаритмогенное действие: угнетение внутрисердечного, атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения возбуждения, желудочковые тахикардии, включая, фибрилляцию желудочков. Наиболее частые побочные действия – головокружение, головная боль, расстройства зрения.

**Амиодарон** – превосходит пропafenон и соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП [41]. В отличие от большинства

других ААП, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая СН [16]. Риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* при лечении амиодароном ниже, чем при применении «чистых» блокаторов  $\text{K}^+$ -каналов, что, возможно, связано с блокадой различных ионных каналов. Однако при лечении амиодароном отмечали проаритмогенный эффект [39], поэтому рекомендуют контролировать длительность интервала QT. При противорецидивной терапии ФП в большинстве ситуаций амиодарон рассматривают в качестве препарата резерва при неэффективности других ААП [11, 57].

Амиодарон обладает минимальным количеством проаритмогенных эффектов, однако оказывает существенное токсическое влияние на различные органы и системы [30]. В большинстве случаев побочные эффекты обусловлены его общей кумулятивной дозой. Тем не менее, прием даже низких доз препарата (100–200 мг) может вызывать значимое побочное действие, которое увеличивается при длительном приеме [37].

К примеру, частота возникновения гипо- и гипертиреозидизма может достигать 25–33 %; рефлюкс-эзофагит и поражения печени, которые сопровождаются повышением уровня щелочной фосфатазы и аминотрансфераз в крови возникают у 4–25 %; нейротоксические эффекты (тремор, головные боли, невриты и невропатии зрительного нерва) – у 20–40 %; также возникают дерматопатии (до 75 % случаев) – выраженная фоточувствительность (серовато-синий оттенок кожи на участках, открытых для прямого попадания солнечного света); отложения в роговице – в 100 % случаев [60].

Наиболее опасный побочный эффект амиодарона – легочные осложнения [28]. Механизм поражения легких обусловлен повреждающим действием амиодарона альвеолярных мембран, что приводит к интерстициальному фиброзу легких с последующим развитием пневмосклероза и дыхательной недостаточности. Эти симптомы неспецифичны и часто расцениваются как симптомы, связанные с СН, что мешает распознаванию истинной проблемы и повышает риск летального исхода.

Около 30 % пациентов, получавших амиодарон, отказывались от приема препарата из-за побочных эффектов.

**Дронедарон** – блокатор  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (ААП III класса), обладающий неконку-

рентной антиадренергической активностью. Синтезированный подобно амиодарону и лишённый молекулы йода, был быстро возведен в статус препарата первой линии для лечения ФП [11, 26, 52, 61], но вскоре оказался ни столь же эффективным [42], ни более безопасным [22, 23] по сравнению с амиодароном.

Проведен ряд исследований – ATHENA [32, 36, 45], ADONIS, EURIDIS [50], DIONYSOS [42], ANDROMEDA [40], PALLAS [12] – по оценке антиаритмической эффективности дронедарона для профилактики рецидивов ФП, изучали его влияние на суммарный сердечно-сосудистый риск (частота госпитализаций, смерть от любых причин и др.). Эти исследования показали, что дронедарон так же, как соталол, пропafenон и флекаинид, обладает антиаритмической эффективностью для профилактики рецидивов ФП, но несмотря на отсутствие влияния на щитовидную железу, по эффективности существенно уступает амиодарону.

Первоначальные представления о возможности применения дронедарона у больных с ФП на фоне структурных заболеваний сердца (ИБС, гипертрофия миокарда, СН), сложившиеся на основании результатов исследования ATHENA, в последующих исследованиях (PALLAS) своего подтверждения не нашли. В исследовании PALLAS у пациентов с постоянной ФП применение дронедарона ассоциировалось с повышением смертности в 2,11 раза, увеличением риска инсульта в 2,32 раза и учащением госпитализаций по поводу СН в 1,81 раза [17].

Дронедарон может применяться для контроля синусового ритма у больных без структурных заболеваний сердца при невозможности использования других ААП. При этом препарат должен назначаться под тщательным контролем ЭКГ. В первые 6 мес его приема необходимо тщательное наблюдение за функциональным состоянием печени (мониторирование уровня печеночных ферментов в плазме крови) и легких. В случае возникновения рецидива ФП дронедарон должен быть отменен. Дронедарон не может быть рекомендован для применения у больных с постоянной формой ФП или ТП; в качестве препарата, используемого для снижения ЧСС у больных с ФП; у больных, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления хронической СН; у больных с систолической дисфункцией ЛЖ со снижением фракции выброса менее 40 %; у больных с

ИБС. У пациентов, принимающих дигоксин, дронедарон следует применять с осторожностью, его также не следует назначать вместе с дабига-траном.

**Соталол** по эффективности в профилактике рецидивов ФП оказался сопоставимым с комбинацией хинидина и верапамила в фиксированных дозах [24], но уступал амиодарону. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у больных с ИБС ( $P=0,53$ ) [51]. Проаритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала QT и/или брадикардией. Необходимо тщательное мониторирование длительности интервала QT и патологических зубцов TU [39]. Если интервал QT увеличивается более 500 мс, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск проаритмогенного действия повышен у женщин, пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой брадикардией, желудочковыми аритмиями, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомагниемией [29].

### **Выбор антиаритмических препаратов в зависимости от тяжести кардиальной патологии**

При выборе ААП для профилактики ФП у больных с рецидивами ФП предпочтительно начинать с более безопасных (хотя, возможно, и менее эффективных) препаратов. В последующем при необходимости можно перейти на терапию более эффективными и менее безопасными ААП. Пациентам без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний можно назначать практически любые ААП, зарегистрированные для лечения ФП (табл. 2).

Профилактику рецидивов ФП у больных с адренергической ФП логично начинать с  $\beta$ -адреноблокаторов. Поскольку  $\beta$ -адреноблокаторы менее эффективны у многих других больных с изолированной ФП, им обычно назначают флекаинид, пропafenон, аллапинин, этализин, соталол или дронедарон. При невозможности использования или неэффективности этих лекарственных средств может быть назначен амиодарон.

Выделяют различные патофизиологические варианты поражения сердца: гипертрофия, ишемия и застойная СН. В каждом из этих случаев рекомендуется избегать применения определенных препаратов. В клинических исследованиях у больных с ФП и другими аритмиями про-



Таблица 2  
Сводные рекомендации по выбору ААП для контроля синусового ритма

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень рекомендаций
ААП, применяемые для контроля ритма у больных с ФП: Амиодарон Дронедарон Пропафенон Соталол Флекаинид Этацизин Аллапинин Морацизин (морицизин, этмозин)	I I I I I IIa IIa IIb	A A A A A C C C
Амиодарон более эффективно удерживает синусовый ритм, чем соталол, пропафенон, флекаинид или дронедарон (уровень доказательств А), однако из-за токсичности его обычно следует применять, если другие средства оказались неэффективными или противопоказаны (уровень доказательств С)	I	A/C
У больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA) или нестабильной СН II ФК по NYHA (декомпенсация в течение предыдущего месяца) амиодарон является препаратом выбора	I	B
У больных без серьезного структурного заболевания сердца ААП следует начинать с флекаинида, пропафенона, этацизина, соталола или дронедарона	I	A
У больных без серьезного структурного заболевания сердца для удержания синусового ритма следует рассмотреть целесообразность применения аллапинина и этацизина (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств С), а также морацизина (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств С)	IIa/IIb	C/C
Дронедарон можно применять для сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП	I	A
β-адреноблокаторы рекомендуют применять для профилактики адренергической ФП	I	C
Если один ААП не снижает частоту рецидивов ФП до клинически приемлемого уровня, следует рассмотреть целесообразность использования другого	IIa	C
У пациентов с первым эпизодом ФП для контроля ритма сердца (и ЧСС) следует рассмотреть целесообразность применения β-адреноблокаторов	IIa	C
Дронедарон не рекомендуют применять у больных с постоянной формой ФП/ТП	III	B
Дронедарон не рекомендуют у больных с ФП/ТП, имеющих в настоящее время либо имевших в анамнезе клинические проявления СН, а также имеющих ФВ ЛЖ < 40 %	III	B
ААП не рекомендуют применять для удержания синусового ритма у больных с выраженной дисфункцией СУ или АВ-узла, если им не имплантирован постоянный водитель ритма сердца	III	C

демонстрирована достаточно высокая токсичность флекаинида и пропафенона, которую связывали с проаритмогенным действием и/или отрицательными инотропными эффектами. Соталол удлиняет интервал QT и может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа torsade de pointes у чувствительных пациентов, в том числе с выраженной гипертрофией ЛЖ и СН. Результаты исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показали относительную безопасность соталола при ИБС. У большинства больных с тяжелым структурным заболеванием сердца, особенно СН и гипертрофией ЛЖ, в Европе было разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид).

Высказываются сомнения в безопасности длительной терапии амиодароном у больных СН III ФК по NYHA [8].

У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает проаритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако существуют опасения относительно их проаритмогенного действия у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ  $\geq 14$  мм) и сопутствующей ИБС.

Пациентам с ИБС не следует назначать флекаинид или пропафенон. Препаратом первой линии является соталол. Амиодарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

### Сроки проведения профилактической антиаритмической терапии

С целью профилактики ФП ААП обычно назначают длительно. Можно ли снизить риск токсического действия ААП, ограничив продолжительность их применения, без ущерба для противорецидивной эффективности?

Так, недавно P. Kirchhof и соавторы опубликовали результаты исследования Flec-SL [38], в котором участвовали 635 пациентов (средний возраст 64 года, 64 % мужчин, 97 % с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, 6 % с ИБС, средний диаметр левого предсердия – 47 мм). Учитывая, что у больных с ФП потенциал действия в предсердиях нормализуется через 2–4 нед существования синусового ритма, авторы предположили, что ААП могут не приносить заметной пользы в последующий период. После успешной кардиоверсии рандомизировали в следующие группы: I – отсутствие ААТ (n=81), II – длительная терапия (n=263), III – краткосрочная ААТ – до 4 нед после кардиоверсии (n=261). В исследовании проверялась гипотеза, что краткосрочная ААТ после кардиоверсии не уступает длительной медикаментозной терапии. Больных наблюдали в течение 6 мес с помощью ежедневной телеметрической регистрации электрокардиограммы. Первичной конечной точкой была персистирующая ФП или смерть. Исследование показало, что краткосрочная ААТ была эффективной, но несколько уступала длительной терапии; антиаритмический эффект краткосрочной терапии составлял 80 % от эффекта длительной терапии через 6 мес после кардиоверсии.

В одном из предыдущих исследований сравнивали эпизодическое и постоянное назначение амиодарона; комбинированная первичная конечная точка включала показатели эффективности и безопасности. В этом исследовании эпизодическое использование амиодарона не было так же эффективно, как постоянный прием амиодарона [6]. На основании результатов этого исследования и фармакокинетики амиодарона, особенно с учетом его длительного периода полувыведения, представляется, что амиодарон не подходит для краткосрочной ААТ [16]. В целом имеющиеся данные дают основания полагать, что краткосрочная ААТ после кардиоверсии не должна быть обязательным вариантом лечения и не должна предусматривать назначение амиодарона, но она может быть полезна у пациентов с высоким риском развития

побочных эффектов ААП или у пациентов с нечастыми рецидивами ФП.

При проведении профилактического лечения ФП отсутствует 100 % антиаритмический эффект любого ААП в качестве монотерапии, а также их различных комбинаций. Очевидно и то, что, кроме риска возникновения осложнений и побочных эффектов, необходимо учитывать и другие немаловажные ограничения длительной ААТ:

1) каждый ААП обладает побочными эффектами и может вызывать проаритмии;

2) с увеличением дозы ААП увеличивается частота возникновения побочных эффектов и проаритмий;

3) при использовании комбинации различных ААП нежелательные побочные эффекты могут суммироваться;

4) отмечается прямая зависимость между длительностью применения амиодарона и частотой проявления его экстракардиальных побочных эффектов;

5) на фоне длительного применения ААП снижается его эффективность за счет уменьшения чувствительности мембран кардиомиоцитов к его метаболитам;

6) у определенных категорий пациентов (пожилые пациенты, больные с нарушениями проводящей системы сердца, вегетативными дисфункциями) небольшие дозы ААП могут вызывать проаритмии за счет усиления дисперсии рефрактерных периодов, а также других электрофизиологических механизмов;

7) существенное снижение стоимости лечения при использовании коротких курсов ААТ;

8) нежелание пациента длительно принимать ААП.

По данным некоторых рекомендаций приступы, возникающие 1 раз в 3 мес и реже, не нуждаются в постоянном приеме ААП. Проведенные исследования основывались на изучении эффективности профилактической ААТ в зависимости от сроков возникновения первого пароксизма после успешной кардиоверсии, частоты сохранения синусового ритма в течение 6 мес – 1 года после кардиоверсии или частоты достижения конечных точек исследования (частота госпитализаций, развитие тяжелой СН, смерть от различных причин и др.). Исследования по оценке эффективности ААТ в зависимости от частоты пароксизмов у больных без тяжелой кардиальной патологии не проводили.

Больные с так называемой идиопатической, или изолированной, ФП могут получать любые ААП. Недавно показано, что даже такая форма ФП негативно влияет на прогноз. В исследовании В. Weijls участвовали пациенты с изолированной ФП и лица без ФП (контрольная группа) с аналогичными клиническими характеристиками и эхокардиографическими параметрами [58]. При среднем сроке наблюдения ( $66 \pm 11$ ) мес сердечно-сосудистые события значительно чаще происходили у больных с идиопатической ФП по сравнению с контрольной группой (соответственно 49 и 20 %,  $P=0,006$ ). У пациентов с идиопатической ФП первое сердечно-сосудистое осложнение наступало в более молодом возрасте по сравнению с контрольной группой (соответственно ( $59 \pm 9$ ) и ( $64 \pm 5$ ) лет,  $P=0,027$ ), а сами осложнения протекали тяжелее. Очевидно, больные с идиопатической ФП нуждаются в раннем назначении эффективных ААП для поддержания синусового ритма.

Недавно получил объяснение факт резких различий в действии ААП у клинически сходных пациентов с ФП. В исследовании В. Parvez и соавторов [48] показано, что успешное поддержание синусового ритма не зависит от возраста, наличия АГ или идиопатической ФП. Генотипические особенности пациентов существенно модулируют их ответ на ААП, что указывает на возможность индивидуального подбора лечения с учетом генетического полиморфизма.

В заключение можно предложить основные направления по проведению профилактической ААТ у больных с ФП:

1) сохранение синусового ритма с помощью ААП или катетерной абляции показано для уменьшения симптомов, связанных с ФП;

2) ААП не должны назначаться для контроля ЧСС у больных с постоянной ФП, кроме случаев, когда препараты, замедляющие атриовентрикулярное проведение, не эффективны;

3) выбор ААП должен определяться в первую очередь на основании его безопасности, а не предполагаемой эффективности;

4) ограничение длительности ААТ до 4 нед после кардиоверсии может помочь улучшить ее безопасность.

Ремоделирование предсердий лучше предотвращать ранним контролем синусового ритма, не откладывая применение такого подхода до тех пор, пока не станет ясно, что контроль ЧСС при ФП приносит неудовлетворительные резуль-

таты. Таким образом, согласно имеющимся современным научным данным, в настоящее время тактика сохранения синусового ритма более предпочтительна и должна иметь приоритет, особенно у лиц молодого возраста [13].

## Литература

1. Канорский С.Г., Медведева И.В., Мельник М.Г. и др. Поиск оптимальной терапии больных с фибрилляцией предсердий (результаты многолетнего сравнения трех стратегий лечения) // Кардиология. – 2004. – № 12. – С. 37–43.
2. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. и др. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином // Кардиология. – 1989. – № 7. – С. 37–40.
3. Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 62–68.
4. Оганов Р.Г., Сулимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53–77.
5. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2012. – 100 с.
6. Ahmed S., Rienstra M., Crijns H.J. et al. CONVERT Investigators. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 1784–1792.
7. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the «pill-in-the-pocket» approach // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2384–2391.
8. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 225–237.
9. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V. et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study // JACC. – 1996. – Vol. 28. – P. 700–706.
10. Caldeira D., David C., Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 105. – P. 226–238.
11. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
12. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 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. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
13. Camm A.J., Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus rhythm management controversy // J. R. Coll. Physicians Edinb. – 2012. – Vol. 42 (Suppl. 18). – P. 23–34.
14. Chen S., Yin Y., Krucoff M.W. Should rhythm control be preferred in younger atrial fibrillation patients? // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 35 (1). – P. 71–80.
15. Chung M.K., Shemanski L., Sherman D.G. et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrilla-

- tion: results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46.– P. 1891–1899.
16. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. // *Circulation.*– 1999.– Vol. 100.– P. 2025–2034.
17. Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L. et al. Dronedaronone in high-risk permanent atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 2268–2276.
18. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 1509–1513.
19. De Denus S., Sanoski C.A., Carlsson J. et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*– 2005.– Vol. 165.– P. 258–262.
20. De Vos C.B., Breithardt G., Camm A.J. 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.– Vol. 163.– P. 887–893.
21. Dorian P., Paquette M., Newman D. et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian trial of atrial fibrillation // *Am. Heart J.*– 2002.– Vol. 143.– P. 984–990.
22. FDA, FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedaronone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events, 2011.
23. FDA, FDA Drug Safety Communication: severe liver injury associated with the use of dronedaronone (marketed as Multaq), 2011.
24. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial // *Eur. Heart J.*– 2004.– Vol. 25.– P. 1385–1394.
25. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // *JACC.*– 2006.– Vol. 48.– P. 854–906.
26. Gillis A.M., Verma A., Talajic M. et al. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management // *Can. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 27.– P. 47–59.
27. Hagens V.E., Rancho A.V., Van Sonderen E. et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 241–247.
28. Handschin A.E., Lardinois D., Schneiter D., Bloch K., Weder W. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection // *Respiration.*– 2003.– Vol. 70 (3).– P. 310–312.
29. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. // *Eur. Heart J.*– 2000.– Vol. 21.– P. 1216–1231.
30. Hilleman D., Miller M.A., Parker R. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects // *Pharmacotherapy.*– 1998.– Vol. 18 (6).– Pt. 2.– P. 138–145.
31. Hohnloser S.H. Benefit-risk assessment of current antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation // *Clin. Cardiol.*– 2012.– Vol. 35 (Suppl. 1).– P. 28–32.
32. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Effect of dronedaronone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 668–678.
33. Ionescu-Iltu R., Abrahamowicz M., Jackevicius C.A. et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.*– 2012.– Vol. 172.– P. 997–1004.
34. Iwasaki Y.K., Nishida K., Kato T., Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management // *Circulation.*– 2011.– Vol. 124.– P. 2264–2274.
35. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. 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: Executive summary. // *JACC.*– 2014.– DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
36. Joghetaei N., Weirich G., Huber W., Buchler P., Estner H. Acute liver failure associated with dronedaronone // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2011.– Vol. 4.– P. 592–593.
37. Kaushik S., Hussain A., Clarke P., Lazar H.L. Acute pulmonary toxicity after low dose amiodarone therapy // *Ann. Thorac. Surg.*– 2001.– Vol. 72 (5).– P. 1760–1761.
38. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R. et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial // *Lancet.*– 2012.– Vol. 380.– P. 238–246.
39. Kirchhof P., Franz M.R., Bardai A., Wilde A.M. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. // *JACC.*– 2009.– Vol. 54.– P. 143–149.
40. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedaronone therapy for severe heart failure. // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 2678–2687.
41. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2007.– Vol. 4.– P. CD005049.
42. Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D. et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedaronone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 2010.– Vol. 21.– P. 597–605.
43. Manios E.G., Mavrakis H.E., Kanoupakis E.M. et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study // *Cardiovasc. Drugs Ther.*– 2003.– Vol. 17.– P. 31–39.
44. McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R. et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment) // Agency for Healthcare Research and Quality.– 2001.– Publication № AHRQ 01–E026.
45. Nieuwlaet R., Hohnloser S.H., Connolly S.J. Effects of dronedaronone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study [abstract] // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 618.
46. Oral H., Souza J.J., Michaud G.F. et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment // *New Engl. J. Med.*– 1999.– Vol. 340.– P. 1849–1854.
47. Pappone C., Rosanio S., Augello G. et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 42.– P. 185–197.
48. Parvez B., Vaglio J., Rowan S. et al. Symptomatic Response to Antiarrhythmic Drug Therapy Is Modulated by a Common Single Nucleotide Polymorphism in Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 60 (6).– P. 539–545.
49. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 913–920.
50. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. et al. Dronedaronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357.– P. 987–999.
51. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodaronone versus sotalol for atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1861–1872.
52. Singh D., Cingolani E., Diamon G.A., Kaul S. Dronedaronone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium // *JACC.*– 2010.– Vol. 55.– P. 1569–1576.

53. Sullivan S.D., Orme M.E., Morais E., Mitchell S.A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 165 (2).– P. 229–236.
54. Testa L., Biondi-Zoccai G.G.L., Russo A.D. et al. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 2000–2006.
55. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347.– P. 1834–1840.
56. Wann S., Curtis A.B., January C.T. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123.– P. 104–123.
57. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123.– P. 1144–1150.
58. Weijls B., De Vos C.B., Tieleman R.G. et al. The occurrence of cardiovascular disease during 5-year follow-up in patients with idiopathic atrial fibrillation // *Europace.*– 2013.– Vol. 15.– P. 18–23.
59. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347.– P. 1825–1833.
60. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 356.– P. 935–941.
61. Zimetbaum P.J. Dronedarone for atrial fibrillation – an odyssey // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 1811–1813.

Поступила 12.01.2015 г.

## Профілактична антиаритмічна терапія у хворих з фібриляцією передсердь

Ю.В. Зінченко, О.І. Фролов

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ*

В огляді представлено дані останніх клінічних рекомендацій з профілактичного медикаментозного лікування фібриляції передсердь. Підсумовано й оцінено всі наявні на теперішній час результати досліджень з цієї проблеми. Обговорюються питання вибору стратегії тривалого лікування аритмії, схеми протирецидивної терапії. Розглядаються сучасні класи антиаритмічних препаратів, зареєстровані в різних країнах Європи та Америки. Показано їх профілактичну антиаритмічну ефективність, а також оцінено ризик виникнення проаритмій і різних побічних ефектів при їх застосуванні. Фібриляція передсердь – це складна для клініцистів аритмія щодо підбору профілактичної терапії. Представлено результати досліджень з проведення короткострокових курсів антиаритмічної терапії, наведено їх переваги та недоліки. Вони покликані допомогти лікарю у виборі оптимальної стратегії лікування з урахуванням можливого впливу на наслідки, а також співвідношення користі та ризику. Згідно з наявними сучасними науковими даними, тактика збереження синусового ритму ефективніша, і їй слід надавати перевагу, особливо в осіб молодого віку.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, профілактика, антиаритмічні препарати.

## Preventive antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation

Yu.V. Zinchenko, O.I. Frolov

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

The review presents data from recent clinical recommendations for preventive medical treatment of atrial fibrillation. All available up-to-date data on trials results are summarized and analyzed. The issues of long-term treatment strategy and prevention of atrial fibrillation recurrences are discussed. Different up-to-date classes of antiarrhythmic drugs, registered in various countries of Europe and America, are reviewed. The article deals with preventive antiarrhythmic efficacy, pro-arrhythmogenic and other side effects of these antiarrhythmic drugs. The results of studies on short-term antiarrhythmic treatment, along with its advantages and disadvantages, are presented. These trials are designed to help the physician to choose the optimal treatment strategy, given its potential impact on outcomes, as well as the benefit-risk ratio. According to the up-to-date data, sinus rhythm restoration should be a preferable treatment strategy, especially in younger people.

**Key words:** atrial fibrillation, prevention, antiarrhythmic drugs.