

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ВЫБОР КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Б.А. Татарский

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

### Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии

Б.А. Татарский

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Представлены характеристика и классификация различных вариантов пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. Приводятся основные показания к восстановлению синусового ритма. Даны характеристики основных препаратов, используемых для купирования фибрилляции предсердий. Рассматривается вопрос о выборе конкретного антиаритмического препарата, подчеркивается необходимость индивидуального подхода при определении тактики лечения.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, фармакологическая кардиоверсия, эффективность и безопасность антиаритмической терапии.  
**РФК 2007; 4:63–70**

### Paroxysmal atrial fibrillation: choice of cardioversion therapy

B. A. Tatarskii

Cardiologic Research Institute named after V.A. Almazov, St. Petersburg

Characteristics and classification of different patterns of paroxysmal atrial fibrillation are presented. Main indications to restoration of sinus rhythm are discussed. The features of main medications used to terminate of atrial fibrillation are given. The choice of antiarrhythmic drug is considerate. Necessity of individual approach to therapy tactics is proved.

**Key words:** atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, efficacy and safety of antiarrhythmic therapy.

**Rational Pharmacoter. Card. 2007;4:63–70**

## Эпидемиология фибрилляции предсердий

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является причиной приблизительно трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Распространенность ФП оценивается от 0,4% до 1% среди населения в целом; она увеличивается с возрастом и при наличии органической патологии сердца. ФП ассоциируется приблизительно с двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [1,2].

Подсчитано, что 2,3 млн человек в Северной Америке и 4,5 млн в Европейском Союзе страдают пароксизмальной или персистирующей ФП. За предыдущие 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66% вследствие старения населения, повышения распространенности хронических заболеваний сердца, улучшения диагностики на амбулаторном этапе и других факторов. Прогнозируется возрастание обращаемости по поводу ФП, поскольку к 2010 г. количество лиц старше 85 лет в развитых странах должно вырасти в 4 раза [3,4].

На долю пароксизмальной формы ФП приходится более 40% всех случаев [5]. Однако ее распространенность должна быть значительно выше, поскольку большое количество эпизодов пароксизмальной ФП протекает бессимптомно. По нашим данным, почти у трети пациентов с эпизодами ФП отсутствовали явные симптомы аритмии или заметное снижение качества жизни [6]. Пароксизмальная ФП несколько чаще, чем хроническая форма, регистрируется при отсутствии органических поражений сердца. Так, у каждого четвертого пациента с пароксизмальной ФП отсутствовали структурные заболевания сердца [7]. В другом исследовании среди больных с идиопатической ФП в 60% выявлялась пароксизмальная ФП, причем за 8-летний период наблюдения она трансформировалась в хроническую в 17% случаев [8].

## Особенности течения фибрилляции предсердий

Течение пароксизмальной ФП, для которой характерна склонность к самостоятельному купированию, различается по частоте и длительности: от редких, быстро проходящих эпизодов (секунды-минуты) до редких, но

длительных (часы-дни). Частые пароксизмы могут продолжаться от часов до суток. Персистирующая (устойчивая) форма ФП может длиться от 7 суток до 1 года, и ее купирование возможно лишь с помощью фармакологической или электрической кардиоверсии (КВ). Таким образом, эти формы ФП разнородны по проявлениям и не могут рассматриваться как единое нарушение. Также отличается и их прогноз. Характер заболеваний, лежащих в основе ФП, особенности пароксизмов (длительность, частота сокращений желудочков (ЧСЖ), выраженность клинических проявлений) и другие особенности (церебральные расстройства, размеры сердца) должны учитываться при управлении ритмом. На тактику лечения может также влиять механизм, лежащий в основе ФП (re-entry, проявления фокального автоматизма, возможность трансформации из другой аритмии или индуцируемость через дополнительные проводящие пути).

Следует также учитывать, что заболевания, лежащие в основе ФП, могут несколькими путями влиять на тактику лечения: если ФП обусловлена острыми заболеваниями, то необходим только контроль ЧСЖ, поскольку восстановление синусового ритма (СР) происходит, как правило, после эффективного лечения основного заболевания. При лечении хронических болезней, лежащих в основе ФП, также следует уменьшать ЧСЖ, поскольку некорригированная частота усугубляет течение основного заболевания. В то же время, в зависимости от характера и тяжести лежащего в основе ФП заболевания может возникать необходимость в восстановлении СР, поскольку гемодинамические нарушения при ФП, несмотря на контроль частоты, могут быть более тяжелыми в условиях пораженного миокарда желудочка. Кроме того, может меняться безопасность антиаритмической терапии, так как характер и тяжесть болезни – основные факторы, определяющие вероятность и тип проаритмического действия препаратов [9].

### Возможности фармакотерапии фибрилляции предсердий

Несмотря на значимые достижения в хирургии ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. При определении тактики лечения пароксизмальной ФП, равно как и для всех форм ФП, существует дилемма: осуществлять контроль частоты сокращений желудочков или контроль ритма. В эксперименте доказана возможность "ФП порождать ФП", и нет клинических подтверждений того, что сохранение СР может препятствовать прогрессированию пароксизмальной ФП в хроническую форму [10]. Вместе с тем, в последние годы получены первые обнадеживающие данные, позволяющие предположить, что «синусовый ритм рождает синусовый ритм» [11].

Преимущества восстановления СР не вызывают сомнения: восстановление физиологического контроля над ритмом, сохранение "вклада" систолы предсердий в сердечный выброс, улучшение сердечной гемодинамики, восстановление нормальной электрофизиологии, предотвращение развития дилатации левого предсердия и дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Сохранение СР может уменьшать клинические проявления ФП, улучшая сократительную функцию левого желудочка. Однако профилактическая антиаритмическая терапия имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических и органо-токсических эффектов [12].

В настоящее время продолжают дискуссии о приоритете контроля ритма и контроля частоты. Исследования PIAF и STAF [13, 14], которые проводились на небольших популяциях пациентов, и крупные исследования AFFIRM и RACE изучали эти две стратегии лечения ФП. Результаты, полученные в этих исследованиях, можно экстраполировать лишь на выделенные группы пациентов при определении долговременной терапии [15, 16]. Представляется, что до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные, стратегия лечения должна быть индивидуальной.

Основная цель лечения пациентов с пароксизмальной формой ФП – устранение или уменьшение симптомов аритмии и минимизация риска тромбоэмболических осложнений. Восстановление СР у пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формой ФП возможно с помощью электрической или медикаментозной КВ. Необходимость в КВ может быть непосредственной, когда аритмия – основной фактор, ответственный за острую сердечную недостаточность, гипотензию или ухудшение течения стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Однако проведение КВ ассоциировано с риском возникновения тромбоэмболии, если профилактическая антикоагуляция не начата до проведения КВ, и этот риск увеличивается при длительности ФП свыше двух суток. На сегодняшний день не выявлено различий в риске тромбоэмболии при фармакологической или электрической КВ. Рекомендации по антикоагулянтной терапии одинаковы для обоих методов восстановления СР [4].

В настоящее время определены факторы, способствующие возникновению и поддержанию ФП. Длина волны re-entry, рассматриваемая как результат скорости проведения и рефрактерного периода (РП), является определяющим моментом поддержания ФП: факторы, увеличивающие длину волны, приводят к предотвращению и прекращению ФП. Длина волны может быть удлинена с помощью антиаритмических препаратов (ААП) и укорочена при увеличении парасимпатического тонуса и нарушениях предсердной проводимости [17].

ААП играют большую роль в восстановлении СР. Так, в ряде исследований [18, 12] была показана высокая (более 80%) купирующая эффективность различных ААП, но группы пациентов были разнородными, не учитывались особенности клинического течения эпизодов ФП. Поскольку в этих исследованиях купирующий эффект обычно оценивался через 12-24 часа, эффективность различных классов ААП оказывалась сходной.

Представляется, что определенные факторы должны приниматься во внимание при сравнении купирующего эффекта ААП и оценки реальной разницы между ними: способ назначения, время наступления эффекта, продолжительность ФП, функция ЛЖ и наличие или отсутствие органического поражения сердца. Следует также учитывать и такой важный фактор, как эффект плацебо.

Эффективное и безопасное лечение ФП невозможно без строго детерминированных стандартов терапии. Особое значение в этом плане имеют консолидированные международные рекомендации, которые основаны на данных доказательной медицины. К таким данным относят выводы, полученные в плацебоконтролируемых, рандомизированных многоцентровых исследованиях, а в случае их отсутствия – соглашения, принятые ведущими специалистами мирового уровня. В настоящее время приняты рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (ACC/ANA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). В предыдущей редакции такие рекомендации выходили в 2001 г, но за последние 5 лет был завершён ряд крупномасштабных исследований, в ходе которых были получены новые сведения, существенно изменившие подход к лечению ФП.

Для фармакологической кардиоверсии ФП Guidelines ACC/ANA/ESC-2006 г. предусматривает следующую классификацию:

**Класс I.** Для фармакологического восстановления ритма при ФП показано назначение флекаинида, дофетилида, пропафенона или ибутилида (уровень доказательности A).

#### Класс IIa.

1. Для фармакологической КВ оправдано назначение амиодарона (уровень доказательности A).
2. Единичная болюсная пероральная доза пропафенона или флекаинида («таблетка в кармане») может применяться для купирования персистирующей формы ФП вне стационара или в больнице у определенных пациентов без дисфункции синусоватриального или атриовентрикулярного (АВ)

узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или заболеваний сердца со структурными изменениями. Перед назначением антиаритмических препаратов IC классов в ряде случаев следует ввести пациенту бета-адреноблокатор или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов для предотвращения возможного быстрого проведения импульсов по АВ узлу в случае наличия у больного трепетания предсердий (уровень доказательности C).

3. В том случае, когда немедленное восстановление ритма не является необходимым, в амбулаторных условиях оправдано назначение амиодарона для купирования приступа персистирующей формы ФП (уровень доказательности C).

#### Класс IIb.

Для фармакологической кардиоверсии ФП могут использоваться хинидин и прокаинамид, однако в настоящее время применение этих лекарственных средств имеет недостаточную доказательную базу (уровень доказательности C).

#### Класс III.

1. Для фармакологического купирования приступов ФП назначение дигоксина и соталола может быть опасным и поэтому не рекомендуется (уровень доказательности A).
2. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид или дофетилид не должны использоваться для купирования ФП вне стационара (уровень доказательности B).

В данном сообщении не рассматриваются вопросы методики и техники проведения электрической КВ; они достаточно полно изложены в специальной литературе. Вместе с тем представляется целесообразным привести, согласно последним Рекомендациям, показания к электрической КВ:

#### Класс I.

1. В случае отсутствия быстрого желудочкового ответа на проводимую антиаритмическую терапию у пациентов с ФП, а также при начинающейся ишемии миокарда, стенокардии, симптомной гипотензии, сердечной недостаточности рекомендована немедленная синхронизированная с зубцом R электрическая КВ (уровень доказательности C).
2. Немедленная КВ постоянным током показана пациентам ФП и наличием аномальных путей проведения в случае очень высокой тахикардии или нестабильной гемодинамики (уровень доказательности B).
3. Рекомендуется КВ для пациентов ФП со стабиль-

ной гемодинамикой, но субъективно тяжело переносимых приступах ФП. В случае рецидива ФП последующая электрическая КВ может быть принята после назначения ААП (уровень доказательности С).

### Класс IIa.

1. Электрическая КВ может использоваться для восстановления ритма как часть долгосрочной стратегии лечения пациентов с ФП (уровень доказательности В).
2. Следует принимать во внимание предпочтение пациента в выборе нечасто повторяемых КВ для лечения симптомной или рецидивирующей ФП (уровень доказательности С).

### Класс III.

1. Не рекомендуется частое повторение электрической КВ пациентам с короткими периодами СР в межприступном периоде, рецидивами после множественных КВ, несмотря на профилактический прием ААП (уровень доказательности С).
2. Электрическая КВ противопоказана пациентам с дигиталисной интоксикацией или гипокалиемией (уровень доказательности С).

Несмотря на то, что фармакологическую и электрическую КВ не сравнивали напрямую, фармакологический подход представляется более простым, но менее эффективным. Необходимо помнить, что успех КВ сомнителен при наличии следующих маркеров уменьшения вероятности достижения и/или поддержания СР: размер левого предсердия более 50 мм; хроническая ФП (более 12 мес); тяжелая левожелудочковая недостаточность, порок митрального клапана, ревматическое поражение сердца, болезни легких, пожилой

возраст, дисфункция синусового узла, множественная предшествующая лекарственная устойчивость.

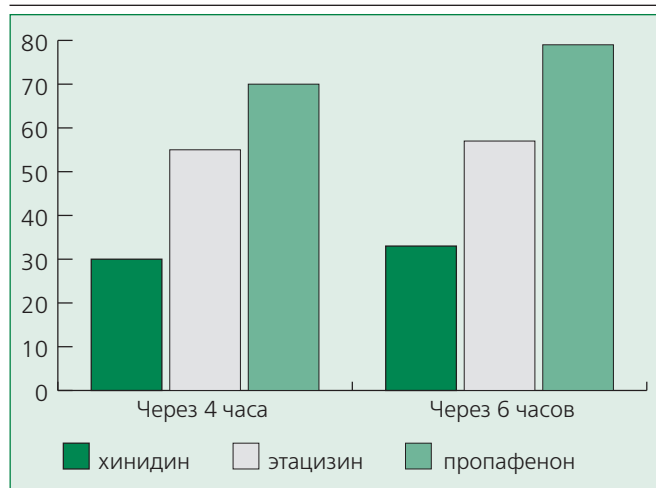
Цели антиаритмической терапии: а) снижение частоты пароксизмов; б) уменьшение продолжительности пароксизмов; в) снижение опасности пароксизмов; г) минимизация проаритмических и органо-токсических эффектов. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой ФП используется для: а) восстановления СР; б) повышения эффективности электрической КВ за счет снижения порога дефибрилляции; в) профилактики ранних рецидивов ФП после КВ; г) поддержания СР после КВ; д) облегчения трансформации ФП в трепетание предсердий, которое может быть купировано чреспищеводной кардиостимуляцией.

Поскольку ФП характеризуется множественным повторным входом волны, которая распространяется по предсердиям, согласно Рекомендациям, следует использовать ААП, удлиняющие РП предсердий или нарушающие проведение. ААП с такими свойствами могут уменьшать число распространяющихся волн, прекращать и предотвращать повторный эпизод ФП. Кроме того, они могут угнетать аномальный автоматизм, который также вовлекается в развитие ФП. Следовательно, используемые для купирования ФП ААП должны обладать свойствами препаратов IA, IC и III классов. Фармакологическая КВ наиболее эффективна в случае, если она начата в течение 7 дней после возникновения ФП. У большей части пациентов с впервые возникшей ФП происходит спонтанная КВ в течение 24-48 ч. Доза, путь введения и кратность назначения влияют на купирующую эффективность препарата.

В рекомендациях ACC/ANA/ESC-2006 по диагностике и лечению ФП все ААП, рекомендуемые для медикаментозной КВ пароксизмальной и устойчивой

Таблица 1. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП до 7 дней

| Препарат                                                    | Путь введения      | Класс рекомендаций | Уровень признака |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Препараты с доказанной эффективностью</b>                |                    |                    |                  |
| Дофетилид                                                   | Перорально         | I                  | A                |
| Флекаинид                                                   | Перорально или в/в | I                  | A                |
| Ибутилид                                                    | в/в                | I                  | A                |
| Пропафенон                                                  | Перорально или в/в | I                  | A                |
| Амиодарон                                                   | Перорально или в/в | IIa                | A                |
| <b>Менее эффективные и недостаточно изученные препараты</b> |                    |                    |                  |
| Дизопирамид                                                 | в/в                | IIb                | B                |
| Прокаиnamид                                                 | в/в                | IIb                | B                |
| Хинидин                                                     | Перорально         | IIb                | B                |
| <b>Препараты, запрещенные к применению</b>                  |                    |                    |                  |
| Дигоксин                                                    | Перорально или в/в | III                | A                |
| Соталол                                                     | Перорально или в/в | III                | A                |



**Рисунок 1. Ретроспективный анализ данных 109 госпиталей провинции Квебек, Канада (18453 больных с ОИМ в возрасте старше 65 лет; 01.04.96 - 31.03.00) [13]**

форм ФП, разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью, менее эффективные и недостаточно изученные препараты и препараты, запрещенные к применению (рис. 1). Кроме того, выбор ААП, в первую очередь, зависит от функции ЛЖ.

При возникновении пароксизмальной ФП продолжительностью менее 7 дней у пациентов с нормальной функцией ЛЖ целесообразнее назначать ААП 1С класса - флекаинид и пропафенон (табл. 1). Их эффективность составляет около 80% в течение 6-8 ч со средним временем купирования 3 ч. Эти ААП можно назначать как внутривенно, так и перорально [19,20]. Болюсные дозы флекаинида и пропафенона при внутривенном введении составляют 2 мг/кг (в течение 5-15 мин) с продолжаемой длительной инфузией 0,007 мг/кг в 1 мин. Учитывая сравнимую эффективность препаратов при пероральном и внутривенном введении, была предпринята попытка разработки стратегии, получившей название «таблетка в кармане».

Необходимость такого подхода была связана с тем, что существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться только лишь к назначению купирующей терапии. У этой группы пациентов отмечаются редкие, хорошо переносимые пароксизмы ФП, тем не менее требующие госпитализации. Пероральная профилактическая терапия не является методом лечения первой линии для таких пациентов. Поэтому альтернативный метод лечения – «таблетка в кармане», при котором пациент принимает однократную дозу ААП в момент начала ФП. Таким образом, основа стратегии «таблетка в кармане» состоит в приеме однократной пероральной дозы лекарственного средства (в данном случае пропафенона или флекаинида) вскоре после начала симптоматической ФП, чтобы улучшить качество жизни и

уменьшить случаи госпитализации. Рекомендации для внебольничного дискретного использования ААП различны для пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

У больных с пароксизмальной ФП цель лечения состоит в том, чтобы купировать эпизод или предотвратить рецидив. У больных с персистирующей ФП цель лечения - достижение фармакологической КВ, устранение потребности в электрической КВ или повышение ее эффективности за счет снижения порога дефибрилляции и предотвращения раннего рецидива ФП.

У больных с ФП без структурных заболеваний сердца препараты 1С класса могут быть назначены вне стационара. Для многих пациентов без признаков дисфункции синусового или АВ узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или структурной болезни сердца, назначение «таблетки в кармане» пропафенона или флекаинида вне больницы становится выбором, если лечение оказалась безопасным в больнице. В ряде случаев, прежде чем начать применение этих средств, рекомендуются бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция для предотвращения быстрого АВ проведения в случае предсердного трепетания. Если АВ проведение не ухудшено, бета-блокаторы короткого действия или недигидропиридиновые блокаторы кальция нужно давать, по крайней мере, за 30 мин перед приемом препарата 1С класса.

Поскольку завершение пароксизмальной ФП может быть связано с брадикардией вследствие дисфункции синусового и АВ узлов, начальное купирование пароксизма ФП флекаинидом и пропафеноном должно быть предпринято в больнице прежде, чем пациент начнет использование этих препаратов на амбулаторном этапе для преобразования последующих рецидивов ФП.

Стратегия «таблетка в кармане» представляется выполнимым и безопасным методом для определенных пациентов с ФП, но решение начать терапию при выписке из больницы должно быть тщательно индивидуализировано.

По нашим данным [21], время от начала пароксизма до приема пропафенона (пропанорм) составляет 5-10 мин. Препарат был эффективен при 115 из 153 (75%) эпизодов ФП. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило  $210 \pm 63$  мин. В 3 случаях пароксизмы купировались через 6 ч после приема пропанорма; при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 5 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из 153 эпизодов ФП в 7 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился более

8 ч (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у двух больных регистрировался ускоренный сердечный ритм, возникший после приема препарата и также не требовавший дополнительного лечения. В оставшихся случаях была необходима госпитализация для продолжения лечения.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии пропанормом не отмечено уменьшения числа пароксизмов, хотя количество госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось. Побочные эффекты и проаритмические эффекты во время одного или более эпизодов были отмечены у 3-х из 41 пациента, принимавшего препарат. В одном случае только на третьем пароксизме ФП на ЭКГ был зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий 1:1, что потребовало добавления бета-адреноблокаторов. У остальных пациентов регистрировались внесердечные побочные эффекты: тошнота, астения, парестезии, головокружения.

Сравнение купирующего эффекта хинидина, этацизина и пропафенона через 4 и 6 ч после приема болюсных доз (см. рис. 1) показало, что наиболее выраженный эффект отмечался у группы пациентов, принимавших пропафенон.

По данным исследования «Прометей» [22], при пероральном приеме нагрузочной дозы пропанорма (600 мг) СР был восстановлен у 84% пациентов. Время восстановления СР составило в среднем  $220 \pm 60$  мин. Купирующий эффект пропанорма первые 4 ч от приема препарата наступил у 64% больных. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы были обнаружены у 6% пациентов: нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 3% больных, атриовентрикулярная блокада II степени – у 3%, диспепсические явления – у 0,9% больных. Снижение артериального давления до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 10% случаях. Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно.

Таким образом, стратегия «таблетка в кармане» значительно снизила количество обращений за медицинской помощью, что способствовало улучшению психологического статуса больных. Во время наблюдения аритмические эпизоды и сопутствующее лечение пропанормом оценивались по основным симптоматическим проявлениям аритмии. Вместе с тем, нельзя исключить потенциальной возможности возникновения других типов нарушений ритма.

В целом, можно констатировать, что использование данного подхода представляется эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП после селекции пациентов по базовым клиническим признакам и результатам стационарной терапии.

Анализ 21-го контролируемого исследования [23] позволил сделать вывод, что единичная доза пропафе-

нона, принятая перорально, является терапией первой линии в конверсии ФП с недавним началом. Возможная проаритмия во время лечения с помощью пропафенона или флекаинида – трепетание предсердий с проведением 1:1, которое было выявлено менее чем у 0,5% пациентов. Несомненным преимуществом использования пропафенона был низкий уровень возникновения побочных эффектов.

Таким образом, у пациентов с ФП препарат IC класса пропанорм целесообразно использовать при: а) отсутствии структурных заболеваний сердца; б) минимальных структурных изменениях сердца при отсутствии факторов, приводящих к проаритмии; в) артериальной гипертонии без выраженной гипертрофии или ишемии.

При наличии противопоказаний для лечения ААП IC класса (например, блокады ножек пучка Гиса) возможно использование препарата III класса ибутилида (1 мг в/в + 1 мг через 15 мин). Средний уровень эффективности составляет 30-40% в течение 60-90 мин. При использовании ибутилида необходимо постоянное мониторирование ЭКГ в условиях палаты интенсивной терапии ввиду риска *torsades de pointes* (1-5% случаев), чаще возникающих у женщин при наличии СН, гипопокалиемии, удлинённого QT на базовой ЭКГ и органического поражения сердца. Кроме того, ибутидил также эффективен в случаях с длительным пароксизмом ФП [24,25].

Возможно использование амиодарона внутривенно: болюс 5 мг/кг в течение 15-20 мин с последующим инфузионным введением 500-900 мг в течение 12 ч. Уровень эффективности составляет 50-60% со средним временем купирования 12 ч. Побочные эффекты сводятся, в основном, к гипотензии. Также было показано [26], что амиодарон в единичной пероральной дозе эффективен и безопасен для пациентов с недавним началом ФП: к 8-ому часу около 50% пациентов в группе амиодарона и 20% в группе плацебо восстановили СР, а после 24 ч пропорции пациентов с СР были 87% и 35%, соответственно. По-видимому использование амиодарона предпочтительнее у пациентов с СН, ИБС и после операции реваскуляризации. Дофетилид, другой препарат III класса, изучался у пациентов с ФП и трепетанием предсердий. Восстановление СР происходило у 30% пациентов, но эти данные относятся, в основном, к длительно продолжающимся эпизодам ФП. В двух исследованиях EMERALD и SAFIRE-D [27,28] при использовании дофетилида 500 мкг дважды в день в течение 3 дней в 30% достигнуто восстановление СР. Назначение дофетилида также может сопровождаться развитием *torsades de pointes*.

При длительности ФП более 7 суток эффективность ААП снижается (не более чем на 50%). Эта группа пациентов нуждается в проведении антикоагулянтной терапии до КВ. Препараты, рекомендуемые для медика-

Таблица 2. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП больше 7 дней

| Препарат                                                  | Путь введения      | Класс рекомендаций | Уровень признака |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Препараты с доказанной эффективностью</b>              |                    |                    |                  |
| Дофетилид                                                 | Перорально         | I                  | A                |
| Амиодарон                                                 | Перорально или в/в | IIa                | A                |
| Ибутилид                                                  | в/в                | IIa                | A                |
| <b>Малоэффективные и недостаточно изученные препараты</b> |                    |                    |                  |
| Дизопирамид                                               | в/в                | IIb                | B                |
| Флекаинид                                                 | Перорально         | IIb                | B                |
| Прокаинамид                                               | в/в                | IIb                | C                |
| Пропафенон                                                | Перорально или в/в | IIb                | B                |
| Хинидин                                                   | Перорально         | IIb                | B                |
| <b>Препараты, запрещенные к применению</b>                |                    |                    |                  |
| Дигоксин                                                  | Перорально или в/в | III                | B                |
| Соталол                                                   | Перорально или в/в | III                | B                |

ментозной КВ устойчивых форм ФП, разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью (дофетилид, амиодарон, ибутилид), менее эффективные и недостаточно изученные препараты (дизопирамид, флекаинид, прокаинамид, пропафенон, хинидин) и препараты, запрещенные к применению (дигоксин, соталол).

У пациентов с персистирующей ФП возможны два варианта проведения электрической КВ: первый связан с более коротким временем конверсии у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, либо у тех, кому была выполнена чреспищеводная Эхо-КГ для выявления тромбов в предсердиях. В этих случаях с помощью ибутилида было достигнуто купирование в 30-40% случаях, а инфузия амиодарона была менее эффективной [4]. Второй вариант лечения требует больше времени до электрической КВ, что связано с назначением варфарина. В ряде исследований по использованию амиодарона (600-800 мг/сут) или пропафенона (600-900 мг/сут) как ААТ перед электрической КВ было отмечено, что среднее время медикаментозного купирования составило 15 дней, а уровень эффективности - 35-50% с несколько более выраженным эффектом пропафенона [29,30]. В табл. 2 представлены рекомендации по фармакологической КВ ФП длительно более 7 дней.

Представляется, что прогрессирование ФП находится в обратной связи с сохранением и удержанием СР. Наличие СР обеспечивает физиологический контроль частоты сердечных сокращений, регулярный ритм, нормальное возбуждение и сокращение предсердий, правильную последовательность АВ проведения, нормальную гемодинамику и функции АВ клапанов. Исходя из этих рассуждений, одинаковый статус страте-

гий сохранения СР и контроля частоты не может быть распространен на всех пациентов с ФП. Уже цитируемые исследования описывали пациентов с факторами риска инсульта и средним возрастом  $69 \pm 10$  лет. В эти исследования не были включены важные группы пациентов, включая молодых индивидуумов с единственным диагнозом ФП, больных с выраженной симптоматикой ФП, застойной СН, лица старческого возраста (> 80 лет) с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Проведенный анализ [17] показал, что пациенты с идиопатической ФП, умеренной гипертрофией ЛЖ, незначительными структурными изменениями сердца составляют до 45% всех пациентов с ФП. Кроме того, существуют особые обстоятельства, при которых патофизиологически обоснованно восстановление и поддержание СР. В первую очередь, это относится к больным с выраженной клиническими симптомами ФП, несмотря на попытки контроля ЧСЖ, что было подтверждено в исследовании AFFIRM [15]. В частности, пациенты со сниженной диастолической функцией ЛЖ плохо переносят потерю предсердной насосной функции, и их состояние улучшается после восстановления СР. Кроме того, в таких случаях возможны трудности достижения адекватного контроля ЧСЖ. Неадекватный контроль ЧСЖ может приводить к развитию тахи-индуцированной кардиомиопатии. Восстановление СР приводит к предотвращению ремоделирования предсердий, что позволяет пациенту оставаться кандидатом на новые виды терапии. Одним из таких новых видов лечения являются катетерные методы лечения. В новых Рекомендациях представлены достижения в технологии катетерной абляции и показания к ее проведению. Подробно освещены новые тенденции в методике отбора пациентов для этой манипуляции, оптимальное поло-

жение катетера, критерии эффективности лечения и пока неполные данные о частоте возникновения осложнений при проведении этой процедуры.

## Заключение

Главное ограничение в исследованиях по фармакологической КВ – это обширный список критериев исключения, используемых в большинстве работ. Так, пациенты с нестабильной или прогрессирующей структурной болезнью сердца были исключены из этих исследований. Кроме того, большинство исследований, по оценке фармакологической КВ, были либо обзорными, либо в них отсутствовал плацебо-контроль, что

вызывало сложности в трактовке эффективности препарата, поскольку с течением времени все больше и больше пациентов спонтанно переходили на СР. Следовательно, в большинстве случаев практически невозможно разделить эффект препарата от спонтанной КВ, особенно в отдаленном периоде. Представляется, что длительность периода после приема препарата – важный определяющий фактор эффективности лекарственного средства. Поэтому требуется проведение дополнительных, тщательно организованных исследований по оценке купирующих эффектов ААП у пациентов с пароксизмальными формами ФП при возможной минимизации эффекта спонтанной КВ.

## Литература

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
2. Benajmim E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;171:840–4.
3. Reiffel J., Curtis A. Antiarrhythmic Drugs. In: ACCSAP 4: Adult Clinical Cardiology Self-Assessment Program. American College of Cardiology, 2005. p. 15–53.
4. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:700–52.
5. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. In: Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. by E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 731–736.
6. Татарский Б.А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность 2002;(5):217–21.
7. Khan I.A. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121–8.
8. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489–96.
9. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее. Кардиология 1999;(7):69–75.
10. Wijffels M., Kirchhof C., Dorland R., et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
11. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219–26.
12. Slavik R., Tisdale J., Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:121–52.
13. Hohnloser S., Kuch K., Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) – a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–94.
14. Carlsson J., Miketic S., Windeler J., et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–6.
15. Wyse D., Waldo A., DiMarco J., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
16. Pelargonio G., Prystowsky E. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:514–21.
17. Prystowsky E., Benson D., Fuster V., et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262–77.
18. Camm J., Haffajee C., Sheldon R., et al. International Consensus Roundtable on Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev* 2000;17(Suppl):1–19.
19. Capucci A., Villani G.Q., Piepoli M.F. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1345–7.
20. Lenzi T., Boriani G., Botto G., et al. 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* 1992;70:69–72.
21. Татарский Б.А. Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий. Росс кардиол журн 2005;(1):45–54.
22. Фомина И.И., Таризманова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск тер профилактик 2005;(4):65–69.
23. Prystowsky E.N. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;85:3–11.
24. Li H., Natale A., Tomassoni G., et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1096–8.
25. Reisinger J., Gatterer E., Lang W. et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;25:1318–24.
26. Khan I.A., Mehta N.J., Gowda R.M. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;89:239–48.
27. Greenbaum R.A., Campbell T.J., Channer K.S., et al. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide. The EME-RALD study (European and Australian Multicenter Evaluative Research on atrial fibrillation Dofetilide) Study. *Circulation* 1998;98:1633–9.
28. Singh S., Zoble R.G., Yellen L., et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385–90.
29. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550–7.
30. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V., et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–6.