

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

**С. Канорский**, доктор медицинских наук, профессор  
Кубанский государственный медицинский университет,  
Краснодар  
E-mail: kanorskysg@mail.ru

*Рассматриваются возможности повышения эффективности фармакотерапии фибрилляции предсердий (ФП) антиаритмическими средствами, а также последние достижения немедикаментозной терапии ФП, в частности, катетерной абляции в левом предсердии и изменения образа жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** кардиология, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, закрытие придатка левого предсердия, антиаритмические препараты, катетерная абляция.

Из всех форм аритмии наиболее распространенной в клинической практике является фибрилляция предсердий (ФП) [1, 2]. Она ухудшает качество жизни, снижает активность больных, значительно увеличивает заболеваемость и смертность [3–6].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании сложных механизмов, лежащих в основе ФП [7]. Тем не менее применяемые методы лечения ФП, за исключением антикоагулянтной терапии, не привели к существенному улучшению результатов и обуславливают значительное количество побочных действий медикаментозного лечения [8]. Отчасти это может быть связано с разнообразной этиологией ФП и огромным числом факторов, приводящих к указанной аритмии [9, 10].

С учетом сказанного ясна необходимость разработки безопасных и эффективных способов терапии ФП, которые учитывали бы особенности отдельных больных [11], что будет способствовать осознанному выбору средств терапии для конкретных пациентов.

### ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕХАНИЗМАХ ФП

ФП возникает в результате взаимодействия между генетической предрасположенностью, возрастными изменениями в организме, факторами окружающей среды, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями [3, 7], нарушающими нормальную электрофизиологию предсердий, способствуя появлению *re-entry*, фокусной эктопической, роторной и спиральной активности — основных аритмогенных механизмов, лежащих в основе инициации и поддержания аритмии [12]. Под влиянием патогенных факторов, вызывающих нарушения обмена ионов  $Ca^{2+}$ , оксидативный стресс, автономный дисбаланс и другие расстройства гомеостаза, в предсердиях формируется аритмогенный субстрат, который представляется главной целью профилактических и лечебных мероприятий [13]. Особое внимание уделяется структурному и электрическому ремоделированию левого предсердия (ЛП), существенный вклад в развитие которого вносит сама ФП.

### ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Кардиоэмболический инсульт — одно из самых тяжелых осложнений ФП, которая повышает его частоту примерно в 5 раз по сравнению с синусовым ритмом. Примерно в 90% случаев тромбы образуются в придатке ЛП вследствие стаза крови, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции. По результатам недавнего метаанализа, включившего 12 исследований ( $n=99\ 996$ ), риск тромбоэмболии и общая смертность оказались значительно выше при непароксизмальных формах ФП (персистирующей, постоянной), по сравнению с пароксизмальной [14]. Эти данные указывают на необходимость разработки методов лечения, предупреждающих прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к персистирующей и постоянной [15], а также учета особенностей самой аритмии при расчете риска тромбоэмболии. В настоящее время такой риск оценивается с помощью системы  $CHA_2DS_2-VASc$ , которая модифицирована в сравнении с  $CHADS_2$ , но все еще не учитывает ряд важных факторов.

Пациентам с ФП и оценкой по  $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$  балла показана непрерывная терапия пероральными антикоагулянтами [16, 17]. В метаанализе L. Tereshchenko и соавт. [18] (21 исследование с участием 96 017 пациентов с неклапанной ФП) показано, что антагонисты витамина К, апиксабан, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан, устройство для окклюзии придатка ЛП Watchman значительно уменьшали риск инсульта, а также системной эмболии и смертность от всех причин по сравнению с плацебо или отсутствием терапии. Апиксабан, дабигатран и эдоксабан существенно снижали риск смерти от всех причин по сравнению с антагонистами витамина К. Индивидуальный выбор перорального антикоагулянта для больного с ФП может проводиться с учетом алгоритмов, предложенных ведущими экспертами [19, 20]. В некоторых сложных клинических ситуациях (острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, ишемический инсульт, внутричерепное кровоотечение) пока невозможно предложить оптимальный вариант антитромботической терапии для больного с ФП, подтвержденный крупными рандомизированными исследованиями. Поэтому практикующие врачи используют схемы, предлагаемые в регулярно обновляемых консенсусах экспертов [21]. Отсутствие сравнительных исследований прямых пероральных антикоагулянтов между собой не позволяет ответить и на вопрос о вероятном прогностическом преимуществе приема препарата 1 раз в сутки (ривароксабан, эдоксабан) — вследствие более высокой приверженности лечению, или 2 раза в сутки (апиксабан, дабигатран), благодаря более стабильной концентрации лекарства в крови.

При ФП у больных с высоким риском как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечения, что характерно для пожилых пациентов с полиморбидностью, возможен альтернативный способ предупреждения инсульта — чрескожная механическая окклюзия придатка ЛП. В первом рандомизированном исследовании PROTTECT AF окклюдер модели Watchman ( $n=463$ ) сравнивали с варфарином ( $n=244$ ) у больных с неклапанной ФП [22]. В среднем через 4 года наблюдения риск смерти от любой причины в группе применения окклюдера составлял 3,2%, в то время как в группе варфарина — 4,8% (относительный риск — ОР — 0,66 при 95% доверительном интервале — ДИ — 0,45–0,98;  $p=0,0379$ ), риск сердечно-сосудистой смерти — соответственно 1,0 и 2,4% (ОР — 0,40; 95% ДИ — 0,23–0,82;  $p=0,0045$ ). При этом в группе имплантации Watchman отмечалась тенденция к большей частоте ишемического инсульта (ОР — 1,26;

95% ДИ – 0,72–3,28) при достоверно меньшей вероятности смерти от геморрагического инсульта (0,4% против 2,9%;  $p=0,0098$ ) по сравнению с лечением варфарином. Однако в следующем рандомизированном исследовании устройств Watchman и варфарина PREVAIL ( $n=407$ ) в группе применения окклюдера не удалось добиться снижения суммарного риска инсульта, тромбоэмболических событий и смерти [23]. Несмотря на расхождение результатов проектов PROTECT AF и PREVAIL, в марте 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение окклюдера Watchman в США для снижения риска тромбоэмболии из придатка ЛП у больных с неклапанной ФП и высоким риском инсульта или системной эмболии на основе оценки по CHADS<sub>2</sub> или CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc при необходимости нефармакологической альтернативы варфарину. Идеальными кандидатами для закрытия придатка ЛП представляются пациенты с абсолютными противопоказаниями к приему антикоагулянтов, с большим кровотечением (особенно из желудочно-кишечного тракта) или геморрагическим инсультом в анамнезе. Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендовали окклюдер Watchman пациентам с высоким риском развития инсульта при наличии противопоказаний для длительного приема пероральных антикоагулянтов (класс IIb/B) еще до получения результатов какого-либо крупного рандомизированного исследования [16]. Пациентов с неклапанной ФП при наличии возможности применять антикоагулянты необходимо информировать о том, что эти препараты пока остаются стандартом терапии с гораздо более убедительными доказательствами, чем окклюдеры.

### СОХРАНЕНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА ПРОТИВ КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ

**Медикаментозное лечение.** Пероральные антикоагулянты способны предотвратить большинство инсультов, обусловленных ФП [24], но лишь частично уменьшают бремя аритмии, которая влияет на пациентов, их семьи и общество [25]. Связанные с ФП сердечно-сосудистая смертность, заболеваемость и частота госпитализаций, главным образом из-за сердечной недостаточности, инсульта, рецидивов ФП, остаются на неприемлемо высоком уровне. После принятия решения о необходимости и способе предупреждения тромбоэмболических осложнений ФП врач должен выбрать стратегию лечения самой аритмии.

Целями терапии, урежающей частоту желудочковых сокращений при сохранении ФП, являются уменьшение симптомов и предотвращение обусловленной тахикардией дисфункции миокарда. У некоторых пациентов эти цели могут достигаться при «мягком» урежении частоты желудочковых сокращений (<110 в минуту в покое) [26]. При сохранении симптомов или сердечной недостаточности может потребоваться строгий контроль частоты (например, <80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке) [17]. Для этого, как правило, применяют  $\beta$ -адреноблокаторы [27], а результаты лечения систематически контролируют с помощью стандартной электрокардиографии и холтеровского мониторинга ЭКГ. Целесообразна повторная оценка функции левого желудочка, особенно при ухудшении симптомов.

Чтобы выбрать оптимальную терапию с целью контроля частоты желудочковых сокращений при ФП, нужны дополнительные исследования. Группа экспертов Европейского

общества кардиологов полагает, что для пациентов с ФП и хронической сердечной недостаточностью более низкая частота сердечных сокращений (ЧСС) (60–100 в минуту в покое) может оказаться предпочтительнее [28]. Однако при титровании доз  $\beta$ -адреноблокаторов до рекомендованных целевых не удавалось снизить заболеваемость и смертность больных с систолической сердечной недостаточностью и ФП в отличие от пациентов с синусовым ритмом [29]. Вероятно, ухудшение исходов в этой ситуации может быть связано со снижением ЧСС <70 в минуту, возникновением длительных пауз в работе сердца с нарушением его функции или фатальной аритмии [30]. В редких случаях, когда при ФП медикаментозная терапия не обеспечивает снижение ЧСС до <100–110 в минуту, рассматривается выполнение абляции атриовентрикулярного узла с имплантацией электрокардиостимулятора.

Для полного устранения симптомов аритмии у больного с ФП обычно требуется восстановление и поддержание синусового ритма (кардиоверсия, противорецидивная терапия антиаритмическими препаратами или абляция в ЛП). Хотя способы лечения, включая методику абляции ФП, постоянно совершенствуются, возможности сохранения синусового ритма весьма ограничены. Установлено, что фармакотерапия с целью поддержания синусового ритма уменьшает симптомы и повышает толерантность пациентов к физической нагрузке [31]. Между тем в рандомизированных исследованиях не установлено преимуществ стратегии поддержания синусового ритма по сравнению со стратегией контроля ЧСС в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [32, 33]. Предполагается, что заболевание сердца, являющееся причиной ФП, в большей степени влияет на прогноз, чем поддержание синусового ритма [34]. Однако сходные результаты, полученные при сравнении стратегий сохранения синусового ритма и контроля ЧСС, могут быть обусловлены неудачей 1-го способа фармакотерапии в отношении устранения ФП. Кроме того, у пожилых пациентов, включенных в эти исследования, был относительно длительный анамнез ФП. Следовательно, существует потребность в оценке лечения на ранних стадиях развития ФП с использованием средств, значительно превосходящих применявшиеся ранее в эффективности, способных улучшить прогноз у пациентов и обоснованных экономически [35].

Вследствие большого размера и постоянного увеличения популяции больных с ФП фармакотерапия антиаритмическими препаратами Ic и III класса, вероятно, надолго останется для них основой противорецидивного лечения. Препараты Ic класса создавались в ходе целенаправленного поиска мощных супрессоров эктопической активности в миокарде и в настоящее время широко назначаются пациентам с ФП. К разработке средств Ic класса привели фундаментальные исследования, однако клинические наблюдения их результативности при ФП вступали в противоречие с теорией re-entry (гипотеза ведущего круга), в соответствии с которой препараты, замедляющие проводимость, должны уменьшать длину волны и тем самым способствовать ФП, а не подавлять ее [9]. Этот очевидный парадокс инициировал исследования, позволившие сформулировать удовлетворительное объяснение эффективности препаратов I класса при ФП на основе концепции спиральных волн [36]. Основным ограничением для более широкого развития и использования препаратов I класса при лечении ФП является риск проаритмического и других побочных эффектов при блока-

де  $\text{Na}^+$ -каналов желудочков. Потенциально перспективным подходом, способным свести к минимуму этот риск, является создание веществ, селективно влияющих на предсердия и ФП [37].

Недавно J. Andrade и соавт. [38], объединив базы данных ( $n=5436$ ) 2 крупных исследований (AFFIRM и AF-CHF), показали, что расширение комплекса *QRS*  $>120$  мс является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у больных с ФП. Поскольку проаритмическое действие препаратов Ic класса прямо связано с расширением комплекса *QRS* при их применении, целесообразно выбирать препараты с минимальным влиянием на этот показатель. Среди назначаемых в России антиаритмических средств Ic класса в наименьшей степени *QRS* расширяет препарат Аллапинин® (лаппаконитина гидробромид), что не приводит к ослаблению его противорецидивного эффекта у больных с ФП [16]. Применение лаппаконитина гидробромида нередко сопровождается такими субъективными ощущениями, как головная боль, головокружение, ощущение тяжести в голове, атаксия, диплопия, обусловленными быстрым всасыванием и резким ростом концентрации в крови лаппаконитина гидробромида.

В этой связи следует отметить разработку в России новой лекарственной формы лаппаконитина гидробромида — препарата Аллафорте® для лечения аритмии сердца в виде таблеток пролонгированного действия по 25 и 50 мг, в которых в качестве вспомогательных веществ, обеспечивающих замедленное высвобождение активного вещества, применены крахмал прежелатинизированный, лактозы моногидрат, гипромеллоза, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный. Применение лекарственной формы лаппаконитина гидробромида с медленным высвобождением действующего вещества из таблетки (slow release) обеспечивает более низкие максимальные концентрации и более длительное время их достижения в крови по сравнению с коммерческими таблетками Аллапинин®. Меры, направленные на замедление всасывания препарата из желудочно-кишечного тракта, обеспечивают существенное снижение частоты внекардиальных побочных его действий и позволяют использовать более высокие дозировки препарата для достижения антиаритмического эффекта. Фармакокинетические исследования показали, что после приема Аллафорте® максимальная концентрация лаппаконитина в плазме крови оказывалась почти втрое ниже, чем после приема соответствующей дозы препарата Аллапинин®. Но концентрации активных метаболитов на фоне приема Аллафорте® выше, чем при приеме препарата Аллапинин®. При этом выраженность фармакодинамического эффекта этих препаратов одинакова, а эффект лаппаконитина гидробромида с медленным высвобождением сохраняется более длительное время. При использовании новой лекарственной формы лаппаконитина гидробромида неврологические побочные явления у большинства пациентов не наблюдались или были слабовыраженными, не давали оснований для прекращения лечения. Применение лаппаконитина гидробромида с медленным высвобождением уменьшало частоту приступов аритмии, их интенсивность и продолжительность при минимальных побочных действиях по сравнению с другими препаратами на основе лаппаконитина гидробромида [39].

Действие антиаритмических препаратов III класса при ФП согласуется с супрессивным эффектом от продления потенциала действия в соответствии с гипотезами ведущего круга и спиральных волн [36]. Доступные в России средства

этого класса амиодарон и соталол имеют ряд существенных различий. Амиодарон оказывает мощное противорецидивное действие в отношении ФП, обладает незначительным влиянием на гемодинамические параметры и низким риском проаритмии, сочетающимися с высокой экстракардиальной токсичностью. Соталол отличается минимальной экстракардиальной токсичностью, более выраженными гемодинамическим и проаритмическим эффектами. Дронедарон, созданный путем модификации молекулы амиодарона (удаление йода и снижение липофильности), значительно уступает последнему в эффективности, противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью [40]. Основным ограничением для использования препаратов III класса при ФП является риск полиморфной желудочковой тахикардии *torsades de pointes* из-за избыточного удлинения потенциала действия желудочков [41], требующий контроля продолжительности интервала *QT* в процессе подбора дозы и последующей терапии.

Необходимо отметить, что нормативные требования в отношении эффективности и безопасности фармакологических средств гораздо более жесткие, чем к немедикаментозным методам лечения. От новых антиаритмических средств часто быстро отказывались при малейшем указании на то, что они не соответствовали ожиданиям [42]. В итоге препараты, полезные для конкретных типов или субпопуляций больных с ФП, легко отвергались. Поскольку ФП является крайне сложной клинической проблемой, а перечень доступных антиаритмических препаратов весьма ограничен, нормативные требования, возможно, придется пересмотреть, чтобы обеспечить эффективное развитие новых средств фармакотерапии. В современной экономической ситуации, по-видимому, непродуктивно направлять усилия на дискредитацию давно и успешно применяемого в нашей стране уникального отечественного антиаритмического препарата по причине отсутствия у него доказательной базы, полученной в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях и упоминаний в международных рекомендациях [43].

Низкая эффективность доступной фармакотерапии в предупреждении рецидивов ФП и невозможность улучшить прогноз пациентов, трудность создания новых перспективных молекул заставляют искать рациональные комбинации имеющихся средств. С 90-х годов XX века мы применяем комбинации антиаритмических препаратов Ic и III класса, обладающие клиническими преимуществами, обеспечиваемыми благоприятным сочетанием различных электрофизиологических эффектов [44]. Но только недавно появилось рациональное обоснование идеи одновременной блокады различных ионных каналов при ФП. Показано, что блокада  $\text{Na}^+$ -каналов может быть оптимизирована с достижением более высокой селективности антиаритмического действия по отношению к предсердиям и ФП путем дополнительной блокады  $\text{K}^+$ -каналов [45]. В исследовании HARMONY отмечены синергизм антиаритмического действия и хорошая переносимость терапии у больных с ФП при комбинировании низких доз дронедарона (150–225 мг/сут) и ранолазина (750 мг/сут) за счет одновременной блокады этими препаратами  $\text{K}^+$ - и  $\text{Na}^+$ -каналов соответственно [46].

А. Сарисси и соавт. [47] изучали группы пациентов с недавним эпизодом пароксизмальной или персистирующей ФП, в которых проводилось противорецидивное лечение флекаинидом и метопрололом ( $n=80$ ), флекаинидом ( $n=72$ ) или метопрололом ( $n=21$ ). В период наблюдения

(1 год) комбинированная терапия (флекаинид + метопролол) значительно снижала частоту рецидивов аритмии по сравнению с монотерапией флекаинидом в исследовании в целом (46,8% против 66,7%;  $p < 0,001$ ) и у больных с персистирующей формой ФП (43,6% против 71,1%;  $p = 0,025$ ). При комбинированном лечении наблюдалось значительное улучшение качества жизни больных по сравнению с таковым при монотерапии флекаинидом. Идентификация наиболее удачных сочетаний блокаторов ионных каналов, необходимых для оптимизации антиаритмической эффективности и безопасности, а затем производство молекул, объединяющих эти свойства с помощью современных фармацевтических технологий, представляется перспективным направлением в ритмологии.

**Немедикаментозное лечение.** В случае рефрактерности к антиаритмическим препаратам или их непереносимости могут рассматриваться другие способы лечения. Первой и, возможно, самой успешной нефармакологической процедурой при ФП была хирургическая операция Сох-Maze («лабиринт»), основанная на классическом представлении о множественных кругах волны возбуждения в предсердиях как основном механизме ФП. Первые попытки поддержать синусовый ритм у пациентов с ФП с помощью катетерной абляции имитировали хирургическую операцию «лабиринт» [48]. Они оказались в значительной степени неудачными из-за неспособности создавать трансмуральные линейные повреждения предсердий и осложнений в виде образования тромбов в ЛП.

Идея улучшения результатов абляции ФП основывалась на клинических наблюдениях, показавших важную роль импульсации из кардиомиоцитов устьев легочных

вен в инициировании пароксизмальной ФП, что повлекло за собой фундаментальные исследования [49] и широкое внедрение в практику катетерной изоляции легочных вен. Следующей важной задачей являлась успешная абляция в ЛП у больных с персистирующей ФП, которая оказалась более сложной, чем устранение пароксизмальной ФП [48]. Такие эмпирические клинические методы, как прицельная абляция сложных фракционированных электрограмм предсердия и применение дополнительных линейных повреждений, не привели к улучшению результатов вмешательства по сравнению с одной изоляцией легочных вен [50]. Неожиданно малоэффективной оказалась процедура абляции фокусной импульсации в сочетании с модуляцией роторов в предсердиях [51]. Трудности разграничения в клинических условиях пароксизмальной и персистирующей форм ФП позволяют рассматривать изоляцию легочных вен в качестве разумной первоочередной процедуры при абляции персистирующей ФП, которая может дополняться другими воздействиями.

В последние годы формируются представления о превосходстве катетерной абляции перед антиаритмическими препаратами у больных с ФП. В метаанализе, включавшем 11 рандомизированных исследований, проведенных у пациентов с ФП ( $n = 1763$ ), катетерная абляция снижала риск рецидивов аритмии (ОР – 0,47; 95% ДИ – 0,38–0,58;  $p < 0,001$ ) и улучшала качество жизни по сравнению с лекарственной терапией. При этом не отмечалось достоверных различий между двумя способами лечения в отношении заболеваемости, смертности от всех причин (ОР – 0,87; 95% ДИ – 0,37–2,06;  $p = 0,76$ ) и частоты инсульта или транзиторной ишемической атаки (ОР – 1,83; 95% ДИ – 0,73–4,55;  $p = 0,20$ ) [52]. В ис-

## ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» Здоровье в гармонии с природой®



# АЛЛАПИНИН® ритм жизни

№ P N000405/02

[www.allapinin.ru](http://www.allapinin.ru)

**Антиаритмическое средство 1С класса  
рекомендовано при отсутствии  
органических поражений сердца**

- Пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Мономорфные желудочковые тахикардии, непрерывно рецидивирующие и пароксизмальные
- Монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.



следования L. Di Biase и соавт. [53] участвовали больные с систолической сердечной недостаточностью II–III функционального класса и персистирующей ФП, рандомизированные для катетерной абляции ( $n=102$ ) или приема амиодарона ( $n=101$ ). В течение 2 лет наблюдения не было рецидивов ФП у 70% больных после абляции (в среднем  $1,4 \pm 0,6$  процедуры на одного пациента) и у 34% – в группе амиодарона ( $p < 0,001$ ). В группе абляции отмечалась меньшая частота незапланированных госпитализаций (31% против 57%;  $p < 0,001$ ) и смертельных исходов (8% против 18%;  $p = 0,037$ ).

L. Friberg и соавт. [54], используя данные регистра в Швеции, сформировали 2 когорты по 2836 больных с аналогичными характеристиками по 51 показателю, подвергавшихся катетерной абляции или получавших антиаритмическую лекарственную терапию. При среднем периоде наблюдения  $4,4 \pm 2,0$  года после многофакторной корректировки катетерная абляция ассоциировалась с более низким риском ишемического инсульта (ОР – 0,69 при 95% ДИ 0,51–0,93) и смертельного исхода (ОР – 0,50 при 95% ДИ 0,37–0,62). Снижение частоты инсульта оказалось наиболее выраженным у пациентов с оценкой по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  балла (ОР – 0,39 при 95% ДИ 0,19–0,78).

В рандомизированном исследовании FIRE AND ICE у больных с пароксизмальной ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам, усовершенствованная технология катетерной криоабляции ( $n=374$ ), позволяющая быстро изолировать устья легочных вен, сопоставлялась с радиочастотной катетерной абляцией ( $n=376$ ) [55]. Частота регистрации первичной конечной точки эффективности (время до наступления рецидива ФП, возникновения трепетания предсердий или предсердной тахикардии, использования антиаритмических препаратов или повторной абляции) и первичной конечной точки безопасности (смерть, нарушение мозгового кровообращения или серьезный побочный эффект, связанный с лечением) оказалась сопоставимой при примененных способах лечения. В группе криоабляции наблюдалось значительное снижение частоты повторных абляций ( $p=0,03$ ), проведения электрической кардиоверсии ( $p=0,04$ ), а также госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин ( $p < 0,01$ ) [56].

Достижения в области лечения ФП с помощью катетерной абляции подтверждают обоснованность выбора стратегии восстановления и поддержания синусового ритма у больных с ФП. Пока не решен вопрос прочных трансмуральных повреждений, что приводит к рецидиву ФП даже после нескольких процедур абляции примерно у 20% пациентов с пароксизмальной и у 50% – с персистирующей ФП [57]. Причем такие результаты обеспечиваются работой лучших врачей-специалистов в центрах с большим опытом. Ответы на основные вопросы о прогностической эффективности и безопасности абляции в ЛП по сравнению с медикаментозным лечением у больных с ФП будут получены после завершения крупного рандомизированного исследования CABANA (Catheter Ablation Versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) в 2019 г. (*ClinicalTrials.gov* Identifier NCT00911508).

#### ДРУГИЕ МЕТОДЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА АРИТМОГЕННЫЙ СУБСТРАТ В ПРЕДСЕРДИЯХ

Методы лечения, потенциально ограничивающие структурное ремоделирование миокарда и даже вызывающие обратное его развитие, представлялись многообещающими для больных с ФП. Группа экспертов Sicilian

Gambit объединила применение модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и глюкокортикостероидов термином «upstream therapy» [58], предполагая, что неантиаритмические препараты способны модифицировать аритмогенный субстрат в предсердиях, предотвращая первое появление ФП или ее рецидив. Способы коррекции образа жизни, включающие физическую активность и здоровое питание, приводящие к снижению массы тела, также могут рассматриваться в качестве upstream therapy [59]. Основными ее целями являются структурные изменения в предсердиях (фиброз, гипертрофия, воспаление и окислительный стресс), а также – прямо или косвенно – ионные каналы предсердий, щелевые контакты и обмен ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . К сожалению, благоприятное действие upstream therapy при вторичной профилактике ФП представляется весьма ограниченным [60]. Так, в исследовании ANTIAPAF [61] больным с пароксизмальной ФП случайным образом назначали олесартан в дозе 40 мг/сут ( $n=214$ ) или плацебо ( $n=211$ ), контролируя результаты лечения с помощью ежедневной транстелефонной регистрации ЭКГ. В течение 1 года время существования ФП в группах существенно не различалось. Отсутствие позитивного результата в этой работе могло быть связано с запоздалым началом upstream therapy в период, когда структурное ремоделирование уже произошло.

Позднее были продемонстрированы благоприятные эффекты изменения образа жизни для контроля синусового ритма в группе пациентов с сочетанием ФП и ожирения. В рандомизированном исследовании LEGACY ( $n=355$ ) снижение массы тела на  $\geq 10\%$  у больных с ФП в 6 раз повышало вероятность выживания без аритмии в течение 5-летнего периода наблюдения. Кроме того, уменьшение массы тела сопровождалось благоприятным влиянием на структурные параметры сердца [59]. Наблюдавшееся значительное уменьшение индекса объема ЛП свидетельствовало об обратном развитии процесса его ремоделирования. Следовательно, пациенты с ФП, страдающие ожирением, представляют собой фенотип, требующий индивидуальной терапии, включающей коррекцию образа жизни с целью снижения массы тела.

В настоящее время проводится исследование RACE 3, в котором сопоставляются рутинная и агрессивная upstream therapy для предотвращения раннего рецидива ФП после электрической кардиоверсии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Агрессивная терапия включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, кардиальную реабилитацию, консультирование по модификации образа жизни (физическая активность и здоровое питание для снижения массы тела) и приверженности терапии [62].

Между тем ретроспективный анализ результатов крупных клинических исследований антикоагулянтной терапии у больных с ФП SPORTIF III и V, RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE систематически выявлял «парадокс ожирения». Например, при многофакторном анализе избыточная масса тела или ожирение были связаны с более низким риском смерти от любой причины (ОР – 0,67; 95% ДИ – 0,59–0,78 или ОР – 0,63; 95% ДИ – 0,54–0,74;  $p < 0,0001$ ), а также суммы осложнений – инсульт, системная эмболия, инфаркт миокарда, смерть от любой причины (ОР – 0,74; 95% ДИ – 0,65–0,84 или ОР – 0,68; 95% ДИ – 0,60–0,78;  $p < 0,0001$ ), чем при нормальном индексе массы тела [63].

Клинические наблюдения наследственной ФП, развивающейся в молодом возрасте при отсутствии явной структурной болезни сердца, способствовали поиску генетического полиморфизма у таких больных. В последующем удалось выявить влияние особенностей генотипа на контроль симптомов антиаритмическими препаратами различных классов, риск рецидива ФП после электрической кардиоверсии или абляции [64]. Но принципы индивидуализации лечения ФП, основывающиеся на генотипе, еще не разработаны. В исследовании J. Roberts и соавт. [65] не удалось определить ассоциированные с ФП генетические подтипы одиночных нуклеотидных полиморфизмов, которые обеспечивали бы преимущества upstream therapy блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с целью предупреждения ФП. В настоящее время проводится оценка возможностей применения результатов генетического тестирования в рандомизированном перекрестном исследовании флекаинида и соталола у больных с ФП.

Группа ведущих мировых экспертов недавно опубликовала «дорожную карту» улучшения качества лечения ФП. В конце этого документа представлены приоритетные направления научных проектов на ближайшие 5 лет и под номером 1 расположены проспективные исследования по оценке прогностической ценности современной терапии для поддержания синусового ритма [66]. Рано назначенная комплексная терапия с целью контроля ритма, одновременно корригирующая ряд факторов риска ФП, имеет биологическое обоснование; клинические исследования ее возможностей продолжаются. Выбор лечения в соответствии с индивидуальными характеристиками пациента может способствовать улучшению результатов терапии ФП.

## Литература

1. Chugh S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation*. – 2014; 129: 837–47.
2. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2016; 133: 447–54.
3. Andrade J., Khairy P., Dobrev D. et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms // *Circ. Res.* – 2014; 114: 1453–68.
4. Kochhäuser S., Joza J., Essebag V. et al. The Impact of Duration of Atrial Fibrillation Recurrences on Measures of Health-Related Quality of Life and Symptoms // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2016; 39: 166–72.
5. O'Neal W., Qureshi W., Zhang Z. et al. Bidirectional association between atrial fibrillation and congestive heart failure in the elderly // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2016; 17: 181–6.
6. Chamberlain A., Gersh B., Alonso A. et al. Decade-long trends in atrial fibrillation incidence and survival: a community study // *Am. J. Med.* – 2015; 128: 260–7.
7. Heijman J., Voigt N., Nattel S. et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression // *Circ. Res.* – 2014; 114: 1483–99.
8. Heijman J., Voigt N., Dobrev D. New directions in antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation // *Future Cardiol.* – 2013; 9: 71–88.
9. Heijman J., Algalarrondo V., Voigt N. et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis // *Cardiovasc. Res.* – 2016; 109: 467–79.
10. O'Neal W., Venkatesh S., Broughton S. et al. Biomarkers and the prediction of atrial fibrillation: state of the art // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016; 12: 297–303.
11. Van Gelder I., Hobbelt A., Marcos E. et al. Tailored treatment strategies: a new approach for modern management of atrial fibrillation // *J. Intern. Med.* – 2016; 279: 457–66.
12. Filgueiras-Rama D., Jalife J. Structural and functional bases of cardiac fibrillation. Differences and similarities between atria and ventricles // *JACC Clin. Electrophysiol.* – 2016; 2: 1–3.
13. Lau D., Schotten U., Mahajan R. et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications // *Eur. Heart J.* – 2016; 37: 1573–81.
14. Ganesan A., Chew D., Hartshorne T. et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart J.* – 2016; 37: 1591–602.
15. Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств // *Кардиология*. – 2014; 2: 70–4.
16. Camm A., Lip G., De Caterina R. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* – 2012; 33: 2719–47.
17. January C., Wann L., Alpert J. et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. – 2014; 130: e199–e267.
18. Tereshchenko L., Henrikson C., Cigarroa J. et al. Comparative Effectiveness of Interventions for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016; 5: 5.
19. Savelieva I., Camm A. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Clin. Cardiol.* – 2014; 37: 32–47.
20. Gonzalez Quesada C., Giugliano R. Selecting an oral anticoagulant for patients with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2015; 39: 129–38.
21. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary // *Eur. Heart J.* – 2016 Jun 9. [Epub ahead of print]
22. Reddy V., Sievert H., Halperin J. et al. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial // *JAMA*. – 2014; 312: 1988–98.
23. Holmes D. Jr., Kar S., Price M. et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014; 64: 1–12.
24. Ruff C., Giugliano R., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. – 2014; 383: 955–62.
25. Marijon E., Le Heuzey J., Connolly S. et al. RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study // *Circulation*. – 2013; 128: 2192–201.
26. Van Gelder I., Groenveld H., Crijns H. et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 362: 1363–73.
27. Giner-Soriano M., Roso-Llorach A., Vedia Urgell C. et al. Drug Therapy for Rate and Rhythm Control in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Cross-sectional Study With Electronic Health Records in a Primary Care Cohort // *Clin. Ther.* – 2016; 38: 863–73.
28. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2016; 37: 2129–200.
29. Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis // *Lancet*. – 2014; 384: 2235–43.
30. Mareev Y., Cleland J. Should  $\beta$ -blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? // *Clin. Ther.* – 2015; 37: 2215–24.
31. Halsey C., Chugh A. Rate Versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation // *Heart Fail Clin.* – 2016; 12: 193–203.

32. Wyse D., Waldo A., DiMarco J. 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: 1825–33.
33. Van Gelder I., Hagens V., Bosker H. et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2002; 347: 1834–40.
34. Rienstra M., Van Gelder I., Hagens V. et al. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study // *Eur. Heart J.* – 2006; 27: 357–64.
35. Van Gelder I., Haegeli L., Brandes A. et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation // *Europace.* – 2011; 13: 1517–25.
36. Comtois P., Kneller J., Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry // *Europace.* – 2005; 7 (Suppl. 2): 10–20.
37. Aguilar M., Nattel S. The Past, Present, and Potential Future of Sodium Channel Block as an Atrial Fibrillation Suppressing Strategy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2015; 66: 432–40.
38. Andrade J., Roy D., Wyse D. et al. ECG Features Associated With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Combined AFFIRM and AF-CHF Analysis // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2016; 27: 404–13.
39. Официальная публикация патента РФ №2513580 <http://www.freepatent.ru/patents/2513580>
40. Vamos M., Hohnloser S. Amiodarone and dronedarone: An update // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
41. McCauley M., Vallabhajosyula S., Darbar D. Proarrhythmic and Torsadogenic Effects of Potassium Channel Blockers in Patients Card // *Electrophysiol. Clin.* – 2016; 8: 481–93.
42. Jackson N., Atar D., Borentain M., et al. Improving clinical trials for cardiovascular diseases: a position paper from the Cardiovascular Round Table of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2016; 37: 747–54.
43. Эрлих А.Д. Изучение доказательной базы использования лаппазонитина гидробромида у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Кардиология.* – 2016; 3: 48–53.
44. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения // *Кардиология.* – 2012; 9: 58–63.
45. Aguilar M., Xiong F., Qi X. et al. Potassium Channel Blockade Enhances Atrial Fibrillation-Selective Antiarrhythmic Effects of Optimized State-Dependent Sodium Channel Blockade // *Circulation.* – 2015; 132: 2203–11.
46. Reiffel J., Camm A., Belardinelli L. et al. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedronarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2015; 8: 1048–56.
47. Capucci A., Piangerelli L., Ricciotti J. et al. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation // *Europace.* – 2016 Feb 17. [Epub. ahead of print].
48. Nishida K., Datino T., Macle L. et al. Atrial fibrillation ablation: translating basic mechanistic insights to the patient // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014; 64: 823–31.
49. Nattel S. Paroxysmal atrial fibrillation and pulmonary veins: relationships between clinical forms and automatic versus re-entrant mechanisms // *Can. J. Cardiol.* – 2013; 29: 1147–9.
50. Verma A., Jiang C., Betts T. et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2015; 372: 1812–22.
51. Mohanty S., Gianni C., Mohanty P. et al. Impact of Rotor Ablation in Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Patients: Results From the Randomized OASIS Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016; 68: 274–82.
52. Shi L., Heng R., Liu S. et al. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Exp. Ther. Med.* – 2015; 10: 816–22.
53. Di Biase L., Mohanty P., Mohanty S. et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial // *Circulation.* – 2016; 133: 1637–44.
54. Friberg L., Tabrizi F., Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries // *Eur. Heart J.* – 2016 Mar 16. [Epub. ahead of print].
55. Kuck K., Brugada J., Fürnkranz A. et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2016; 374: 2235–45.
56. Kuck K., Fürnkranz A., Chun K. et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial // *Eur. Heart J.* – 2016 Jul 5. [Epub ahead of print]
57. Maurer R., Lundqvist C., Tilz R. et al. What have we learned of ablation procedures for atrial fibrillation? // *J. Intern. Med.* – 2016; 279: 439–48.
58. Members of the Sicilian Gambit. The search for novel antiarrhythmic strategies. Sicilian Gambit // *Eur. Heart J.* – 1998; 19: 1178–96.
59. Pathak R., Middeldorp M., Meredith M. et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015; 65: 2159–69.
60. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A. et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention // *Europace.* – 2011; 13: 610–25.
61. Goette A., Schön N., Kirchhof P. et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012; 5: 43–51.
62. Alings M., Smit M., Moes M. et al. Routine versus aggressive upstream rhythm control for prevention of early atrial fibrillation in heart failure: background, aims and design of the RACE 3 study // *Neth. Heart J.* – 2013; 21: 354–63.
63. Sandhu R., Ezekowitz J., Andersson U. et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial // *Eur. Heart J.* – 2016 Apr 12. [Epub. ahead of print].
64. Huang H., Darbar D. Genotype influence in responses to therapy for atrial fibrillation // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2016 Jul 15 [Epub. ahead of print].
65. Roberts J., Dewland T., Glidden D. et al. Impact of genetic variants on the upstream efficacy of renin-angiotensin system inhibitors for the prevention of atrial fibrillation // *Am. Heart J.* – 2016; 175: 9–17.
66. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network / European Heart Rhythm Association consensus conference // *Europace.* – 2016; 18: 37–50.

## CURRENT POSSIBILITIES FOR TREATING ATRIAL FIBRILLATION

Professor S. Kanorsky, MD

Kuban State Medical University, Krasnodar

*The paper considers possibilities for enhancing the efficiency of antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation, as well as the latest advances in its non-drug therapy, particularly catheter ablation in the left atrium and lifestyle modification in patients.*

**Key words:** atrial fibrillation; oral anticoagulants; closure of the left atrial appendage; migraine, antiarrhythmic drugs; catheter ablation.