

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В.А. Сулимов, А.С. Лишута*

ГОУ ВПО Первый московский медицинский университет (МГМУ) им. И.М. Сеченова.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий

В.А. Сулимов, А.С. Лишута*

Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Рассматривают основные принципы ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов (2010). Освещают особенности диагностики ФП с оценкой ее течения и тяжести, принципы профилактики осложнений и выбора стратегии лечения пациентов с ФП (контроль ритма или контроль частоты сердечных сокращений).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, антиаритмическая терапия, дронедазон.

РФК 2011;7(3):323-333

Prospects for the treatment of patients with atrial fibrillation

V.A. Sulimov, A.S. Lishuta*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Basic principles of the management of patients with atrial fibrillation (AF) are discussed taking into account recommendations of the European Society of Cardiology (2010). Peculiarities of AF diagnosis, clinical course and severity estimation, approaches to complications prevention and therapy strategy choice in patients with AF (rhythm control or heart rate control) are presented.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, antiarrhythmic therapy, dronedarone.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):323-333

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexeylish@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений ритма сердца. Этой аритмией страдают около 0,4% населения нашей планеты. Частота возникновения ФП возрастает с увеличением возраста населения [1].

Распространенность ФП широко варьирует в разных странах. Так, распространенность ФП в Швейцарии является одной из самых низких в европейской популяции: ФП выявлена у 0,88% представителей общей популяции (1,26% — среди мужчин и 0,44% — среди женщин) [2]. В португальской же популяции >40 лет отмечается относительно высокая распространенность ФП, которая, по данным исследования FAMA (The Fenofibrate and Metformin for Atherogenic Dyslipidemia), составила 2,5%, в возрасте 70-79 лет — 6,6%, а старше 80 лет — 10,4% [3]. В ряде Европейских стран отмечается непрерывный рост распространенности ФП. За последнее десятилетие распространенность ФП среди мужчин возросла на 1,8%, среди женщин — на 2,3%. В дальнейшем при неизменных уровнях заболеваемости и смерт-

ности распространенность ФП к 2050 г. может достичь 3,5%, а при имеющемся темпе роста встречаемости ФП — до 4,3% [4].

В США распространенность ФП составляет 1,12%. По данным переписи населения в 2005 г., ФП имели более 3 млн человек. По прогнозам американских исследователей, их количество к 2050 г. может возрасти до 7,5-10 млн [5], а при сохранении темпов роста заболеваемости — до 15,9 млн [6].

Несмотря на то, что ФП не представляет непосредственной опасности для жизни, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности (СН). Однако ФП связана не только с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, но и со снижением качества жизни пациентов. Кроме того, ФП является одной из основных причин увеличения встречаемости тромбоэмболических осложнений. В среднем, риск развития инсульта среди пациентов с ФП составляет 5% в год [7]. Наконец, ФП — самая частая причина госпитализации в связи с нарушениями ритма сердца: почти 30% всех госпитализаций, обусловленных аритмиями, приходится на долю ФП [8].

Высокие распространенность ФП и ее осложнений, а также частота госпитализаций обуславливают и высокую социальную значимость этого патологического состояния. Средние расходы на стационарную по-

Сведения об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лишута Алексей Сергеевич — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

мощь в европейских странах (Греция, Италия, Польша, Испания и Нидерланды) составляют 1 363-6 465 евро. В Германии расходы на одного пациента с ФП только за первый год составили 7688 ± 954 евро [9].

Расчетная распространенность ФП составляет 3,2 на 1000 человек, а общее число случаев ФП в России — около 2,5 млн. Число госпитализаций может составить 1,227 млн ежегодно, среднее значение койко-дней на 1 случай ФП — 6,9 дней, расчетная летальность — 1%, а суммарное число дней нетрудоспособности может достигать 3,386 млн. Экономическое бремя ФП в РФ может составить 53,77 млрд рублей в год [10].

С учетом неблагоприятной эпидемиологической и социальной ситуации в отношении ФП научные сообщества публикуют рекомендации по ведению пациентов с ФП, подготовленные на основании исследований, проводившихся в разных странах мира. Европейское Общество Кардиологов (ESC), Американский Колледж Кардиологов (ACC) и Американская Ассоциация Сердца (АНА) в 2001 и 2006 гг. выпустили в свет такие рекомендации. В связи с накоплением новых данных потребовалась разработка новой версии рекомендаций [1], которая была представлена в конце августа 2010 г. на Конгрессе Европейского Общества Кардиологов, проходившего в Стокгольме.

Основные принципы ведения пациентов с ФП

Основные принципы ведения пациентов с ФП можно разбить на три основных этапа.

Первый этап — диагностика и верификация самой аритмии. Следует подчеркнуть, что в Европейских Рекомендациях [1] произошли существенные изменения по сравнению с предыдущими Рекомендациями в классификации ФП. Ранее выделяли 3 типа ФП [8]:

- *пароксизмальная* (paroxysmal), основными критериями которой считаются способность к самопроизвольному прекращению и длительность до 7 сут (обычно она прекращается в первые 48 ч);
- *персистирующая* (persistent), основными особенностями которой являются длительность более 7 дн и неспособность к самопроизвольному прекращению, а синусовый ритм может быть восстановлен только с помощью медикаментозной либо электрической кардиоверсии. При этом в понятие персистирующей формы ФП входила и ФП, существовавшая длительный период времени (более 1 г.);
- *постоянная* (permanent), длящаяся более 1 года и характеризующаяся тем, что не может быть устранена кардиоверсией, либо такие попытки не принимались.

В Рекомендациях 2010 г. предлагается дополнительно выделять еще и длительную персистирующую ФП, ко-

торая характеризуется тем, что существует длительно, более 1 г., т.е. по ранее существовавшей классификации она формально могла быть отнесена к постоянной форме, но в отличие от постоянной формы ФП она может быть устранена, если по какой-либо причине такая попытка будет предпринята с целью осуществления стратегии контроля синусового ритма.

В ходе «естественного течения» ФП трансформируется из бессимптомных эпизодов в пароксизмальную, затем персистирующую и постоянную формы. Поэтому особое место с учетом ограниченных возможностей современных методов ЭКГ-диагностики занимает выявление *бессимптомной формы* ФП. Даже 24-часовое и 7-суточное холтеровское мониторирование выявляют ее только в 50-70% всех реально возникающих эпизодов ФП.

Одним из наиболее информативных методов выявления любых нарушений ритма сердца, в том числе бессимптомных, является использование имплантируемых петлевых регистраторов, которые могут считаться «золотым стандартом» диагностики аритмий [11]. Последние позволяют в течение длительного времени (несколько лет) постоянно записывать ЭКГ в 8-40-минутной петле (в зависимости от модели регистратора) с возможностью извлечения из памяти этого имплантируемого устройства необходимых фрагментов ЭКГ, зарегистрированных во время возникновения эпизодов аритмии, в том числе бессимптомной. В то же время, не вызывает сомнений, что, с практической точки зрения, имплантировать такое устройство всем больным для оценки эффективности профилактики рецидивов ФП невозможно.

Сравнение результатов оценки частоты возникновения эпизодов ФП, основанных на данных, которые были получены при использовании имплантируемых петлевых регистраторов и других методов оценки, показало, что у больных с рецидивирующей пароксизмальной формой ФП 50% всех эпизодов аритмии были бессимптомными, а отрицательная прогностическая значимость 12 холтеровских записей ЭКГ, выполненных в течение 12 мес у больных с пароксизмальной формой ФП и демонстрировавших наличие у них синусового ритма, составила 30% [12].

Таким образом, приходится признать несовершенство современных методов оценки эффективности антиаритмической терапии, основанных на электрокардиографических критериях (за исключением имплантируемых петлевых регистраторов), а также и их малую информативность.

Неотъемлемым компонентом диагностики ФП является объективная оценка тяжести симптомов, обусловленных непосредственно ФП, при помощи шкалы EHRA (European Heart Rhythm Association) [13], наминающей классификацию степени тяжести хрони-

ческой сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов (NYHA):

- I класс — отсутствие клинических признаков;
- II класс — «умеренно выраженные» симптомы, при которых нормальная ежедневная физическая активность не страдает;
- III класс — «выраженные симптомы», при которых нормальная ежедневная активность снижена;
- IV класс — «инвалидизирующие» симптомы, при которых нормальная ежедневная активность невозможна.

Эта шкала оценки тяжести симптомов сердечной недостаточности, обусловленных самой аритмией, имеет важное практическое значение для выбора стратегии лечения: контроль синусового ритма либо контроль ЧСС. В основе этого выбора лежат не только субъективное мнение и клинический опыт врача, но и объективные *количественные критерии*. Так, если по этой шкале оценки тяжести симптомов, обусловленных ФП, пациент набирает III или IV балла, в качестве первоначальной стратегии его лечения целесообразно выбирать стратегию контроля ритма. Если пациент набирает I или II балла по шкале EHRA, то в качестве первоначальной стратегии его лечения оправдан выбор стратегии контроля ЧСС.

На этом этапе также крайне важно попытаться выявить заболевание сердца, лежащее в основе возникновения ФП, что позволит направить лечение ФП на ее причину.

Таким образом, основными моментами этого этапа являются регистрация ФП с помощью доступных методов, выявление заболевания, лежащего в основе возникновения ФП, а также клиническая оценка тяжести симптомов, связанных с самой аритмией (по шкале EHRA).

Антикоагулянтная терапия

Вторым этапом ведения больных с ФП является оценка необходимости проведения *антикоагулянтной терапии*. Последняя является одним из ключевых моментов в ведении пациентов с ФП. В основе решения о необходимости проведения антикоагулянтной терапии должна лежать оценка риска тромбоэмболических осложнений на основании шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASC, а не форма ФП, поскольку риск развития тромбоэмболических осложнений одинаков при пароксизмальной, персистирующей и постоянной формах ФП [1].

Антитромботическая терапия с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений показана всем больным с ФП за исключением больных низкого риска (изолированная ФП у лиц моложе 65 лет) либо при наличии противопоказаний [1].

В основу решения вопроса о необходимости проведения антитромботической терапии положена шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений CHADS₂ [14]. Наличие 2 и более баллов согласно этой шкале (высокий риск) является показанием к назначению оральных антикоагулянтов. Если пациент набирает 0 баллов (низкий риск), профилактика тромбоэмболических осложнений у него может осуществляться назначением ацетилсалициловой кислоты. У пациентов, набравших 1 балл (средний риск), профилактика тромбоэмболических осложнений может осуществляться как с помощью оральных антикоагулянтов, так и с помощью ацетилсалициловой кислоты.

Однако для более четкого определения показаний к антитромботической терапии у этой категории больных предложена модифицированная шкала CHA₂DS₂-VASC [15], учитывающая дополнительные факторы риска инсульта, которые могут повлиять на назначение антикоагулянтной терапии. По данной шкале больной максимально может набрать 9 баллов. Если больной набирает ≥ 2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC, ему показано назначение оральных антикоагулянтов, 1 балл — профилактику тромбоэмболических осложнений у него можно проводить как оральными антикоагулянтами, так и ацетилсалициловой кислотой, но использование первых предпочтительнее. При отсутствии у больного факторов риска в качестве антитромботической терапии может использоваться ацетилсалициловая кислота, но рекомендуется у таких больных вообще отказаться от профилактики тромбоэмболических осложнений, поскольку риск желудочно-кишечных осложнений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты выше, чем риск возможных тромбоэмболий.

Следует отметить, что у 38% больных с рецидивирующей ФП эпизоды аритмии протекают бессимптомно и длятся более 48 ч, создавая реальную угрозу тромбоэмболических осложнений. Кроме того, у 16% больных, у которых в течение 3 мес наблюдения с помощью обычных методов контроля было документировано наличие синусового ритма, возникали бессимптомные эпизоды ФП, длившиеся более 48 ч [16].

Основным препаратом для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП являются антагонисты витамина К. Лечение антагонистами витамина К приводит к высокодостоверному снижению относительного риска развития инсульта на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска любого инсульта на 2,7%, а относительный риск возникновения ишемического инсульта снижается на 67% [17]. Применение аспирина при низком риске тромбоэмболических осложнений способствует снижению риска инвалидизирующего инсульта на 13%, неинвалидизирующего инсульта — на 29%, ишемического инсульта — на 21% [17]. По данным мета-анализа контроли-

руемых исследований всех антитромбоцитарных средств, их применение привело к снижению риска инсульта на 22% [17]. Применение нового орального антикоагулянта, прямого ингибитора тромбина, эффективность которого показана в исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), разрешено еще далеко не во всех странах Европы, из-за чего, возможно, в новых Рекомендациях ему уделено мало внимания.

Использование шкалы оценки риска кровотечений на фоне проведения антитромботической терапии у пациентов с ФП (HAS-BLED) [18] позволяет снизить их частоту. Клиническими факторами риска, увеличивающими вероятность кровотечений, являются артериальная гипертензия (систолическое АД ≥ 160 мм рт.ст.), нарушение функции почек (креатинин плазмы ≥ 200 мкмоль/л), нарушение функции печени (>2 -кратное повышение уровня билирубина в сочетании с >3 -кратным повышением уровня АСТ и АЛТ), инсульт в анамнезе, кровотечение в анамнезе, нестабильный уровень МНО (МНО находится в терапевтическом диапазоне $< 60\%$ времени), возраст ≥ 65 лет, употребление лекарственных препаратов (антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных), злоупотребление алкоголем. Каждому из перечисленных клинических факторов риска присвоен 1 балл, максимально больной может набрать 9 баллов. У больных, набравших 3 и более баллов по шкале HAS-BLED, необходим более тщательный и более частый контроль за проводимой антитромботической терапией.

Антиаритмическая терапия

Третьим этапом ведения пациентов с ФП является *выбор стратегии лечения: контроль ритма либо контроль ЧСС*. В настоящее время существуют 2 стратегии лечения больных с ФП. Первая — восстановление синусового ритма с последующей профилактикой рецидивов аритмии с помощью медикаментозной антиаритмической терапии либо с помощью катетерной абляции (стратегия контроля ритма). Вторая — отказ от восстановления синусового ритма с адекватным урежением ЧСС и полноценной антикоагулянтной терапией на фоне сохраняющейся ФП (стратегия контроля ЧСС).

Независимо от выбранной стратегии в настоящее время основными целями лечения больных с ФП являются уменьшение выраженности клинических проявлений аритмии (устранение самой аритмии, профилактика ее рецидивов, замедление ЧСС в период существования аритмии) и предупреждение тромбоэмболических осложнений.

Определяя стратегию лечения пациента с ФП, врач всегда стоит перед выбором стратегии контроля ритма либо стратегии контроля ЧСС. Принимая во внимание, что синусовый ритм лучше, чем ФП, врачи в боль-

шинстве случаев стараются выбрать контроль ритма, даже путем героических усилий (многократные попытки восстановления синусового ритма, в том числе с помощью электрической кардиоверсии и его сохранения с помощью различных антиаритмических препаратов). По данным международного Регистра RECORD AF [19,20], в качестве первоначальной стратегии лечения пациентов с ФП 55% врачей в мире и 63% — в Российской Федерации выбирают контроль ритма.

В Европейских Рекомендациях [1] говорится о том, что если применение двух антиаритмических препаратов оказалось неэффективным в отношении уменьшения частоты рецидивов фибрилляции предсердий до клинически приемлемого значения, то целесообразно обсудить изменение стратегии лечения (переход на стратегию контроля ЧСС) либо использование с целью сохранения синусового ритма метода катетерной абляции. Более того, с появлением шкалы оценки тяжести симптомов (клинических проявлений), обусловленных непосредственно ФП — EHRA [13], у врачей появилась возможность объективизировать процесс выбора первоначальной стратегии лечения. В Европейских Рекомендациях [1] предлагается выбирать в качестве первоначальной стратегии стратегию контроля синусового ритма у больных с отчетливой клинической симптоматикой, связанной с самой ФП, которая сохраняется, несмотря на адекватное урежение ЧСС во время аритмии, т.е. в тех ситуациях, когда тяжесть симптомов по шкале EHRA ≥ 2 баллам. В то же время, первоначальную стратегию контроля ЧСС целесообразно выбирать у пожилых больных с минимальными клиническими проявлениями ФП (баллы по шкале EHRA = 1). Кроме того, контроль ЧСС должен продолжаться осуществляться и у больных, которым была выбрана стратегия контроля синусового ритма (с помощью постоянного назначения антиаритмического препарата либо с помощью катетерной абляции) с целью адекватного контроля ЧСС во время рецидивов ФП.

Целью стратегии контроля ритма является попытка уменьшения клинической симптоматики, обусловленной ФП, а не «битва» за удержание синусового ритма. К тому же, антиаритмические препараты часто вызывают проаритмические и внесердечные побочные эффекты. Поэтому при выборе антиаритмического препарата с целью сохранения синусового ритма следует в первую очередь руководствоваться его безопасностью, а не эффективностью. Анализ 45 рандомизированных клинических исследований с участием более 12 тыс пациентов с ФП различной формы и длительности показал, что профилактическая эффективность существующих в настоящее время антиаритмических препаратов (преимущественно препараты I и III классов) составляет 30-80% [21].

В ходе многочисленных рандомизированных кли-

нических исследований [22-28] показано, что независимо от выбранной стратегии достоверных различий по общей, сердечно-сосудистой и некардиальной смертности, частоте развития инсультов не отмечалось, возникновение же клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений зависит не от выбора стратегии лечения ФП, а от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [19,20].

По результатам исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), при выборе стратегии контроля ритма общая смертность была недостоверно выше, чем при контроле ЧСС (рис. 1) [29].

Несмотря на преимущества, которые дает синусовый ритм, применение антиаритмических препаратов для его поддержания имеет и определенные недостатки. Так, само использование антиаритмических препаратов способно повысить риск общей смертности.

Это нашло свое подтверждение и в мета-анализе 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивались стратегия контроля ритма и стратегия контроля ЧСС (табл. 1).

Все они показывают, что нет существенной разницы между стратегиями контроля ритма и ЧСС. Причиной этому может быть нивелирование положительного влияния сохранения синусового ритма на общую и сердечно-сосудистую смертность, продолжительность жизни, развитие и прогрессирование СН тяжелыми по-

бочными эффектами антиаритмических препаратов.

В том же исследовании AFFIRM у больных, в большинстве случаев принимавших для удержания синусового ритма амиодарон или соталол, были достоверно чаще указаны такие побочные эффекты, как угрожающая жизни желудочковая тахикардия *torsades de pointes* (0,8% в группе контроля ритма и 0,2% в группе контроля ЧСС; $p<0,007$), остановка кровообращения вследствие брадиаритмий (0,6 и 0,1%, соответственно; $p<0,01$), а также выраженные побочные реакции органов дыхания и желудочно-кишечного тракта [31].

Схожие результаты получены и в исследовании AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure), проведенном у пациентов с ФП и ХСН. Почти 1 400 пациентов с ФП и ХСН были рандомизированы либо для контроля ритма, либо для ЧСС. Кривые Каплана-Мейера показывают, что даже при ХСН преимущества контроля ритма над контролем ЧСС неочевидны (рис. 2).

Конечно, результаты сравнения двух стратегий лечения больных с ФП не означают превосходства существования ФП над сохранением синусового ритма, а лишь демонстрируют, что современные возможности медикаментозной профилактики рецидивов ФП и сохранения синусового ритма не являются достаточно безопасными для большинства больных.

К тому же, результаты исследования CAFÉ II (Chronic Atrial Fibrillation and Heart Failure), построенного по тому же принципу, что и AF-CHF, пошли вразрез с более круп-

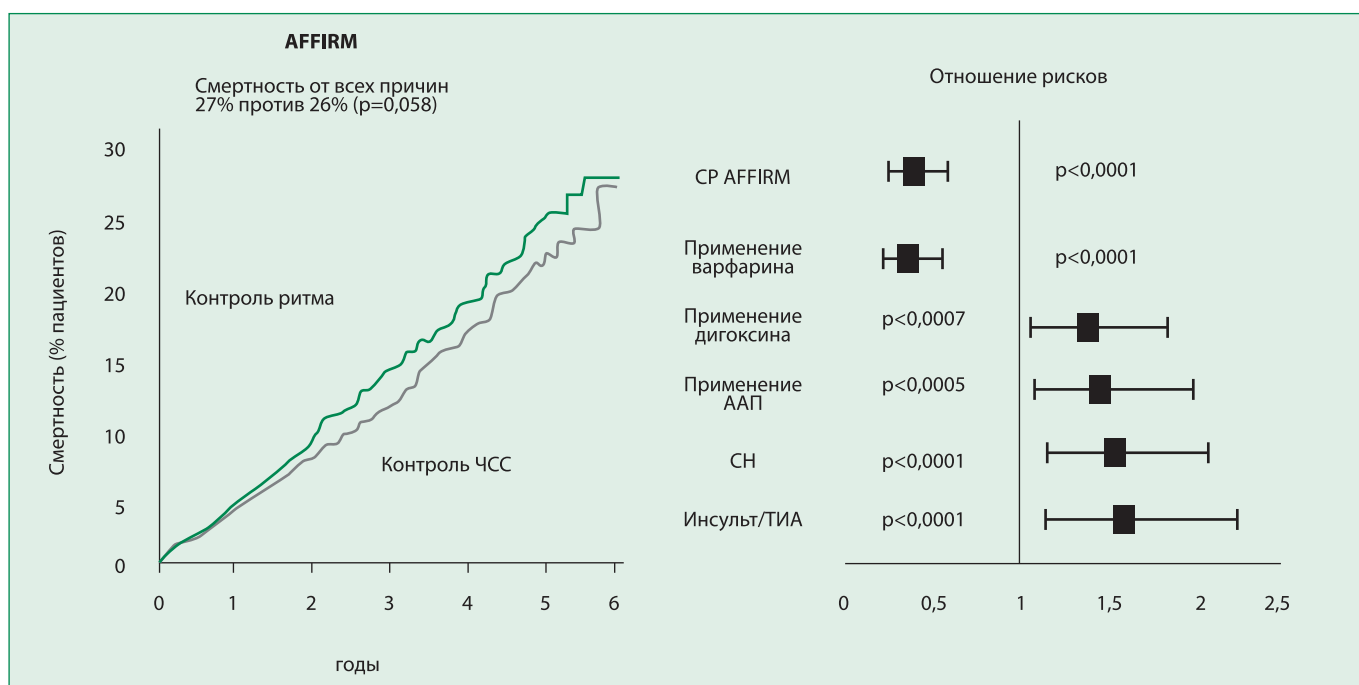


Рис. 1. Результаты сравнения стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС: антиаритмические препараты не снижают общую смертность у больных с ФП при выборе стратегии контроля ритма (исследование AFFIRM) [27]

ЧСС — частота сердечных сокращений; CP — синусовый ритм; ААП — антиаритмические препараты; СН — сердечная недостаточность; ТИА — транзиторная ишемическая атака

Табл. 1. Обобщенные результаты основных клинических исследований, посвященных сравнению двух стратегий лечения больных с ФП (контроль частоты против контроля ритма) [30]

Исследование	Длительность ФП	Этиология ФП	Продолжительность наблюдения	Доля пациентов с СР
PIAF (n=252)	7 дней — 1 год	АГ 49%, ИБС 23%, КПС 16%, ХСН 17%, ИФП 15%	1 год	56% против 10%
STAF (n=200)	4 недели — 1 год	АГ 62,5%, ИБС 43,5%, КПС 13%, ХСН 12,5%, ИФП 10%	2 года	1 год: 40% против 12%; 2 года: 26% против 11%; 3 года: 23% против 0
RACE (n=522)	24 часа — 1 год	АГ 55% vs 43%, ИБС 26% vs 29%, ХСН 7% vs 11%, ИФП 21% vs 21%	3 года	40% против 10%
AFFIRM (n=4060)	6 часов — 6 месяцев	АГ 51%, ИБС 26%	3,5 лет	60% против 38% за 5 лет
HOT CAFE (n=205)	7 дней — 2 года	АГ, ИБС, нетяжелые КПС, ИФП	1 год	75% в группе контроля ритма; не указано в группе контроля ЧСС

ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КПС — клапанные пороки сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИФП — идиопатическая фибрилляция предсердий; СР — синусовый ритм

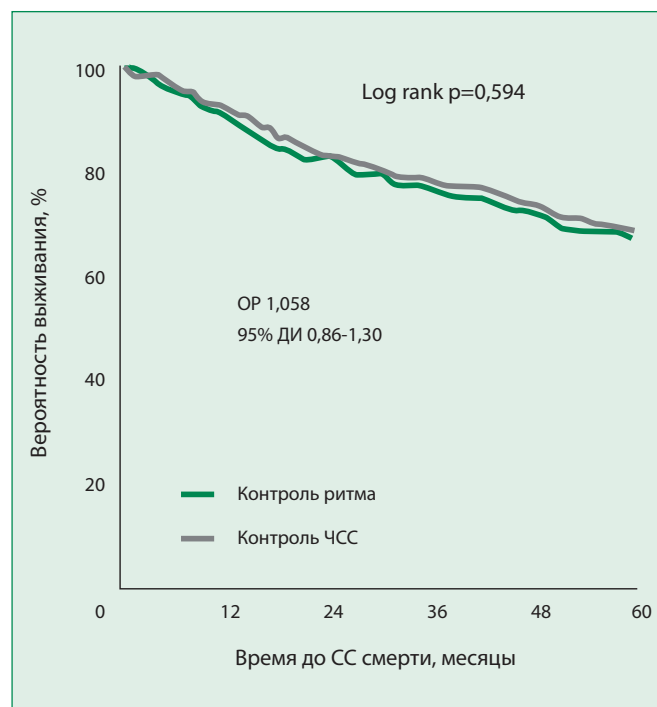


Рис. 2. Результаты сравнения стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС: антиаритмические препараты не снижают общую смертность у больных с ФП при выборе стратегии контроля ритма (исследование AF-CHF) [24]

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ЧСС — частота сердечных сокращений; СС — сердечно-сосудистый

ными исследованиями [32]. На рис. 3 можно увидеть, насколько качество жизни пациентов с контролем ритма было лучше, чем при контроле ЧСС.

Результаты этих сравнительных исследований подталкивают к созданию новых, более безопасных и более эффективных антиаритмических средств. Как только такие препараты будут созданы, изменятся и результаты сравнения двух стратегий ведения больных с ФП в пользу стратегии контроля ритма.

К тому же, впервые на уровне Европейских Рекомендаций стали обсуждаться новые цели в лечении больных с ФП — переход от контроля симптомов к контролю клинических исходов (сердечно-сосудистой и аритмической смертности, частоты таких сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт и инфаркт, а также частоты госпитализаций), т.е. ставится вопрос о целесообразности изменения парадигмы в лечении больных с ФП.

Впервые этот вопрос возник с появлением нового антиаритмического препарата III класса дронедарона, когда в исследованиях ADONIS (American-Australian-African Trial with Dronedarone in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm) и EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm), в которых исследовалась его антиаритмическая активность в отношении профилактики рецидивов ФП (рис. 4), было отмечено, что по сравнению с плацебо дронедарон достоверно ($p=0,01$) на 27% снижал

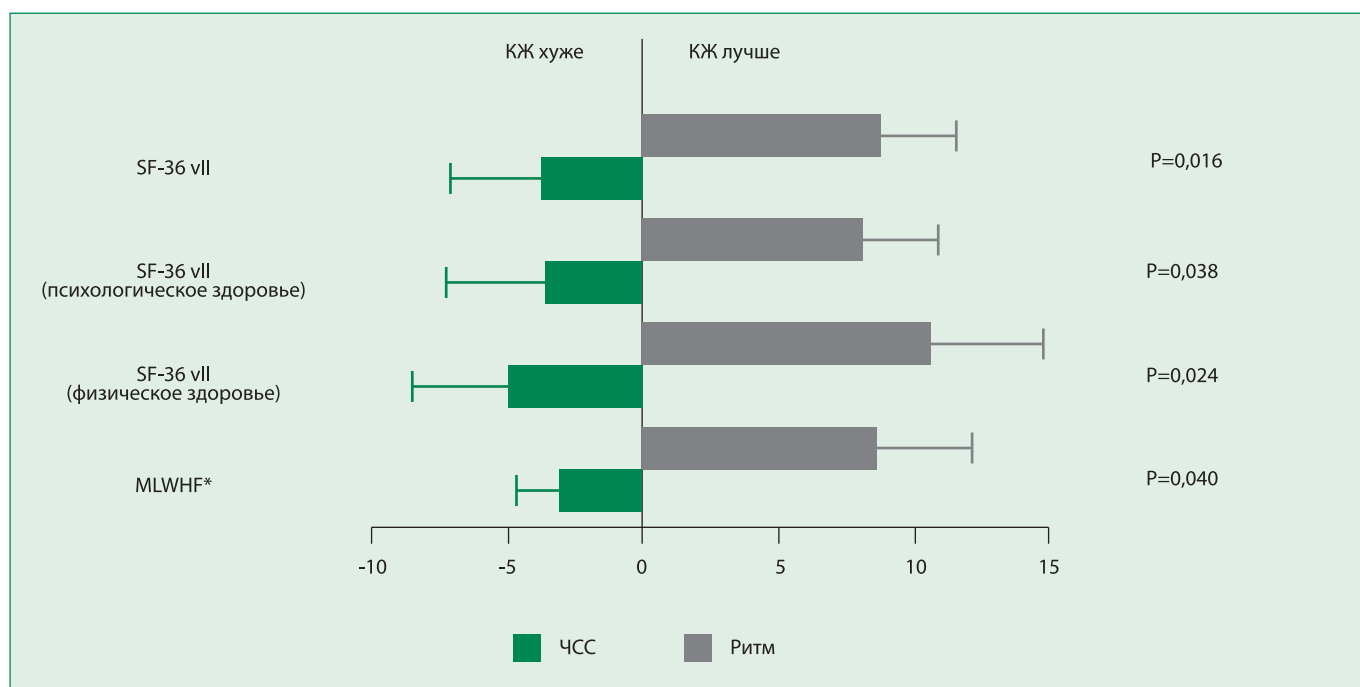


Рис. 3. Результаты сравнения влияния стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧСС (исследование CAFÉ II) [30]

*Инвертированный балл MLWHF; MLWHF — Миннесотский опросник качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью; SF-36 vII — краткий опросник качества жизни SF-36, версия II; КЖ — качество жизни; ЧСС — частота сердечных сокращений

суммарный риск смерти от любых причин и госпитализаций [33].

При этом была убедительно продемонстрирована антиаритмическая эффективность дронедарона по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии в отношении профилактики рецидивов ФП и трепетания предсердий. По данным исследований ADONIS и EURIDIS [33], дронедазон по сравнению с плацебо в 2,7 ($p=0,002$) и 2,3 ($p=0,01$) раза, соответственно, увеличивал время до первого рецидива ФП или трепетания предсердий. В исследовании ADONIS у больных, принимавших дронедазон в дозе 800 мг/сут, средний период до первого рецидива аритмии составил 96 дней, а у больных в группе плацебо — 41 день ($p=0,0138$). В исследовании EURIDIS средние интервалы времени до первого рецидива ФП или трепетания предсердий составляли, соответственно, 158 и 59 дней ($p=0,0017$). В течение 12 мес наблюдения на фоне приема дронедарона синусовый ритм сохранялся у 36-37% больных, а на фоне приема плацебо — у 25% ($p<0,01$).

С учетом выявленной в исследованиях ADONIS и EURIDIS способности дронедарона снижать общую смертность и частоту госпитализаций у пациентов с ФП было выполнено одно из наиболее крупных клинических исследований у больных с ФП — исследование ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of Dronedaron 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or

death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter) [34].

Исследование ATHENA идеологически принципиально отличалось от всех проведенных ранее исследований, в которых оценивалась способность того либо иного антиаритмического препарата предупреждать рецидивы ФП, т.е. изучалась их антиаритмическая эффективность. Особенность исследования ATHENA заключалась в том, что его целью являлась оцен-

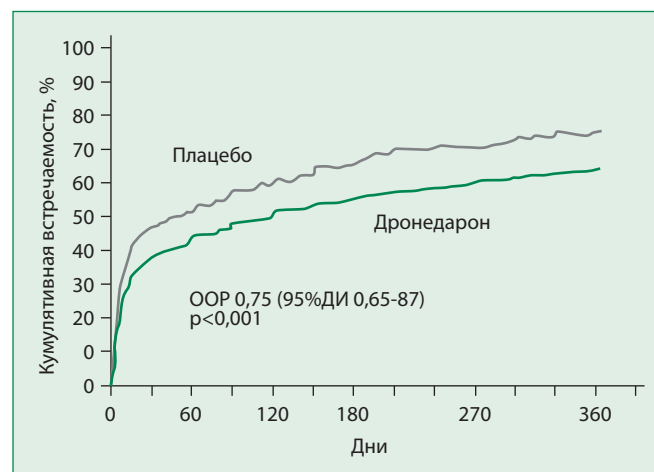


Рис. 4. Кумулятивная встречаемость первого рецидива ФП в группах приема дронедарона и плацебо (исследования EURIDIS/ADONIS) [31]
ОР — отношение рисков

ка влияния антиаритмического препарата (дронедарон) на клинические исходы, поэтому первичной конечной точкой исследования были выбраны смерть от любой причины (общая смертность) и госпитализация, обусловленная сердечно-сосудистыми причинами. Еще одной особенностью исследования ATHENA было то, что даже в случае рецидива ФП больные не выбывали из исследования, а продолжали принимать назначенный препарат (дронедарон либо плацебо) до истечения срока наблюдения. Средний период наблюдения составил 21 ± 5 мес. Таким образом, была предпринята первая попытка оценить возможность снижения общей смертности и частоты госпитализаций у больных с ФП с помощью антиаритмического препарата, назначавшегося в дополнение к стандартной терапии у этих больных.

В исследование ATHENA были включены 4 628 больных с рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей формой ФП в возрасте старше 75 лет либо в возрасте старше 70 лет, если у них имелось не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (АГ, сахарный диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, увеличение левого предсердия более 50 мм по данным эхокардиограммы или снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%). Критериями невключения в исследование являлось наличие постоянной формы ФП, а также с учетом результатов исследования ANDROMEDA (ANtiarrhythmic Trial With DRonedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity DecreAse) наличие хронической СН IV функционального класса по классификации NYHA либо недавней декомпенсации ХСН [35].

По сравнению с плацебо на фоне терапии дронедароном наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) снижение относительного риска смерти от любых причин и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистой причиной (первичная конечная точка) на 24% (рис. 5), а абсолютный риск снизился на 7% (с 39 до 32%, соответственно) [34].

Несмотря на то, что в группе дронедарона по сравнению с группой плацебо снижение общей смертности имело лишь тенденцию и составляло 16% ($p = 0,18$), снижение относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин было достоверным (табл. 2) ($p = 0,034$) и достигало 29%, а относительное снижение риска смерти в результате аритмий было еще более значимым и составляло 45% ($p < 0,01$). В абсолютном исчислении снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин составило 1,2% (с 3,9 до 2,7%) а снижение риска смерти в результате аритмий — 1,1% (с 2,1 до 1,1%).

По сравнению с группой плацебо у больных, принимавших дронедарон, значительно (на 25%; $p < 0,001$)

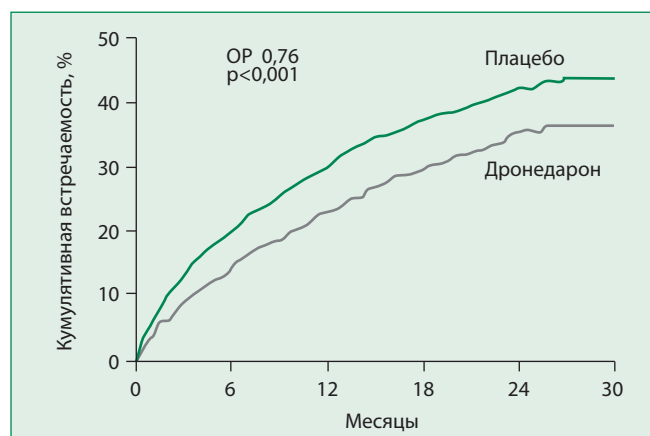


Рис. 5. Первичная конечная точка: время до первой госпитализации по сердечно-сосудистой причине или смерти (исследование ATHENA; средняя длительность наблюдения 21 ± 5 мес) [34]

ОР — отношение рисков

снизился относительный риск госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами, в абсолютном исчислении — на 8% (с 37 до 29%).

Не менее, а может быть и более важным, хотя и достаточно неожиданным результатом исследования ATHENA явилось то, что на фоне терапии дронедароном отмечено достоверное снижение относительного риска развития инсультов на 34% ($p = 0,027$) и частоты возникновения острых коронарных синдромов на 30% ($p = 0,03$) [36]. Снижение риска инсульта отмечалось как дополнительный эффект на фоне приема антитромботических средств в обеих группах. Данный факт, конечно, может быть связан не только со снижением частоты рецидивов ФП на фоне терапии дронедароном, но и новыми, пока не изученными эффектами препарата. Для того чтобы окончательно понять причины такого крайне важного с точки зрения клинических исходов результата, потребуются проведение дополнительных клинических исследований.

Одним из наиболее важных практических выводов из исследования ATHENA является то, что достоверное и значимое снижение сердечно-сосудистой смертно-

Табл. 2. Основные итоги исследования ATHENA [30]

Исход	Снижение риска	p
СС госпитализация или смерть	24%	<0,001
СС смерть	29%	0,034
Смерть от сердечной аритмии	45%	0,01
СС госпитализация	26%	<0,001
Инсульт	34%	0,027
ОКС	30%	0,03
Смертность от всех причин	16%	0,176
СС — сердечно-сосудистый; ОКС — острый коронарный синдром		

сти, аритмической смертности, частоты инсультов, частоты возникновения острых коронарных синдромов и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами происходило независимо от собственно антиаритмической эффективности дронедарона в отношении профилактики рецидивов ФП.

Для клинической практики это означает, что для снижения сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инсультов, ОКС и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами пациентам с ФП следует продолжать прием дронедарона независимо от его антиаритмического эффекта, т.е. даже в случае продолжения возникновения приступов ФП.

Как представлено на рис. 6, дронедарон не уступал представителям других групп препаратов в относи-

тельном и абсолютном снижении риска как общей смертности и госпитализаций, так и сердечно-сосудистой смертности.

В Европейских Рекомендациях [1] произошли определенные изменения и в отношении оценки частоты сердечных сокращений, которой следует стремиться достичь в случае выбора стратегии контроля ЧСС. Ранее считалось, что контроль ЧСС является адекватным, если в покое оно не превышает 80 уд/мин, а при физических нагрузках не превышает 100 уд/мин. В настоящих Рекомендациях предлагается несколько другой подход к контролю ЧСС. Начинать целесообразно с более «мягкого» контроля ЧСС, при котором ЧСС в покое не выходит за рамки 110 уд/мин. К более строгому контролю ЧСС (в покое <80 уд/мин, во время нагрузки <100

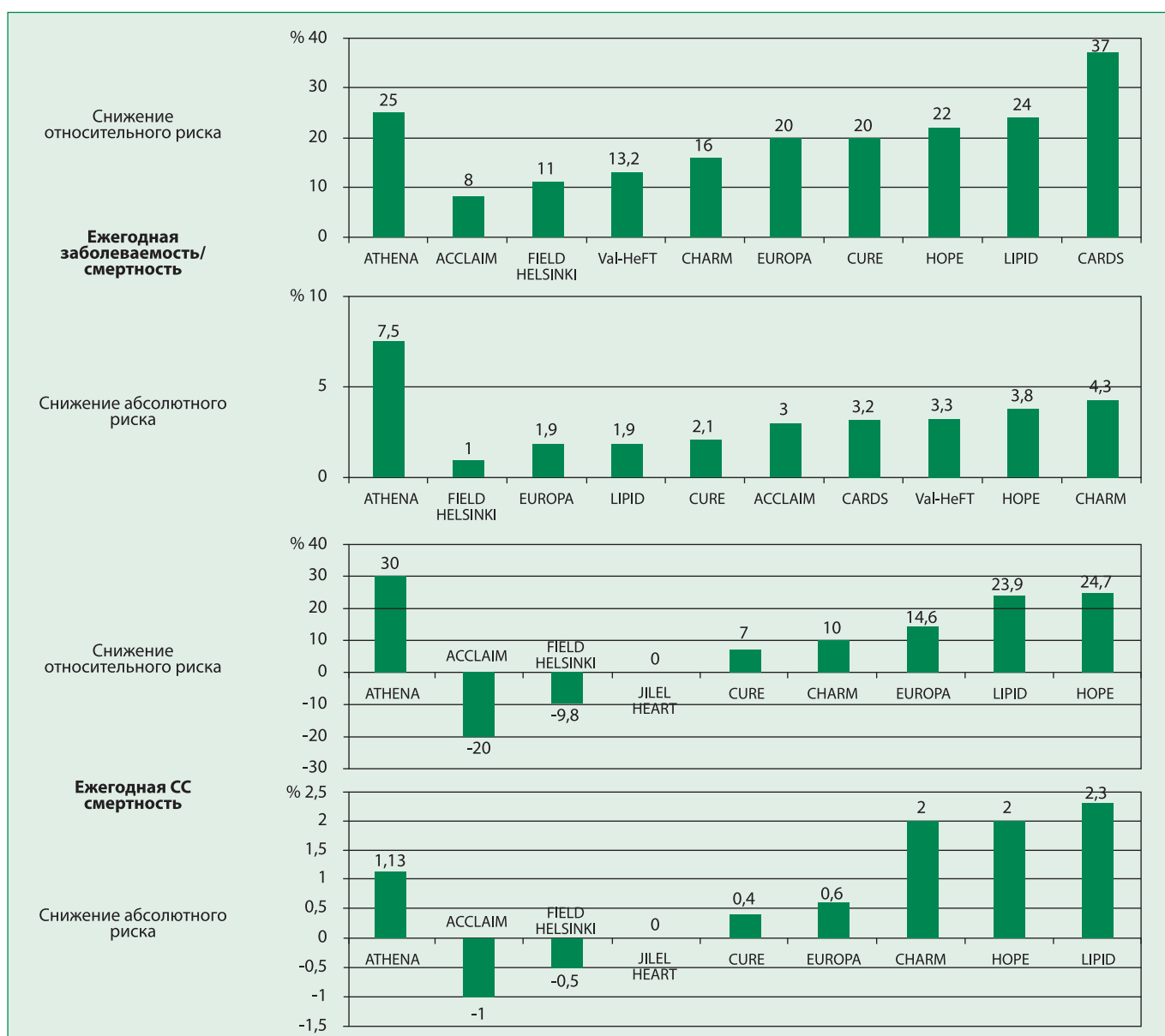


Рис. 6. Сравнение основных результатов исследования ATHENA и других известных исследований [30]
СС — сердечно-сосудистый

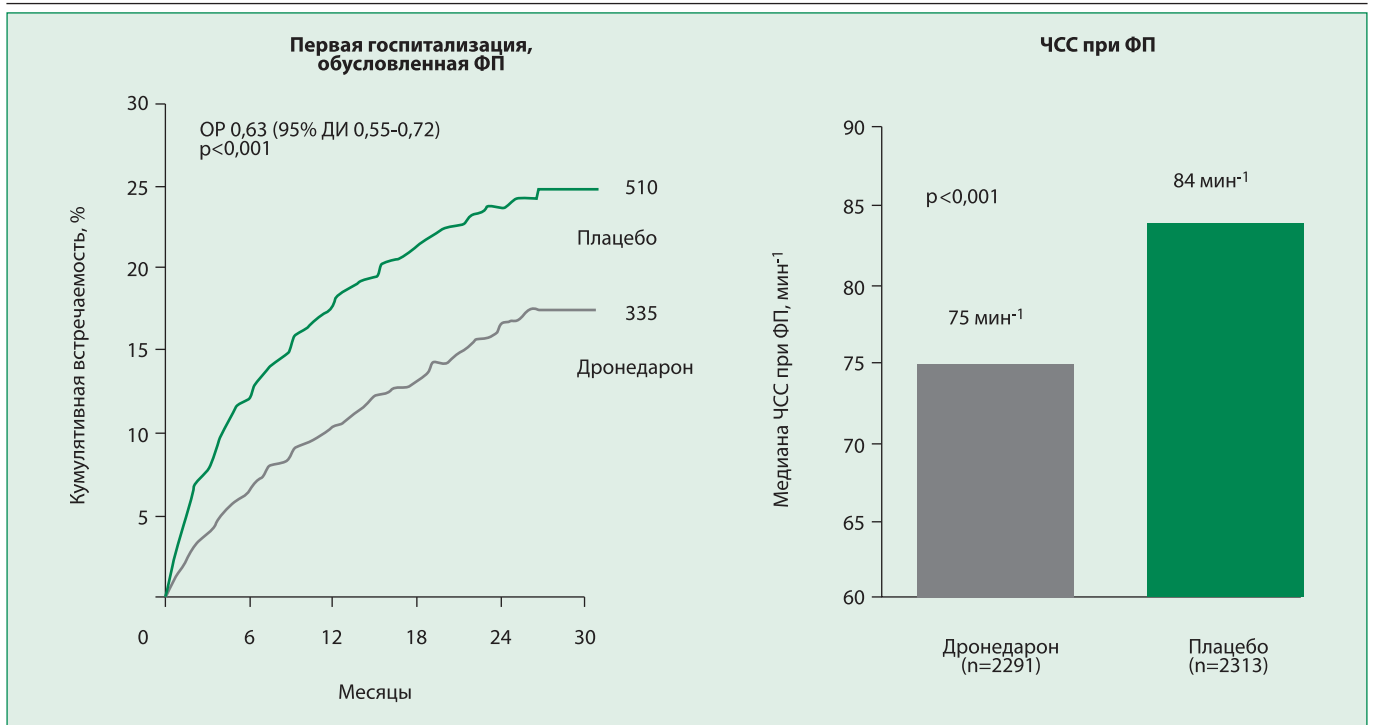


Рис. 7. Влияние дронедаарона на частоту первой госпитализации в связи с ФП (исследование ATHENA) [30,34]

уд/мин) целесообразно переходить, если на фоне «мягкого» контроля сохраняются выраженные клинические проявления либо развивается тахикардическая кардиомиопатия.

И в данном случае можно упомянуть результаты исследования ATHENA, которые показали, что дронедаарон может успешно использоваться не только для контроля ритма, но и для контроля ЧСС (рис. 7).

На фоне приема дронедаарона средняя ЧСС оказалась ниже на 12 %, чем при приеме плацебо ($p<0,001$), а относительный риск первой госпитализации в связи с ФП на 36 % ($p<0,001$). То есть назначение дронедаарона может привести к компромиссу между выбором стратегии контроля ритма или контроля ЧСС при помощи одного препарата.

Заключение

В настоящее время дронедаарон разрешен к применению в 34 странах мира, в том числе в США, в Канаде и ряде стран Европы. При этом в большинстве стран показанием к применению дронедаарона является снижение риска госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистой причиной, у больных с пароксизмальной либо персистирующей ФП или трепетанием пред-

сердий, у которых недавно был зарегистрирован эпизод этих нарушений ритма и в отсутствие нестабильной СН III-IV функционального класса по классификации NYHA, у которых в настоящее время регистрируется синусовый ритм либо планируется его восстановление в ближайшее время [37].

В некоторых странах Европы (Англия, Швейцария) показаниями к применению дронедаарона являются как снижение риска госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистой причиной, у больных, имевших эпизоды ФП или трепетания предсердий в анамнезе либо имеющих эти аритмии в настоящее время, так и предупреждение рецидивов ФП и трепетания предсердий, а также урежение ЧСС во время ФП и трепетания предсердий [37].

Таким образом, впервые за последние 20 лет появился антиаритмический препарат, способный значительно уменьшать сердечно-сосудистую смертность и что не менее важно — снижать смерти в результате аритмий у больных с ФП. Впервые в Европейских Рекомендациях 2010 г. дронедаарон занял достойное место как новый антиаритмический препарат, который может быть использован для лечения больных с ФП (класс рекомендаций 1А) [1].

Литература

- 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 Oct;31(19):2369-429
- Schmutz M., Beer-Borst S., Meilitz A., Urban P., Gaspoz J.-M., Costanza M.C. et al. Low prevalence of atrial fibrillation in asymptomatic adults in Geneva, Switzerland. Europace 2010;12:475-81
- Bonhorst D., Mendes M., Adragão P. et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. Rev Port Cardiol. 2010 Mar;29(3):331-50
- Stefansdottir H., Aspelund T., Gudnason V., Arnar D.O. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. Europace. 2011 May 7. doi: 10.1093/europace/eur132
- Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1534-9.
- Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., Cha S.S., Bailey K.R., Abhayaratna W.P. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119-25
- Sellers M.B., Newby L.K. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. Am Heart J. 2011 Feb;161(2):241-6.
- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Circulation 2006;114(7):e257-354.
- Reinhold T., Lindig C., Willich S.N., Brüggemann B. The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities — a longitudinal analysis of German health insurance data. Europace. 2011 Apr 21. doi: 10.1093/europace/eur116
- Kolbin A.S., Biserova I.N., Balykina Yu.E., et al. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2010; 19 (4): 17-22. Russian (Колбин А.С., Бисерова И.Н., Балыкина Ю.Е. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. Качественная клиническая практика 2010; 19 (4): 17-22).
- Hindricks G., Pokushalov E., Urban L. et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation — results of the XPECT trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:141-147
- Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation. Europace 2009;11:860-885
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007;28:2803-2817
- Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., Boechler M., Rich M.W., Radford M.J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-2870
- Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke. 2010 Dec;41(12):2731-8
- Israel C.W., Gronefeld G., Erlich J.R. et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by implantable monitoring device: implications for optimal patient care J Am Coll Cardiol 2004;34:47-52
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-867
- Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov;138(5):1093-100
- Le Heuzey J.Y., Breithardt G., Camm J. et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. Am J Cardiol 2010;105(5):687-93
- Camm J. Differences in Clinical Outcomes with Rhythm and Rate Control Therapies for Atrial Fibrillation in the RecordAF Registry (REgistry on Cardiac rhythm disORDers: an international, observational, prospective survey assessing the control of Atrial Fibrillation) Available at: www.clinicaltrial-results.org/Slides/RecordAF.ppt.
- Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A. et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2007; Issue 4. Art. No.: CD005049
- Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. Lancet 2000;356:1789-1794.
- 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. N Engl J Med 2002;347:1825-1833.
- Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Circulation 2004;109:1973-1980.
- Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study (RACE) Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834-1840.
- Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al.; STAF Investigators: 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;41:1690-1696.
- Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE). Chest 2004;126:476-486.
- Roy D., Talajic M., Nattel S. et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators (AF-CHE). N Engl J Med 2008;358:2667-2677.
- Freudenberger R.S., Wilson A.C., Kostis J.B. et al. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). Am J Cardiol. 2007 Jul 15;100(2):247-52
- Camm A.J. Evolution in the Clinical Care of Atrial Fibrillation: Observations on Rate vs Rhythm Control. Available on: <http://www.theheart.org/documents/sitestructure/en/content/programs/1081033/camm.html>
- 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. N Engl J Med 2002;347:1825-1833
- Singh D., Cingolani E., Diamond G.A., Kaul S. Dronedronone for atrial fibrillation have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 13;55(15):1569-76,
- Zimetbaum P.J. Dronedronone for atrial fibrillation — an odyssey. N Engl J Med 2009;360:1811-1813
- Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Effect of dronedronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-678
- Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J.V. et al. Increased Mortality after Dronedronone Therapy for Severe Heart Failure. N Engl J Med 2008;358:2678-2687
- Connolly S.J., Crijns H.J., Torp-Pedersen C. et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedronone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. Circulation. 2009 Sep 29;120(13):1174-80.
- Sulimov V.A. Novel Targets in the Treatment of Patients With Atrial Fibrillation: From Elimination of Symptoms to Improvement of Clinical Outcomes. Kardiologija 2010; 10:4-10. Russian (Сулимов В.А. Новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий: от устранения симптомов к улучшению клинических исходов. Кардиология 2010; 10:4-10).

Поступила 10.05.2011

Принята в печать 19.05.2011