

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИВАБРАДИНА С АМИОДАРОНОМ И КОМБИНАЦИИ АМИОДАРОНА С БИСОПРОЛОЛОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

К.Г. Адамян, Л.Г. Тунян\*, А.Л. Чилингарян

Научно-исследовательский институт кардиологии. Республика Армения, Ереван 0044, ул. П. Севака, 5

**Цель.** Изучить эффективность комбинации амиодарона с ивабрадином и комбинации амиодарона с бисопрололом в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ) после восстановления синусового ритма.

**Материал и методы.** В исследование включены 65 пациентов (40 мужчин, 25 женщин) в возрасте  $53 \pm 8$  лет с персистирующей ФП и ДДЛЖ, рандомизированные в три группы, для получения ивабрадина и амиодарона (22 пациента), бисопролола и амиодарона (22 пациента) и только амиодарона (21 пациент). После периода титрации, а также через 3 и 6 мес вычисляли индексы объемов левого предсердия (ЛП), скорость продольной деформации ЛП в систолу (СДС), индекс массы ЛЖ, и проводилось ЭКГ мониторингирование с определением средней ЧСС, вариабельности сердечного ритма за 24 час, а также регистрации эпизодов ФП за 96 час.

**Результаты.** Через 6 мес наблюдения в 1 группе наблюдались значимо меньшие индекс максимального объема ЛП ( $21,3 \pm 2,4$  против  $25,2 \pm 3,0$  и  $28,7 \pm 3,6$  мл/м<sup>2</sup> во 2 и контрольной группах, соответственно), индекс объема ЛП в начале ЭКГ Р зубца ( $15,3 \pm 3,5$  против  $18,1 \pm 3,8$  и  $20,4 \pm 4,0$  мл/м<sup>2</sup> во 2 и контрольной группах, соответственно), и индекс ударного объема ЛП ( $7,3 \pm 1,2$  против  $9,4 \pm 1,6$  и  $9,6 \pm 1,7$  мл/м<sup>2</sup> во 2 и контрольной группах, соответственно). Частота побочных эффектов в 1 группе была значимо меньше, чем во 2 группе, и не различалась по сравнению с контрольной группой.

**Заключение.** Комбинация ивабрадина с амиодароном обеспечивает лучшую профилактику ФП у больных с ДДЛЖ и персистирующей ФП после восстановления синусового ритма с меньшими побочными эффектами по сравнению с комбинацией бисопролола с амиодароном, а также обеспечивает снижение максимального, проточного и ударного объемов ЛП, с повышением СДС.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, ивабрадин, бисопролол, амиодарон, фибрилляция предсердий.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):483-488**

## Comparative efficacy of amiodarone with ivabradin combination or amiodarone with bisoprolol combination in the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with left ventricular diastolic dysfunction

K.G. Adamyan, L.G. Tunyan\*, A.L. Chilingaryan

Research Institute of Cardiology. P. Sevak str. 5, Erevan 0044, Republic of Armenia

**Aim.** To study the efficacy of use of amiodarone with ivabradine combination or amiodarone with bisoprolol combination in the prevention of atrial fibrillation (AF) recurrence in patients (pts) with left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) after conversion to sinus rhythm.

**Material and methods.** 65 patients (40 males, 25 females) aged  $53 \pm 8$  years with persistent AF and LVDD were included into the study and randomized into 3 groups to receive ivabradine and amiodarone (22 pts), bisoprolol and amiodarone (22 pts) or amiodarone alone (21 pts). Left atrium (LA) volume indices, LA longitudinal strain rate (LASR) in systole, LV mass index, mean heart rate (HR), 24-hour HR variability and the incidence of AF by 96 h ECG monitoring were measured after the titration period, and after 3 and 6 months of follow-up.

**Results.** After 6 months of follow-up group 1 revealed significantly lower maximum LA volume index ( $21.3 \pm 2.4$  vs  $25.2 \pm 3.0$  and  $28.7 \pm 3.6$  ml/m<sup>2</sup> in the 2nd and control groups, respectively), P-wave LA volume index ( $15.3 \pm 3.5$  versus  $18.1 \pm 3.8$  and  $20.4 \pm 4.0$  ml/m<sup>2</sup> in the 2nd and control groups, respectively), and LA systolic volume index ( $7.3 \pm 1.2$  versus  $9.4 \pm 1.6$  and  $9.6 \pm 1.7$  ml/m<sup>2</sup> in 2nd and control groups, respectively). The incidence of side effects in group 1 was significantly less than that in group 2 and was not different compared with control group.

**Conclusion.** Ivabradine and amiodarone combination provides better prevention of AF recurrence and less side-effects in pts with LVDD and persistent AF after sinus rhythm restoration as compared with bisoprolol and amiodarone combination, it also reduces LA maximum, conduit and systolic volumes, and increases LASR.

**Key words:** diastolic dysfunction, ivabradine, bisoprolol, amiodarone, atrial fibrillation.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(5):483-488**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lusine@tunyan.com

## Введение

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является частой причиной фибрилляции предсердий

Сведения об авторах:

**Адамян Карлен Григорьевич** – д.м.н., профессор, академик Академии наук РА, главный консультант директора НИИ кардиологии, научный руководитель инфарктного отделения того же НИИ; заведующий кафедрой кардиологии постдипломного образования ЕГМУ им. М. Гераци

**Тунян Лусине Герасимовна** – к.м.н., н.с. инфарктного отделения НИИ кардиологии; преподаватель кафедры кардиологии постдипломного образования ЕГМУ им. М. Гераци

**Чилингарян Арам Леонович** – д.м.н., н.с. инфарктного отделения НИИ кардиологии; преподаватель кафедры кардиологии постдипломного образования ЕГМУ им. М. Гераци

(ФП) в результате гиперактивности/перегрузки (функционального ремоделирования) левого предсердия (ЛП) для адекватного наполнения ЛЖ [1], а в последующем – и структурного ремоделирования ЛП, проявляющегося дилатацией и изменениями миокарда [1-3].

При диастолической дисфункции ЛЖ роль систолы ЛП становится особенно важной, и ФП, при которой ЛП становится механически нефункциональным, приводит к значительному уменьшению наполнения ЛЖ, а, следовательно, и к уменьшению его систолического выброса. Это приводит к клиническим проявлениям сердечной недостаточности [4].

Антиаритмические препараты и их комбинации поддерживают восстановленный синусовый ритм в

лучшем случае у 30-40% больных, с нередкими побочными эффектами. Для их более эффективного воздействия необходимо этиопатогенетическое лечение диастолической дисфункции [5,6].

Препараты, урежающие сердечный ритм, увеличивают продолжительность фазы раннего наполнения диастолы, что способствует большему пассивному опорожнению ЛП до его сокращения, снижению его перегрузки, лучшему коронарному снабжению левых отделов сердца, а, следовательно – уменьшению структурно-функционального ремоделирования ЛП [7]. Это в свою очередь может обеспечить более эффективную профилактику рецидивов ФП.

После восстановления синусового ритма амиодарон является одним из самых применяемых антиаритмических препаратов для профилактики ФП [8]. Комбинация амиодарона с препаратами, обладающими отрицательным хронотропным эффектом, и, в частности с  $\beta$ -адреноблокаторами, часто применяется для профилактики эпизодов ФП [9]. Однако эта комбинация, как и комбинации с верапамилом или дилтиаземом имеет потенциальную опасность ухудшения атрио-вентрикулярной проводимости, что ограничивает применение эффективных доз этих препаратов в комбинации с амиодароном [10].

Ивабрадин, специфический селективный ингибитор  $I_f$ -каналов синусового узла без воздействия на остальные отделы проводящей системы и миокарда обладает только отрицательным хронотропным эффектом [11]. Мы сравнили эффективность комбинации амиодарона с ивабрадином и комбинации амиодарона с бисопрололом в профилактике рецидивов ФП у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ после восстановления синусового ритма.

## Материал и методы

В исследование включены 65 пациентов (25 женщин, 40 мужчин) в возрасте  $53 \pm 8$  лет с персистирующей ФП и диастолической дисфункцией ЛЖ. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

После восстановления синусового ритма фармакологической или электрической кардиоверсией пациенты были рандомизированы в три группы для получения ивабрадина с амиодароном ( $n=22$ ; группа 1), бисопролола с амиодароном ( $n=22$ ; группа 2) или только амиодарона ( $n=21$ ; контрольная группа). Ивабрадин титровался до максимальной дозы 7,5 мг 2 р/д. Амиодарон назначался в дозе 600 мг/д в течение 1 нед с последующим приемом 400 мг/день в течение 2-х мес с переходом на поддерживающую дозу 200 мг/д до конца исследования. Доза бисопролола титровалась до достижения ЧСС 50-60 уд/мин или до появления атрио-

вентрикулярной блокады 1 степени, при этом доза бисопролола снижалась на 1,25 мг от принимаемой. Регистрация и анализ результатов начинались через 1 нед титрования доз препаратов.

Критериями исключения были атрио-вентрикулярная блокада второй и третьей степени, слабость синусового узла, брадикардия (ЧСС < 50 уд/ми), хроническая обструктивная болезнь легких (из-за возможного развития бронхоспазма и/или фиброза легких), гиперчувствительность к препаратам.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проведена на аппарате GE Vivid 7 Dimension двумя исследователями, с вычислением между-исследовательского отклонения всех показателей (среднее значение  $0,91 \pm 0,3$ ). Исследование проведено в парастернальной длинной и апикальной 2-х и 4-х камерной позиции. Все измерения были усреднены для трех сердечных циклов.

Скорость раннего диастолического наполнения и предсердного сокращения, а также E/A, время изоволюметрического расслабления, время спада E вычислялись в апикальной 4-х камерной позиции на уровне смыкания митрального клапана; усредненная скорость движения латерального и медиального частей митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения и E/Em были вычислены тканевой доплерографией в апикальной 4-камерной позиции.

Индекс массы ЛЖ (ИМЛЖ) вычислялся в анатомическом M-режиме по формуле  $ИМЛЖ = (1,05 \times [(КДД + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - КДД^3] - 13,6) / ППТ$ , где КДД – конечный диастолический диаметр, ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки с диастолу, ППТ – площадь поверхности тела. Индексы максимального и минимального объемов ЛП были измерены в апикальной 4-камерной позиции в момент открытия митрального клапана и во время закрытия митрального клапана, соответственно. Индекс объема пассивного опорожнения ЛП вычислялся как разность индекса максимального объема ЛП (ИОЛПмакс) и индекса объема ЛП в начале ЭКГ Р зубца (ИОЛПр). Индекс ударного объема ЛП вычислялся как разность индекса объема пассивного опорожнения ЛП (ИПОЛП) и индекса минимального объема ЛП (ИОЛПмин).

Диастолическая дисфункция ЛЖ определялась как  $E/A < 1,0$ , время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР) > 80 мсек, время спада E (VCE) > 280 мсек. Систолическая скорость продольной деформации ЛП рассчитывалась в режиме тканевой Допплер ЭхоКГ в 4-х камерной и 2-х камерной апикальных позициях (рис. 1). Метки были установлены между средней и нижней частью межпредсердной перегородки, боковой стенки ЛП, передней и задней стенок ЛП, боковой стенки правого предсердия (ПП). На каждой стенке измерялись два смежных сегмента с получением кривых скорости про-

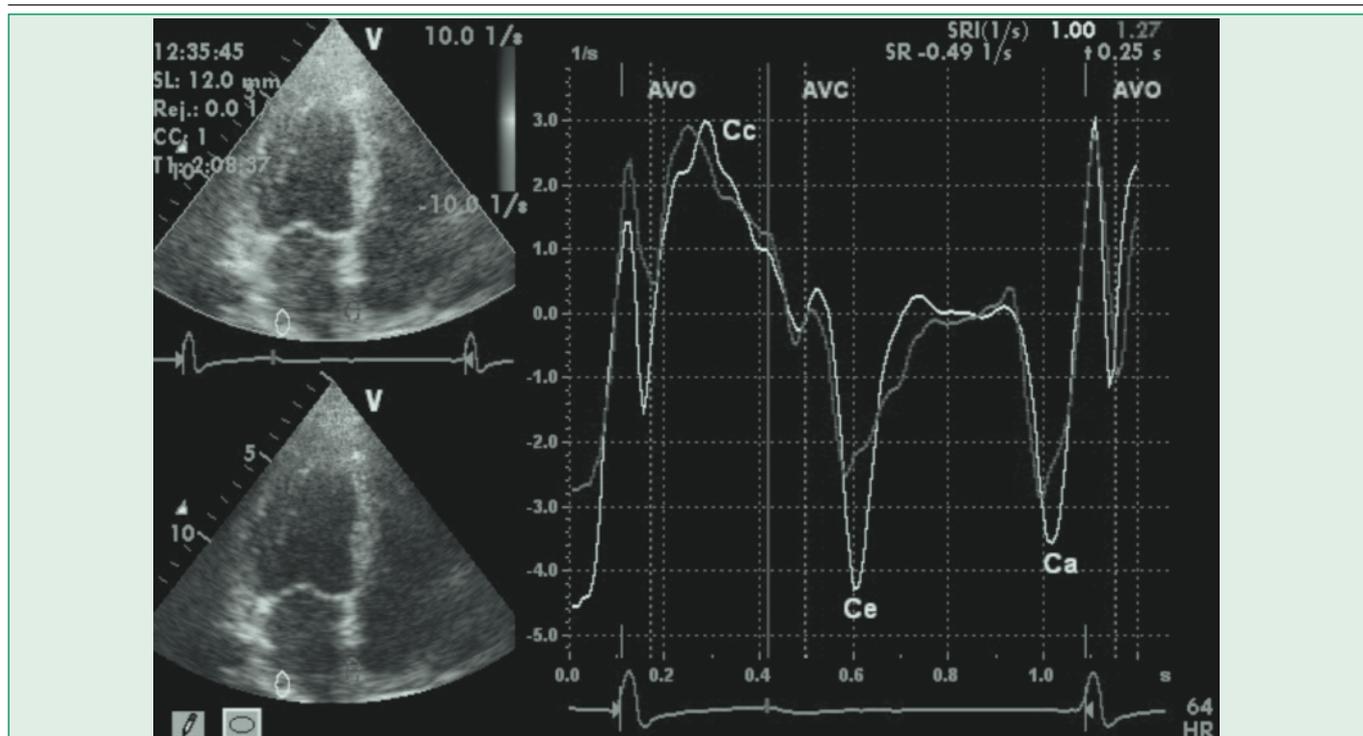


Рисунок 1. Определение систолической скорости продольной деформации левого предсердия

AVO – открытие аортального клапана; AVC – закрытие аортального клапана; Reservoir – резервуарная функция левого предсердия (время – X, деформация –Y); Conduit – проточная функция левого предсердия (время – X, деформация –Y); LAC сократительная функция левого предсердия (время – X, деформация –Y)

дольной деформации ЛП. Полученные значения систолической скорости продольной деформации ЛП в 8 сегментах были усреднены. Измерения не учитывались, если угол измерения превышал 30 градусов.

Мониторирование ЭКГ в течение 96 часов проводилось для вычисления средней ЧСС, вариабельности сердечного ритма за 24 часа, а также регистрации эпизодов ФП за 96 часов. Все измерения проводились в начале исследования, через 3 и 6 мес наблюдения. Через 12 мес наблюдения также проводилось ЭКГ-мониторирование, опрос пациентов и анализ их медицинской документации с целью выявления случаев ФП за предшествующий период.

Статистический анализ проведен при помощи статистического пакета SPSS 16. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Были применены t тест Стюдента и U тест. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

За 3 мес наблюдения средняя ЧСС была значимо меньше в 1 и 2 группах по сравнению с контролем. ИОЛПр был значимо меньше, а ИПОЛП больше в 1 группе по сравнению со 2 группой и контролем. В контрольной группе по данным ЭКГ-мониторирования у четырех пациентов были зарегистрированы асимптома-

тические преходящие эпизоды ФП, у трех из них синусовый ритм был восстановлен кардиоверсией. Остальные параметры в изучаемых группах не отличались (табл. 2).

Во 2 группе наблюдалось больше побочных эффектов, требующих коррекции дозы препаратов (табл. 3). Трое пациентов 2 группы были исключены из исследования из-за выраженных побочных эффектов (у 2 пациентов – брадикардия  $< 45$  уд/мин; у 1 пациента – атриовентрикулярная блокада 2 степени).

Через 6 мес наблюдения различие параметров, имевшее место в группах на 3 мес, сохранилось. Однако в 1 группе также наблюдались меньшие показатели E/Em, ИОЛПмакс, ИОЛПр, и УОЛП, что указывает на улучшение как диастолической функции ЛЖ, так и функции ЛП. Эпизодов ФП было значимо меньше в 1 группе по сравнению со 2 группой и контролем с наибольшей частотой в последней группе (табл. 4). ИМЛЖ не отличался в группах. Частота побочных эффектов была одинаковой в группах (табл. 5). Однако малое количество больных в исследовании, а, следовательно, меньшее количество больных с эпизодами ФП не позволяют полностью оценить значимость различий по встречаемости побочных эффектов в группах.

Через 1 год наблюдения все показатели сохранили свою разницу, количество эпизодов ФП за весь год было значимо большим в контрольной группе по сравнению с 1 и 2 группами (с наименьшим количеством в 1 груп-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=22)	Контрольная группа (n=21)
Возраст, лет	52±8	54±8	51±7
Мужчины, n (%)	22/8	19/9	19/8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22±3	23±2	21±4
САД, мм рт. ст.	145±14	148±12	147±11
ДАД, мм рт. ст.	87±8	90±6	91±8
ЧСС, уд/мин	78±9	77±8	75±6
Сахарный диабет, %	8	7	9
Е/А	0,73±0,34	0,78±0,36	0,80±0,39
Е/Ем	10,8±1,5	10,7±1,6	10,9±1,7
ИОЛПмакс, мл/м <sup>2</sup>	28,6±2,7	29,1±3,4	29,6±2,9
ИОЛПмин, мл/м <sup>2</sup>	7,6±2,5	7,4±2,3	7,7±2,6
ИОЛПр, мл/м <sup>2</sup>	22,6±4,2	23,4±4,0	23,8±4,5
ИПОЛП, мл/м <sup>2</sup>	6,1±1,6	7,8±1,5	6,9±1,7
ИУОЛП, мл/м <sup>2</sup>	8,7±1,8	9,2±1,4	9,5±1,7
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	53±6,3	52±5,7	54±6,4

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; Е – скорость раннего диастолического наполнения; А – скорость предсердного сокращения; Ем – усредненная скорость движения латерального и медиального частей митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения; ИМЛЖ – индекс массы ЛЖ; ИОЛПмакс – индекс максимального объема ЛП; ИОЛПмин – индекс минимального объема ЛП; ИОЛПр – индекс объема ЛП в начале ЭКГ Р зубца; ИПОЛП – индекс объема пассивного опорожнения ЛП; ИУОЛП – индекс ударного объема ЛП

p > 0,05 для всех показателей

Таблица 2. Параметры, отличающиеся в группах через 3 мес наблюдения

Параметр	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=22)	Контрольная группа (n=21)
ЧСС, уд/мин	58±9*	61±11*	72±14
ИОЛПр, мл/м <sup>2</sup>	15,7±3,6	19,8±3,9†	21,3±4,2†
ИПОЛП, мл/м <sup>2</sup>	12,3±3,1	9,4±2,7†	8,2±2,7†
ФПп/МПк	1*	1*	5/3

ЧСС – частота сердечных сокращений; ИОЛПр – индекс объема ЛП в начале ЭКГ Р зубца; ИПОЛП – индекс объема пассивного опорожнения ЛП; ФПп – пароксизм ФП; ФПк – ритм восстановлен кардиоверсией

\*p < 0,05 – по сравнению с контролем, †p < 0,05 – по сравнению с 1 группой

Таблица 3. Побочные эффекты препаратов за время исследования

Побочные эффекты	Группа 1 (n=22)	(n=22) Группа 2	Контрольная группа (n=21)
<b>Через 3 мес</b>			
Нарушение АВП, n	1*	9	2*
Гипотония, n	0*	7	0*
Общая слабость, n	2*	8	3*
<b>Через 6 мес</b>			
Нарушения АВП, n	3*	12	4*
Гипотония, n	4*	13	5*
Общая слабость, n	5*	15	6*

АВП – атрио-вентрикулярная проводимость

\*p < 0,05 – по сравнению со 2 группой

Таблица 4. Параметры, отличающиеся в группах через 6 мес исследования

Параметр	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=22)	Контрольная группа (n=21)
ЧСС (уд/мин)	59±8	60±9	71±12*†
ИОЛПр (мл/м <sup>2</sup> )	15,3±3,5	18,1±3,8*	20,4±4,0*
ИПОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	13,8±3,1	10,9±2,9*	8,8±2,3*
ИОЛПмакс (мл/м <sup>2</sup> )	21,3±2,4	25,2±3,0	28,7±3,6
ИУОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	7,3±1,2	9,4±1,6*	9,6±1,7*
СДс	1,5±0,28	0,77±0,19*	0,86±0,23*
Е/А	1,4±0,38	0,98±0,33	0,80±0,39
Е/Ем	7,6±1,3	9,2±1,6	10,8±1,8
ФПп/ФПк	1/0	4/0	7/2*†

ЧСС – частота сердечных сокращений; ИОЛПр – индекс объема ЛП в начале ЭКГ Р зубца; ИПОЛП – индекс объема пассивного опорожнения ЛП; ИОЛПмакс – индекс максимального объема ЛП; ИУОЛП – индекс ударного объема ЛП; ФПп – пароксизм фибрилляции предсердий; ФПк – ритм восстановлен кардиоверсией; СДс – систолическая скорость продольной деформации ЛП; Е/А – соотношение скоростей раннего (Е) и предсердного (А) потока трансмитрального кровотока; Е/Ем – соотношение скоростей раннего трансмитрального потока (Е) и движения латеральной части митрального кольца (Е/Ем)

\*p<0,05 по сравнению с 1 группой, †p<0,05 по сравнению со 2 группой

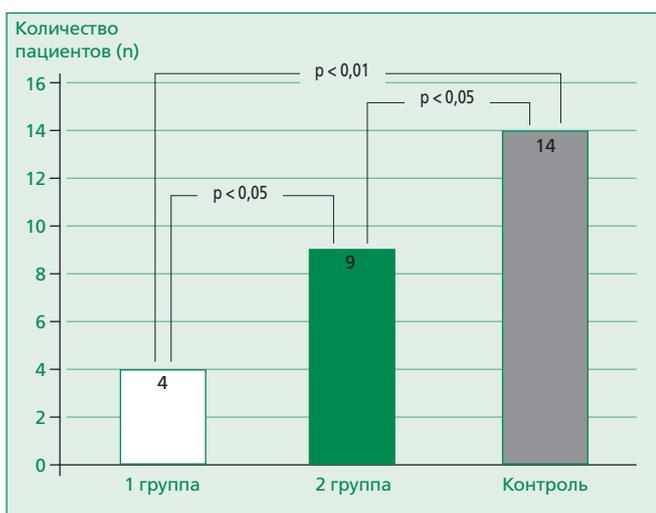


Рисунок 2. Количество эпизодов ФП за 1 год наблюдения в группах

пе; рис. 2). Частота побочных эффектов значимо не отличалась в группах, что, по-видимому, связано с небольшим количеством исследуемых.

## Обсуждение

Профилактика ФП у больных с риском его развития до сих пор является большой проблемой. Данный вид аритмии ухудшает клиническое течение вызвавшего его заболевания, а достаточно эффективные препараты, способные в большинстве случаев предотвратить возникновение ФП, пока отсутствуют.

Диастолическая дисфункция ЛЖ, развивающаяся при ряде заболеваний, повышает нагрузку на ЛП и является частой причиной возникновения ФП [2,3]. Препараты с отрицательным хронотропным эффектом, удлиняющие раннюю диастолу, помогают снижению гиперактивности ЛП в фазе его сокращения [7], что может

иметь благоприятное воздействие на поддержание синусового ритма. Мы изучали эффективность двух препаратов с отрицательным хронотропным эффектом (ивабрадин и бисопролол) в комбинации с амиодароном в предотвращении эпизодов ФП у пациентов с персистирующей ФП и диастолической дисфункцией ЛЖ после восстановления синусового ритма.

По нашим данным комбинации обоих препаратов являются более эффективными в профилактике ФП по сравнению с монотерапией амиодароном, что подтверждает целесообразность лечения диастолической дисфункции для более надежного контроля синусового ритма урежением ЧСС и уменьшением постнагрузки ЛП. С точки зрения уменьшения частоты эпизодов ФП, а также частоты развития побочных эффектов наиболее эффективной оказалась комбинация ивабрадина и амиодарона. Это, по-видимому, связано с рядом особенностей действия ивабрадина. Последний, в отличие от бисопролола, является препаратом, действующим только на синусовый узел, не влияя на остальные части проводящей системы сердца и урежая синусовый ритм без ухудшения релаксации ЛЖ. Его комбинация с амиодароном по сравнению с комбинацией бисопролола и амиодарона привела к значимо меньшим нарушениям атрио-вентрикулярной проводимости, которые скорее были связаны с эффектами амиодарона. Пациенты, принимавшие комбинацию ивабрадина и амиодарона, имели меньшую среднюю ЧСС по сравнению с комбинацией бисопролола и амиодарона. Это обусловлено отсутствием возможности титрования бисопролола до более высоких доз без появления нарушений атрио-вентрикулярной проводимости. Также комбинация бисопролола и амиодарона чаще приводила к гипотонии и ощущению общей слабости.

На сегодняшний день имеется очень мало исследований относительно роли ивабрадина в профилактике аритмий. По данным Iliuta L. и соавт. у пациентов с нарушениями проводимости или дисфункцией ЛЖ, подвергшихся аорто-коронарному шунтированию, при дооперационном использовании ивабрадина наблюдалось меньше предсердных и желудочковых аритмий по сравнению с метопрололом [12]. Murat S. и соавт. не выявили связи между использованием ивабрадина и повышенным риском предсердных и желудочковых аритмий у пациентов с ИБС [13].

Ограничением нашего исследования является малое количество исследованных больных, что не позволило определить значимость различия частоты по-

бочных эффектов комбинаций препаратов на 6 мес и через 1 год наблюдения.

## Заключение

Комбинация ивабрадина и амиодарона обеспечила лучшую профилактику ФП у больных с персистирующей ФП и диастолической дисфункцией ЛЖ после восстановления синусового ритма при меньшей частоте побочных эффектов по сравнению с комбинацией бисопролола и амиодарона.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91:265.
- Melduni R., Cullen M. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion. *J Atr Fibrillation* 2012; 5(4): 87-94.
- Melduni RM, Suri RM, Seward JB, et al. Diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: a pathophysiological mechanism underlying the initiation of new-onset post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:953-61.
- Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007;115:1982-90.
- Schneider MP, Hua TA, Bohm M et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *JACC* 2010;55:2299-307.
- Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E et al. Effect of combined spironolactone-beta-blocker +/- enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010;106:1609-14.
- Zile M, Simsic J. Diastolic heart failure: diagnosis and treatment. *Clin Cornerstone* 2005; 3: 13-24.
- Doyle J, Ho K. Benefits, Risks of Long-term Amiodarone Therapy for Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(3): 234-42.
- Auer J, Weber T, Berent R. Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2004;147(4): 636-43.
- Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51; 793-801.
- Yusuf S, Camm AJ. Sinus tachyarrhythmias and the specific bradycardic agents: a marriage made in heaven? *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 8(2): 89-105.
- Iliuta L., Enache R.. Ivabradine Versus Beta-Blockers in Patients with Conduction Abnormalities or Left Ventricular Dysfunction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting, Perioperative Considerations in Cardiac Surgery. *Cardiol Ther* 2014; 3(1-2): 13-26.
- Murat N., Orcan S. et al., Arrhythmic effects of Ivabradine in patients with coronary artery disease. *Clin Invest Med* 2009; 32 (5): E322-E326.

Поступила: 18.08.2015  
Принята в печать: 24.08.2015

## Комментарий редакции:

В Российской Федерации использование ивабрадина с целью профилактики фибрилляции предсердий не зарегистрировано в качестве показания к применению препарата согласно действующей Инструкции (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Более того, согласно той же Инструкции, применение ивабрадина не рекомендовано у пациентов с фибрилляцией предсердий. Также ивабрадин должен с осторожностью применяться при одновременном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (амиодарон), т.е. относится к нежелательным сочетаниям.