

*Руководящие принципы по лечению фибрилляции
предсердий*

Guidelines for the management of atrial fibrillation (2010)

Ссылка на оригинал

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afib-FT.pdf>

Ссылка на сайт с переводами

<http://kardter.narod.ru/>

1. Вступление.....	5
2. Введение.....	5
2.1 Эпидемиология.....	6
2.1.1 Сердечно-сосудистые исходы, связанные с ФП («исходы»).....	6
2.1.2 Сердечно-сосудистые и другие состояния, ассоциирующиеся с ФП.....	7
2.2 Механизмы ФП.....	9
2.2.1 Предсердные факторы.....	9
2.2.2 Электрофизиологические механизмы.....	10
2.2.3 Генетическая предрасположенность.....	11
2.2.4 Клинические корреляции.....	11
3. Диагностика, естественное течение и лечение.....	13
3.1 Определение.....	13
3.2 Выявление.....	13
3.3 Естественное течение.....	14
3.4 ЭКГ методы диагностики и мониторинга фибрилляции предсердий.....	14
3.5. Типы фибрилляции предсердий.....	16
3.6. Начальное ведение пациентов.....	16
3.7 Наблюдение.....	20
4. Лечение фибрилляции предсердий.....	21
4.1 Антитромботическая терапия.....	22
4.1.1 Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий.....	24
4.1.2 Антитромботическая терапия.....	27
4.1.2.1 Антагонисты витамина К.....	27
4.1.2.2 Антитромбоцитарные препараты.....	28
4.1.2.3 Антагонисты витамина К по сравнению с антитромбоцитарными средствами.....	29
4.1.2.4 Другими антиантитромботическими препаратами.....	29
4.1.2.5 Новые препараты.....	30
4.1.3 Современные рекомендации по антитромботической терапии.....	30
4.1.4. Риск кровотечений.....	33
4.1.5.....	
Оптимальное.....	346
международное.....	
нормализованное.....	
отношение.....	
4.1.5.1 Протромбиновый индекс.....	36
4.1.6 Особые ситуации.....	36
4.1.6.1 Пароксизмальная фибрилляция предсердий.....	36
4.1.6.2 Периоперационная антикоагуляция.....	36
4.1.6.3 Стабильное заболевание сосудов.....	36
4.1.6.4 Острый коронарный синдром и/или чрескожное интракоронарное вмешательство.....	37
4.1.6.5 Плановое чрескожное вмешательство на коронарных артериях.....	38
4.1.6.6 Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.....	39
4.1.6.7 Первичное чрескожное вмешательство при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.....	39
4.1.6.8 Острый инсульт.....	40

4.1.6.9 Трепетание предсердий	40
4.1.7 Кардиоверсия	40
4.1.7.1 Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии	46
4.1.7.2 Кардиоверсия под контролем мультиспиральной компьютерной томографии	49
4.1.8 Нефармакологические методы профилактики инсульта	48
4.2 Контроль частоты сердечных сокращений и ритма	48
4.2.1 Контроль частоты сердечных сокращений и ритма в острую фазу	48
4.2.1.1 Контроль частоты желудочкового ритма	49
4.2.1.2 Медикаментозная кардиоверсия	49
4.2.1.3 «Таблетка в кармане»	54
4.2.1.4 Кардиоверсия прямым электрическим током	54
4.3 Длительная терапия	57
4.3.1 Контроль ритма или частоты сердечных сокращений	58
4.3.2 Длительный контроль частоты желудочкового ритма	67
4.3.3 Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма	68
4.3.4 Абляция и модификация атрио-вентрикулярного узла	73
4.3.5 Длительный контроль ритма	75
4.3.5.1 Антиаритмические средства, использующиеся для удержания синусового ритма	75
4.3.5.2 Катетерная абляция левого предсердия	87
4.3.5.3 Хирургическая абляция	99
4.4 Дополнительная терапия	101
4.4.1 Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II	101
4.4.2 Антагонисты альдостерона	103
4.4.3 Статины	104
4.4.4. Полиненасыщенные жирные кислоты	105
5. Особые группы	106
5.1 Сердечная недостаточность	106
5.2 Спортсмены	108
5.3 Пороки клапанов сердца	110
5.4 Острый коронарный синдром	110
5.5 Сахарный диабет	111
5.6 Пожилые люди	111
5.7 Беременность	112
5.8 Послеоперационная фибрилляция предсердий	114
5.9 Гипертиреоз	117
5.10 Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	118
5.11 Гипертрофическая кардиомиопатия	119
5.12 Заболевание легких	121
6. Список сокращений	142

1. Вступление

В рекомендациях суммированы все имеющиеся данные по лечению и профилактике фибрилляции предсердий (ФП). Они должны помочь врачу при выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также коэффициента польза/риск методов диагностики и терапии.

Европейским обществом кардиологов (ESC) и другими организациями в последние годы опубликовано большое число рекомендаций. Учитывая их влияние на клиническую практику, предложены правила разработки и критерии оценки качества рекомендаций, которые делают прозрачным процесс принятия решений. На первом этапе выбирают экспертов в соответствующей области, которые проводят обзор и критический анализ опубликованных данных о лечении или профилактике того или иного состояния (включая оценку коэффициента польза/риск). Если возможно, оценивают исходы для общества в целом. Уровень доказательств и силу доказательств классифицируют по специальным шкалам (табл. 1 и 2). Комитет ESC по практическим рекомендациям контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций рабочими группами, группами экспертов или консультативными советами. Комитет несет также ответственность за одобрение рекомендаций. Когда документ подготовлен и утвержден всеми членами рабочей группы, он направляется на рецензию внешним специалистам. В последующем документ редактируется, окончательно утверждается комитетом по практическим рекомендациям и публикуется.

Таблица 1. Классы рекомендаций

Классы	Определение
Класс I	По данным клинических исследований и/или по общему мнению, метод лечения или вмешательство полезны и эффективны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения или вмешательства
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства
Класс IIb	Польза и эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно
Класс III	По данным клинических исследований или общему мнению метод лечения или вмешательство бесполезны/не эффективны и в некоторых случаях могут быть вредными

Таблица 2. Уровни доказательств

Уровень А	Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
Уровень В	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

2. Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – это самая распространенная стойкая сердечная аритмия, частота которой составляет 1-2% в общей популяции. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, а ее распространенность по крайней мере удвоится за последующие 50 лет на фоне постарения населения. Предыдущие рекомендации по лечению ФП были опубликованы 4 года назад, в связи с чем потребовалась разработка новой версии рекомендаций.

ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз, а каждый пятый инсульт развивается на фоне этой аритмии. У больных с ФП ишемический инсульт часто заканчивается смертью, приводит к более выраженной инвалидизации и рецидивирует чаще, чем у больных инсультом другой природы. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, увеличивается в 2 раза, а затраты – в 1,5 раза. Вопросам профилактики инсульта было посвящено большое число исследований, что нашло отражение в данных рекомендациях.

У большинства пациентов ФП неуклонно прогрессирует с развитием персистирующей или постоянной форм на фоне эволюции основного заболевания. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от бессимптомных форм до необратимой тяжелой аритмии, которая ассоциируется с развитием серьезных сердечно-сосудистых исходов. Предпринимались попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП, которое может быть следствием основного сердечно-сосудистого заболевания или естественного течения самой аритмии. Однако успехи в этой области оказались ограниченными.

Многочисленные клинические исследования показали, что стратегия контроля синусового ритма не имеет преимуществ перед контролем частоты желудочкового ритма. Более строгий контроль частоты сердечных сокращений также не давал дополнительного эффекта. Эти результаты вызывают разочарование с учетом тяжести осложнений ФП, которые наблюдались в эпидемиологических исследованиях. Однако новые подходы к антиаритмической терапии могут привести к улучшению результатов лечения.

Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение нарушения ритма. Примерно у трети пациентов ФП является бессимптомной. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно назначить лекарственные средства, позволяющие предотвратить не только последствия аритмии, но и прогрессирование ФП с развитием рефрактерной аритмии. Важное значение могут иметь мониторинг и скрининг.

На протяжении последнего десятилетия активно разрабатывались немедикаментозные вмешательства, направленные на профилактику развития ФП или ее прогрессирования. Установлена эффективность методов абляции, которую обычно проводят чрескожно с помощью катетера. Этот метод дает выраженный симптоматический эффект и позволяет говорить об «излечении» некоторых пациентов. Роль указанных методов отражена в новых рекомендациях. Их применение в сочетании с новыми лекарственными средствами, в частности

новыми антитромботическими препаратами и более безопасными антиаритмическими средствами, поможет улучшить исходы у пациентов с ФП.

Данные рекомендации разработаны на основании европейских рекомендаций, которые были подготовлены на основании исследований, проводившихся в разных странах мира, и были адаптированы с учетом реальной ситуации.

2.1 Эпидемиология

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2%; этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [1-2]. Систематическое мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым инсультом, т.е. значительно чаще, чем стандартная ЭКГ в 12 отведениях. ФП может длительно оставаться недиагностированной (бессимптомная ФП) [3], а многие пациенты с ФП никогда не госпитализируются в стационар [4]. Соответственно, истинная распространенность ФП, скорее всего, приближается к 2% в общей популяции [3].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [1-2, 5-7]. У мужчин аритмия развивается чаще, чем у женщин. Пожизненный риск развития ФП составляет около 25% после 40 лет [8]. Распространенность и заболеваемость ФП у представителей неевропеоидной расы изучены хуже. Заболеваемость ФП, по-видимому, увеличивается (13% за последние 20 лет).

2.1.1 Сердечно-сосудистые исходы, связанные с ФП («исходы»)

ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (табл. 3).

Таблица 3. Неблагоприятные исходы ФП

Исходы	Изменение риска у пациентов с ФП
Смерть	Увеличение риска смерти в 2 раза
Инсульт (включая геморрагический инсульт и церебральное кровоотечение)	Увеличение риска инсульта и более тяжелое его течение у пациентов с ФП
Госпитализации	Госпитализации часто отмечаются у больных с ФП и могут способствовать ухудшению качества жизни
Качество жизни и переносимость физической нагрузки	Вариабельные изменения (от отсутствия изменений до резкого ухудшения). ФП сопровождается сердцебиениями и другими симптомами
Функция левого желудочка	Вариабельные изменения (от отсутствия ухудшения до тахикардиомиопатии с острой сердечной недостаточностью)

Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [3,9]. В клинических исследованиях только антитромботическая терапия вызывала уменьшение смертности, связанной с ФП [10].

Инсульт при ФП часто протекает тяжело и приводит к стойкой инвалидизации и смерти. Примерно каждый пятый инсульт является следствием ФП; более того, недиагностированная скрытая ФП может оказаться причиной некоторых случаев криптогенного инсульта [3,11]. Пароксизмальная ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, что и персистирующая [12].

Доля госпитализаций вследствие ФП составляет 1/3 среди всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций – острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения и неотложное лечение аритмии.

ФП может сопровождаться когнитивной дисфункцией, включая сосудистую деменцию. Небольшие наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что бессимптомные эмболии могут способствовать ухудшению когнитивной функции у больных с ФП даже при отсутствии явного инсульта [11].

У больных с ФП ухудшается качество жизни и снижается толерантность к физической нагрузке. У пациентов с ФП качество жизни значительно хуже, чем у здоровых взрослых людей или пациентов с коронарной болезнью сердца и синусовым ритмом [13].

При нерегулярных и частых сокращениях желудочков, утрате систолы предсердий и увеличении конечного диастолического давления ЛЖ часто ухудшается функция ЛЖ. Контроль как ритма, так и частоты сердечных сокращений позволяет улучшить функцию ЛЖ у больных с ФП.

2.1.2 Сердечно-сосудистые и другие состояния, ассоциирующиеся с ФП

ФП ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми состояниями [14,15], которые способствуют сохранению аритмии (см. раздел 2.2). Заболевания, ассоциирующиеся с ФП, являются скорее маркерами общего сердечно-сосудистого риска и/или поражения сердца, а не только этиологическими факторами.

Риск развития ФП увеличивается с возрастом, что, возможно, является следствием возрастной потери и изоляции миокарда предсердий и сопутствующих нарушений проводимости (см. раздел 2.2).

Артериальная гипертензия – это фактор риска развития впервые диагностированной ФП и ее осложнений, таких как инсульт и системные тромбоэмболии.

Сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA наблюдается у 30% больных с ФП [14,15], а ФП – у 30-40% пациентов с сердечной недостаточностью (в зависимости от причины и тяжести нарушения кровообращения). Сердечная недостаточность может быть следствием ФП (тахикардиомиопатия или декомпенсация сердечной недостаточности при остром развитии ФП) и причиной аритмии (вследствие увеличения давления в предсердиях и перегрузки объемом, вторичной дисфункции клапанов и хронической стимуляции нейрогуморальных систем).

Тахикардиомиопатию следует предполагать, если дисфункция ЛЖ определяется у пациентов с тахикардией при отсутствии органического заболевания сердца. Диагноз подтверждается, если функция ЛЖ нормализуется или улучшается на

фоне адекватного контроля частоты сердечных сокращений или восстановления синусового ритма.

Поражение клапанов сердца обнаруживают примерно у 30% пациентов с ФП [14,15]. ФП, связанная с растяжением левого предсердия (ЛП) – это раннее проявление митрального стеноза и/или регургитации. ФП развивается также на более поздних стадиях пороков аортального клапана. В прошлом «ревматическая ФП» встречалась часто, однако сегодня в Европе ее диагностируют относительно редко.

Кардиомиопатии, в том числе первичные заболевания проводящей системы сердца [16], сопровождаются повышением риска развития ФП, особенно у молодых людей. Относительно редкие кардиомиопатии диагностируют у 10% пациентов с ФП [14,15]. У небольшой части пациентов с «изолированной» ФП экспрессируются мутации, ассоциирующиеся с «электрическими» кардиомиопатиями.

В «старых» эпидемиологических исследованиях дефект межпредсердной перегородки ассоциировался с развитием ФП у 10-15% больных. Эта связь имеет важное клиническое значение, учитывая необходимость антитромботической терапии у пациентов с перенесенными инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) и дефектом межпредсердной перегородки.

Другие врожденные пороки сердца, повышающие риск развития ФП, включают в себя единственный желудочек, операцию Mustard по поводу транспозиции крупных артерий и операцию Фонтана.

Коронарной болезнью сердца страдают по крайней мере 20% больных с ФП [14,15]. Механизмы развития ФП при неосложненной коронарной болезни сердца как таковой (ишемия предсердий) и взаимодействие между ФП и коронарной перфузией [17] не установлены.

Нарушение функции щитовидной железы может быть единственной причиной ФП и предрасполагает к развитию ее осложнений. В последних эпидемиологических исследованиях гипертиреоз или гипотиреоз достаточно редко диагностировали у больных с ФП [14,15], однако субклиническая тиреоидная дисфункция также может вносить вклад в ее развитие.

Ожирение наблюдается у 25% больных с ФП [15]. В крупном немецком регистре средний индекс массы тела у таких пациентов составил 27,5 кг/м² (умеренное ожирение).

Сахарный диабет отмечается у 20% пациентов с ФП и может способствовать поражению предсердий. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) встречается у 10-15% пациентов с ФП и скорее является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, а не специфическим предрасполагающим фактором.

Апноэ во время сна, особенно в сочетании с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и органическим заболеванием сердца, может быть патогенетическим фактором ФП, так как апноэ вызывает увеличение давления и размера предсердий или изменения вегетативной системы.

Хроническая болезнь почек отмечается у 10-15% пациентов с ФП. Почечная недостаточность повышает риск сердечно-сосудистых осложнений ФП, хотя результаты контролируемых исследований ограничены.

2.2 Механизмы ФП

2.2.1 Предсердные факторы

Патофизиологические изменения, предшествующие развитию ФП

Любые органические заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, которые способствуют развитию и сохранению ФП. Этот электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения, которые стабилизируют аритмию. Структурные изменения, наблюдающиеся у пациентов с ФП, перечислены в табл. 4.

Таблица 4. Структурные изменения, связанные с ФП

Изменения внеклеточного матрикса
Интерстициальный фиброз
Воспаление
Отложение амилоида
Изменения миоцитов
Апоптоз
Некроз
Гипертрофия
Нарушение дифференцировки
Накопление субстрата в клетках (гемохроматоз, гликогеноз)
Изменения микрососудов
Ремоделирование эндокарда (эндомиокардиальный фиброз)

Патофизиологические изменения, развивающиеся вследствие ФП

После начала ФП в разное время отмечаются изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, которые имеют разные патофизиологические последствия [18]. В первые несколько дней после развития ФП происходит укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода [19]. Электрическое ремоделирование способствует сохранению ФП в течение первых дней после ее начала. Основными клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление тока ионов кальция через каналы L-типа и усиление поступления ионов калия в клетки. Рефрактерный период предсердий восстанавливается в течение нескольких дней после нормализации синусового ритма.

Нарушение сократительной функции предсердий также происходит в течение нескольких дней после развития ФП. Основными клеточными механизмами сократительной дисфункции считают снижение поступления ионов кальция в клетки, нарушение выделения ионов кальция из внутриклеточных депо и нарушение обмена энергии в миофибриллах.

У пациентов с «изолированной» ФП были выявлены фиброз и воспалительные изменения [20].

2.2.2 Электрофизиологические механизмы

Для развития и сохранения тахикардии необходимы триггер и субстрат. Эти механизмы не являются взаимоисключающими и могут сочетаться друг с другом.

Очаговые механизмы

Большое внимание привлекают к себе очаговые механизмы, лежащие в основе развития и сохранения ФП [21]. К клеточным механизмам очаговой активности относят триггерную активность и циркуляцию возбуждения (re-entry). Важную

роль в развитии предсердных тахикардий играют легочные вены, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом, а также быстрыми изменениями ориентации миофибрилл. Абляция очагов повышенной активности, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП, в то время как у пациентов с персистирующей ФП очаги повышенной активности распределяются по всем предсердиям, поэтому абляция или восстановление синусового ритма представляют собой более трудную задачу.

Множественные мелкие волны

В соответствии с этой гипотезой ФП сохраняется вследствие хаотичного проведения множества независимых мелких волн. Если число таких волн не снижается до критического уровня, то аритмия сохраняется. У большинства больных с пароксизмальной ФП удается выявить локальные источники аритмии, в то время как у пациентов с персистирующей или постоянной ФП подобные попытки часто оказываются безуспешными.

2.2.3 Генетическая предрасположенность

ФП, особенно развивающаяся в более молодом возрасте, характеризуется наследственной предрасположенностью [22]. В последние годы были описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием ФП. Наджелудочковые аритмии, включая ФП, могут наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT и синдроме Бругада [23]. ФП часто встречается при гипертрофической кардиомиопатии, семейной форме синдрома преждевременного возбуждения и гипертрофии ЛЖ, ассоциирующейся с мутациями PRKAG гена. Другие семейные формы ФП могут наблюдаться при мутациях гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид [24], мутациях гена SCN5A, ассоциирующихся с нарушением функции натриевых каналов сердца [25], или мутациях, сопровождающихся усилением функции натриевых каналов [26]. В крупных исследованиях несколько генетических локусов в области PITX2 и ZFHX3 генов ассоциировались с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [27]. Патологическая роль других генетических дефектов в развитии и сохранении ФП не установлена [23].

2.2.4 Клинические корреляции

Атрио-вентрикулярное проведение

У пациентов с ФП и нормальной проводящей системой (при отсутствии дополнительных проводящих пучков или дисфункции пучка Гиса и волокон Пуркинье) атрио-вентрикулярный узел выступает в роли фильтра, препятствующего значительному увеличению частоты желудочкового ритма. Основными механизмами, ограничивающими атрио-вентрикулярное проведение, являются рефрактерность атрио-вентрикулярного узла и скрытое проведение. Электрические импульсы, достигающие атрио-вентрикулярного узла, не всегда проводятся на желудочки, но могут изменять рефрактерность атрио-

вентрикулярного узла, замедляя или блокируя последующие сокращения предсердий.

Изменения тонуса симпатической и парасимпатической систем определяют вариабельность частоты желудочкового ритма в течение дня или при физической нагрузки. Высокая вариабельность желудочкового ритма часто с трудом поддается лечению. Сердечные гликозиды, урежающие сердечный ритм вследствие увеличения тонуса парасимпатической системы, эффективно контролируют частоту сердечных сокращений в покое, но в меньшей степени уменьшают ее во время нагрузки. Бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают частоту желудочкового ритма в покое и при нагрузке. У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения могут развиваться угрожающие жизни желудочковые тахикардии. У пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения применение препаратов, которые замедляют атрио-вентрикулярное проведение, но не увеличивают рефрактерный период предсердий и дополнительных проводящих пучков (например, верапамил, дилтиазем и сердечные гликозиды), могут ускорить проведение по дополнительным пучкам.

Гемодинамические изменения

Факторы, оказывающие влияния на гемодинамику у пациентов с ФП, включают в себя отсутствие скоординированных сокращений предсердий, высокую частоту и нерегулярность желудочкового ритма и снижение кровоснабжения миокарда, а также стойкие изменения, такие как предсердную и желудочковую кардиомиопатию.

Внезапное нарушение скоординированной механической функции предсердий на фоне ФП приводит к снижению сердечного выброса на 5-15%. Этот эффект более выражен у пациентов со сниженной податливостью желудочков, у которых сокращение предсердий вносит значительный вклад в наполнение желудочков. Высокая частота желудочкового ритма сопровождается нарушением наполнения желудочков вследствие сокращения диастолы. Замедление межжелудочковой или внутрижелудочковой проводимости, зависимое от частоты сердечных сокращений, может привести к диссинхронии левого желудочка и дополнительному снижению сердечного выброса.

Нерегулярный желудочковый ритм также снижает сердечный выброс. Колебания интервалов RR вызывают высокую вариабельность силы последующих сокращений, что часто приводит к появлению дефицита пульса.

Стойкое увеличение частоты желудочкового ритма более 120-130 в минуту может вызвать развитие желудочковой тахикардиомиопатии [28]. Снижение частоты сердечных сокращений позволяет восстановить нормальную функцию желудочков и предупредить дальнейшие дилатацию и повреждение предсердий.

Тромбоэмболии

Риск инсульта и системных эмболий у больных с ФП определяется различными патофизиологическими механизмами [29]. Нарушения кровотока при ФП характеризуются стазом крови в левом предсердии, снижением скорости кровотока

в ушке левого предсердия и наличием спонтанных экзосигналов при чреспищеводной эхокардиографии. Изменения эндокарда включают в себя нарастающую дилатацию предсердий, повреждение эндокарда и отек/фиброэластическую инфильтрацию внеклеточного матрикса. Ушко левого предсердия является основным источником тромбоэмболий ($\geq 90\%$) у пациентов с неклапанной ФП [29]. Изменения крови, отмечающиеся при ФП, хорошо известны и включают в себя активацию гемостаза и тромбоцитов, а также воспаление и нарушение факторов роста [29].

3. Диагностика, естественное течение и лечение

3.1 Определение

ФП – это сердечная аритмия, которую диагностируют на основании следующих критериев:

- (1) Абсолютно нерегулярные интервалы RR (соответственно, ФП иногда называют «абсолютной» аритмией), т.е. интервалы RR не повторяются.
- (2) Отсутствие зубцов Р на ЭКГ. В некоторых отведениях, чаще всего V1, иногда определяется электрическая активность предсердий.
- (3) Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий, обычно переменная и составляет < 200 мс (> 300 в минуту).

Дифференциальный диагноз

Некоторые наджелудочковые аритмии, прежде всего предсердная тахикардия и трепетание предсердий, а также частая предсердная эктопия и даже двойное антиградное проведение через атрио-вентрикулярный узел могут характеризоваться частыми нерегулярными интервалами RR и имитировать ФП. У большинства пациентов с предсердной тахикардией и трепетанием предсердий наблюдается удлиненный предсердный цикл ≥ 200 мс. При лечении антиаритмическими препаратами отмечается увеличение длительности предсердного цикла на фоне ФП.

Для дифференциальной диагностики ФП от других редких наджелудочковых аритмий с нерегулярными интервалами необходимо зарегистрировать ЭКГ во время аритмии. Любой эпизод предполагаемой ФП следует зафиксировать на ЭКГ в 12 отведениях, длительность и качество которой должны быть достаточными для оценки предсердной активности. Иногда при частом желудочковом ритме блокада атрио-вентрикулярного узла на фоне пробы Вальсальвы, массажа каротидного синуса или внутривенного введения аденозина [30] позволяет выявить предсердную активность.

3.2 Выявление

При нерегулярном пульсе следует всегда подозревать ФП, однако для подтверждения диагноза необходимо зарегистрировать ЭКГ. Если аритмия имеет

характерные для ФП признаки и сохраняется достаточно долго, чтобы зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях или в течение по крайней мере 30 с, диагностируют ФП [3,31]. Частоту сердечных сокращений при ФП можно рассчитать на основании стандартной ЭКГ в 12 отведениях. Для этого умножают число интервалов RR в течение 10 с (при скорости записи 25 мм/с) на 6.

Риск осложнений ФП не отличается при коротких эпизодах аритмии и стойких ее формах [12]. В связи с этим важно выявлять пароксизмальную ФП, чтобы предупредить неблагоприятные исходы (например, инсульт). Однако короткие эпизоды предсердной тахикардии, выявленные с помощью водителя ритма, дефибриллятора или другие имплантируемых устройств, могут не сопровождаться повышенным риском тромбоэмболических осложнений, если их длительность не превышает несколько часов (см. раздел 3.4).

Первым проявлением ФП могут быть ишемический инсульт или ТИА. Можно предположить, что у большинства пациентов развитию явной ФП предшествуют бессимптомные эпизоды аритмии, которые часто проходят самостоятельно.

Частота рецидивов ФП составляет 10% в течение первого года после установления диагноза и около 5% в год в последующем. Сопутствующие заболевания и возраст значительно ускоряют прогрессирование ФП и способствуют развитию осложнений [3,23].

3.3 Естественное течение

ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми. Со временем у многих пациентов развиваются стойкие формы ФП. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов, у которых отсутствуют факторы, способствующие прогрессированию ФП (см. раздел 2.1.2) (2-3% пациентов) [32]. Рецидивы пароксизмальной ФП возникают группами [3]. Число эпизодов аритмии может варьироваться в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет [3]. У пациентов с клинически явной ФП часто наблюдаются бессимптомные эпизоды ФП независимо от того, каким был первый эпизод аритмии (персистирующая или пароксизмальная ФП). Это имеет важное значение при обсуждении целесообразности прекращения или продолжения терапии, направленной на профилактику осложнений ФП.

3.4 ЭКГ методы диагностики и мониторингирования фибрилляции предсердий

Интенсивность и длительность мониторингирования следует определять с учетом важности установления диагноза и его влияния на тактику лечения. В клинических исследованиях ФП обычно выявляют более активно, чем в клинической практике [3,33].

Пациенты с предполагаемым, но неустановленным диагнозом ФП

Если предполагается наличие ФП, то в первую очередь следует зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Клинические симптомы, такие как сердцебиение и одышка, являются основанием для мониторингирования ЭКГ с целью диагностики ФП и

оценки корреляции между симптомами и ритмом. Результаты сравнения различных стратегий мониторингирования ограничены [3,34-37]. Более активное и длительное мониторингирование обосновано при наличии выраженных симптомов [класс IV по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA IV)—см. раздел 3.6], повторных обмороков и возможных показаний к антикоагуляции (особенно после криптогенного инсульта) [34,38]. У части пациентов возможна имплантация монитора без отведений для подтверждения диагноза [39].

Пациенты с установленным диагнозом ФП

Показания к мониторингированию ЭКГ отличаются у пациентов с установленным и неустановленным диагнозом ФП. Если предполагаются аритмии или аритмогенные эффекты лекарственных средств, то следует проводить мониторингирование ЭКГ с помощью холтеровского метода или внешних мониторов. Если пациент получает терапию, направленную на контроль ритма или частоты сердечных сокращений, а симптомы аритмии отсутствуют, то целесообразно регулярно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях. У пациентов, получающих антиаритмическую терапию, частота регистрации ЭКГ в 12 отведениях зависит от типа антиаритмического препарата, возможных побочных эффектов, осложнений и риска аритмогенного действия.

Методы мониторингирования ЭКГ

Методы контроля электрической активности сердца включают в себя стандартную ЭКГ, которую проводят в плановом порядке или при появлении симптомов, холтеровское мониторингирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), передачу ЭКГ по телефону, внешние мониторы. Если ФП определяется на момент регистрации, то для подтверждения диагноза достаточно стандартной ЭКГ. При пароксизмальной ФП показано мониторингирование ЭКГ. Холтеровское мониторингирование в течение 7 дней, ежедневная регистрация ЭКГ или регистрация ЭКГ при появлении симптомов позволяют выявить аритмию примерно в 70% случаев; отрицательные результаты исследований позволяют предсказать отсутствие ФП с точностью 30-50% [3]. У больных, перенесших инсульт, обследование по ступенчатой схеме (регистрация ЭКГ 5 раз в день, холтеровское мониторингирование ЭКГ в течение суток, а затем 7 дней) позволяет повысить частоту диагностики ФП [34].

Методы непрерывного мониторингирования ЭКГ

Имплантируемые устройства, регистрирующие электрическую активность предсердий, такие как двухкамерные водители ритма и дефибрилляторы, позволяют выявить ФП, особенно если критерием диагностики является аритмия длительностью ≥ 5 минут. Более длительные эпизоды увеличения активности предсердий (например, около 5,5 ч) могут сопровождаться тромбоэмболическими осложнениями [35,36]. Имплантируемые петлевые мониторы без отведений позволяют непрерывно контролировать ЭКГ в течение более 2 лет. Диагностика ФП производится автоматически на основании анализа интервалов RR. Предварительные результаты клинических исследований показали высокую чувствительность, но меньшую специфичность диагноза ФП [40]. Роль подобных устройств в обычной клинической практике не установлена.

3.5. Типы фибрилляции предсердий

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная.

(1) Любой первый эпизод ФП считают впервые выявленной ФП независимо от длительности и тяжести симптомов.

(2) При пароксизмальной ФП синусовый ритм восстанавливается самостоятельно, обычно в течение 48 ч. Хотя пароксизмы ФП могут продолжаться в течение до 7 дней, ключевое значение имеет указанный срок. Более чем через 48 ч вероятность спонтанной кардиоверсии низкая, поэтому необходимо обсудить возможность антикоагуляции (см. раздел 4.1).

(3) При персистирующей ФП длительность эпизода ФП превышает 7 дней или необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия.

(4) Диагноз длительной персистирующей ФП устанавливают, если персистирующая ФП продолжается в течение ≥ 1 года и выбрана стратегия контроля ритма.

(5) Постоянную ФП диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии. Соответственно, кардиоверсия у таких пациентов по определению не проводится. Если предполагается восстановление ритма, то аритмию называют «длительной персистирующей ФП».

Эта классификация имеет значения для выбора тактики ведения пациентов с ФП (рис. 2), особенно если одновременно учитываются симптомы аритмии, а также дополнительные индивидуальные факторы и сопутствующие заболевания. Первым проявлением скрытой ФП (бессимптомной) могут быть осложнения ФП (ишемический инсульт или тахикардиомиопатия). Бессимптомные эпизоды ФП наблюдаются при любой форме аритмии.

3.6. Начальное ведение пациентов

Если предполагается или установлен диагноз ФП, следует тщательно собрать медицинский анамнез (табл. 5). В острую фазу необходимо в первую очередь купировать симптомы и оценить риск, связанный с ФП. Целесообразно определить индекс EHRA (табл. 6), оценить риск инсульта (см. раздел 4.1) и наличие заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП (см. раздел 2.1.2) и осложнений аритмии (см. раздел 2.1.1). При анализе ЭКГ в 12 отведениях следует обращать внимание на признаки органического заболевания сердца (например, острый или перенесенный инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, блокада ножки пучка Гиса или синдром преждевременного возбуждения желудочков, проявления кардиомиопатии или ишемии).

Таблица 5. Вопросы, которые следует задавать пациенту с предполагаемым или установленным диагнозом ФП

Каким является сердечный ритм при приступе ФП – регулярным или нерегулярным?
Какие факторы провоцируют развитие ФП, например, физические нагрузки, эмоциональное напряжение или прием алкоголя?
Испытываете ли Вы умеренные или выраженные симптомы при эпизодах ФП (тяжесть можно оценить с помощью индекса EHRA [3], который сходен с индексом CCS-SAF [41])
Возникают ли приступы часто или редко? Они длительные или короткие?
Страдаете ли Вы другими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, цереброваскулярная болезнь, инсульт, сахарный диабет или хроническое заболевание легких?
Злоупотребляете ли Вы алкоголем?
Нет ли у Вас родственников, страдавших ФП?

CCS-SAF - Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation; EHRA - European Heart Rhythm Association

Таблица 6. Класс ФП в зависимости от выраженности симптомов (EHRA)

Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет
II	Легкие симптомы; обычная жизнедеятельность не нарушена
III	Выраженные симптомы; изменена повседневная активность
IV	Инвалидизирующие симптомы; нормальная повседневная активность невозможна

EHRA – Европейская ассоциация сердечного ритма

Диагностическое обследование

Недавно предложенный индекс симптомов EHRA [3] (табл. 6) – это удобный метод оценки симптомов ФП. Очень похожая шкала была разработана Канадским обществом сердечно-сосудистых болезней [41]. Индекс EHRA предполагает анализ только симптомов, которые связаны с ФП или проходят или уменьшаются после восстановления синусового ритма или эффективного контроля частоты сердечных сокращений.

План начального диагностического обследования зависит от клинической картины аритмии. Чтобы определить тип ФП, необходимо выяснить, когда развился эпизод аритмии (рис. 2). У большинства пациентов с ФП длительностью менее 48 ч возможна кардиоверсия (см. раздел 4.1.7) на фоне введения низкомолекулярного гепарина. При этом риск инсульта не увеличивается. Если ФП сохраняется более 48 ч или длительность ее не известна, то перед кардиоверсией следует провести чреспищеводную эхокардиографию, чтобы исключить внутрисердечный тромб [42], хотя применение этого метода может оказаться затруднительным при наличии острого дистресса или невозможным в неотложных ситуациях. Трансторакальная эхокардиография позволяет получить важную информацию, которая помогает выбрать тактику ведения, однако она не дает возможность исключить наличие тромба в ушке левого предсердия. У пациентов с ФП и признаками острой

сердечной недостаточности необходимо срочно добиться урежения ритма; в таких случаях часто требуется кардиоверсия. При нарушении гемодинамики следует быстро провести эхокардиографию, чтобы оценить функцию левого желудочка и клапанов и давление в правом желудочке.

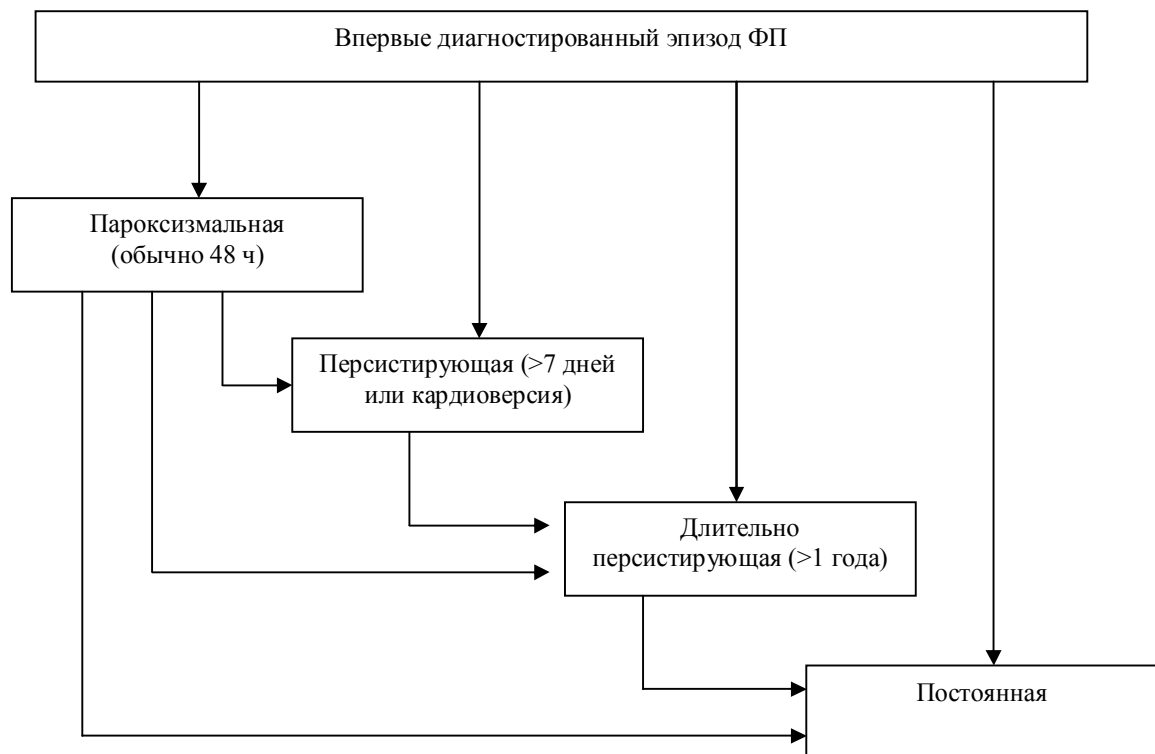


Рис. 2. Различные типы ФП. Аритмия имеет тенденцию к персистированию от пароксизмальной (проходит самостоятельно обычно в течение 48 ч) до персистирующей (самостоятельно не проходит или требуется кардиоверсия), длительно персистирующей (сохраняется более 1 года) и в конечном итоге постоянной формы. Впервые выявленная ФП может быть первым приступом аритмии или проявлением постоянной формы ФП.

У пациентов с инсультом или ТИА следует немедленно подтвердить диагноз; для этого обычно используют компьютерную томографию (КТ). При нарушении мозгового кровообращения показана адекватная реваскуляризация церебральных сосудов. У пациентов с ФП целесообразно оценивать риск инсульта. Большинству больных с острым эпизодом ФП проводится антикоагуляция за исключением тех случаев, когда риск тромбоэмболических осложнений низкий (отсутствуют факторы риска инсульта) и нет показаний к кардиоверсии (например, если ритм восстанавливается в течение 24-48 ч).

На следующем этапе необходимо выяснить причины ФП. Эхокардиография позволяет выявить поражение желудочков, клапанов и предсердий, а также редкие врожденные пороки сердца. Определяют функцию щитовидной железы (обычно измеряют сывороточный уровень тиреотропного гормона), проводят развернутый общий анализ крови, определяют уровень креатинина в сыворотке и белок в моче, АД, глюкозу крови натощак. В части случаев целесообразно провести печеночные пробы. Проба с нагрузкой обоснована у пациентов с признаками или факторами риска коронарной болезни сердца. При сохранении дисфункции ЛЖ и/или наличии

признаков ишемии миокарда пациенты являются кандидатами на коронарную ангиографию.

3.7 Наблюдение

Специалист должен не только провести начальное обследование пациента с ФП и назначить адекватно лечение, но и предложить структурированный план наблюдения. В процессе наблюдения следует учитывать следующие факты:

- Изменился ли профиль факторов риска (например, диагностированы сахарный диабет или артериальная гипертония), особенно с точки зрения целесообразности антикоагуляции?
- Показана ли антикоагуляция – появились новые факторы риска или, наоборот, необходимость в антикоагулянтной терапии отпала, например, после кардиоверсии у пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений?
- Уменьшились ли симптомы на фоне терапии; если нет, следует ли назначить другие средства?
- Имеются ли признаки или повышенный риск аритмогенного действия; если да, следует ли снизить дозу антиаритмического препарата или заменить его на другое средство?
- Перешла ли пароксизмальная ФП в персистирующую/постоянную форму несмотря на антиаритмическую терапию; если да, следует ли изменить ее?
- Насколько адекватен контроль частоты желудочкового ритма, достигнута ли целевая частота сердечных сокращений в покое и при нагрузке?

В динамике следует регистрировать ЭКГ в 12 отведениях, чтобы документировать ритм и частоту сердечных сокращений и исключить прогрессирование заболевания. Если проводится антиаритмическая терапия, следует обращать внимание на предвестники аритмогенного действия, такие как удлинение интервалов PR, QRS или QT, нестойкая желудочковая тахикардия или паузы. При нарастании симптомов проводят повторные анализы крови, длительное мониторирование ЭКГ и эхокардиографию.

Пациента следует информировать о достоинствах и недостатках различных подходов к лечению, включая антикоагуляцию, средства, урежающие ритм, антиаритмические препараты или инвазивные вмешательства. Пациенты с изолированной или идиопатической ФП должны знать, что при отсутствии сердечно-сосудистого заболевания прогноз благоприятный.

Рекомендации по диагностике и начальному лечению

Рекомендации	Класс	Уровень
Наличие ФП необходимо подтвердить с помощью ЭКГ	I	B
У пациентов с предполагаемым диагнозом ФП необходимо попытаться зарегистрировать ЭКГ при появлении соответствующих симптомов	I	B
Для количественной оценки симптомов ФП рекомендуется использовать простой индекс (EHRA)	I	B
Всем больным с ФП следует проводить тщательное физическое обследование. Рекомендуется собрать анамнез заболевания сердца и аритмии	I	C
У больных с тяжелыми симптомами, документированным или предполагаемым заболеванием сердца или сердечно-сосудистыми факторами риска рекомендуется провести эхокардиографию	I	B
У больных, получающих антиаритмические средства, рекомендуется регулярно проводить ЭКГ в 12 отведениях	I	C
Для подтверждения диагноза ФП может потребоваться дополнительное ЭКГ мониторинг	IIa	B
Для диагностики скрытой ФП у пациентов с возможными осложнениями аритмией может быть выполнено мониторинг ЭКГ	IIa	B
При применении средств, урежающих ритм, у пациентов с ФП может проводиться холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки эффективности контроля ритма и выявления брадикардии	IIa	C
При применении средств, урежающих ритм, у молодых и активных пациентов с ФП показана проба с физической нагрузкой для оценки эффективности контроля частоты сердечных сокращений	IIa	C
Больным с установленным или предполагаемым диагнозом ФП рекомендуется провести эхокардиографию	IIa	C
Если ФП сопровождается симптомами или осложнениями, пациента следует направить на консультацию к кардиологу	IIa	C
Специалист должен разработать структурированный план наблюдения пациента для врача общей практики	IIa	C
У пациентов, получающих антиаритмические средства, рекомендуется регулярно контролировать ЭКГ для оценки эффективности лечения	IIb	B
У большинства пациентов с ФП обоснована консультация специалиста с регулярными интервалами	IIb	C

4. Лечение фибрилляции предсердий

Цели лечения ФП – купирование симптомов и профилактика тяжелых осложнений. Этих целей следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений включают в себя антитромботическую терапию, контроль частоты желудочкового ритма и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. Эти методы лечения сами по себе дают симптоматический эффект, однако для купирования симптомов могут потребоваться кардиоверсия, антиаритмическая терапия или абляция (рис. 3).



Рис. 3. Тактика ведения пациентов с ФП

4.1 Антитромботическая терапия

Когортные исследования, а также результаты наблюдения пациентов контрольных групп в клинических исследованиях варфарина позволили установить клинические и эхокардиографические факторы риска инсульта у больных с ФП [47,48]. Однако многие другие возможные факторы риска систематически не изучались. Недавно в двух систематизированных обзорах были изучены факторы риска инсульта у больных с ФП [47,48]. Был сделан вывод, что перенесенные инсульт/ТИА/тромбозы, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и органическое поражение сердца являются важными факторами риска. По данным многофакторного анализа, наличие умеренной или тяжелой систолической дисфункции ЛЖ было единственным независимым эхокардиографическим фактором риска инсульта. Независимыми предикторами инсульта и тромбозов при чреспищеводной эхокардиографии являются тромб в левом предсердии (относительный риск [ОР] 2,5; $p=0,04$), бляшки в аорте (ОР 2,1; $p<0,001$), спонтанные эхосигналы (ОР 3,7; $p<0,001$) и низкая скорость кровотока в ушке левого предсердия (≤ 20 см/с; ОР 1,7; $p<0,01$). У пациентов с пароксизмальной ФП риск инсульта сопоставим с таковым у пациентов с персистирующей или постоянной ФП (при наличии факторов риска).

У пациентов в возрасте <60 лет с изолированной ФП (т.е. при отсутствии клинических или эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого заболевания) кумулятивный риск инсульта очень низкий и составляет 1,3% в

течение 15 лет. У молодых людей с изолированной ФП вероятность инсульта увеличивается с возрастом или на фоне развития артериальной гипертензии, что указывает на важность периодической переоценки факторов риска инсульта.

Несоответствия

В некоторых исследованиях сопутствующая терапия аспирином оказывала влияние на частоту тромбоэмболических осложнений. Следует отметить, что частота инсульта обычно снижалась. Риск его ниже при мониторинговании антикоагуляции у пациентов, получающих антагонисты витамина К. В ближайшем будущем могут найти применение новые пероральные антикоагулянты, эффект которых не требует мониторингования.

Роль факторов риска со временем может меняться. Например, риск инсульта у больных с ФП начинает увеличиваться после 65 лет. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет (даже при отсутствии других факторов риска) имеется высокий риск развития инсульта, а антагонисты витамина К по эффективности превосходят аспирин [47,48]. С возрастом у пациентов с ФП относительная эффективность антитромбоцитарной терапии в профилактике ишемического инсульта снижается, а эффективность антагонистов витамина К не меняется. Таким образом, абсолютная польза последних в профилактике инсульта у пациентов с ФП с возрастом увеличивается, что подтверждается данными, полученными в клинической практике.

В старых исследованиях критериями диагностики артериальной гипертензии обычно служили АД $> 160/95$ мм рт. ст. без лечения или применение антигипертензивных средств. У пациентов с адекватно контролируемой гипертензией риск инсульта и тромбоэмболий может быть низким. Кроме того, в указанных выше систематизированных обзорах клинический диагноз сердечной недостаточности не был постоянным фактором риска инсульта. Фактически этот диагноз не всегда отражает систолическую дисфункцию ЛЖ. Хотя высокий риск тромбоэмболий у пациентов со средне-тяжелой или тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ не вызывает сомнения, наличие его у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса не доказано [44,47,48].

Атеросклероз может способствовать повышению риска инсульта. Увеличение риска инсульта и тромбоэмболий у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе было отмечено в большинстве (но не всех) исследований [49], однако диагноз «стенокардии» сам по себе не надежен, так как у многих пациентов отсутствует коронарная болезнь сердца. Кроме того, прогноз неблагоприятный при ФП у пациентов с заболеванием периферических артерий, а бляшки в нисходящей части аорты (по данным чреспищеводной эхокардиографии) – это независимый фактор риска инсульта и тромбоэмболий.

У женщин ОР тромбоэмболий повышен в 1,6 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1.3–1.9]. Результаты популяционных, когортных и контролируемых клинических исследований и опросов указывают на более высокий риск тромбоэмболических осложнений у женщин.

По данным недавно проведенного анализа, протеинурия увеличивает риск тромбоэмболий на 54% (ОР 1.54; 95% ДИ 1.29–1.85). Риск инсульта выше при расчетной скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин. Таким образом, хроническая болезнь почек может ассоциироваться с повышенным риском тромбоэмболий у больных с ФП, хотя у таких пациентов одновременно выше смертность и риск кровотечений. Эти пациенты не изучались в проспективных контролируемых исследованиях.

У пациентов с тиреотоксикозом возможно развитие ФП, однако риск инсульта в большей степени отражает наличие ассоциированных факторов риска. Другие заболевания, такие как гипертрофическая кардиомиопатия и амилоидоз, могут повышать риск инсульта, однако они специально не изучались, а таких пациентов не включали в исследования тромбопрофилактики.

4.1.1 Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий

Идентификация клинических факторов риска инсульта привела к разработке различных схем оценки риска его развития. В большинстве случаев пациентов искусственно распределяли на группы высокого, среднего и низкого риска. Самый простой метод – это индекс CHADS₂ [сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст, сахарный диабет, инсульт (удвоение риска)] (табл. 7), который был предложен на основании результатов исследования SPAF. При расчете индекса CHADS₂ перенесенным инсультом или ТИА присваивают 2 балла, а возрасту ≥75 лет, артериальной гипертензии, сахарному диабету или сердечной недостаточности – по 1 баллу [50]. Индекс CHADS₂ может применяться для быстрой начальной оценки риска инсульта. Если индекс CHADS₂ составляет ≥2, показана постоянная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (целевое МНО 2,5; диапазон 2,0-3,0) при отсутствии противопоказаний. Подобный подход позволяет улучшить исходы у больных с ФП в обычной клинической практике [10,51]. Как видно из табл. 7, имеется четкая связь между индексом CHADS₂ и частотой инсульта [50]. Риск инсульта считают низким, средним и высоким, если индекс CHADS₂ составляет 0, 1-2 и >2, соответственно.

Таблица 7. Индекс CHADS₂ и частота инсульта

Индекс CHADS ₂	Число пациентов (n=1733)	Частота инсульта, % в год ^a (95% доверительный интервал)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

^aСкорректированную частоту инсульта рассчитывали на основании многофакторного анализа (предполагали, что пациенты не получают аспирина) у госпитализированных пациентов с ФП (публикация 2001 года). Низкое число пациентов с индексом CHADS₂ 5 и 6 не позволяет точно оценить риск инсульта у таких больных. Частота инсульта в популяции постепенно снижается, поэтому фактический риск инсульта у амбулаторных пациентов может отличаться от расчетных показателей Gage BF et al. [50]

Рабочая группа Stroke in AF сравнила 12 опубликованных схем оценки риска у пациентов с неклапанной ФП. Был сделан вывод о том, что существующие схемы имеют существенные и клинически значимые отличия друг от друга. Большинство из них характеризовались умеренной точностью в предсказании инсульта (показатель *c* около 0,6). Кроме того, процент пациентов, которые были отнесены к разным группам риска с помощью различных схем, варьировался в широких пределах. На основании индекса CHADS₂ большинство пациентов были отнесены к категории среднего риска, а во всей когорте показатель *c* составил 0,58.

Авторы настоящих рекомендаций предлагают отказаться от использования категорий низкий, средний и высокий риск (учитывая их низкое предсказательное значение) и считают целесообразным рассматривать риск как континуум. Мы рекомендуем проводить более детальный анализ факторов риска инсульта и решать вопрос об антитромботической терапии на основании их наличия (или отсутствия). Такой подход обосновывается результатами опубликованных исследований, в которых пероральные антикоагулянты имели преимущество перед аспирином даже у пациентов со средним риском (индекс CHADS₂ = 1, т.е. при наличии одного фактора риска) и редко вызывали большие кровотечения. Важно подчеркнуть, что применение антитромбоцитарных препаратов не сопровождалось снижением риска нежелательных явлений. Кроме того, индекс CHADS₂ не включает в себя многие факторы риска инсульта, а при всесторонней оценке вероятности его развития следует учитывать другие факторы, модифицирующие риск (табл. 8).

Таблица 8. Индекс CHA₂DS₂VASc и частота инсульта

(а) Факторы риска инсульта и тромбоэмболий у больных с неклапанной ФП		
Основные факторы риска		Клинически значимые неосновные факторы риска
Инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе, возраст ≥75 лет		Сердечная недостаточность или умеренная/выраженная систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса ≤40%), артериальная гипертензия, сахарный диабет, женский пол, возраст 65-74 года, порок клапана сердца ^а
(б) Расчет индекса риска в баллах (CHA ₂ DS ₂ VASc)		
Фактор риска		Баллы
Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ		1
Артериальная гипертензия		1
Возраст ≥75 лет		2
Сахарный диабет		1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболия		2
Заболевание сосудов ^а		1
Возраст 65-74 года		1
Женский пол		1
Максимальное значение		9
(в) Индекс CHA ₂ DS _s -VASc и частота инсульта		
Индекс CHA ₂ DS _s -VASc	Число пациентов (n=7329)	Частота инсульта, % в год ^б
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

^аИнфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, бляшка в аорте. Фактическая частота инсульта в современных когортных исследованиях может отличаться от расчетных показателей. ^б Lip et al. [53]

Фракция выброса, рассчитанная на основании эхокардиографии, радионуклидной вентрикулографии, катетеризации сердца, магнитно-резонансной томографии и др.

Основные факторы риска (ранее их называли факторами высокого риска) являются инсульт или ТИА в анамнезе, тромбоэмболии и старческий возраст (≥ 75 лет). Наличие некоторых пороков клапанов сердца (например, митрального стеноза или протезированных клапанов сердца) также указывает на высокий риск инсульта. Клинически значимыми неосновными факторами риска (ранее называли факторами среднего риска) являются сердечная недостаточность (особенно умеренная или

тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, характеризующаяся снижением фракции выброса $\leq 40\%$), артериальная гипертензия или сахарный диабет. К другим таким факторами риска (ранее их считали менее валидированными) относят женский пол, возраст 65-74 года и заболевания сосудов (инфаркт миокарда, бляшка в аорте и заболевание периферических сосудов). Факторы риска являются кумулятивными, поэтому при наличии по крайней мере двух клинически значимых неосновных факторов риска оправдана антикоагулянтная терапия.

Для обозначения схемы оценки риска у пациентов с неклапанной ФП можно использовать акроним CHA₂DS₂-VASc [застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет (в два раза), сахарный диабет, инсульт (в два раза), сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет и женский пол] [52]. При применении этой схемы 2 балла присваиваются инсульту и ТИА в анамнезе и возрасту ≥ 75 лет, а по 1 баллу – возрасту 65-74 года, артериальной гипертензии, сахарному диабету, сердечной недостаточности, сосудистым заболеваниям (инфаркт миокарда, бляшка в аорте и заболевание периферических артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические изменения) и женскому полу (табл. 8). Таким образом, по сравнению с индексом CHADS₂ предложенная схема предполагает анализ дополнительных факторов риска инсульта, которые могут повлиять на решение о назначении антикоагулянтной терапии (см. раздел 4.1.1).

4.1.2 Антитромботическая терапия

Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП.

4.1.2.1 Антагонисты витамина К

В 5 крупных рандомизированных исследованиях, опубликованных с 1989 по 1992 год, изучали эффективность антагонистов витамина К в профилактике тромбоэмболий у пациентов с неклапанной ФП. В шестом исследовании оценивали их пользу во вторичной профилактики у пациентов, перенесших инсульт или ТИА. По данным мета-анализа, лечение антагонистами витамина К привело к высоко достоверному снижению ОР на 64%, что соответствовало абсолютному снижению риска любого инсульта на 2,7% [54]. ОР ишемического инсульта снизился на 67%. Этот эффект был сопоставимым при проведении первичной и вторичной профилактики как инвалидизирующего, так и неинвалидизирующего инсульта. Следует отметить, что у больных, получавших антагонисты витамина К, инсульт во многих случаях развивался, когда они не принимали эти препараты или получали их в неадекватных дозах. Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снизилась (на 26%) по сравнению с контролем. Риск развития внутричерепных кровотечений был низким.

Четыре исследования были плацебо-контролируемыми; одно двойное слепое исследование было прекращено досрочно, учитывая явное преимущество пероральных антикоагулянтов перед плацебо. В одном исследовании не принимали участия женщины. В трех исследованиях дозы антагонистов витамина К подбирали

с учетом протромбинового времени, а в двух исследованиях – на основании МНО (целевой диапазон 2,5-4,0 и 2,0-3,0).

На основании результатов указанных исследований лечение антагонистами витамина К рекомендуется пациентам с ФП, у которых имеется по крайней мере 1 фактор риска инсульта и отсутствуют противопоказания. При обсуждении целесообразности антикоагуляции следует тщательно оценивать коэффициент польза/риск и учитывать предпочтения пациентов.

4.1.2.2 Антитромбоцитарные препараты

В 8 независимых рандомизированных контролируемых исследованиях в целом у 4876 пациентов изучали эффективность антитромбоцитарных препаратов (чаще всего сравнивали аспирин с плацебо) в профилактике тромбоэмболий у больных с ФП [54].

В 7 исследованиях аспирин сравнивали с плацебо или отсутствием терапии. Лечение аспирином привело к недостоверному снижению частоты инсульта на 19% (95% ДИ от -1% до -35%). При изучении эффективности первичной и вторичной профилактики абсолютный риск снизился на 0,8% в год и на 2,5% в год, соответственно [54]. Терапия аспирином сопровождалась снижением риска инвалидизирующего инсульта на 13% (95% ДИ от -18% до -36%) и неинвалидизирующего инсульта на 29% (95% ДИ от -6% до -53%). Риск ишемического инсульта в группе аспирина снизился на 21% (95% ДИ от -1% до -38%). По данным мета-анализа контролируемых исследований всех антитромбоцитарных средств, их применение привело к снижению риска инсульта на 22% (95% ДИ от -6% до -35%).

Доза аспирина значительно отличалась в разных исследованиях (от 50 до 1300 мг/сут), однако их результаты были достаточно однородными. Благоприятный эффект аспирина в значительной степени отражал результаты исследования SPAF-I, в котором лечение аспирином в дозе 325 мг привело к снижению риска инсульта на 42%. Это исследование характеризовалось внутренней неоднородностью: эффект аспирина значительно отличался у пациентов, которым была показана (снижение ОР на 94%) и не была показана (снижение ОР на 8%) терапия варфарином. Кроме того, аспирин был менее эффективным у пациентов старше 75 лет и не снижал риск тяжелого или рецидивирующего инсульта. Исследование SPAF-I было прекращено досрочно, а его результаты могут быть завышенными.

С фармакологической точки зрения аспирин в дозе 75 мг вызывает практически полное ингибирование агрегации тромбоцитов. При этом в низкой дозе (<100 мг) аспирин реже вызывает кровотечения, чем в более высоких дозах (таких как 300 мг). Если показана терапия аспирином, то его целесообразно назначать в более низких дозах (75-100 мг/сут).

Степень снижения риска инсульта при применении аспирина по сравнению с плацебо, установленная при мета-анализе (на 19%), была в целом сопоставимой с таковой при назначении препарата пациентам с сосудистыми заболеваниями. Последние часто сочетаются с ФП, поэтому умеренный благоприятный эффект аспирина при ФП, скорее всего, отражает эффективность препарата у больных с

сосудистыми заболеваниями. В последних исследованиях у пациентов без ФП не была подтверждена эффективность аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов.

В исследовании Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial [55] пациенты с изолированной ФП были рандомизированы на группу аспирина (150-200 мг/сут) и контрольную группу (не проводилась терапия антитромбоцитарными средствами или антикоагулянтами). Частота неблагоприятных исходов в группе аспирина была выше (3,1% в год), чем в контрольной группе (2,4% в год). Кроме того, лечение аспирином привело к недостоверному увеличению риска больших кровотечений (1,6% и 0,4%).

4.1.2.3 Антагонисты витамина К по сравнению с антитромбоцитарными средствами

В 9 исследованиях прямо сравнивали антагонисты витамина К и аспирин. Антикоагулянты по эффективности достоверно превосходили аспирин и снижали ОР на 39%. В исследовании BAFTA антагонисты витамина К (целевое МНО 2-3) имели преимущество перед аспирином в дозе 75 мг/сут в профилактике фатального и инвалидизирующего инсульта (ишемического и геморрагического), внутричерепного кровотечения или клинической значимой артериальной эмболии (снижение ОР на 52%); достоверной разницы риска большого кровотечения между группами варфарина и аспирина не выявили [56]. Полученные данные согласуются с результатами небольшого исследования WASPO, в котором аспирин по сравнению с варфарином значительно чаще вызывал нежелательные явления (33% и 6%, соответственно; $p=0,002$), включая серьезные кровотечения. В исследованиях, которые проводились до BAFTA, риск внутричерепного кровотечения при применении варфарина под контролем МНО был в два раза выше, чем при лечении аспирином, хотя абсолютное увеличение риска было небольшим (0,2% в год) [54].

4.1.2.4 Другими антиантиромботические препараты

В исследовании ACTIVE W антикоагулянтная терапия по эффективности превосходила комбинацию клопидогрела и аспирина (снижение ОР на 40%; 95% ДИ 18–56), а частота кровотечений была сопоставимой в двух группах [57]. В исследовании (ACTIVE A) риск основных сосудистых исходов при лечении аспирином/клопидогрелом снизился по сравнению с монотерапией аспирином (ОР 0.89; 95% ДИ 0.81–0.98; $P = 0.01$), в основном за снижения относительного риска инсульта на 28% [58]. Частота больших кровотечений значительно увеличилась (2,0% и 1,3% в год, соответственно; ОР 1.57; 95% ДИ 1.29–1.92; $P<0.001$) и была в целом сопоставимой с таковой при лечении антагонистами витамина К. Следует отметить, что 50% больных были включены в исследование, так как по мнению врача они не были кандидатами на лечение антагонистами витамина К, а у 23% пациентов исходно имелись факторы риска кровотечений. Таким образом, аспирин в комбинации с клопидогрелом может использоваться в тех случаях, когда терапия антагонистами витамина К не приемлема, однако два препарата не могут служить альтернативой последним при высоком риске кровотечений.

Другие антитромбоцитарные препараты, такие как индобуфен и трифлюзал, давали определенный эффект у больных с ФП, однако необходимы дополнительные исследования. Изучалась комбинированная терапия антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0) с антитромбоцитарными средствами, однако она не давала дополнительного эффекта в профилактике ишемического инсульта и сосудистых исходов и чаще вызывала кровотечения. Следовательно, у больного с ФП, перенесшего ишемический инсульт несмотря на лечение антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0), целесообразно увеличение интенсивности антикоагуляции (МНО 3,0-3,5), а не добавление антитромбоцитарного препарата, так как риск больших кровотечений начинает существенно увеличиваться только при МНО $\geq 3,5$.

4.1.2.5 Новые препараты

В настоящее время разрабатываются новые препараты для профилактики инсульта у больных с ФП – пероральные прямые ингибиторы тромбина (дабигатран этексилат и AZD0837) и пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150).

В исследовании RE-LY [59] дабигатран в дозе 110 мг два раза в день не уступал антагонисту витамина К по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий и реже вызывал большие кровотечения. При применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день частота инсульта и системных эмболий снизилась, а частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в группе антагониста витамина К [59]. Исследование AVERROES было прекращено досрочно, учитывая достоверное снижение риска инсульта и системных эмболий при лечении апиксабаном в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с аспирином в дозе 81-324 мг/сут при плохой переносимости антагониста витамина К или невозможности его применения. Безопасность апиксабана была приемлемой.

4.1.3 Современные рекомендации по антитромботической терапии

Рекомендации по антитромботической терапии должны основываться на наличии (или отсутствии) факторов риска инсульта и тромбозов, а не искусственном выделении групп высокого, среднего и низкого риска.

Индекс CHADS₂ (см. раздел 4.1.1) следует использовать для первоначальной оценки риска инсульта; эта схема особенно удобна для врачей общей практики и неспециалистов. Если индекс CHADS₂ составляет по крайней мере 2, рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (целевой диапазон МНО 2,0-3,0), если нет противопоказаний. У пациентов с индексом CHADS₂ 0-1 рекомендуется проводить более детальную оценку риска инсульта с учетом других факторов риска тромбозов (табл. 9 и рис. 4) – схема CHA₂DS₂-VASc [52] (см. табл. 8). Во многих современных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность профилактики инсульта у больных с ФП, некоторые дополнительные факторы риска служили критериями включения [57-59]. Во всех случаях, когда обсуждается антикоагулянтная терапия, следует информировать пациента о достоинствах и недостатках подобных препаратов, оценить риск геморрагических осложнений, способность пациента контролировать результаты терапии и его предпочтения. В некоторых случаях, например, у женщин в возрасте

≥ 65 лет без других факторов риска (индекс CHA₂DS₂-VASc 1), может быть использован аспирин, а не пероральные антикоагулянты.

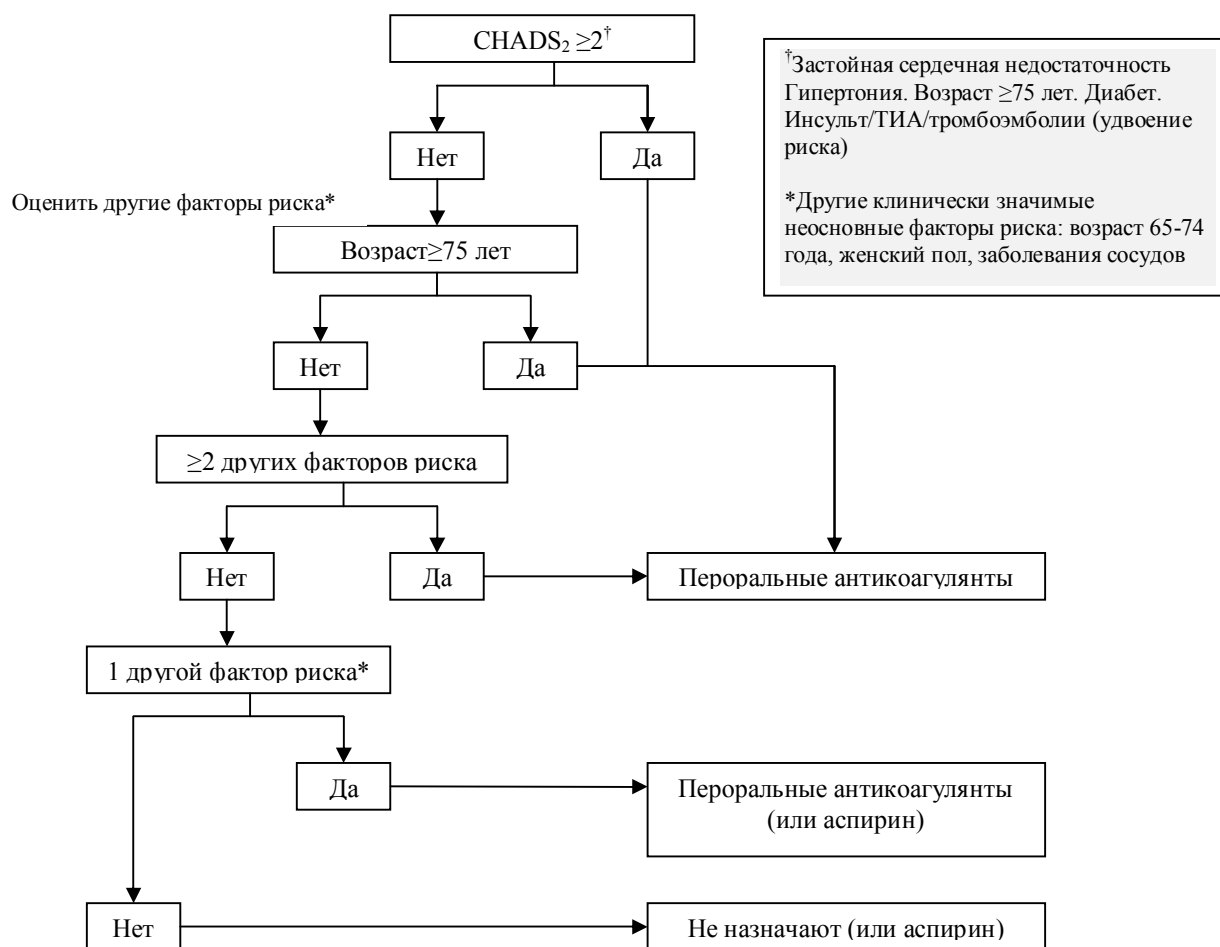


Рис. 4. Схема применения пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП

Таблица 9. Подходы к тромбопрофилактике у пациентов с ФП

Категория риска	Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один основной фактор риска или ≥ 2 клинически значимых неосновных факторов риска	≥ 2	Пероральные антикоагулянты ^a
Один клинически значимый неосновной фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты ^a или аспирин 75-325 мг/сут. Пероральные антикоагулянты имеют преимущество перед аспирином
Нет факторов риска	0	Аспирин 75-325 мг/сут или не назначать антитромботические средства. Предпочтительно не применять антитромботические препараты.

CHA₂DS₂-VASc: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет (удвоенный риск), сахарный диабет, инсульт (удвоенный риск) – заболевания сосудов, возраст 65-74 года и женский пол. МНО – международное нормализованное отношение.

^aПероральные антикоагулянты – антагонисты витамина К; МНО 2,0-3,0 (целевое значение 2,5). В перспективе возможно применение новых пероральных антикоагулянтов. Например, если дабигатран этексилат в обеих дозах будет зарегистрирован для профилактики инсульта у пациентов с ФП, то рекомендации по тромбопрофилактике могут быть изменены следующим образом:

(а) Если необходима пероральная антикоагуляция, то дабигатран может быть альтернативой стандартным антагонистам витамина К. (i) Пациентам с низким риском кровотечений (индекс HAS-BLED 0–2; см. табл. 10) дабигатран назначают в дозе 150 мг два раза в день, учитывая более высокую эффективность в профилактике инсульта и системных эмболий (и более низкую частоту внутричерепных кровотечений и сходную частоту больших кровотечений по сравнению с варфарином); (ii) пациентам с более высоким риском кровотечения (HAS-BLED ≥ 3) дабигатран этексилат может быть назначен в дозе 110 мг два раза в день, учитывая сопоставимую с антагонистами витамина К эффективность в профилактике инсульта и системных эмболий и более низкую частоту внутричерепных кровотечений и больших кровотечений.

(б) Больным с одним клинически значимым неосновным фактором риска инсульта может быть назначен дабигатран в дозе 110 мг два раза в день с учетом сопоставимой с антагонистами витамина К эффективностью в профилактике инсульта и системных эмболий и более низкой частоты внутричерепных и больших кровотечений по сравнению с антагонистами витамина К и (вероятно) аспирином.

(с) При отсутствии факторов риска (CHA₂DS₂-VASc = 0) вероятность инсульта очень низкая, поэтому рекомендуется применять аспирин в дозе 75-325 мг/сут или не назначать антитромботические средства. По возможности следует избегать антитромботической терапии, так как польза аспирина в этой группе пациентов (например, с изолированной ФП) убедительно не доказана, а антитромботические препараты могут вызвать нежелательные эффекты, особенно кровотечения.

4.1.4. Риск кровотечений

Перед началом антикоагуляции необходимо оценить риск кровотечений. Несмотря на антикоагуляцию у пациентов пожилого возраста частота внутричерепного кровотечения значительно ниже, чем в прошлом, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может отражать пониженную интенсивность антикоагуляции, более тщательный подбор дозы или улучшение контроля артериальной гипертензии. Частота

внутричерепных кровотечений увеличивается при МНО $>3,5-4,0$, в то время как при МНО $2,0-3,0$ риск их дополнительно увеличивается по сравнению с таковым при более низких значениях МНО.

Разработаны различные индексы для оценки риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию. Все они предполагают выделение групп низкого, среднего и высокого риска (обычно больших кровотечений). Можно предположить, что риск больших кровотечений при лечении аспирином и антагонистами витамина К сопоставимый, особенно у пожилых людей [56]. Опасность падений, вероятно, преувеличивается, так как пациенту необходимо падать более 300 раз в год, чтобы риск внутричерепного кровотечения перевесил пользу пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта.

На основании обследования когорты из 3978 европейцев с ФП, принимавших участие в EuroHeart Survey, был разработан новый простой индекс риска кровотечения – HAS-BLED (артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарств/алкоголя) (табл. 10) [60]. Этот индекс целесообразно использовать для оценки риска кровотечения у пациентов с ФП. Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск. Однако необходимо соблюдать осторожность и регулярно контролировать состояние пациентов, получающих антиантитромботические средства (антагонисты витамина К или аспирин).

Таблица 10. Индекс риска кровотечений HAS-BLEED

Буква*	Клиническая характеристика ^a	Число баллов
H	Гипертензия	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО (ПТИ)	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

Первые буквы английских слов

^aГипертензия – систолическое АД >160 мм рт. ст., нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 ммоль/л, нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.), кровотечение – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д., лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, $<60\%$ времени), лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, или злоупотребление алкоголем. Pisters et al. [60]

4.1.5 Оптимальное международное нормализованное отношение

В настоящее время уровень антикоагуляции оценивают на основании МНО – отношения фактического протромбинового времени и протромбинового времени

стандартизированной контрольной сыворотки. При профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП оптимальное МНО составляет 2,0-3,0. Оно обеспечивает баланс между снижением эффективностью при низком МНО и увеличением риска кровотечения при высоком значении показателя.

Одной из многих проблем, возникающих при применении антагонистов витамина К, является высокая меж- и интраиндивидуальная вариабельность МНО. Кроме того, антагонисты витамина К взаимодействуют с пищей, лекарствами и алкоголем. В контролируемых клинических исследованиях целевое МНО в диапазоне 2,0-3,0 удавалось поддерживать в течение 60-65% времени, однако в реальной практике этот показатель может быть ниже 50%. Если МНО находится ниже целевого диапазона в течение указанного срока, то это может полностью нивелировать пользу антагонистов витамина К.

Хотя у пожилых людей предлагалось поддерживать МНО в более низком диапазоне (1,8-2,5), целесообразность такого подхода не изучалась в крупном клиническом исследовании. Когортные исследования свидетельствуют о 2-кратном увеличении риска инсульта при МНО 1,5-2,0. В связи с этим поддерживать МНО на уровне <2,0 не рекомендуется.

Возможность сохранения МНО в целевом диапазоне, безопасность и эффективность антагонистов витамина К зависят от фармакогенетических факторов, в частности полиморфизма гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и гена комплекса 1 эпоксид редуктазы витамина К (VKORC1). Генотипы CYP2C9 и VKORC1 оказывают влияние на потребность в дозе варфарина, в то время как полиморфизм CYP2C9 ассоциируется с риском кровотечения. Систематическое генотипирование обычно не требуется, так как оно характеризуется низкой эффективностью затрат у пациентов с неклапанной ФП, однако затраты могут быть оправданными у пациентов с высоким риском кровотечений, начинающих лечение антагонистами витамина К.

4.1.5.1. Протромбиновый индекс.

Для оценки состояния системы свертывания крови МНО является надежнее, чем протромбиновый индекс (ПТИ), потому что не зависит от качества реагента. К сожалению, документация, которая прилагается к тромбопластинам, которые используются сегодня в большинстве украинских лабораторий, не содержит информацию относительно чувствительности реагента. Поэтому ПТИ остается единственным показателем, по которому может осуществляться контроль антикоагулянтной терапии. Его традиционно рассчитывают по формуле:

$$\text{ПТИ} = (\text{контрольное протромбиновое час} / \text{протромбиновое время пациента}) \times 100\%.$$

Для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП оптимальный ПТИ составляет 50-60%, что приблизительно соответствует МНО 2,0-3,0.

Самостоятельное мониторингирование антикоагуляции

Самостоятельное мониторингирование возможно, если пациент способен выполнять необходимые тесты (или это может сделать его родственник). Важное значение имеет адекватное обучение и постоянный контакт с врачом. Приборы для

самостоятельного мониторингования должны иметь адекватное качество и быть калиброванными.

4.1.6 Особые ситуации

4.1.6.1 Пароксизмальная фибрилляция предсердий

Риск инсульта и тромбоэмболий у пациентов с пароксизмальной ФП изучен в меньшей степени. Доля таких пациентов в клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность тромбопрофилактики, обычно была ниже 30%. Риск инсульта у пациентов с пароксизмальной ФП не отличается от такового у пациентов с персистирующей или постоянной ФП [12] и зависит от наличия факторов риска (см. раздел 4.1.1). Следовательно, пациенты с пароксизмальной ФП должны получать пероральные антикоагулянты в соответствии с индексом риска.

4.1.6.2 Периоперационная антикоагуляция

У пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, следует на время прервать лечение антагонистом витамина К перед операцией или инвазивным вмешательством. Многие хирурги проводят операцию только, если МНО составляет $<1,5$ или даже нормализуется. Риск клинически значимых кровотечений, даже у амбулаторных пациентов, которым проводятся небольшие вмешательства, необходимо соотносить с риском инсульта или тромбоэмболий.

Если применяется варфарин, период полувыведения которого составляет около 36-42 ч, то его следует отменить примерно за 5 дней до операции (примерно 5 периодов полувыведения варфарина), чтобы обеспечить адекватное снижение МНО. Если в качестве антагониста витамина К применяется фенпрокумон, его следует отменить за 10 дней до операции (период полувыведения 96-140 ч). Хирургические и диагностические процедуры, сопровождающиеся риском кровотечения, следует проводить на фоне субтерапевтической антикоагуляции (в течение до 48 ч), не назначая гепарин, учитывая низкий риск тромбоэмболий в этот период. Затем лечение антагонистом витамина К следует возобновить в обычной поддерживающей дозе (без ударной дозы) вечером в день операции (или на следующее утро) при условии адекватного гемостаза. Если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО ($>1,5$), возможно назначение витамина К (1-2 мг) внутрь в низкой дозе, чтобы нормализовать МНО.

Ведение пациентов с искусственным клапаном сердца или ФП и высоким риском тромбоэмболий может оказаться проблематичным. Во время перерыва в лечении антагонистом витамина К в таких случаях возможно применение НМГ или нефракционированного гепарина (НФГ) в терапевтических дозах.

4.1.6.3 Стабильное заболевание сосудов

У многих пациентов с ФП, получающих антикоагулянты, имеются стабильный атеросклероз коронарных или сонных артерий и/или поражение периферических артерий. Таким пациентам антагонисты витамина К обычно назначают в сочетании с антитромбоцитарным препаратом, чаще всего аспирином. Присоединение

аспирина к антагонисту витамина К не приводит к снижению риска инсульта или сосудистых осложнений (включая инфаркт миокарда), но значительно увеличивает частоту кровотечений.

4.1.6.4 Острый коронарный синдром и/или чрескожное интракоронарное вмешательство

В современных рекомендациях предлагается применять аспирин в комбинации с клопидогрелом после ОКС и стентирования (в течение 4 недель после установки металлического стента и 6-12 месяцев после имплантации стента с лекарственным покрытием). Если пациентам не назначают антагонисты витамина К, то это приводит к увеличению смертности и основных сердечно-сосудистых исходов. При этом частота кровотечений достоверно не отличается у пациентов, получающих и не получающих антагонисты витамина К. Частота больших кровотечений на фоне тройной терапии (антагонист витамина К, аспирин и клопидогрел) составила 2,6-4,6% через 30 дней и увеличилась до 7,4-10,3% в течение 12 месяцев. Таким образом, тройная терапия характеризуется приемлемым коэффициентом польза/риск, если ее продолжают в течение короткого срока (например, в течение 4 недель), а риск кровотечений низкий.

В документе, опубликованном рабочей группой ESC по тромбозу и одобренном EHRA и Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EAPCI), рекомендовано избегать имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ФП и проводить тройную терапию (антагонист витамина К, аспирин и клопидогрел) в течение короткого срока после стентирования, а затем продолжать лечение антагонистом витамина К в сочетании с одним антитромбоцитарным препаратом (клопидогрелом или аспирином; табл. 11) [61]. Пациентам со стабильным заболеванием сосудов (т.е. при отсутствии острых ишемических осложнений или чрескожного вмешательства на коронарных артериях/стентирования в течение предыдущего года) показана монотерапия антагонистами витамина К, а одновременно назначать антитромбоцитарные средства не следует. Опубликованные данные обосновывают применение антагонистов витамина К для вторичной профилактики у пациентов с коронарной болезнью сердца. Препараты этой группы по эффективности по крайней мере не уступают аспирину.

Таблица 11. Стратегия антитромботической терапии после стентирования коронарных артерий у больных с ФП и средним или высоким риском тромбоэмболических осложнений (которым требуется пероральная антикоагуляция)

Риск кровотечения	Вмешательство	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний (HAS-BLED 0-2)	Плановое	Без покрытия	<u>1 месяц:</u> тройная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут <u>Пожизненно:</u> антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0) в виде монотерапии
	Плановое	С лекарственным покрытием	<u>3 (-олимус^а) – 6 (паклитаксел) мес:</u> тройная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. <u>До 12 мес:</u> комбинированная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут ^б (или аспирином 100 мг/сут) <u>Пожизненно:</u> антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)
	ОКС	Стент с покрытием или без покрытия	<u>6 мес:</u> тройная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут <u>До 12 мес:</u> комбинированная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут ^б (или аспирином 100 мг/сут) <u>Пожизненно:</u> антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)
Высокий (HAS-BLED ≥3)	Плановое	Стент без покрытия ^с	<u>2-4 недели:</u> тройная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут <u>Пожизненно:</u> антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)
	ОКС	Стент без покрытия ^с	<u>4 недели:</u> тройная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут <u>До 12 мес:</u> комбинированная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут ^б (или аспирином 100 мг/сут) <u>Пожизненно:</u> антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)

ОКС – острый коронарный синдром. При необходимости следует проводить гастропротекцию с помощью ингибитора протонной помпы

^аСиролимус, эверолимус, такролимус

^бАльтернативой может быть комбинированная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0) и аспирином ≤100 мг/сут (в сочетании с ингибитором протонной помпы при необходимости)

^сПо возможности следует избегать имплантации стентов с лекарственным покрытием; если установлен подобный стент, то обоснована более длительная (3-6 мес) тройная антитромботическая терапия.

Lip et al. [61]

4.1.6.5 Плановое чрескожное вмешательство на коронарных артериях

При плановом чрескожном вмешательстве на коронарных артериях стенты с лекарственным покрытием следует применять только в определенных клинических и/или анатомических ситуациях (протяженный стеноз, поражение мелких сосудов, сахарный диабет и др.), когда они имеют достоверные преимущества перед металлическими стентами. После имплантации стента с лекарственным покрытием в течение 4 недель проводят тройную терапию антагонистом витамина К, аспирином и клопидогрелом. После имплантации металлического стента без

покрытия пациентам с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца показана длительная терапия (12 мес) пероральным антикоагулянтом в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут или аспирином 75-100 мг/сут. Одновременно с аспирином назначают ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или антациды. Тройную терапию следует продолжать минимум в течение 1 месяца после имплантации стента без покрытия и значительно дольше после установки стента с лекарственным покрытием (≥ 3 мес после имплантации стента, покрытого сиролимусом, эверолимусом или такролимусом, и в течение ≥ 6 мес после установки стента с паклитакселом). В дальнейшем продолжают лечение пероральным антикоагулянтом в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут или аспирином 75-100 мг/сут, а также ингибиторами протонной помпы, блокаторами H₂-рецепторами или антацидами.

Если у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, имеется средний или высокий риск тромбоэмболий, то при чрескожном вмешательстве на коронарной артерии может оказаться предпочтительным не прерывать антикоагуляцию. В таких случаях следует использовать доступ через лучевую артерию даже фоне терапевтической антикоагуляции (МНО 2–3).

4.1.6.6 Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

Пациентам с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом, однако больным с ФП и умеренным или высоким риском инсульта целесообразно назначать пероральные антикоагулянты. В острой ситуации пациентам часто назначают аспирин, клопидогрел, НФГ или НМГ (например, эноксапарин) или бивалирудин и/или блокатор гликопротеиновых P₂/P_{1a} рецепторов. Стенты с лекарственным покрытием следует имплантировать только в указанных выше ситуациях (см. табл. 11). Предпочтительно не прерывать антикоагулянтную терапию и использовать доступ через лучевую терапию.

Тройную терапию антагонистом витамина К, аспирином и клопидогрелом проводят в течение 3-6 мес или более длительно у пациентов с низким риском кровотечения. У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых тромботических осложнений (оценивают с помощью индексов GRACE или TIMI) возможна длительная терапия антагонистом витамина К в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг на фоне гастропротекции) в течение 12 мес.

4.1.6.7 Первичном чрескожное вмешательство при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

В острую фазу таким пациентам часто назначают аспирин, клопидогрел и гепарин. При наличии большого тромба могут быть использованы бивалирудин или блокаторы гликопротеиновых рецепторов. Рекомендуется механическое удаление тромба (аспирация). Учитывая высокий риск кровотечений на фоне комбинированной терапии, блокаторы гликопротеиновых рецепторов и бивалирудин не применяют, если МНО составляет >2 . Тройную терапию антагонистом витамина К, аспирином и клопидогрелом продолжают в течение 3-6

мес или в течение более длительного срока у пациентов с низким риском кровотечения. В последующем проводят терапию (до 12 мес) антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут на фоне гастропротекции).

4.1.6.8 Острый инсульт

Острый инсульт нередко оказывается первым проявлением ФП, учитывая частое бессимптомное течение аритмии. Тактика их ведения изучена недостаточно. В течение первых 2 недель после кардиоэмболического инсульта отмечается самый высокий риск рецидива инсульта, связанного с повторной тромбоэмболией. Однако антикоагуляция в острую фазу инсульта может привести к развитию внутричерепного кровотечения или геморрагической трансформации инфаркта.

У пациентов с ФП и острым инсультом или ТИА перед началом антикоагулянтной терапии следует обеспечить адекватный контроль артериальной гипертензии и провести КТ или магнитно-резонансную томографию головного мозга, чтобы исключить кровотечение. При отсутствии кровотечения антикоагуляцию начинают через 2 недели, однако при наличии кровотечения назначать антикоагулянты не следует. У пациентов с ФП и острой ТИА антикоагулянтную терапию начинают как можно быстрее, если отсутствуют церебральный инфаркт или кровотечение.

Скрытый инсульт

У больных с ФП инсульт чаще всего имеет эмболическое происхождение, поэтому выявление бессимптомных церебральных эмболий позволяет выделить пациентов с высоким риском тромбоэмболии. По данным КТ/МРТ, частота скрытого инсульта у больных с ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. С помощью транскраниальной доплерографии можно идентифицировать пациентов с активным источником эмболий или больных, перенесших инсульт, у которых имеется высокий риск его рецидива.

4.1.6.9 Трепетание предсердий

Риск инсульта при трепетании предсердий изучался ретроспективно у большого числа пациентов пожилого возраста. Он оказался сопоставимым с таковым у пациентов с ФП. Следовательно, рекомендации по тромбопрофилактике у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий одинаковые.

4.1.7 Кардиоверсия

Повышенный риск тромбоэмболий после кардиоверсии хорошо известен. В связи с этим антикоагуляцию считают обязательной перед плановой кардиоверсией, если ФП сохраняется более 48 ч или длительность ее не известна. На основании результатов когортных исследований лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0) следует продолжать в течение по крайней мере 3 недель до кардиоверсии. Тромбопрофилактика рекомендуется перед электрической или медикаментозной кардиоверсией у пациентов с длительностью ФП >48 ч. Терапию антагонистами витамина К следует продолжать по крайней мере в течение 4 недель после кардиоверсии, учитывая риск тромбоэмболий, связанный с дисфункцией левого

предсердия и его ушка (так называемое «оглушение предсердий»). При наличии факторов риска инсульта или рецидива ФП лечение антагонистами витамина К проводят пожизненно даже при сохранении синусового ритма после кардиоверсии.

Если эпизод ФП продолжается менее 48 ч, то кардиоверсию можно выполнить в неотложном порядке под прикрытием внутривенного введения НФГ (с последующей инфузией или подкожным введением НМГ. У пациентов с факторами риска инсульта (см. раздел 4.1.1) лечение пероральными антикоагулянтами начинают после кардиоверсии и продолжают пожизненно. НФГ или НМГ применяют до тех пор, пока не будет достигнуто терапевтическое МНО (2,0-3,0). При отсутствии факторов риска тромбозов назначать пероральные антикоагулянты не следует.

У пациентов с ФП >48 ч и нарушением гемодинамики (стенокардия, инфаркт миокарда, шок или отек легких) следует провести неотложную кардиоверсию. Перед восстановлением ритма назначают НФГ или НМГ. После кардиоверсии назначают пероральные антикоагулянты, а лечение гепарином продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто терапевтическое МНО (2,0-3,0). Длительность антикоагулянтной терапии (4 недели или пожизненно) зависит от наличия факторов риска инсульта.

Рекомендации по профилактике тромбоэмболий

Рекомендации	Класс	Уровень
Все больным с ФП рекомендуется антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболий; исключение составляют пациенты группы низкого риска (изолированная ФП, возраст <65 лет или противопоказания)	I	A
Антитромботическую терапию выбирают с учетом абсолютного риска инсульта/тромбоэмболий и кровотечения и коэффициента польза/риск	I	A
Для начальной оценки риска инсульта у пациентов с неклапанной ФП рекомендуется применение легко запоминаемого индекса CHADS ₂ [сердечная недостаточность, гипертония, возраст, диабет, инсульт (удвоенный риск)]	I	A
У пациентов с индексом CHADS₂ ≥2 рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (при отсутствии противопоказаний); целевой диапазон МНО составляет 2,0-3,0 (2,5)	I	A
Для более детальной оценки риска инсульта у больных с ФП (например, индекс CHADS ₂ 0-1) необходимо учитывать основные и клинически значимые неосновные факторы риска	I	A
У пациентов с 1 основным и ≥2 клинически значимыми неосновными факторами риска имеется высокий риск, поэтому при отсутствии противопоказаний им рекомендуется антикоагулянтная терапия (при назначении антагонистов витамина К целевое МНО составляет 2,0-3,0)	I	A
У пациентов с 1 клинически значимым неосновным фактором риска имеется средний риск, поэтому им рекомендуется антитромботическая терапия	I	A/B
1. Пероральные антикоагулянты (например, антагонисты витамина К) или	I	A
2. Аспирин 75-325 мг/сут	I	B
При отсутствии факторов риска (в основном пациенты в возрасте <65 лет с изолированной ФП без каких-либо факторов риска) имеется низкий риск, поэтому в таких случаях применяют аспирин в дозе 75-325 мг/сут или не назначают антитромботическую терапию	I	B
У пациентов с ФП и искусственными клапанами сердца целевую интенсивность антикоагуляции выбирают с учетом типа и локализации протеза; при наличии протеза митрального клапана целевое МНО составляет по крайней мере 2,5, аортального клапана – по крайней мере 2,0	I	B
Пациентам с трепетанием предсердий, как и ФП, показана антитромботическая терапия	I	C
Антитромботическую терапию выбирают на основании одинаковых критериев независимо от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная)	IIa	A
Большинству пациентов с 1 одним клинически значимым неосновным фактором риска показана терапия пероральными антикоагулянтами (например, антагонистом витамина К), а не аспирином, с учетом риска геморрагических осложнений, возможности безопасной хронической антикоагуляции и предпочтений пациента	IIa	A
У пациентов с низким риском (в основном пациенты в возрасте <65 лет с изолированной ФП без факторов риска) предпочтительно отказаться от антитромботической терапии, а не назначать аспирин	IIa	B
Если пациент отказывается от приема пероральных антикоагулянтов, или имеются очевидные противопоказания к их назначению (например, неспособность адекватно контролировать антикоагуляцию), а риск кровотечений низкий, показана комбинированная терапия аспирином 75-100 мг и клопидогрелом 75 мг/сут	IIa	B
Перед назначением антитромботических средств (как антагонистов витамина К, так и аспирина) необходимо оценивать риск кровотечений; его следует считать сходным при лечении аспирином и антагонистом витамина К, особенно у пожилых людей	IIa	A
Для расчета риска кровотечения используют индекс HAS-BLED (гипертония, нарушение	IIa	B

функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровотечению, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием лекарств/алкоголя); значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения. В таких случаях после назначения пероральных антикоагулянтов или аспирина следует соблюдать осторожность и регулярно наблюдать пациента		
У пациентов с ФП, у которых отсутствует искусственный клапан сердца или высокий риск тромбозов, при хирургических и диагностических вмешательствах, сопровождающихся угрозой кровотечения, целесообразно прервать терапию пероральными антикоагулянтами (субтерапевтическая антикоагуляция в течение 48 ч) и не назначать гепарин	IIa	C
У пациентов с ФП и искусственным клапаном сердца или высоким риском тромбозов при хирургических или диагностических вмешательствах целесообразно прервать терапию пероральными антикоагулянтами и назначить НМГ или нефракционированный гепарин	IIa	C
После оперативных вмешательств терапию пероральными антикоагулянтами возобновляют в обычной поддерживающей дозе (без нагрузочной дозы) вечером (или на следующий день) в день операции при условии адекватного гемостаза	IIa	B
Необходимо регулярно оценивать пользу, риск и необходимость дальнейшей анти тромботической терапии	IIa	C
У пациентов с ФП и острым инсультом или ТИА перед назначением анти тромботической терапии целесообразно добиться контроля артериальной гипертензии и провести компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию для исключения кровотечения в головной мозг	IIa	C
При отсутствии кровотечения терапию пероральными антикоагулянтами проводят в течение примерно 2 недель после инсульта, однако при наличии кровотечения назначать антикоагулянты не следует	IIa	C
При наличии крупного мозгового инфаркта целесообразно отложить антикоагуляцию, учитывая риск геморрагической трансформации	IIa	C
У пациентов с ФП и острой ТИА терапию пероральными антикоагулянтами следует начинать как можно раньше при отсутствии церебрального инфаркта или кровотечения	IIa	C
Некоторым пациентам с 1 клинически значимым неосновным фактором риска, например, женщинам в возрасте <65 лет без других факторов риска, вместо пероральных антикоагулянтов может быть назначен аспирин	IIb	C
Если во время хирургического вмешательства приходится прерывать терапию антикоагулянтами более чем на 48 ч у пациентов высокого риска, возможно применение НФГ или подкожно НМГ	IIb	C
Если у пациента с ФП на фоне обычной антикоагулянтной терапии (МНО 2,0-3,0) развивается ишемический инсульт или системная эмболия, то возможно увеличение интенсивности антикоагуляции (МНО 3,0-3,5), а не присоединение анти тромботического препарата	IIb	C

Основными считают факторы риска, которые ассоциируются с самым высоким риском инсульта у больных с ФП: тромбозы (инсульт, ТИА или системные эмболии) в анамнезе, возраст ≥ 75 лет и ревматический митральный стеноз. Клинически значимые неосновные факторы риска включают в себя артериальную гипертензию, сердечную недостаточность или умеренную/выраженную дисфункцию ЛЖ (фракция выброса $\leq 40\%$) и сахарный диабет (уровень доказательств А). Другими клинически значимыми неосновными факторами риска считают женский пол, возраст 65-74 года, заболевания сосудов (инфаркт миокарда, бляшка аорты, поражение сонных и периферических артерий). Эту схему оценки риска у пациентов с неклапанной ФП обозначают акронимом CHA₂DS₂-VASc [сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет (удвоение риска), диабет, инсульт (удвоение риска), заболевание сосудов, возраст 65-74 года и женский пол]. Инсульту/ТИА в анамнезе и возрасту ≥ 75 лет присваивают 2 балла, а возрасту 65-74 года, артериальной гипертензии, диабету, сердечной недостаточности, заболеванию сосудов (инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, бляшка в аорте) или женскому полу – по 1 баллу.

Рекомендации по антитромботической терапии у больных с ФП при ОКС/чрескожном вмешательстве на коронарных артериях

Рекомендации	Класс	Уровень
При плановом ЧКВ у пациентов с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца целесообразно имплантировать стент без лекарственного покрытия. Применения стентов с лекарственным покрытием следует избегать. Их целесообразно имплантировать в определенных клинических и/или анатомических ситуациях (например, стеноз большой протяженности, поражение мелких сосудов, диабет и т.д.), когда они имеют значительные преимущества перед стантами без покрытия	IIa	C
После планового ЧКВ на короткий срок назначают тройную терапию (антагонист витамина К, аспирин и клопидогрел), а затем продолжают (до 1 года) лечение антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонной помпы, блокатором H2-рецепторов или антацидом)	IIa	C
После планового ЧКВ клопидогрел в комбинации с антагонистом витамина К и аспирином целесообразно применять в течение по крайней мере 1 мес после имплантации стента без лекарственного покрытия и в течение более длительного срока после установка стента с лекарственным покрытием (по крайней мере 3 мес после имплантации стента с покрытием сиролимусом и по крайней мере 6 мес после имплантации стента с покрытием паклитакселом); в последующем при необходимости продолжают терапию антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонной помпы, блокатором H2-рецепторов или антацидом)	IIa	C
После ОКС ± ЧКВ больным с ФП назначают тройную терапию (антагонистом витамина К, аспирином, клопидогрелом) на короткий срок (3-6 мес) или более длительное время при низком риске тромбоэмболии; в последующем продолжают терапию антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонной помпы, блокатором H2-рецепторов или антацидом)	IIa	C
У пациентов с очень высоким риском тромбоэмболий, получающих антикоагулянтную терапию, предпочтительно не прерывать лечение антагонистом витамина К во время ЧКВ и использовать лучевой доступ даже на фоне терапевтической антикоагуляции (МНО 2-3)	IIa	C
Если антагонист витамина К назначают в комбинации с клопидогрелом или аспирином в низкой дозе, необходимо тщательно контролировать интенсивность антикоагуляции (МНО 2,0-2,5)	IIb	C
После реваскуляризации у пациентов с ФП в течение 12 мес может применяться антагонист витамина К в сочетании с одним антитромбоцитарным препаратом, однако эта стратегия тщательно не изучалась и ассоциируется с повышенным риском кровотечений	IIb	C
У пациентов со стабильным заболеванием сосудов (отсутствие острых событий в течение >1 года) возможна монотерапия антагонистом витамина К; если в последующем не развиваются сердечно-сосудистые события, назначать антитромбоцитарные препараты не следует	IIb	C

Рекомендации по антикоагуляции перед и после кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень
Если длительность приступа ФП составляет ≥ 48 ч или не известна, то в течение по крайней мере 3 недель перед кардиоверсией и 4 недель после вмешательства необходимо проводить терапию пероральными антикоагулянтами независимо от метода восстановления ритма (дефибриляция или пероральное/внутривенное введение антиаритмических средств)	I	B
Если пациенту с ФП и нарушенной гемодинамикой требуется немедленная кардиоверсия, то рекомендуется применение гепарина (внутривенное введение в виде болюса и последующая инфузия) или НМГ в терапевтической дозе	I	C
Если длительность приступа ФП составляет ≥ 48 ч или не известна, то после неотложной кардиоверсии рекомендуется проводить терапию пероральными антикоагулянтами в течение по крайней мере 4 недель (как и после планового восстановления синусового ритма)	I	B
Пациентам с длительностью приступа ФП < 48 ч и высоким риском инсульта при кардиоверсии рекомендуется внутривенное введение гепарина или применение НМГ в терапевтической дозе, а затем длительная терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0)	I	B
Если длительность приступа ФП составляет ≥ 48 ч, то терапию пероральными антикоагулянтами продолжают в течение по крайней мере 4 недель после неотложной кардиоверсии (как и при плановом восстановлении синусового ритма)	I	B
У пациентов с высоким риском инсульта рекомендуется длительная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0)	I	B
Альтернативой антикоагуляции перед восстановлением ритма является кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии, которая позволяет исключить тромб в левом предсердии или его ушке	I	B
Если при чреспищеводной эхокардиографии не выявлен тромб, то кардиоверсию можно провести немедленно после начала антикоагуляции гепарином. В течение по крайней мере 4 недель после антикоагуляции проводят терапию пероральными антикоагулянтами (гепарин отменяют, когда будет достигнуто целевое МНО)	I	B
Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб, то в течение по крайней мере 3 недель проводят лечение антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0); затем повторяют эхокардиографию, чтобы подтвердить растворение тромба	I	C
Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен феномен спонтанного контрастирования 3+4+, то в течение по крайней мере 3 недель проводят лечение антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0)	I	C
При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий рекомендуемая схема антикоагуляции соответствует таковой у больных с ФП	I	C
У пациентов с факторами риска инсульта или рецидива ФП терапию пероральными антикоагулянтами продолжают пожизненно, даже если стойко сохраняется синусовый ритм	IIa	B
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии выявлено растворение тромба, то следует провести кардиоверсию и продолжить прием пероральных антикоагулянтов в течение 4 недель или пожизненно (при наличии факторов риска)	IIa	C
Если по данным чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, то можно выбрать альтернативную стратегию лечения (контроль частоты сердечных сокращений)	IIb	C
Если длительность ФП составляет < 48 ч и отсутствуют факторы риска тромбоэмболий, то до и после кардиоверсии могут быть использованы гепарин в/в или НМГ в терапевтической дозе (пероральная антикоагуляция после восстановления синусового ритма не требуется)	IIb	C

4.1.7.1 Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии

Обязательная 3-недельная антикоагуляция может быть сокращена, если при чреспищеводной эхокардиографии не будет выявлен тромб в левом предсердии или ушке левого предсердия. С помощью этого метода можно выявить не только тромб в ушке левого предсердия или в других участках этой камеры сердца, но и спонтанные эхосигналы или бляшку в аорте. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии может служить альтернативой 3-недельной антикоагуляции перед восстановлением ритма, а также в тех случаях, когда необходима ранняя кардиоверсия, антикоагуляция не возможна (отказ пациента или высокий риск кровотечений) или имеется высокая вероятность тромба в левом предсердии или его ушке [42]. Если при чреспищеводной эхокардиографии тромб в левом предсердии не выявлен, то перед кардиоверсией назначают НФГ или НМГ, введение которых продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО на фоне приема пероральных антикоагулянтов.

При наличии тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия следует проводить лечение антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0) и повторить чреспищеводную эхокардиографию. При растворении тромба может быть проведена кардиоверсия, после которой назначают пожизненную терапию пероральными антикоагулянтами. Если тромб сохраняется, можно отказаться от восстановления ритма в пользу контроля частоты желудочкового ритма, особенно если симптомы ФП контролируются, учитывая высокий риск тромбоэмболий на фоне кардиоверсии (рис. 5). О высоком риске тромбоэмболий свидетельствует наличие феномена спонтанного контрастирования 3+-4+ по данным ЧП-ЭхоКГ.

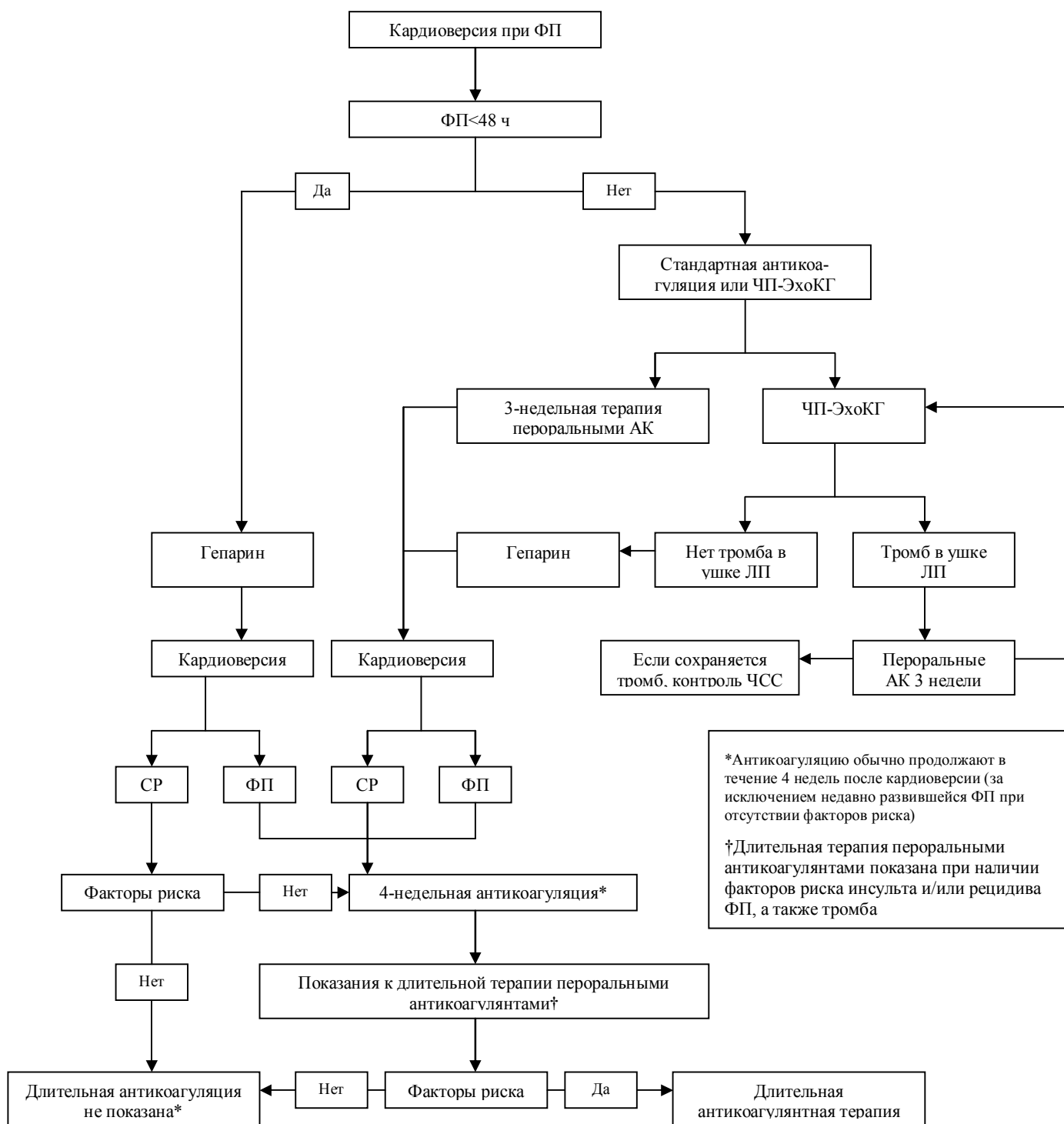


Рис. 5. Кардиоверсия у больных с ФП и стабильной гемодинамикой. Роль кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) и стратегия последующей антикоагуляции. СР – синусовый ритм, АК - антикоагулянты

4.1.7.2 Кардиоверсия под контролем мультиспиральной компьютерной томографии сердца.

ЧП-ЭхоКГ остается золотым стандартом диагностики тромбоза ЛП и УЛП, а появление нового метода мультиспиральной компьютерной томографии сердца (МСКТС) расширяет контингент больных с ФП для проведения этой диагностики. Результаты некоторых исследований демонстрируют потенциальную возможность использования МСКТС как альтернативу ЧП-ЭхоКГ для исключения наличия внутрипредсердных тромбов у больных с ФП. Применение обоих визуализирующих диагностических методов дает возможность выделить группу больных с низким риском развития тромбоэмболий, у которых возможно проведение ранней кардиоверсии (КВ) на фоне использования НМГ, а также обнаружить больных с чрезвычайно высоким риском, которым показано проведение длительной терапии НАК. ЧП-ЭхоКГ и МСКТС является также методами контроля эффективности проведения АКТ. Выбор между двумя методами должен основываться на клинической ситуации, включая противопоказание к ЧП-ЭхоКГ и МСКТС, и доступность выполнения этих методик. МСКТС с использованием контрастных препаратов является более дорогой методикой, но к ее преимуществам следует отнести неинвазивный характер и короткое время проведения исследования и хорошую переносимость пациентами. Использование МСКТС для диагностики тромбоза УЛП может быть альтернативой ЧП-ЭхоКГ и позволяет решить вопрос о проведении ранней КВ.

4.1.8 Нефармакологические методы профилактики инсульта

Тромбообразование в предсердиях чаще всего происходит в ушке левого предсердия. Оклюзия его отверстия может препятствовать образованию тромба и развитию инсульта у больных с ФП. Следует отметить, что частота неполной окклюзии может достигать 40%. Неполную окклюзию считают фактором риска развития инсульта. Кандидатами на окклюзию ушка левого предсердия могут быть пациенты, у которых имеются противопоказания к хронической антикоагуляции. В исследовании PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) [62] были рандомизированы 707 пациентов, которым проводили чрескожное закрытие ушка левого предсердия (с помощью устройства WATCHMAN) с последующей отменой варфарина (основная группа; n=463) или терапию антагонистом витамина К (МНО 2-3; контрольная группа; n=244). По эффективности в профилактике инсульта, сердечно-сосудистой смерти и системных эмболий вмешательство не уступало антикоагулянтной терапии (относительный риск 0.62; 95% ДИ 0.35–1.25). Частота нежелательных явлений (в основном осложнений вмешательства) была выше в основной группе.

4.2 Контроль частоты сердечных сокращений и ритма

4.2.1 Контроль частоты сердечных сокращений и ритма в острую фазу

Целями лечения больных с ФП в острую фазу являются профилактика тромбоэмболий и улучшение функции сердца. Решение о неотложном

восстановлении синусового ритма (у пациентов с выраженными нарушениями гемодинамики) или снижении частоты желудочкового ритма (у большинства остальных пациентов) зависит от выраженности симптомов ФП.

4.2.1.1 Контроль частоты желудочкового ритма

Высокая частота и нерегулярность желудочкового ритма могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у пациентов с ФП. У пациентов с тахисистолией обычно необходимо быстро снизить частоту сердечных сокращений. Если состояние пациента стабильное, возможно пероральное применение бета-блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. У пациентов с тяжелым нарушением гемодинамики внутривенное введение верапамила или метопролола позволяет быстро замедлить проведение через атрио-вентрикулярный узел. В острой ситуации целевая частота желудочкового ритма обычно составляет 80-100 в минуту. В части случаев может применяться амиодарон, особенно при наличии значительно сниженной функции ЛЖ. Пациенты с брадисистолической формой ФП могут ответить на внутривенное введение атропина (0,5-2 мг), однако при наличии симптомов во многих случаях требуются неотложное восстановление ритма или временная электрокардиостимуляция (электрод вводят в правый желудочек). После быстрого снижения частоты желудочкового ритма обычно проводят длительную терапию, направленную на контроль частоты сердечных сокращений; информация о препаратах и их дозах содержится в разделе 4.3.2.

4.2.1.2 Медикаментозная кардиоверсия

Во многих случаях синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение первых нескольких часов или дней. При наличии тяжелых нарушений гемодинамики, сохранении симптомов несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений, а также в тех случаях, когда планируется антиаритмическая терапия, может быть проведена медикаментозная кардиоверсия путем введения антиаритмических средств в виде болюса.

Частота восстановления синусового ритма при применении антиаритмических препаратов ниже, чем при дефибрилляции, однако в первом случае не требуются седация или анестезия и облегчается выбор антиаритмического препарата для длительной профилактики рецидивов ФП. Большинство пациентов, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, должны находиться под наблюдением (включая мониторинг ЭКГ) во время и после введения препарата (обычно в течение половины периода полувыведения), чтобы своевременно выявить аритмогенное действие (например, желудочковые аритмии), остановку синусового узла или атрио-вентрикулярную блокаду. Самостоятельная кардиоверсия с помощью пероральных антиаритмических средств («таблетка в кармане») [67] возможна у части амбулаторных пациентов, если безопасность подобного вмешательства была установлена ранее. Для медикаментозной кардиоверсии могут быть использованы различные препараты (табл. 12).

Таблица 12. Препараты, предназначенные для медикаментозной кардиоверсии у больных с недавно развившимся приступом ФП, и их дозы

Препарат	Доза	Последующая доза	Осложнения
Амиодарон	5 мг/кг в/в в течение 1 ч	50 мг/ч	Флебит, гипотония. Замедляет желудочковый ритм. Медленное восстановление синусового ритма.
Флекаинид	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 200-300 мг внутрь	Не применимо	Нельзя назначать пациентам с серьезным заболеванием сердца. Вызывает удлинение QRS и, соответственно, интервала QT. Может вызвать увеличение частоты желудочкового ритма вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1
Ибутилид	1 мг в/в в течение 10 мин	1 мг в/в в течение 10 мин через 10 мин	Может вызвать удлинение QT и развитие желудочковой тахикардии по типу пирует. Контролировать зубцы T-U или удлинение QT. Замедляет желудочковый ритм
Пропафенон	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 450-600 мг внутрь		Нельзя назначать пациентам с серьезным заболеванием сердца. Может вызвать удлинение QRS. Несколько замедляет частоту желудочкового ритма, но может вызвать ее увеличение вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1
Вернакалант	3 мг/кг в/в в течение 10 мин	Вторая инфузия 2 мг/кг в/в в течение 10 мин через 15 мин	Изучался только в клинических исследованиях. Недавно разрешен к применению. ^{68-70 а}

^аВернакалант недавно зарегистрирован Европейским агентством по лекарствам для восстановления синусового ритма у взрослых пациентов с недавно развившейся ФП (≤ 7 дней у нехирургических пациентов; ≤ 3 дней у хирургических пациентов) [68,69]. В прямом сравнительном исследовании AVRO (проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование вернакаланта и амиодарона у пациентов с недавно развившимся приступом ФП) вернакалант по эффективности превосходил амиодарон (восстановление ритма у 51,7% и 5,7% пациентов, соответственно, в течение 90 минут после начала лечения; $p < 0,0001$) [70]. Вернакалант вводят внутривенно (3 мг/кг в течение 10 минут). При необходимости через 15 минут проводят вторую инфузию (2 мг/кг в течение 10 минут). Противопоказания к назначению вернакаланта: систолическое АД < 100 мм рт. ст., тяжелый аортальный стеноз, сердечная недостаточность III-IV функционального класса, ОКС в течение предыдущих 30 дней или удлинение интервала QT. Перед назначением вернакаланта следует провести адекватную гидратацию. Необходимо контролировать ЭКГ и показатели гемодинамики. При необходимости после введения вернакаланта может быть выполнена электрическая кардиоверсия. Препарат не противопоказан пациентам со стабильной коронарной болезнью сердца, гипертоническим поражением сердца и легкой сердечной недостаточностью. Роль препарата в клинической практике пока не установлена, однако он скорее всего будет применяться для быстрого восстановления ритма у пациентов с недавно развившимся приступом изолированной ФП или ФП, ассоциирующей с артериальной гипертонией, коронарной болезнью сердца или легкой или умеренной сердечной недостаточностью (I-II функционального класса по NYHA).

Внутривенное введение флекаинида характеризуется доказанной эффективностью (67-92% через 6 ч) у пациентов с непродолжительным (особенно < 24 ч) эпизодом ФП. Обычная доза составляет 2 мг/кг в течение 10 минут. У большинства пациентов синусовый ритм восстанавливается в течение первого часа после внутривенного введения. Препарат мало эффективен у пациентов с трепетанием предсердий и персистирующий ФП.

При недавно развившемся эпизоде ФП может быть эффективным пероральное применение флекаинида. Рекомендуются дозы составляют 200-400 мг (см. ниже).

Флекаинид не следует назначать пациентам с заболеванием сердца, сопровождающимся нарушением функции ЛЖ и ишемией.

В нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях была установлена способность пропафенона восстанавливать синусовый ритм у пациентов с недавно развившимся эпизодом ФП. После внутривенного введения препарата в дозе 2 мг/кг в течение 10-20 минут частота восстановления ритма составляла от 41 до 91%, а у пациентов группы плацебо – 10-29%. Пропафенон характеризуется ограниченной эффективностью у пациентов с персистирующей ФП и трепетанием предсердий. Как и флекаинид, пропафенон не следует назначать пациентам с нарушенной функцией ЛЖ и ишемией миокарда. Кроме того, пропафенон обладает слабыми бета-блокирующими свойствами, поэтому целесообразно избегать его применения у пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких. Ритм восстанавливается в течение от 30 минут до 2 ч. Пропафенон дает также эффект при приеме внутрь (восстановление ритма через 2-6 ч).

После введения амиодарона кардиоверсия происходит на несколько часов позднее, чем после применения флекаинида и пропафенона. В течение 24 ч частота кардиоверсии в группах плацебо составляла примерно 40-60%, а в группах амиодарона она увеличивалась до 80-90%. В течение короткого срока после введения амиодарона ритм не восстанавливается. Через 24 ч амиодарон по эффективности превосходил контроль в некоторых, но не во всех рандомизированных исследованиях.

У пациентов с недавно развившимся эпизодом ФП одна или две (с интервалом 10 минут) инфузии ибутилида в дозе 1 мг (в течение 10 минут) обеспечивали восстановление синусового ритма в течение 90 минут примерно у 50% пациентов в несколько адекватно спланированных рандомизированных исследованиях. Частота кардиоверсии в группе плацебо или контрольной группе была низкой. Ритм восстанавливался примерно в течение 30 минут. Наиболее важным побочным эффектом является полиморфная желудочковая тахикардия. Она часто нестойкая, однако может потребоваться дефибрилляция. После введения ибутилида интервал QTc обычно увеличивается примерно на 60 мс. У пациентов с трепетанием предсердий эффективность ибутилида выше, чем при ФП.

Другие средства (см. примечание а к табл. 12)

В одном исследовании сравнивали эффективность плацебо и соталола в двух дозах. Частота восстановления ритма составила 14% (2/14), 11% (2/11) и 13% (2/16), соответственно (разница не достоверна).

В одном неконтролируемом исследовании синусовый ритм после внутривенного введения бета-блокатора (метопролола) восстановился у 13% из 79 пациентов. Сообщений об эффективности атенолола, карведилола, бисопролола, пропранолола, тимолола или эсмолола не опубликовано.

Адекватные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования верапамила не опубликованы. В сравнительных исследованиях с флекаинидом, эсмололом или пропафеноном частота восстановления синусового ритма при

введении верапамила составила 6%, 12% и 14% у 17, 24 и 29 пациентов, соответственно.

Дигоксин не эффективен при приступе ФП. В одном исследовании у 239 пациентов с ФП длительностью <7 дней частота восстановления ритма через 16 ч составила 46% в группе плацебо и 51% в группе дигоксина. В двух других исследованиях у 40 и 82 пациентов частота восстановления синусового ритма (плацебо и дигоксин) составила 40% vs. 47% и 14% vs. 32%, соответственно.

Таким образом, результаты исследований подтвердили, что дигоксин не способен восстановить синусовый ритм. Имеющиеся данные указывают также на неэффективность верапамила. В одном исследовании соталол оказался неэффективным, а результатов исследований аймалина нет. Одно исследование не подтвердило эффективность метопролола, в то время как другие бета-блокаторы не изучались.

Сравнительные исследования

В нескольких исследованиях сравнивали флекаинид и пропafenон, однако только в одном исследовании была продемонстрирована более высокая частота кардиоверсии после введения флекаинида (90 и 64%, соответственно). Применение ибутилида и пропafenона привело к восстановлению ритма у 71% и 49% пациентов, соответственно, однако у 10% больных группы ибутилида развилась нестойкая желудочковая тахикардия. На основании этих исследований нельзя сделать четкие выводы по поводу возможной разницы частоты кардиоверсии при применении этих препаратов. Соответственно, выбирать антиаритмический препарат следует на основании противопоказаний, побочных эффектов и/или стоимости.

Таким образом, у пациентов с недавно развившейся ФП (обычно длительностью <48 ч) возможна медикаментозная кардиоверсия с помощью внутривенного введения флекаинида и пропafenона (при отсутствии серьезного органического заболевания сердца) или амиодарона (при наличии поражения сердца) (рис. 6). Ожидаемая частота кардиоверсии составляет $\geq 50\%$ в течение 15-120 минут. Ибутиlid также эффективен, однако необходимо учитывать риск аритмогенного действия [2].

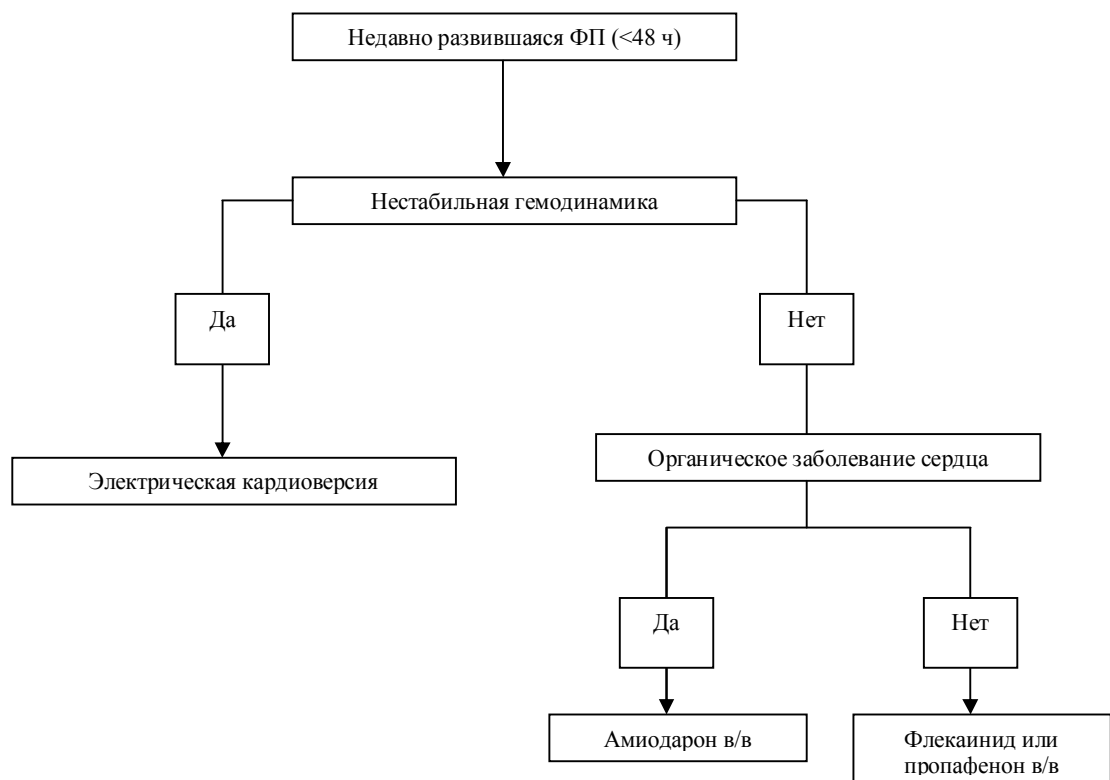


Рис. 6. Электрическая и медикаментозная кардиоверсия у пациентов с недавно развившейся ФП

Рекомендации по медикаментозной кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень
Если планируется медикаментозная кардиоверсия при отсутствии серьезного заболевания сердца у пациента с недавно развившимся приступом ФП, предпочтительно внутривенное введение флекаинида или пропафенона	I	A
Пациентам с недавно развившимся приступом ФП и органическим заболеванием сердца рекомендуется внутривенное введение амиодарона	I	A
У подобранных пациентов с недавно развившимся эпизодом ФП, не страдающих серьезным заболеванием сердца, возможен прием флекаинида или пропафенона внутрь в высокой дозе («таблетка в кармане»), если безопасность этого подхода была ранее подтверждена в стационаре	IIa	B
У пациентов с недавно развившимся эпизодом ФП и органическим заболеванием сердца, но без гипотонии или застойной сердечной недостаточности возможно применение ибутилида. Сывороточные уровни электролитов и интервал QTc должны быть в пределах нормы. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением во время и в течение 4 ч после инфузии, учитывая риск аритмогенного действия	IIb	A
Дигоксин (уровень доказательств A), верапамил, соталол, метопролол (уровень доказательств B), другие бета-блокаторы и аймалин (уровень доказательств C) не эффективны, поэтому их не рекомендуется применять для восстановления синусового ритма у пациентов с недавно развившейся ФП	III	A B C

4.2.1.3 «Таблетка в кармане»

В стационаре после перорального приема пропафенона ритм восстановился у 55 (45%) из 119 пациентов в течение 3 ч, а после приема плацебо – у 22 (18%) из 121 пациента. В небольших исследованиях пропафенон и флекаинид давали сходный эффект.

По данным одного исследования, пероральное применение пропафенона (450-600 мг) или флекаинида (200-300 мг) было безопасным (в 1 из 569 случаев отмечено развитие трепетания предсердий с быстрым проведением) и эффективным (94%; 534 из 569 эпизодов) в амбулаторных условиях [67].

Этот подход может быть полезным у подобранных пациентов с нечастыми рецидивами (от 1 раз в месяц до 1 раза в год) ФП, сопровождающимися выраженными симптомами. Прежде чем рекомендовать подобную тактику лечения, следует оценить показания и противопоказания, а также эффективность и безопасность пероральной терапии в стационаре. Пациентам рекомендуют принимать флекаинид или пропафенон при появлении симптомов ФП.

4.2.1.4 Кардиоверсия прямым электрическим током

Дефибрилляция – это эффективный метод восстановления ритма у пациентов с ФП.

Процедура

Если пациенту не проводилась адекватная антикоагуляция в течение 3 недель или длительность ФП не превышает 48 ч, то перед кардиоверсией следует провести чреспищеводную эхокардиографию для исключения тромба в левом предсердии (рис. 5). В случае развития асистолии или брадикардии может потребоваться

электрокардиостимуляция. Критерием эффективности дефибрилляции считают прекращение ФП, подтверждающееся наличием по крайней мере двух последовательных зубцов Р. Двухфазные внешние дефибрилляторы характеризуются более высокой эффективностью по сравнению с монофазными. Исследования показали более высокую частоту восстановления синусового ритма при применении двухфазного разряда.

В настоящее время существуют два стандартных варианта наложения электродов. В нескольких исследованиях было показано, что при передне-заднем их наложении эффективность кардиоверсии выше, чем при передне-боковом [78]. Если дефибрилляция оказывается неэффективной, то следует изменить положение электродов и повторить дефибрилляцию.

В амбулаторных условиях дефибрилляция возможна при отсутствии нарушений гемодинамики и тяжелого заболевания сердца. После дефибрилляции необходимо в течение по крайней мере 3 ч проводить мониторинг ЭКГ и показателей гемодинамики.

Внутренняя кардиоверсия возможна в особых ситуациях, например, во время инвазивных вмешательств, когда для введения катетера для дефибрилляции может использоваться тот же сосудистый доступ. Однако этот подход практически не используется (исключая наличие имплантированного дефибриллятора).

Осложнения

Кардиоверсия может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями; кроме того, могут наблюдаться осложнения общей анестезии. Частота тромбоэмболий после дефибрилляции составляет 1-2%. Ее можно снизить с помощью адекватной антикоагуляции перед плановой кардиоверсией или путем исключения тромбоза левого предсердия. Частым осложнением являются ожоги кожи. У пациентов с дисфункцией синусового узла, особенно у пожилых людей с органическим заболеванием сердца, может развиться длительная остановка синусового узла. Опасные аритмии, такие как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, могут наблюдаться при наличии гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами или неадекватной синхронизации. Седация может сопровождаться гипоксией или гиповентиляцией, однако артериальная гипертензия и отек легких встречаются редко.

Кардиоверсия у пациентов с имплантированными водителями ритма и дефибриллятором

Электрод должен находиться на расстоянии по крайней мере 8 см от батарейки водителя ритма. Рекомендуется накладывать электроды в передне-боковом положении. Предпочтительно использование двухфазного дефибриллятора, так как в этом случае для купирования ФП требуется разряд меньшей энергии. У пациентов с водителем ритма можно ожидать увеличения порога стимуляции. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. После кардиоверсии следует проверить прибор, чтобы обеспечить его нормальную функцию.

Рецидив после кардиоверсии

Рецидивы после электрической кардиоверсии возникают в 3 фазы:

- (1) Немедленный рецидив, развивающиеся в течение первых нескольких минут после дефибрилляции.
- (2) Ранний рецидив, возникающий в первые 5 дней после кардиоверсии.
- (3) Поздний рецидив, развивающийся более чем через 5 дней.

Факторы, предрасполагающие к рецидивированию ФП, включают в себя возраст, длительность ФП перед кардиоверсией, число предыдущих рецидивов, увеличение размера левого предсердия или снижение его функции, наличие коронарной болезни сердца, заболевания легких или митрального порока сердца. Предсердные экстрасистолы, возникающие с различными интервалами, более высокая частота сердечных сокращений и вариабельность проведения в предсердиях также повышают риск рецидива ФП.

Лечение антиаритмическими препаратами, такими как амиодарон, ибутилид, соталол, флекаинид и пропафенон, перед кардиоверсией увеличивает вероятность восстановления синусового ритма [79-81]. Некоторые пациенты с нечастыми приступами ФП (например, один или два раза в год), сопровождающимися выраженными симптомами, предпочитают повторную кардиоверсию длительной антиаритмической терапии и терапии, направленной на контроль частоты желудочкового ритма.

Рекомендации по электрической кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень
Неотложная дефибрилляция рекомендуется, если медикаментозные средства не эффективны у пациента с тахисистолической ФП и сохраняющейся ишемией миокарда, артериальной гипотонией, стенокардией или сердечной недостаточностью	I	C
Неотложная дефибрилляция рекомендуется пациентам с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков при наличии выраженной тахикардии или нестабильной гемодинамикой	IIa	B
Плановая дефибрилляция может быть выполнена перед длительной антиаритмической терапией у пациентов с ФП	IIa	B
Чтобы повысить эффективность электрической кардиоверсии и предупредить рецидивы ФП, перед вмешательством могут применяться амиодарон, флекаинид, пропафенон, ибутилид или соталол	IIa	B
При наличии выраженных симптомов, которые сохраняются несмотря на лечение, может проводиться повторная дефибрилляция	IIb	C
Для контроля частоты сердечных сокращений перед дефибрилляцией могут применяться бета-блокаторы, дилтиазем или верапамил, хотя их способность улучшать результаты кардиоверсии или эффективность в профилактике ранних рецидивов ФП не установлены	IIb	C
Дефибрилляция противопоказана пациентам с интоксикацией сердечными гликозидами	III	C

4.3 Длительная терапия

Общие подходы

Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП:

- (1) Профилактика тромбоэмболий.
- (2) Купирование симптомов.
- (3) Оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.
- (4) Контроль частоты сердечных сокращений.
- (5) Коррекция нарушения ритма.

Эти цели не являются взаимоисключающими. Начальная стратегия лечения может отличаться от отдаленной цели ведения пациента. У пациентов с ФП, сопровождающейся клиническими симптомами и сохраняющейся в течение нескольких недель, на первом этапе могут быть использованы антикоагулянты и средства, урежающие ритм, в то время как в более поздние сроки целью будет восстановление синусового ритма. Если контроль частоты сердечных сокращений не позволяет добиться адекватного симптоматического эффекта, то очевидно, что целью лечения должно быть восстановление синусового ритма. Быстрая кардиоверсия обоснована, если ФП вызывает артериальную гипотонию или нарастание сердечной недостаточности. Напротив, уменьшение симптомов на фоне контроля частоты желудочкового ритма у пожилого пациента может служить основанием для отказа от попыток восстановления синусового ритма.

4.3.1 Контроль ритма или частоты сердечных сокращений

На первом этапе пациентам с ФП следует всегда назначать антитромботические препараты и средства, урежающие желудочковый ритм. Если конечной целью лечения является восстановление и удержание синусового ритма, то целесообразно продолжать прием средств, урежающих желудочковый ритм, за исключением тех случаев, когда у пациентов постоянно сохраняется синусовый ритм. Эти средства применяют для того, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты желудочкового ритма при рецидиве ФП.

В зависимости от течения заболевания первоначально выбранная стратегия может оказаться недостаточной, поэтому она может быть заменена антиаритмическими средствами или вмешательствами. Если ФП сохраняется в течение длительного срока, то стойкое восстановление синусового ритма может оказаться затруднительным [23,84-85], однако клинические данные, подтверждающие пользу раннего контроля ритма, отсутствуют. Тем не менее, очевидно, что на раннем этапе развития ФП существует «окно возможности», когда можно добиться стойкого восстановления синусового ритма.

Клинические исследования, в которых сравнивали стратегии контроля ритма и частоты сердечных сокращений

Результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивали исходы стратегий контроля ритма и частоты сердечных сокращений у больных с ФП приведены в табл. 13 и 14 [86-92]. В исследовании AFFIRM не было выявлено достоверной разницы общей смертности (первичная конечная точка) или частоты инсульта между двумя стратегиями [86]. В исследовании RATE стратегия контроля частоты желудочкового ритма не уступала стратегии контроля ритма по эффективности в профилактике сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости (комбинированная конечная точка) [87]. В исследовании AF-CHF сердечно-сосудистая смертность (первичная конечная точка) не отличалась у рандомизированных больных с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$, симптомами застойной сердечной недостаточности и ФП в анамнезе, которым проводили контроль частоты желудочкового ритма или контроль ритма. Частота вторичных исходов, включая смерть любой природы или нарастание сердечной недостаточности, также была сопоставимой [90].

Таблица 13. Исследования, в которых изучались стратегии контроля ритма и частоты сердечных сокращений у больных с ФП [86-92]

Исследование	Источник	Число пациентов	Средний возраст (лет)	Средняя длит. наблюдения (лет)	Критерии включения	Первичный критерий эффективности	Число пациентов, достигших первичной конечной точки		
							Контроль ЧСС	Контроль ритма	P
PIAF (2000)	92	252	61,0	1,0	Персистирующая ФП (7-360 дней)	Симптоматический эффект	76/125 (60,8%)	70/127 (55,1%)	0,32
AFFIRM (2002)	86	4060	69.7	3.5	Пароксизмальная или персистирующая ФП, возраст >65 лет или риск инсульта или смерти	Общая смертность	310/2027 (25.9%)	356/2033 (26.7%)	0.08
RACE (2002)	87	522	68.0	2.3	Персистирующие ФП или трепетание в течение <1 года и 1-2 кардиоверсии в течение 2 лет + пероральная антикоагуляция	Комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, сердечная недостаточность, тяжелое кровотечение, имплантация водителя ритма, тромбоэмболические осложнения, тяжелые нежелательные эффекты антиаритмических препаратов	44/256 (17.2%)	60/266 (22.6%)	0.11
STAF (2003)	88	200	66.0	1.6	Персистирующая ФП (>4 недель и менее 2 лет), размер левого предсердия >45 мм, сердечная недостаточность II–IV, фракция выброса <45%	Комбинированная конечная точка: общая смертность, цереброваскулярные осложнения, сердечно-легочная реанимация, эмболические осложнения	10/100 (10.0%)	9/100 (9.0%)	0.99
HOT CAFÉ (2004)	89	205	60.8	1.7	Впервые выявленная персистирующая ФП (≥7 дней и <2 лет), возраст 50-75 лет	Комбинированная конечная точка: смерть, тромбоэмболические осложнения, внутричерепное/большое кровотечение	1/101 (1.0%)	4/104 (3.9%)	>0.7 1
AF-CHF (2008)	90	1376	66	3.1	Фракция выброса ≤35%, сердечная недостаточность, ФП (≥6 ч и дефибриляция в течение предыдущих 6 мес)	Сердечно-сосудистая смертность	175/1376 (25%)	182/1376 (27%)	0.59
J-RHYTHM (2009)	91	823	64.7	1.6	Пароксизмальная ФП	Комбинированная конечная точка: общая смертность, церебральный инфаркт, системные эмболии, большое кровотечение, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или инвалидизация (физическая или психологическая)	89/405 (22.0%)	64/418 (15.3%)	0.01 2

AFFIRM - Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; HOT CAFÉ' - How to Treat Chronic Atrial Fibrillation; J-RHYTHM - Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation; PIAF - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE - Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF - Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

Таблица 13. Сравнение нежелательных исходов в клинических исследованиях, в которых сравнивали стратегии контроля ритма и частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП

Исследование	Источник	Общая смертность (контроль ЧСС/ритма)	Сердечно-сосудистая смертность	Смертность от других причин	Инсульт	Тромбоэмболические осложнения	Кровотечения
PIAF (2000)	92	4	1/1	1 ^a	ND	ND	ND
AFFIRM (2002)	86	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96
RACE (2002)	87	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9
STAF (2003)	88	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11
HOT CAFE (2004)	89	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8
AF-CHF (2008)	90	228/217	175/182	53/35	11/9	ND	ND

^aОбщее число пациентов не указано. ND – не определяли. AFFIRM - Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; HOT CAFE' - HOw to Treat Chronic Atrial Fibrillation; PIAF - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; RACE - RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF - Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

Индивидуализированная терапия

Возможность присоединения антиаритмических препаратов необходимо оценивать индивидуально и обсуждать с пациентом перед началом лечения ФП. Прежде чем выбрать контроль частоты сердечных сокращений как единственную стратегию ведения пациентов с ФП, врач должен определить, какое влияние постоянная аритмия может оказать на пациента в будущем и какова вероятная эффективность стратегии контроля ритма (рис. 7). Симптомы ФП имеют важное значение для выбора стратегии ведения (их можно оценить с помощью индекса EHRA; табл. 6); они дополняют факторы, оказывающие влияние на успех антиаритмической терапии. Последние включают в себя длительный анамнез ФП, пожилой возраст, более тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, другие сопутствующие заболевания и размер левого предсердия.

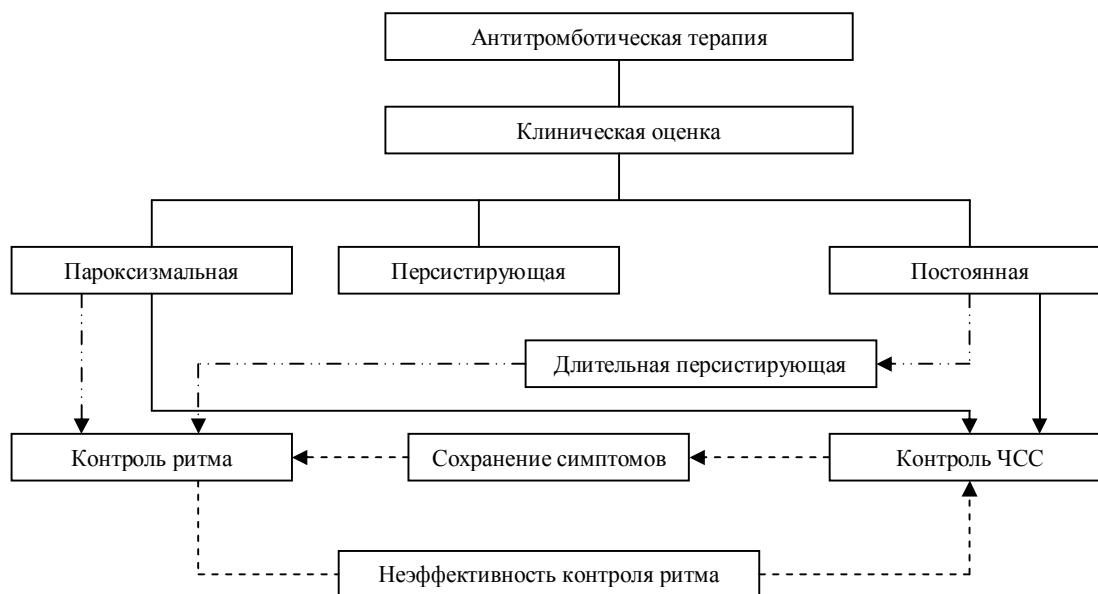


Рис. 7. Выбор стратегии контроля частоты сердечных сокращений или ритма.

Контроль частоты желудочкового ритма необходим большинству пациентов с ФП за исключением тех случаев, когда она низкая. Антиаритмические препараты могут быть добавлены к средствам, урежающим ритм, если симптомы сохраняются несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений или выбрана стратегия контроля ритма с учетом выраженных симптомов, более молодого возраста или высокой физической активности. При постоянной ФП применяют средства, урежающие ритм. Если принято решение восстановить синусовый ритм, то ФП называют длительной персистирующей. При пароксизмальной ФП чаще выбирают стратегию контроля ритма, особенно если аритмия сопровождается выраженными симптомами и отсутствует серьезное заболевание сердца. Сплошными линиями обозначены методы первой линии, сплошными линиями с точками – альтернативные методы. Пунктирные линии – тактика лечения при неэффективности выбранного метода.

Эффекты на качество жизни

В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF и STAF не было выявлено разницы качества жизни при сравнении стратегий контроля ритма и частоты сердечных сокращений. Качество жизни значительно ухудшается у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми людьми. Результаты анализа post hoc свидетельствуют о том, что удержание синусового ритма может улучшить качество жизни и выживаемость пациентов.

Методы оценки качества жизни у больных с ФП далеки от идеала. Чаще всего применяют вопросник SF-36, который позволяет измерить общее качество жизни, но не симптомы, связанные с ФП. Разработаны новые инструменты, более специфичные для ФП (шкала тяжести ФП Университета Торонто и шкала тяжести ФП Канадского общества сердечно-сосудистых болезней; последняя очень напоминает индекс EHRA [3,41]. В клинических исследованиях изучаются и другие методы оценки качества жизни и симптомов ФП. Эти методы могут оказаться более информативными, однако они не использовались в крупных исследованиях.

Эффекты на сердечную недостаточность и функцию левого желудочка

Частота развития сердечной недостаточности не отличалась при выборе стратегий контроля частоты сердечных сокращений или ритма в исследованиях AFFIRM, RACE или AF-CHF [86-87,90]. Результаты субисследований, проводившихся в рамках исследования RACE, и эхокардиографии у пациентов с сердечной недостаточностью, которым проводилась катетерная абляция по поводу ФП, показали, что функция ЛЖ ухудшается в меньшей степени или даже улучшается на фоне стратегии контроля ритма [93,94], однако этот эффект не был подтвержден при эхокардиографии в исследовании AFFIRM. Сердечная недостаточность может развиваться или нарастает на фоне любой стратегии лечения ФП вследствие прогрессирования основного заболевания сердца, неадекватного контроля частоты желудочкового ритма при рецидиве ФП или токсичности антиаритмических препаратов. Соответственно, хотя у части пациентов возможно улучшение функции ЛЖ при антиаритмической терапии, выбирать стратегию контроля ритма следует индивидуально.

Эффекты на смертность и частоту госпитализаций

Ни в одном сравнительном исследовании не было подтверждено улучшение смертности на фоне контроля ритма у больных с ФП, хотя этот эффект ожидался перед началом исследований [86-87,90]. При анализе post-hoc исследования AFFIRM было высказано предположение, что неблагоприятные эффекты антиаритмических препаратов (увеличение смертности на 49%) нивелируют пользу восстановления синусового ритма (снижение смертности на 53%), в то время как анализ базы данных RACE свидетельствует о том, что основное заболевание сердца ухудшает прогноз в большей степени, чем сама ФП.

Значение результатов сравнительных исследований стратегий контроля ритма и частоты сердечных сокращений

Существует очевидное несоответствие между неблагоприятностью прогноза у пациентов с ФП по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом и предполагаемой пользой удержания синусового ритма, с одной стороны (см. раздел 2.1), и результатами фактически всех сравнительных исследований стратегий контроля частоты сердечных сокращений и ритма, с другой стороны [86,87,90]. Результаты исследования ATHENA (плацебо-контролируемого, двойного слепого исследований в параллельных группах, в котором изучалась эффективность дронедарона в дозе 400 мг два раза в день в профилактике сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти от любых причин у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий; см. раздел 4.3.5.1) впервые показали, что безопасное удержание синусового ритма позволяет предупредить неблагоприятные исходы у больных с ФП [95], однако результаты этого исследования сами по себе не позволяют устранить существующее противоречие.

Можно сделать вывод, что контроль частоты желудочкового ритма – это обоснованная стратегия ведения пожилых людей, у которых симптомы ФП представляются приемлемыми (индекс EHRA = 1). Контроль ритма позволяет купировать симптомы, но не является основанием для прекращения антитромботической терапии, контроля частоты сердечных сокращений или лечения основного заболевания сердца. Очевидна необходимость проведения контролируемых исследований для сравнения эффективности катетерной абляции или новых безопасных антиаритмических препаратов и стратегии контроля частоты желудочкового ритма в профилактике тяжелых сердечно-сосудистых исходов.

Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений и ритма у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Лечение следует начинать с контроля частоты сердечных сокращений у пожилых пациентов с ФП и легко выраженными симптомами (индекс EHRA 1)	I	A
На фоне антиаритмической терапии следует продолжать прием средств, урежающих частоту сердечных сокращений, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты желудочкового ритма при рецидивах ФП	I	A
Контроль ритма рекомендуется, если симптомы ФП (индекс EHRA $\geq$ 2) сохраняются несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений	I	B
Если ФП сопровождается сердечной недостаточностью, обоснована стратегия контроля ритма для купирования симптомов	IIa	B
Лечение следует начинать с контроля ритма у молодых пациентов, у которых не исключается возможность катетерной аблации	IIa	C
Стратегия контроля ритма обоснована у пациентов со вторичной ФП, у которых удалось устранить триггер или субстрат аритмии (например, ишемия, гипертиреоз)	IIa	C

Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений в острую фазу

Рекомендации	Класс	Уровень
В острой ситуации при отсутствии синдрома преждевременного возбуждения для замедления желудочкового ритма у пациентов с ФП рекомендуется внутривенное введение бета-блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция; необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гипотонией и сердечной недостаточностью	I	A
Для контроля частоты сердечных сокращений в острой ситуации у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью или артериальной гипотонией рекомендуется внутривенное введение сердечных гликозидов или амиодарона	I	B
У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения препаратами выбора являются антиаритмические препараты I класса или амиодарон	I	C
При наличии синдрома преждевременного возбуждения и ФП бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин и аденозин противопоказаны	III	C

Рекомендации по длительному контролю частоты сердечных сокращений

Рекомендации	Класс	Уровень
Контроль частоты сердечных сокращений (бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, сердечные гликозиды или их комбинация) рекомендуется пациентам с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП. Препарат выбирают индивидуально. Дозу следует подбирать, чтобы избежать брадикардии	I	B
Если симптомы ФП возникают при физической нагрузке, то необходимо оценить адекватность контроля частоты сердечных сокращений с помощью пробы с физической нагрузкой. Целесообразно модифицировать терапию, чтобы обеспечить физиологический хронотропный ответ и избежать брадикардии	I	C
У пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения для контроля частоты сердечных сокращений предпочтительно применение пропафенона или амиодарона	I	C
На начальном этапе лечения следует добиваться менее жесткого контроля частоты сердечных сокращений (<110 в минуту)	IIa	B
Если симптомы сохраняются или развивается тахикардиомиопатия, следует снижать частоту сердечных сокращений до более низких значений (<80 в минуту в покое и <110 в минуту при физической нагрузке). Когда будет достигнут контроль частоты сердечных сокращений, следует провести суточное мониторирование ЭКГ	IIa	B
Для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с непостоянной ФП можно применять дронедазон (за исключением пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса или нестабильной сердечной недостаточностью)	IIa	B
Дигоксин показан пациентам с сердечной недостаточностью и дисфункцией ЛЖ, а также людям, ведущим малоподвижный образ жизни	IIa	C
Если другие средства не эффективны или противопоказаны, для контроля частоты сердечных сокращений можно применять амиодарон внутрь	IIb	C
У пациентов с пароксизмальной ФП не следует применять одни сердечные гликозиды для контроля частоты сердечных сокращений	III	B

4.3.2 Длительный контроль частоты желудочкового ритма

Нерегулярный ритм и высокая частота сердечных сокращений у больных с ФП могут вызвать сердцебиения, одышку, утомляемость и головокружение. Адекватный контроль частоты желудочкового ритма позволяет уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику вследствие увеличения времени наполнения желудочкового и профилактики тахикардиомиопатии.

Интенсивность контроля частоты сердечных сокращений

Оптимальный уровень контроля частоты желудочкового ритма с точки зрения уменьшения заболеваемости, смертности, улучшения качества жизни и симптомов не установлен. В предыдущих рекомендациях предлагалось добиваться жесткого контроля частоты желудочкового ритма (частота сердечных сокращений 60-80 в минуту в покое и 90-115 в минуту при умеренной физической нагрузке) с учетом результатов исследования AFFIRM [86]. В этом исследовании для жесткого контроля частоты сердечных сокращений 147 (7,3%) пациентам пришлось имплантировать водитель ритма вследствие брадикардии, в то время как более высокая частота сердечных сокращений в покое не сопровождалась ухудшением прогноза. В недавно опубликованном исследовании RACE II жесткий контроль

частоты желудочкового ритма не имел преимуществ перед менее строгим контролем частоты сердечных сокращений у 614 рандомизированных пациентов [98]. Критерием менее строгого контроля частоты желудочкового ритма была частота сердечных сокращений в покое <110 в минуту, а более жесткого контроля – частота сердечных сокращений в покое <80 в минуту и адекватное ее увеличение при умеренной физической нагрузке [98]. Первичная конечная точка была достигнута у 81 пациента (38 – менее строгий контроль частоты желудочкового ритма и 43 – строгий контроль). Симптомы, нежелательные явления и качества жизни были сходными в двух группах. На фоне менее строгого контроля частоты желудочкового ритма было отмечено снижение частоты госпитализаций. Исследование показало, что менее строгий контроль частоты желудочкового ритма обоснован у пациентов, которых включали в исследование RACE II (пациенты без выраженных симптомов, связанных с высокой частотой сердечных сокращений).

4.3.3 Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма

Препараты, используемые для контроля частоты желудочкового ритма

Основными детерминантами частоты желудочкового ритма во время приступа ФП являются проводимость и рефрактерность атрио-вентрикулярного узла и тонус симпатической и парасимпатической системы. Для урежения желудочкового ритма обычно применяют бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и сердечные гликозиды. Подходы к лечению в острую фазу описаны в разделе 4.2.1. Может оказаться необходимой комбинированная терапия. Дронедарон также эффективно снижает частоту сердечных сокращений при рецидивах ФП. При неэффективности других средств в некоторых случаях можно применять амиодарон. У пациентов с сердечной недостаточностью обоснована терапия бета-блокатором и сердечным гликозидом.

Средства для урежения желудочкового ритма (табл. 15):

† Применение бета-блокаторов наиболее оправдано при наличии повышенного тонуса адренергической системы и ишемии миокарда на фоне ФП. Эффективность и безопасность длительной терапии бета-блокаторами установлены в нескольких сравнительных исследованиях с плацебо и дигоксином. В исследовании AFFIRM бета-блокаторы часто применяли для жесткого контроля частоты желудочкового ритма. Дозы бета-блокаторов указаны в табл. 15.

† Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) могут применяться для контроля частоты желудочкового ритма в острую фазу и для длительного лечения. Эти препараты оказывают отрицательное инотропное действие, поэтому их не следует назначать пациентам с систолической сердечной недостаточностью.

† Дигоксин и дигитоксин эффективно контролируют частоту желудочкового ритма в покое, но не при физической нагрузке. В комбинации с бета-блокатором они могут быть эффективными у пациентов, страдающих и не страдающих сердечной недостаточностью. Дигоксин может вызвать (угрожающие жизни) нежелательные эффекты, поэтому его следует применять осторожно. Возможно взаимодействие с другими препаратами.

† Длительная терапия дронедавроном значительно снижает частоту сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке. Дронедрон оказывает аддитивное действие с другими средствами, урежающими сердечный ритм. Он эффективно снижает частоту сердечных сокращений при рецидивах ФП [99], но пока не зарегистрирован для лечения постоянной ФП.

† Амиодарон – это эффективный препарат, урежающий сердечный ритм. Внутривенное введение амиодарона было эффективным и хорошо переносилось у пациентов с нарушением гемодинамики. Амиодарон можно применять при неэффективности других средств, однако он может вызвать тяжелые экстракардиальные эффекты, включая дисфункцию щитовидной железы и брадикардию. Амиодарон, который первоначально использовали для контроля ритма, может применяться для контроля частоты сердечных сокращений при трансформации ФП в постоянную форму. Показанием к лечению амиодароном является неэффективность других более безопасных препаратов.

Антиаритмические препараты I класса не пригодны для контроля частоты желудочкового ритма. Соталол не следует применять только для контроля частоты сердечных сокращений, однако его отрицательный хронотропный эффект может быть полезным при применении препарата для контроля сердечного ритма.

Таблица 15. Средства для контроля частоты сердечных сокращений

	Внутривенно	Поддерживающая пероральная доза
Бета-блокаторы		
Метопролол CR/XL	2,5-5 мг	100-200 мг один раз в день (ER)
Бисопролол	N/A	2,5-10 мг один раз в день
Атенолол	N/A	25-100 мг один раз в день
Эсмолол	10 мг	N/A
Пропранолол	1 мг	10-40 мг три раза в день
Карведилол	N/A	3,125-25 мг два раза в день
Недигидропиридиновые антагонисты кальция		
Верапамил	5 мг	40 мг два раза в день – 360 мг один раз в день (ER)
Дилтиазем	N/A	60 мг три раза в день – 360 мг один раз в день (ER)
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	0.5–1 мг	0.125-0,5 мг один раз в день
Дигитоксин	0.4–0.6 мг	0.05-0,1 мг один раз в день
Другие		
Амиодарон	5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день
Дронедарон ^a	N/A	400 мг два раза в день

^aТолько у пациентов с непостоянной формой ФП

Как добиться контроля частоты желудочкового ритма

Исследование RACE II и предыдущие нерандомизированные исследования свидетельствуют о том, что на начальном этапе следует добиваться снижения частоты желудочкового ритма в покое менее 110 в минуту. При необходимости можно увеличить дозы средств, урежающих ритм, или назначить комбинированную терапию. При сохранении симптомов, особенно если они связаны с высокой частотой или нерегулярностью желудочкового ритма, целесообразно обеспечить более жесткий контроль частоты желудочкового ритма. Ее следует снижать до тех, пока симптомы не исчезнут или существенно не уменьшатся или выяснится, что они в основном связаны с основным заболеванием, а не нарушением ритма. Если планируется жесткий контроль частоты желудочкового ритма (частота сердечных сокращений <80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке), необходимо провести суточное мониторирование ЭКГ, чтобы оценить наличие пауз и брадикардии. Если симптомы связаны с физической активностью, может быть выполнена проба с физической нагрузкой (рис. 8). Выбор средств, урежающих ритм, зависит от возраста, заболевания сердца и цели терапии (рис. 9). Если на фоне контроля частоты желудочкового ритма сохраняются симптомы, может быть назначена антиаритмическая терапия.

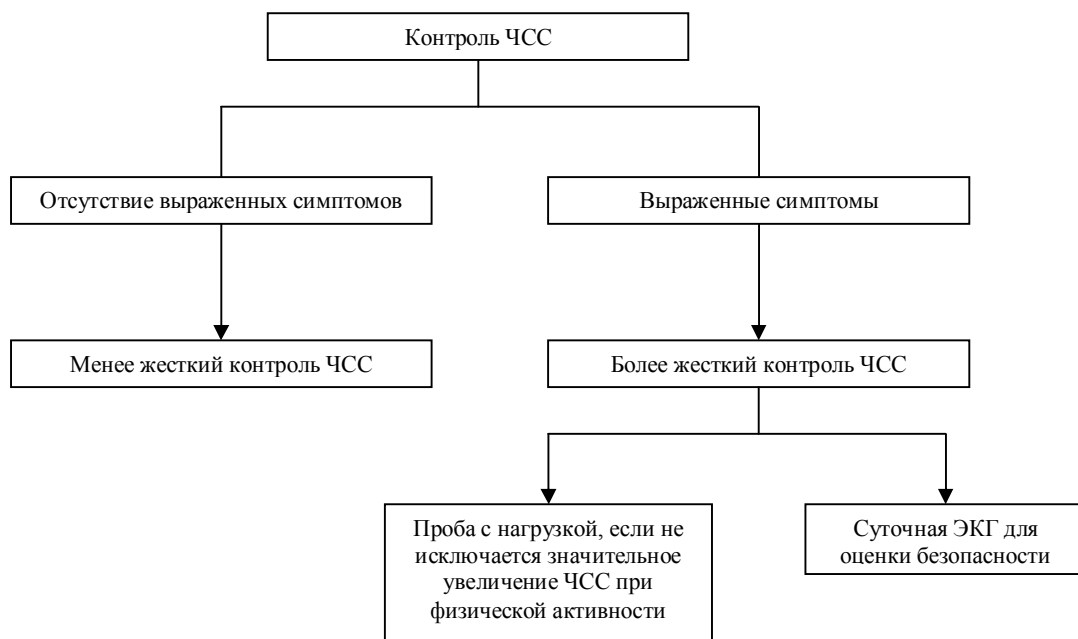


Рис. 8. Оптимальный контроль частоты сердечных сокращений

Выбор препарата зависит от образа жизни и основного заболевания

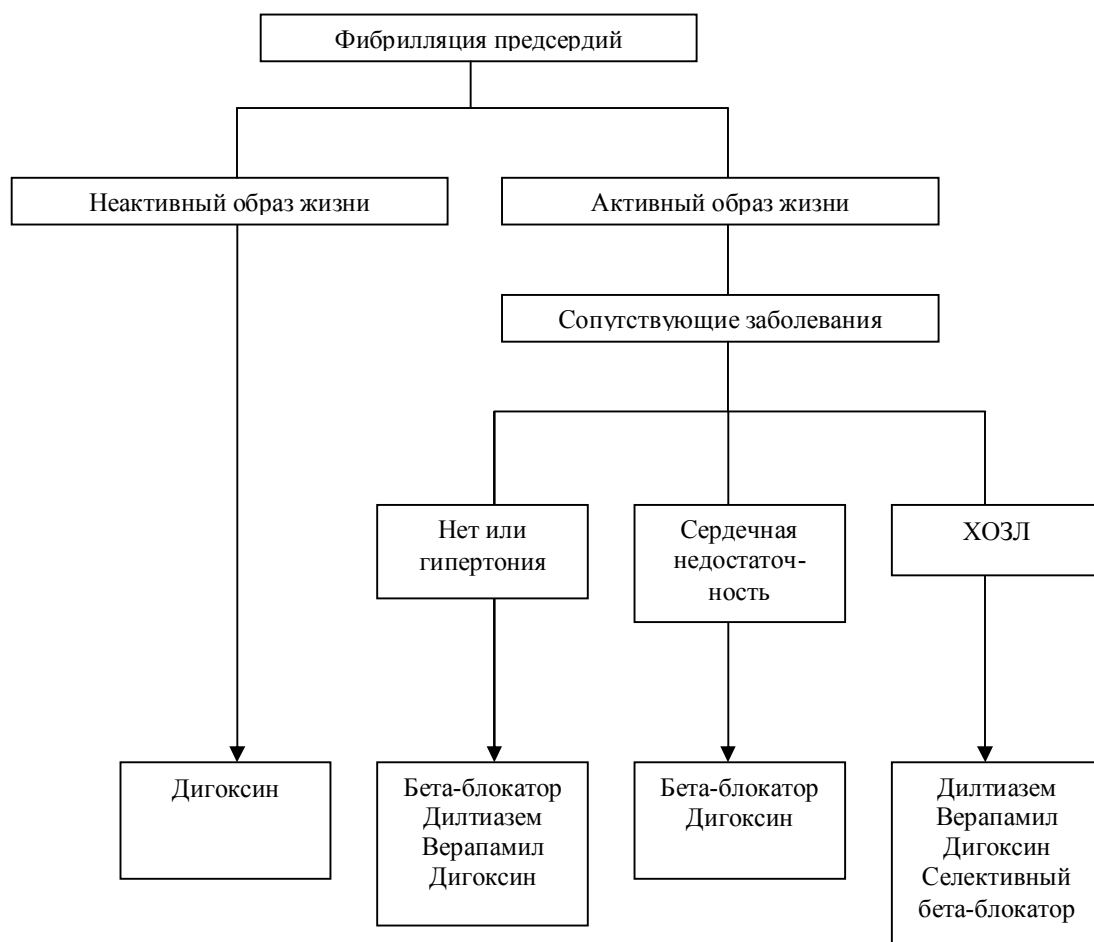


Рис. 9. Контроль частоты сердечных сокращений.

ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких. *Если недигидропиридиновые антагонисты кальция и дигоксин не обеспечивают адекватный контроль частоты сердечных сокращений, могут быть назначены селективные бета1-адреноблокаторы в небольших дозах. У пациентов, не ответивших на сердечные гликозиды, бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция, применяют также амиодарон. Дронедарон может применяться для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с рецидивирующими эпизодами ФП

4.3.4 Абляция и модификация атрио-вентрикулярного узла

Абляция атрио-вентрикулярного узла обеспечивает высоко эффективный контроль желудочкового ритма у пациентов с ФП. Полную поперечную блокаду вызывают путем катетерной деструкции атрио-вентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного излучения. Абляция атрио-вентрикулярного узла – это паллиативное вмешательство, однако эффект его необратимый. Соответственно, вмешательство обосновано в тех случаях, когда оказались неэффективными средства, урежающие ритм (в том числе комбинированная терапия), антиаритмическая терапия и/или абляция левого предсердия. У таких больных абляция атрио-вентрикулярного узла улучшает качество жизни, в то время как смертность после вмешательства сопоставима с таковой в общей популяции. Выбор имплантируемого устройства (VVI, DDD, ресинхронизация; водитель ритма или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор) зависит от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы), наличия и тяжести сердечно-сосудистого заболевания, фракции выброса ЛЖ и наличия и тяжести сердечной недостаточности. Можно предположить, что пациентам со сниженной функцией ЛЖ после абляции атрио-вентрикулярного узла потребуются двухкамерная кардиостимуляция, чтобы предупредить дальнейшее ухудшение функции этой камеры сердца. У пациентов без дисфункции ЛЖ целесообразность двухкамерной кардиостимуляции не установлена. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о благоприятном ее эффекте [105], однако другие данные указывают на сопоставимую пользу стимуляции правого желудочка.

Рекомендации по аблации атрио-вентрикулярного узла у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Аблация атрио-вентрикулярного узла для контроля частоты сердечных сокращений может быть выполнена, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами и не удается предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая аблация ФП не показана или оказалась неэффективной	IIa	B
Аблация атрио-вентрикулярного узла возможна у пациентов с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III-IV функционального класса несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 мс)	IIa	B
Аблация атрио-вентрикулярного узла возможна у пациентов, не ответивших на ресинхронизацию, у которых ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон не эффективен или противопоказан	IIa	C
У пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 35\%$) и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса) после аблации атрио-вентрикулярного узла показана бивентрикулярная стимуляция	IIa	C
Аблация атрио-вентрикулярного узла для контроля частоты сердечных сокращений может быть проведена, если предполагается тахикардиомиопатия, частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, а прямая аблация ФП не показана или оказалась неэффективной	IIb	C
Аблация атрио-вентрикулярного узла с последующей ресинхронизацией обоснована у пациентов с постоянной ФП, фракцией выброса $\leq 35\%$ и сердечной недостаточностью I-II функционального класса на фоне оптимальной терапии, если лекарственные средства, урежающие ритм, недостаточно эффективные или вызывают побочные реакции	IIb	C
Катетерную аблацию атрио-вентрикулярного узла для контроля ФП и/или частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП следует проводить только при неэффективности медикаментозной терапии или неэффективности или невозможности катетерной аблации ФП	III	C

Рекомендации по имплантации водителя ритма после аблации атрио-вентрикулярного узла

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с любым типом ФП, умеренно сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 45\%$) и легкими симптомами сердечной недостаточности (II функциональный класс) после аблации атрио-вентрикулярного узла возможна имплантация ресинхронизирующего водителя ритма	IIb	C
Пациентам с пароксизмальной ФП и нормальной функцией ЛЖ после аблации атрио-вентрикулярного узла может быть имплантирован двухкамерный водитель ритма с функцией переключения режима (DDD)	IIb	C
Пациентам с персистирующей или постоянной ФП и нормальной функцией ЛЖ после аблации атрио-вентрикулярного узла может быть имплантирован однокамерный водитель ритма (VVIR)	IIb	C

Модификация атрио-вентрикулярного узла

Небольшие предварительные исследования показали, что катетерная радиочастотная модификация проводящих свойств атрио-вентрикулярного узла вызывает уменьшение частоты желудочкового ритма и симптомов ФП. Однако критерии успеха вмешательства не определены, а аблация атрио-вентрикулярного узла и имплантация водителя ритма представляются более эффективными методами лечения. В связи с этим модификация атрио-вентрикулярного узла без имплантации постоянного водителя ритма проводится редко.

4.3.5 Длительный контроль ритма

4.3.5.1 Антиаритмические средства, используемые для удержания синусового ритма

Основным доводом в пользу стратегии контроля ритма является купирование симптомов ФП. Наоборот, при отсутствии симптомов (в том числе на фоне адекватного контроля частоты сердечных сокращений) пациентам обычно не следует назначать антиаритмические средства. Ниже перечислены основные принципы антиаритмической терапии у больных с ФП:

- (1) Основанием для антиаритмической терапии является уменьшение симптомов ФП.
- (2) Эффективность антиаритмических средств, которые используют для контроля синусового ритма, скромная.
- (3) Эффективная антиаритмическая терапия обычно приводит к урежению, а не к полному прекращению рецидивов ФП.
- (4) Если антиаритмический препарат оказывается неэффективным, то пациент может ответить на другой препарат.
- (5) Часто отмечаются аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты.
- (6) Выбор антиаритмического препарата должен в первую очередь определяться безопасностью, а не эффективностью.

Ниже обсуждаются отдельные антиаритмические препараты, а их основные недостатки перечислены в табл. 16.

Таблица 16. Рекомендуемые дозы и основные недостатки антиаритмических препаратов

Препараты	Доза	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены	Замедление атрио-вентрикулярного проведения
Дизопирамид	100-250 мг 3 раза в день	Противопоказан при систолической сердечной недостаточности. Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT	Интервал QT >500 мс	Нет
Этацин	50-100 мг 3 раза в день	Противопоказан при систолической сердечной недостаточности. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости и нарушении функции почек.	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое
Флекаинид Флекаинид XL	100-200 мг 2 раза в день 200 мг 1 раз в день	Противопоказан при клиренсе креатинина <50 мл/мин, коронарной болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Нет
Пропафенон Пропафенон SR	150-300 мг три раза в день 225-425 мг 2 раза в день	Противопоказан при коронарной болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости и нарушении функции почек	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое
d,l-Соталол	80-160 мг два раза в день	Противопоказан при выраженной гипертрофии ЛЖ, систолической сердечной недостаточности, удлинении QT, гипокалиемии, клиренсе креатинина <50 мг/мл. При умеренной дисфункции почек следует тщательно подбирать дозу	Интервал QT>500 мс	Сходный эффект с бета-блокаторами в больших дозах
Амиодарон	600 мг/сут 4 недели, 400 мг/сут 4 недели, затем 200 мг 1 раз в день	Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT, при сердечной недостаточности. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина/дигитоксина	Интервал QR>500 мс	10-12 в минуту у пациентов с ФП
Дронедазон	400 мг 2 раза в день	Противопоказан при сердечной недостаточности III-IV функционального класса и нестабильной сердечной недостаточности, терапии средствами, удлиняющими QT, мощными ингибиторами СYP 3A4, при клиренсе креатинина <30 мг/мл. Дозу дигоксина/дигитоксина следует снизить. Часто отмечается повышение сывороточного креатинина на 0,1-0,2 мг/дл, которое не указывает на снижение функции почек	Интервал QR>500 мс	10-12 в минуту у пациентов с ФП

Рекомендации по выбору антиаритмических препаратов для контроля ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Следующие антиаритмические препараты рекомендуется применять для контроля ритма у пациентов с ФП с учетом наличия заболевания сердца:		
• Амiodарон	I	A
• Дронедарон	I	A
• Флекаинид	I	A
• Пропафенон	I	A
• d,l-сotalол	I	A
• Этагизин	I	C
Амiodарон более эффективно удерживает синусовый ритм, чем сotalол, пропафенон, флекаинид (по аналогии) или дронедарон (уровень доказательств A), однако из-за токсичности его следует применять, если другие средства оказались неэффективными или противопоказаны (уровень доказательств C)	I	A/C
У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса) или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса (декомпенсация в течение предыдущего месяца) амiodарон является препаратом выбора	I	B
У пациентов без серьезного органического заболевания сердца антиаритмическую терапию следует начинать с дронедарона, флекаинида, пропафенона и сotalола	I	A
Бета-блокаторы рекомендуется применять для профилактики адренергической ФП	I	C
Если один антиаритмический препарат не снижает частоту рецидивов ФП до приемлемого уровня, то следует назначить другой антиаритмический препарат	IIa	C
Дронедарон может применяться для снижения частоты сердечн-сосудистых госпитализаций у пациентов с непостоянной ФП и сердечно-сосудистыми факторами риска	IIa	B
У пациентов с первым эпизодом ФП для контроля ритма (и частоты сердечных сокращений) можно попытаться применять бета-блокаторы	IIa	C
Пациентам с ФП, обусловленной активностью блуждающего нерва, может быть назначен дизопирамид	IIb	B
Дронедарон не рекомендуется назначать пациентам с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса (декомпенсация в течение предыдущего месяца)	III	B
Антиаритмические препараты не рекомендуется применять для удержания синусового ритма у пациентов с выраженной дисфункцией синусового или атрио-вентрикулярного узла, если им не имплантирован водитель ритма	III	C

Эффективность антиаритмических препаратов в профилактике рецидивов ФП

Бета-блокаторы обладают скромной эффективностью в профилактике рецидивов ФП (исключением являются тиреотоксикоз и ФП, возникающая при физической нагрузке). В рандомизированном исследовании у 394 пациентов частота рецидивов ФП при лечении метопрололом составила 47,7%, а в контрольной группе – 59,9% ($P = 0.005$). «Антиаритмический эффект» может также объясняться улучшением контроля частоты сердечных сокращений, на фоне которого развиваются скрытые рецидивы ФП (см. раздел 3.5).

По данным мета-анализа 44 рандомизированных контролируемых исследований, в которых антиаритмические препараты сравнивали с плацебо или отсутствием лечения [111], быстро (дизопирамид, хинидин) или медленно (флекаинид, пропafenон) диссоциирующие блокаторы натриевых каналов, «чистые» блокаторы калиевых каналов (дофетилид), препараты, блокирующие калиевые каналы и бета-адренорецепторы (соталол), и блокаторы различных ионных каналов, обладающие антиадренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП. В целом вероятность удержания синусового ритма при применении антиаритмических средств увеличивается примерно в 2 раза [112]. Амиодарон по эффективности превосходил препараты I класса и соталол. Число пациентов, которых необходимо пролечить в течение 1 года (NNT), составило 2-9. Частота прекращения лечения вследствие нежелательных эффектов была невысокой (1 из 9-27 пациентов). Все препараты, за исключением амиодарона и пропafenона, оказывали аритмогенное действие [111]. Число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы развился неблагоприятный эффект (NNH), составило 17-119. В большинство исследований включали пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний сердца. Хотя смертность во всех исследованиях была низкой (0-4.4%), лечение быстро диссоциирующими блокаторами натриевых каналов ассоциировалось с увеличением смертности (отношение шансов 2.39; 95% ДИ 1.03-5.59; $P = 0.04$; NNH = 109].

Флекаинид, пропafenон, соталол и амиодарон часто применяют в большинстве европейских стран. Частота применения хинидина (первого зарегистрированного блокатора натриевых каналов) в последние годы снизилась, так как он вызывает удлинение интервала QT и увеличивает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу пируэт. Дизопирамид также назначают редко (исключением является ФП, связанная с увеличением тонуса блуждающего нерва). Сибензолин и гидрохинидин разрешены к применению только в нескольких странах Европы. Дронедарон – это новый антиаритмический препарат, который специально разработан для лечения ФП. Он зарегистрирован во многих странах Европы, Северной Америки и других странах.

Флекаинид примерно вдвое увеличивает вероятность удержания синусового ритма. Его эффективность первоначально изучали при пароксизмальной ФП, однако его также можно применять для контроля синусового ритма после дефибрилляции. Препарат безопасен у пациентов без серьезного органического заболевания сердца, однако его не следует назначать пациентам с коронарной болезнью сердца или со сниженной фракцией выброса ЛЖ. Необходимо соблюдать осторожность при лечении флекаинидом у больных с нарушением внутрижелудочковой проводимости, особенно с блокадой левой ножки пучка Гиса. После начала лечения этим препаратом рекомендуется мониторинг ЭКГ. Увеличение длительности интервала QRS по крайней мере на 25% по сравнению с исходным указывает на риск аритмогенного действия; в таких случаях следует снизить дозу или отменить препарат. При увеличении дозы флекаинида также необходимо мониторинг длительности интервала QRS. Рекомендуется сопутствующая блокада атрио-вентрикулярного узла (см. раздел 4.3.1), так как флекаинид и пропafenон могут вызвать трансформацию ФП в трепетание предсердий с быстрым проведением возбуждения на желудочки.

Пропафенон предупреждает рецидивы ФП. Кроме того, он обладает слабыми бета-блокирующими свойствами. Препарат безопасен у пациентов без серьезного органического заболевания сердца. По аналогии с флекаинидом, его не следует назначать пациентам с коронарной болезнью сердца или сниженной фракцией выброса ЛЖ. При лечении пропафеноном целесообразно соблюдать те же меры предосторожности, что и при применении пропафенона.

Хинидин был одним из первых сердечно-сосудистых препаратов, который изучался в проспективных клинических исследованиях. В контролируемых исследованиях он способствовал сохранению синусового ритма. Однако при мета-анализе было показано, что хинидин увеличивает смертность, вероятно, за счет аритмогенного действия, связанного с удлинением интервала QT (риск развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу пируэт). В настоящее время применяется редко.

Амиодарон превосходит пропафенон и соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП. NNT составило 3 при применении амиодарона, 4 – флекаинида, 5 – дофетилида и пропафенона и 8 – соталола [111]. Амиодарон может быть с успехом использован у пациентов с частыми рецидивами ФП несмотря на терапию другими антиаритмическими препаратами. В отличие от большинства других средств, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая сердечную недостаточность [113]. Риск развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу пируэт при лечении амиодароном ниже, чем при применении «чистых» блокаторов калиевых каналов, что возможно связано с блокадой различных ионных каналов. Однако при лечении амиодароном отмечали аритмогенный эффект [114], поэтому рекомендуется контролировать интервал QT.

Соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП оказался сопоставимым с комбинацией хинидина и верапамила в фиксированных дозах [83], но уступал амиодарону. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у пациентов с ишемической болезнью сердца ($p=0.53$) [46]. Аритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала QR [115] и/или брадикардией. Необходимо тщательное мониторирование длительности интервала QT [115] и патологических зубцов TU [114]. Если интервал QT увеличивается более 500 мс, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск аритмогенного действия повышен у женщин, пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой брадикардией, желудочковыми аритмиями, дисфункцией почек или гипокалиемией и гипомагниемией [45].

Дронедарон – это блокатор натриевых, калиевых и кальциевых каналов, который обладает неконкурентной антиадренергической активностью. Как и соталол, пропафенон и флекаинид, по эффективности в профилактике рецидивов ФП он уступает амиодарону [116]. В исследовании DIONYSOS (рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивали эффективность и безопасность дронедарона в дозе 400 мг два раза в день и амиодарона в дозе 600 мг/сут в течение 28 дней, а затем 200 мг/сут в течение по крайней мере 6 мес) у 504 пациентов с персистирующей ФП дронедарон был менее эффективен, чем амиодарон, но реже вызывал нежелательные явления. Частота комбинированной первичной конечной точки (рецидив ФП и отмена исследуемого препарата) составила 75% и 59% в

группах дронедарона и амиодарона, соответственно (отношение шансов 1.59; 95% ДИ 1.28–1.98; $P < 0.0001$). Рецидивы ФП при лечении дронедароном развивались чаще, чем при применении амиодарона (36.5% vs. 24.3%). Однако частота досрочного прекращения лечения была несколько ниже в группе дронедарона (10.4% vs. 13.3%). Частота определенных нежелательных явлений, предусмотренных протоколом, составила 39,3% и 44,5% в группах дронедарона и амиодарона, соответственно (отношение шансов 0.80; 95% ДИ 0.60–1.07; $P = 0.129$). В группе дронедарона реже встречались нежелательные явления со стороны щитовидной железы, нервной системы, кожи и органа зрения.

Безопасность дронедарона имеет важное значение для пациентов без органического заболевания сердца и больных со стабильным заболеванием сердца. Дронедарон оказывает слабое аритмогенное действие [95,99]. В двух крупных исследованиях дронедарон превосходил плацебо по эффективности в профилактике рецидивов ФП [99]. По данным мета-анализа двух исследований, медиана времени до первого эпизода ФП составила 53 дня в группе плацебо и 116 дней в группе дронедарона (отношение шансов 0.75; ДИ 0.65–0.87; $P < 0.0001$). Дронедарон значительно снижал частоту желудочкового ритма при первом рецидиве ФП или трепетания предсердий.

Исследование ANDROMEDA у больных с синусовым ритмом и тяжелой сердечной недостаточностью было прекращено досрочно вследствие увеличения смертности в группе дронедарона [117]. В этом исследовании изучали эффективность дронедарона у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, у которых имелась тяжелая дисфункция ЛЖ и по крайней мере однократно отмечалась госпитализация по поводу сердечной недостаточности III-IV функционального класса за последний месяц. Случаи смерти в группе дронедарона были в основном следствием нарастания сердечной недостаточности; признаков аритмогенного действия и увеличения частоты внезапной смерти не выявили.

В исследование ATHENA (плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, в котором изучалась эффективность дронедарона в дозе 400 мг два раза в день в профилактике сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти от любых причин у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий) [95] были включены 4628 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП или трепетанием предсердий в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска, которым назначали дронедарон в дозе 400 мг два раза в день и плацебо. Частота первичной конечной точки (смерть от любых причин или сердечно-сосудистая госпитализация) составила 31,9% (734) в группе дронедарона и 39,4% (917) в группе плацебо (отношение шансов 0.76; 95% ДИ 0.69–0.84; $P < 0.0001$). Лечение дронедароном привело к недостоверному снижению смертности (отношение шансов 0.84; 95% ДИ 0.66–1.08; $P = 0.18$). Сердечно-сосудистая смертность также была ниже в группе дронедарона (2.7% vs. 3.9%; отношение шансов 0.71; 95% ДИ 0.51–0.98). Смертность от сердечной недостаточности не отличалась между группами (отношение шансов 0.95; 95% ДИ 0.49–1.85; $P = 0.89$). При анализе *post-hoc* было выявлено снижение риска инсульта у больных, получавших дронедарон, которое не зависело от сопутствующей антитромботической терапии. Результаты лечения в нескольких подгруппах (например, у пациентов с сердечной

недостаточностью или коронарной болезнью сердца) были сходными с таковыми во всей выборке.

Выбор антиаритмических препаратов

Антиаритмическую терапию у больных с рецидивирующей ФП предпочтительно начинать с более безопасных (хотя возможно и менее эффективных) препаратов. В последующем при необходимости можно перейти на терапию более эффективными и менее безопасными антиаритмическими средствами. Пациентам, не страдающим серьезным сердечно-сосудистым заболеванием, можно назначать практически любые антиаритмические препараты, которые зарегистрированы для лечения ФП. У большинства пациентов с ФП на начальном этапе лечения применяют бета-блокаторы для контроля частоты сердечных сокращений. Амiodарон целесообразно назначать при неэффективности других антиаритмических препаратов или наличии серьезного органического заболевания сердца.

Пациенты с изолированной ФП. Если заболевание сердца отсутствует или легко выражено, то профилактику рецидивов ФП логично начинать с бета-блокаторов, если аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП). Бета-блокаторы менее эффективны у многих других пациентов с изолированной ФП, поэтому им обычно назначают флекаинид, пропафенон, соталол или дронедазон. Дизопирамид, обладающий выраженной антихолинергической активностью, может применяться при ФП, опосредованной повышенной активностью блуждающего нерва (рис. 10), вместо дизопирамида, в таких случаях может использоваться этацизин. [118,119].

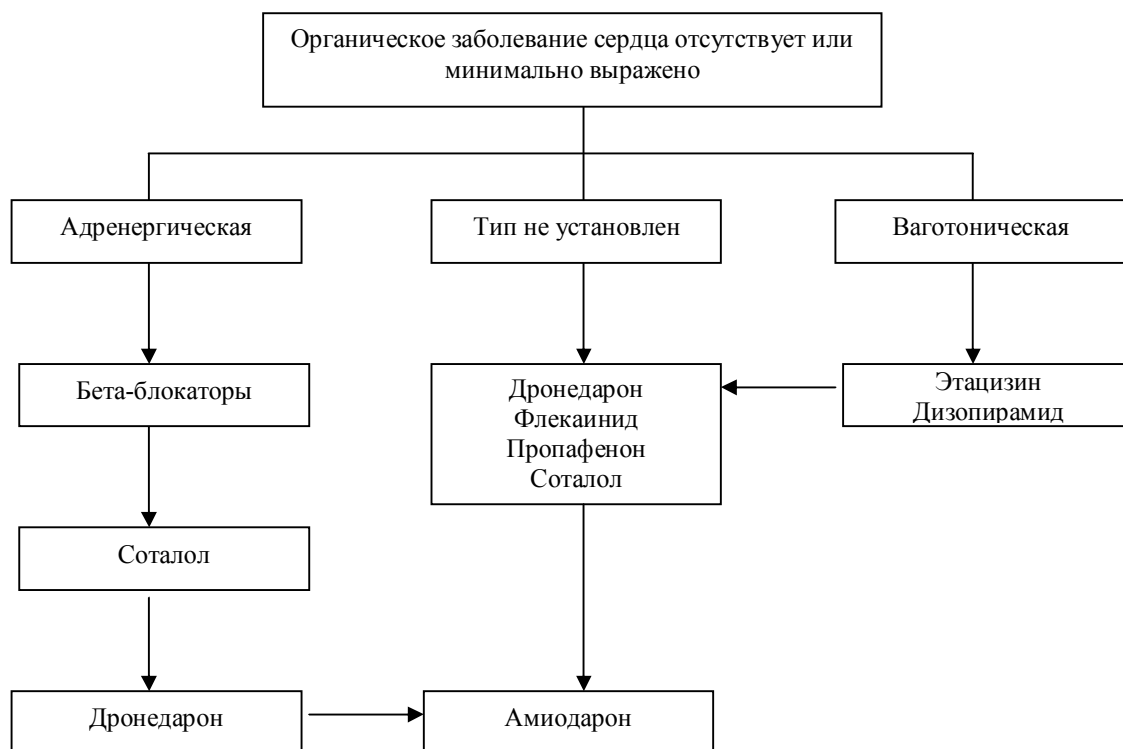


Рис. 10. Выбор антиаритмического препарата у пациентов, не страдающих серьезным органическим заболеванием сердца. Препарат первой линии можно выбрать с учетом характера аритмии (адренергическая или обусловленная активностью блуждающего нерва). Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке

Пациенты с заболеванием сердца. Выделяют различные патофизиологические варианты поражения сердца: гипертрофия, ишемия и застойная сердечная недостаточность (рис. 11). В каждом из этих случаев рекомендуется избегать применения определенных препаратов. В клинических исследованиях у больных с ФП и другими аритмиями продемонстрирована достаточно высокая токсичность флекаинида и пропафенона, которую связывали с аритмогенным действием и/или отрицательными инотропными эффектами. Соталол удлиняет интервал QT и может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию по типу пируэт у чувствительных пациентов, в том числе страдающих выраженной гипертрофией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Результаты исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показали относительную безопасность соталола при коронарной болезни сердца. У большинства больных с серьезными органическим заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью и гипертрофией ЛЖ, в Европе было разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид). Высказываются сомнения в безопасности длительной терапии амиодароном у пациентов с сердечной недостаточностью III функционального класса [120].

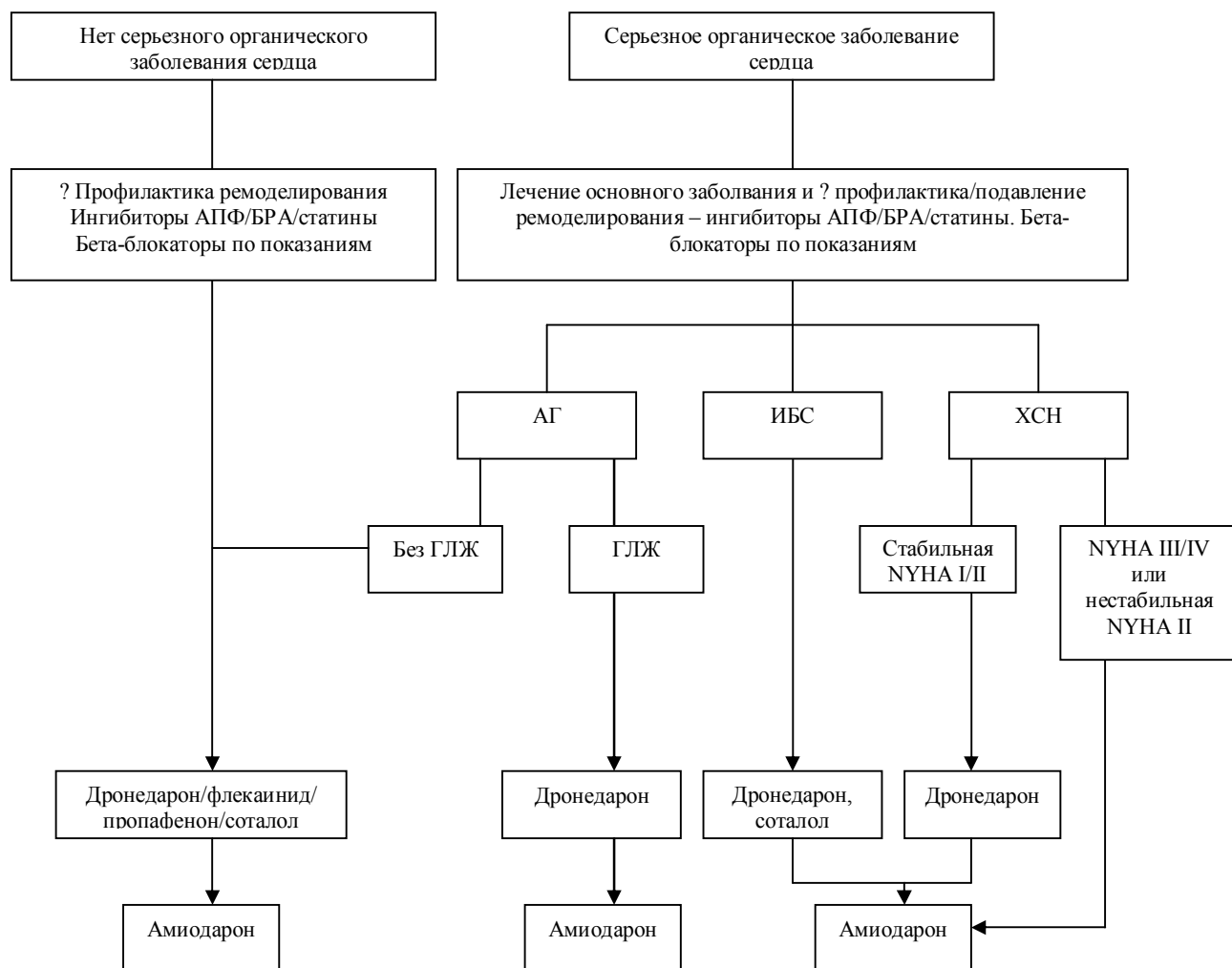


Рис. 11. Выбор антиаритмического препарата с учетом основного заболевания. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка. Нестабильная – декомпенсация в течение предыдущих 4 недель. Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке. ? – эффективность дополнительных средств в профилактике ремоделирования предсердий остается спорной

Дать рекомендации по поводу выбора между амиодароном и дронедавроном у пациентов с органическим заболеванием сердца сложно. Преимуществом амиодарона является многолетний опыт применения, который подтвердил отсутствие у препарата явной кардиотоксичности. С другой стороны, амиодарон часто вызывает другие токсические эффекты в высоких дозах, хотя частота их ниже при применении доз ≤ 200 мг/сут. Амиодарон не изучался в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, сходных с ATHENA, однако в нескольких мета-анализах [111,113,121,122] и с помощью моделирования [123] не был подтвержден его благоприятный эффект на сердечно-сосудистые исходы. Учитывая более высокую безопасность и возможность улучшения исходов, дронедаврон представляется предпочтительным в качестве препарата первой линии, по крайней мере у пациентов с ФП и сердечно-сосудистым заболеванием. При неэффективности дронедаварона может потребоваться назначение амиодарона.

Дронедаврон может безопасно применяться у пациентов с ОКС, хронической стабильной стенокардией, гипертоническим поражением сердца и стабильной сердечной недостаточностью I-II функционального класса. Его не следует назначать пациентам с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса или нестабильной сердечной недостаточностью. В клинических исследованиях эффективность и безопасность дронедаварона у больных с гипертрофией левого желудочка или гипертрофической кардиомиопатией специально не изучались.

Пациенты с гипертрофией левого желудочка. У больных с гипертрофией левого желудочка соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако вызывает беспокойство риск аритмогенного действия, особенно пациентов с выраженной гипертрофией левого желудочка (толщина стенки ЛЖ $\geq 1,4$ см в соответствии с предыдущими рекомендациями) и сопутствующей коронарной болезнью сердца. Безопасность и хорошая переносимость дронедаварона были установлены в крупном исследовании, включавшем пациентов с гипертонией и возможной гипертрофией левого желудочка, поэтому его можно назначать таким пациентам. Применение амиодарона целесообразно, если рецидивы ФП продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов.

Пациенты с коронарной болезнью сердца. Пациентам с коронарной болезнью сердца не следует назначать флекаинид [124] или пропафенон. Препаратами первой линии являются соталол и дронедаврон. Дронедаврон может быть предпочтительным препаратом, учитывая его безопасность. Амиодарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

Пациенты с сердечной недостаточностью. Дронедаврон и амиодарон в Европе считают единственными средствами, которые могут безопасно применяться у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью I-II функционального класса. Дронедаврон противопоказан больным сердечной недостаточностью III-IV функционального класса и пациентам, которых в течение предыдущих 4 недель

госпитализировали по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [117]. Таким больным назначают амиодарон.

Результаты последних исследований, особенно ATHENA, привели к появлению новой парадигмы лечения больных с ФП. В исследовании ATHENA было показано, что профилактика повторных госпитализаций может быть более важной для пациента и врача, чем удержание синусового ритма как такового, особенно если параллельно проводится другая терапия (антикоагулянты, контроль частоты сердечных сокращений, лечение сопутствующих заболеваний), имеющая значение с прогностической точки зрения. Наличие симптомов ФП не было обязательным критерием включения в исследование ATHENA, однако они, вероятно, имелись у многих пациентов. Исследование не позволяет судить об эффективности дронедарона при отсутствии симптомов. Дронедарон не сравнивали с другими антиаритмическими препаратами или средствами, урежающими ритм, у бессимптомных пациентов, поэтому имеющиеся данные не позволяют рекомендовать его широкое применение у таких больных.

4.3.5.2 Катетерная абляция левого предсердия

Целью разработки методов абляции было «излечение» ФП в определенных выборках пациентов. Результаты длительного наблюдения таких больных свидетельствуют о том, что после абляции синусовый ритм более стойкий, чем на фоне антиаритмической терапии, хотя поздние рецидивы развиваются нередко [128]. В большинство исследований включали пациентов с пароксизмальной ФП и минимальными признаками органического поражения сердца.

Показания

В целом катетерная абляция показана пациентам, у которых симптомы сохраняются несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, включающие себя средства для контроля частоты сердечных сокращений и ритма. При оценке целесообразности абляции следует принимать во внимание следующие факты:

- (1) Стадия заболевания предсердий (тип ФП, размер левого предсердия, анамнез аритмии).
- (2) Наличие и тяжесть основного заболевания сердца.
- (3) Возможные альтернативы (антиаритмические средства, контроль частоты сердечных сокращений).
- (4) Предпочтения пациента.

Сложная процедура абляции, которая может привести к тяжелым осложнениям, должна быть адекватно обоснована у конкретного пациента с ФП. Важное значение при выборе этого метода лечения имеет опыт врача, производящего процедуру. В опубликованных исследованиях абляция практически всегда проводилась высококвалифицированными специалистами, работающими в специализированных лечебных учреждениях, в то время как в обычной клинической практике она может выполняться менее квалифицированными врачами в учреждениях разного профиля.

Катетерную абляцию обычно проводят больным с пароксизмальной ФП, которая резистентна по крайней мере к одному антиаритмическому препарату. Подобная практика обосновывается результатами многочисленных рандомизированных исследований, проводившихся в одном центре, и многоцентровых проспективных исследований, в которых абляция приводила к улучшению контроля ритма по сравнению с антиаритмическими средствами (табл. 18). При мета-анализа исследований преимущественно у пациентов с пароксизмальной ФП также были продемонстрированы преимущества катетерной абляции перед антиаритмической терапией [96,131-135]. Однако в большинство исследований включали пациентов, резистентных к антиаритмическим препаратам, а длительность наблюдения была относительно короткой.

Таблица 18. Рандомизированные исследования, в которых сравнивали катетерную абляцию и антиаритмическую терапию или отсутствие лечения у пациентов с ФП

Исследование	Источник	n	Возраст, лет	Тип ФП	Число ААП	Техника абляции	Повторная абляция	Проведена абляция в группе ААП	Отсутствие ФП через 1 год	
									Абляция	ААП
Krittayaphong <i>et al.</i> 2003	Online	30	55±10 (абляция) 47±15 (ААП)	Пароксизмальная, персистирующая	≥1 ^a	ИЛВ+ЛП+КВП+ПП	Не указано	Не указано	79%	40%
Wazni <i>et al.</i> 2005 (RAAFT)	134	70	53±8 (абляция) 54±8 (ААП)	В основном пароксизмальная	Нет	ИЛВ	12% ^b	49% ^c	87%	37%
Stabile <i>et al.</i> 2005 (CACAF) ^d	Online	245	62±0 (абляция) 62±10 (ААП)	Пароксизмальная, персистирующая	≥2	ИЛВ+ЛП+КВП	Нет данных	57%	56%	9%
Oral <i>et al.</i> 2006 ^e	Online	245	57±9	Персистирующая	≥1 (2,1±1,2)	Круговая абляция ЛВ	26% для ФП и 6% для трепетания	77%	74%	4%
Pappone <i>et al.</i> 2006 (APAF)	135	198	55±10 (абляция) 57±10 (ААП)	Пароксизмальная	≥2 (2±1)	Круговая абляция ЛВ + КВП	6% для ФП и 3% для предсердной тахикардии	42%	86%	22%
Jais <i>et al.</i> 2008 (исследование A4)	133	112	51±11	Пароксизмальная	≥1	ИЛВ+ЛП+КТП	1,8±0,2, медиана 2 на пациента	63%	89%	23%
Forleo <i>et al.</i> 2008 ^f	Online	70	63±9 (абляция) 65±6 (ААП)	Пароксизмальная, персистирующая	≥1	ИЛВ+ЛП+КТП	Не указано	Не указано	80%	43%
Wilber <i>et al.</i> 2010 (Thermocool) ^g	96	167	55,5 (абляция) 56,1 (ААП)	Пароксизмальная	≥1 (в среднем 1,3) ^h	ИЛВ+ЛП+КТП+ПП	12,6% в течение 80 дней после первой процедуры ⁱ	59% ^c	66%	16%
Packer <i>et al.</i> 2010 (STOP-AF) ^j	Online	245	56,7 (абляция) 56,4 (ААП)	Пароксизмальная	≥1 ^b	Крио-ИЛВ+ЛП	19% в течение 90 дней после первой процедуры	79%	69,9%	7,3%

^a Амиодарон не применялся, однако пациенты получали бета-блокаторы, антагонисты кальция и сердечные гликозиды помимо препаратов IA и IC классов.

^b Исключая амиодарон.

^c Через 1 год; не допускалось в течение 1 года наблюдения

^d Все пациенты, которым проводилась абляция, получали антиаритмические препараты

е Пациенты контрольной группы получали амиодарон; при необходимости им могли быть выполнены две электрические кардиоверсии в течение первых 3 мес. Амиодарон отменяли, если через 3 мес сохранялся синусовый ритм.

f Сахарный диабет 2 типа

g Наблюдение в течение 9 мес

h Пациентов, получавших амиодарон в течение предыдущих 6 мес, исключали

i Считали признаком неэффективности лечения

j Представлено на конференции Американской коллегии кардиологов в 2010 году

A4 - Atrial Fibrillation Ablation versus Antiarrhythmic Drugs; APAF - Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation study; CACAF - Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study; RAAFT 1- Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial; STOP-AF - Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation. Online: www.escardio.org/guidelines).

ИЛВ – изоляция легочных вен, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КТП – кавотрикуспидальный перешеек

Результаты исследований, в которых прямо сравнивали антиаритмические средства или катетерную абляцию в качестве методов первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП, ограничены [134], однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность абляции [131]. Учитывая высокую вероятность контроля ритма с помощью катетерной абляции у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца и относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется опытным специалистом), абляция может рассматриваться как метод лечения первой линии у некоторых пациентов (рис. 12).

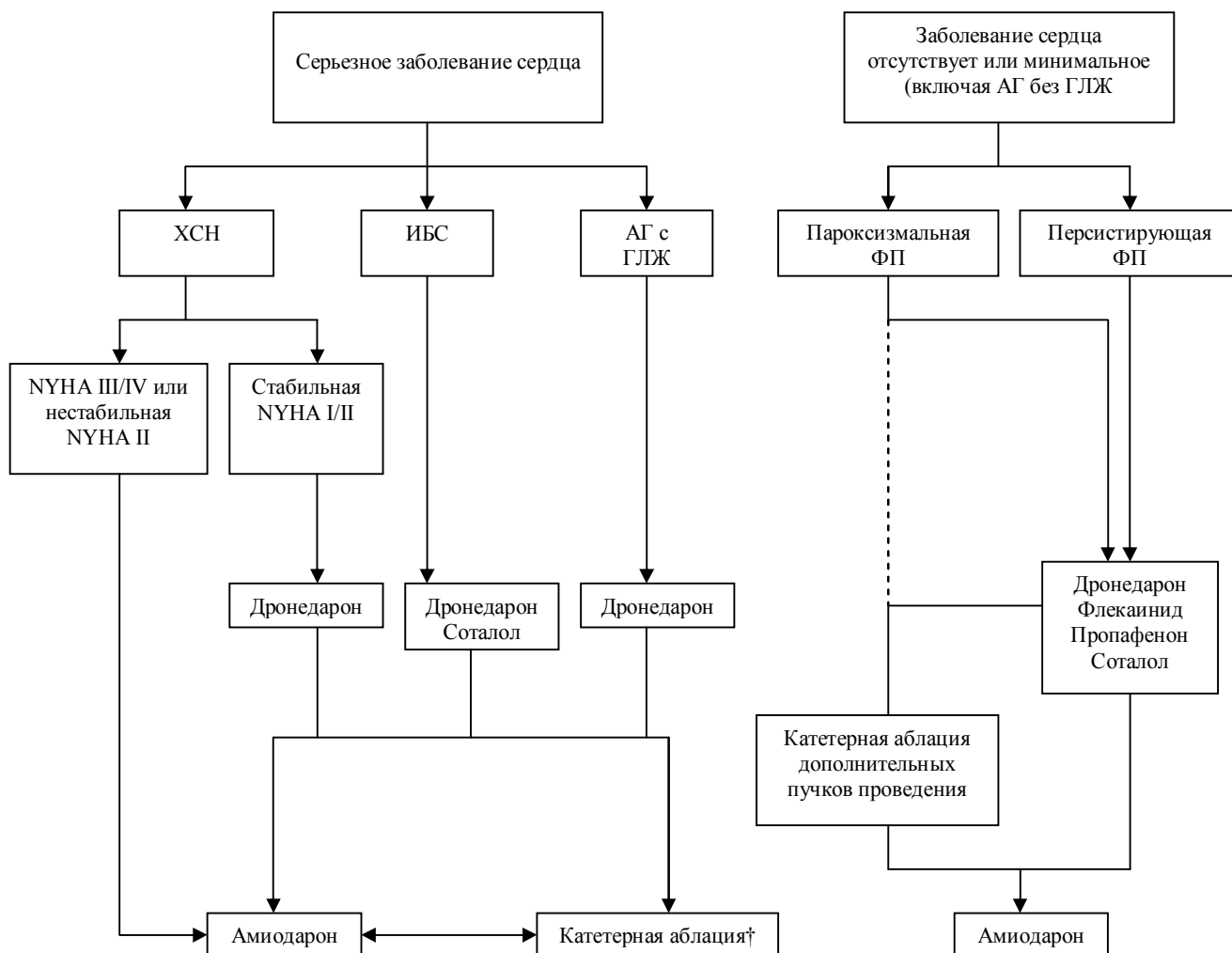


Рис. 12. Выбор абляции или антиаритмической терапии у пациентов, страдающих и не страдающих органическим заболеванием сердца, включая артериальную гипертензию (АГ) без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

†Может потребоваться более распространенная абляция ЛП. *Обычно проводят изоляцию легочных вен (ИЛВ). ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке. Абляция ЛП – метод выбора (пунктирная линия; рекомендация IIb класса) у пациентов с пароксизмальной ФП при сохранении выраженных симптомов несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений у пациентов без серьезного заболевания сердца, которые отказываются от антиаритмической терапии.

У пациентов с персистирующей или длительной персистирующей ФП, не страдающих серьезным органическим заболеванием сердца, стратегия лечения и коэффициент польза/риск катетерной аблации окончательно не установлены. Таким пациентам может потребоваться распространенная или повторная аблация. Возможность этого вмешательства следует обсуждать только при неэффективности антиаритмических средств.

Амиодарон может вызвать серьезные нежелательные эффекты, особенно при длительном лечении, поэтому катетерная аблация может служить альтернативой амиодарону у пациентов более молодого возраста.

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП и серьезными органическим заболеванием сердца перед аблацией рекомендуется проводить антиаритмическую терапию. В таких случаях добиться эффективной аблации труднее. Основанием для вмешательства должны быть выраженные симптомы, связанные с аритмией. Результаты аблации при персистирующей и длительной персистирующей ФП были переменными, но обнадеживающими, однако в таких случаях часто приходится предпринимать несколько попыток аблации. Эти вмешательства технически сложные и ассоциируются с более высоким риском осложнений, чем изоляция легочных вен. Вопрос о том, следует ли назначить амиодарон или провести катетерную аблацию при неэффективности менее токсичных антиаритмических препаратов, следует решать индивидуально. При этом учитывают возраст пациента, тип и тяжесть поражения сердца, размер левого предсердия, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента. Имеются данные, подтверждающие пользу первичной аблации у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями; например, у пациентов с сердечной недостаточностью после аблации было отмечено улучшение фракции выбора и толерантности к физической нагрузке [93,94]. При бессимптомном течении ФП польза аблации не установлена.

Обследование перед аблацией

Перед аблацией всем пациентам следует провести ЭКГ в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование, а также эхокардиографию для исключения органического заболевания сердца. Дополнительные методы исследования, такие как МРТ и КТ, позволяют изучить трехмерную геометрию предсердий и количественно оценить степень фиброза предсердий. Чтобы снизить риск тромбоэмболических осложнений во время аблации, следует исключить тромбоз левого предсердия (чаще всего в ушке). Между чреспищеводной эхокардиографией и процедурой (рекомендуемое время ≤ 48 ч) целесообразно проводить адекватную антикоагуляцию.

Элиминация триггера путем изоляции легочных вен

Изучение роли очаговой активности в области устьев легочных вен в развитии эпизодов ФП послужило основой для разработки метода электрической изоляции этих триггеров от ткани предсердий. Для этого в устья легочных вен вводят циркулярный картирующий катетер, с помощью которого производится сегментарная аблация соединяющих волокон. Характерный потенциал в легочных

венах определяется также при наличии синусового ритма, поэтому процедура аблации может быть выполнена при отсутствии триггерной активности. Сегментарную аблацию волокон, соединяющих левое предсердие и легочные вены, производит вблизи устьев сосудов, что повышает риск развития их стеноза и/или окклюзии. Причинами рецидивов ФП могут быть как восстановление проведения возбуждения между предсердием и легочными венами, так и очаги триггерной активности при более дистальной изоляции легочных вен.

Линейная изоляция легочных вен и циркулярная аблация легочных вен

Чтобы облегчить процедуру и снизить риск стеноза легочных вен, было предложено проводить аблацию в области предсердия вокруг одной или обеих легочных вен. Ранее было показано, что антрум легочных вен может быть субстратом для сохранения ФП. В настоящее время убедительно доказано, что легочные вены и антрум имеют ключевое значение для сохранения ФП, поэтому выделение «триггера» и «субстрата» не позволяет адекватно объяснить роль легочных вен. После изоляции легочных вен у 54% пациентов не развиваются стойкие эпизоды ФП. Это свидетельствует о том, что у значительной части больных с пароксизмальной ФП легочные вены являются субстратом для сохранения ФП.

Круговая аблация легочной вены – это чисто анатомический подход, который не предполагает оценку нарушения связи с соответствующим участком. Одновременное исследование ткани легочной вены не проводится, поэтому необходима только пункция перегородки. После успешной изоляции выжидание не требуется, что сокращает длительность вмешательства. При использовании данного метода до 45% легочной вены не изолируется, проведение между легочной веной и левым предсердием полностью не блокируется, а легочная вена сохраняет потенциальную аритмогенность. Кроме того, после такой аблации чаще встречаются «организованные» аритмии. Недавно было показано, что неполная изоляция позволяет предсказать их развитие. Эти данные являются доводом в пользу полной аблации.

Критерии эффективности изоляции легочных вен

По мнению экспертов, методы аблации, предполагающие изоляцию легочных вен и/или устья легочных вен, являются основой большинства подобных вмешательств. Целью процедуры должна быть полная электрическая изоляция легочных вен [33]. Общепринятым критерием успеха вмешательства считают полную изоляцию всех легочных вен. Дополнительным обоснованием целесообразности изоляции легочных вен служат исследования, в которых изучались рецидивы ФП после аблации. Было установлено, что они развиваются в случаях восстановления связи между предсердием и легочной веной. Эффективность повторной изоляции легочных вен в ближайшем и более отдаленном периоде достигала 90% у подобранных пациентов.

Несмотря на устранение триггеров ФП, большинству пациентов с персистирующей или длительной персистирующей ФП может потребоваться дополнительная модификация субстрата. Концептуальной основой этого подхода является теория множественных мелких волн (см. раздел 2.2.2). Пациентам проводят линейную

аблацию, чтобы предупредить появление очагов циркуляции возбуждения. Изучались различные конфигурации линейной аблации, однако выбор соответствующей линии у конкретного пациента остается трудной задачей. Чтобы добиться полной блокады проведения, линейная аблация должна быть трансмуральной, однако обеспечить такую аблацию часто сложно.

Альтернативные методы аблации

Чтобы преодолеть ограничения последовательной аблации и избежать риска неполной изоляции, разработаны устройства, позволяющие изолировать легочные вены с помощью одного (или нескольких) разряда. Эти устройства изучались преимущественно у пациентов с пароксизмальной ФП, не страдающих органическим заболеванием сердца или выраженной дилатацией левого предсердия. Для вмешательства в основном используются радиочастотные волны, хотя существуют и альтернативные источники энергии, такие как криотермия, ультразвук и лазерное излучение. Рандомизированные исследования пока не проводились, что не позволяет судить о преимуществах этих методов перед стандартной последовательной аблацией. Учитывая возможность чрезмерного повреждения окружающих тканей, например, формирования свищей между предсердием и пищеводом, необходимо доказать, что новые устройства являются простыми и безопасными.

Альтернативные методы модификации субстрата

Предпринимались попытки аблации предсердной ткани, генерирующей сложные фракционированные электрограммы, без изоляции легочных вен. Хотя результаты, полученные в отдельных центрах, оказались обнадеживающими, в проспективных рандомизированных исследованиях эффективность вмешательства не была подтверждена. Интересно отметить, что рецидивы аритмии после подобных процедур связаны с активностью легочных вен. Некоторые авторы проводили радиочастотную аблацию ганглионарного сплетения в дополнение к изоляции легочных вен. Польза этого метода не установлена.

Осложнения

Катетерная аблация сопровождается различными осложнениями (табл. 17) [129-131]. Наиболее серьезными считают осложнения, которые приводят к необратимым изменениям или смерти, требуют вмешательства или госпитализации (или увеличения ее длительности). Следует отметить возможность более редких осложнений с серьезными последствиями, особенно если вместо радиочастотного излучения используются другие источники энергии.

Таблица 17. Осложнения катетерной аблации ФП

Тип	Типичные симптомы	Частота	Методы лечения и исходы	Как снизить риск?
Тромбоз/эмболии ТИА Инсульт	Неврологический дефицит, зависящий от локализации поражения	0,93% 0,2% (0,6%) 0,3% (0,28%)	Обсудить возможность лизиса	Использовать катетер с промываемым кончиком. Контролировать АВС каждые 30 мин и корректировать путем в/в введения гепарина
Стеноз/окклюзия легочной вены	Кашель, одышка при нагрузке, пневмония, кровохарканье	В зависимости от места аблации по отношению к устью легочной вены. До 10% при фокальной аблации легочной вены, <5% при сегментарной аблации	Дилатация/реканализация легочной вены и имплантация стента. Часто развивается рестеноз стента	Избегать аблации внутри легочной вены
Образование предсердно-пищеводного свища	Необъяснимая лихорадка, дисфагия, судороги	<1%	Немедленная операция	Избегать повреждения задней стенки левого предсердия
Тампонада В остром периоде Поздняя (через несколько дней)	Гипотония, остановка сердца	0,8% до 6% Не известна	Немедленный перикардиоцентез	Избегать механического повреждения во время пункции перегородки и чрезмерного надавливания
Повреждение диафрагмального нерва (в основном справа)	Паралич диафрагмы с одышкой при нагрузке и в покое	Может быть преходящим	Выжидание	Установить локализацию повреждения диафрагмального нерва по отношению к устью легочной вены путем стимуляции. Избегать растяжения устья легочной вены (в основном при использовании баллонного катетера)
Повреждение пищевода	Кишечные симптомы (вздутие и т.д.)	Может быть преходящим. Развивается через несколько часов или дней после вмешательства. 1% у 367 пациентов	При необходимости дилатация привратника, введение ботулина	Не известны
Артерио-венозная фистула	Боль в месте пункции	0,43%	Компрессия. Хирургическое вмешательство требуется редко	Осторожно выполнять пункцию
Формирование аневризмы	Боль в месте пункции	0,5-0,53%	Выжидание. Введение тромбина	Осторожно выполнять пункцию
Лучевое повреждение	Боль и покраснение в месте облучения	Развивается в отдаленном периоде. Острое поражение отмечается очень редко	Лечение как при ожогах	Избегать излишнего облучения и использовать технику ALARA. Применение 3D картирования и пульс-флюороскопии. Выбор оптимальной длительности флюороскопии
Повреждение митрального клапана	Образование избыточной рубцовой ткани после аблации ткани клапана	Очень редко	Осторожное удаление катетера. Хирургическое вмешательство	Определение анатомии левого предсердия/легочной вены в 3D режиме. Мониторирование сигналов при манипуляции катетером
Острое поражение коронарной артерии	Боль в груди, подъем сегмента ST, гипотония	Очень редко. У 1 из 356 пациентов	Стандартное чрескожное вмешательство по поводу острой	Избегать чрезмерного воздействия разряда на коронарные артерии. По возможности избегать аблации

			коронарной окклюзии	интракоронарного синуса
Воздушная эмболия	Острая ишемия, гипотония, атрио-вентрикулярная блокада, остановка сердца		Аспирация воздуха, наблюдение и выжидание, стимуляция, при необходимости сердечно-легочная реанимация	Тщательная аспирация всех проводников. Постоянное положительное давление в области трансепатального проводника
Гематома в месте пункции	Боль, опухание, изменение цвета кожи	Часто	Компрессия. В редких случаях оперативное вмешательств. Удаление проводника после нормализации АВС	Осторожная компрессия. Удаление проводника после нормализации АВС
Смертность	0,7%			

АВС – активированное время свертывания, ALARA = как можно ниже

Наблюдение

Антикоагуляция. Непосредственно после аблации применяют НМГ или НФГ внутривенно, чтобы создать «мост» к восстановлению антикоагуляции, которую продолжают по крайней мере в течение 3 месяцев [136], хотя некоторые центры не прерывают антикоагулянтную терапию во время вмешательства. Целесообразность дальнейшей терапии пероральными антикоагулянтами оценивают с учетом риска инсульта (см. раздел 4.1). Отменять варфарин после аблации обычно не рекомендуют пациентам с высоким риском инсульта (см. раздел 4.1), так как ФП – это хроническая и прогрессирующая аритмия.

Мониторирование рецидивов ФП. Методы оценки среднесрочных и долгосрочных результатов аблации ФП продолжают обсуждаться. Может быть достаточным контроль симптомов, купирование которых является основной целью аблации ФП. Чтобы определить эффективность различных вмешательств и улучшить технику аблации, необходимо проводить систематическое стандартизированное мониторирование ЭКГ [3]. По мнению экспертов, пациента следует обследовать через 3 месяца после вмешательства, а затем каждые 6 месяцев в течение по крайней мере 2 лет [33]. Истинная частота рецидивов будет значительно заниженной (см. раздел 3.4).

Результаты мета-анализа и рандомизированных исследований, в которых сравнивали аблацию и антиаритмические средства

Хотя лекарственные средства остаются основой лечения ФП, в последние годы возрастает роль катетерной аблации. По данным недавно проведенного мета-анализа, эффективность катетерной аблации и антиаритмической терапии составила 77% и 52%, соответственно [131]. Сходные результаты были получены в других мета-анализах [134,140,141], в одном из которых изоляция легочных вен у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП сопровождалась значительным увеличением вероятности отсутствия приступов аритмии через 1 год (отношение шансов 9.74; 95% ДИ 3.98–23.87; $P < 0.001$) [140]. В нескольких проспективных многоцентровых исследованиях была подтверждена более высокая эффективность катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией. Многим пациентам проводили повторные вмешательства, что указывает на ограничения этого метода лечения. Помимо восстановления связи между

изолированными легочными венами с тканью предсердий основной причиной аритмий, возникающих после аблации, является ятрогенная предсердная тахикардия по механизму re-entry. В случае развития аритмии может потребоваться повторная аблация. Ожидаются результаты продолжающихся многоцентровых исследований в определенных подгруппах пациентов, например, с ФП и застойной сердечной недостаточностью (CASTLE-AF, AMICA). Пока нет данных, подтверждающих эффективность успешной аблации ФП в профилактике смертности, однако этот вопрос изучается в крупном проспективном международном исследовании CABANA. Можно предположить, что аблация ФП в рамках стратегии контроля ритма наиболее эффективна и полезна на раннем этапе развития заболевания [23]. Клиническая эффективность раннего контроля ритма изучается в исследовании EAST. Ожидается, что оба исследования будут завершены в 2015 году.

Рекомендации по аблации левого предсердия

Рекомендации	Класс	Уровень
Аблация трепетания предсердия рекомендуется в рамках процедуры аблации ФП, если трепетание было выявлено до аблации или появилось во время аблации ФП	I	B
Катетерная аблация пароксизмальной ФП обоснована, если симптомы сохраняются несмотря на антиаритмическую терапию	IIa	A
Аблация возможна при персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии	IIa	B
Перед возобновлением терапии пероральными антикоагулянтами (подолжают минимум в течение 3 мес) после аблации возможно назначение НМГ или в/в введение НФГ. При оценке целесообразности дальнейшей антикоагуляции учитывают индивидуальные факторы риска инсульта	IIa	C
Продолжение антикоагулянтной терапии рекомендуется пациентам с 1 основным фактором риска или ≥ 2 клинически значимыми неосновными факторами риска (CHA ₂ DS ₂ -VAS ≥ 2)	IIa	B
Катетерная аблация у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью возможна, если антиаритмическая терапия, включая амиодарон, не уменьшает симптомы	IIb	B
У пациентов с пароксизмальной ФП, не страдающих серьезным заболеванием сердца, катетерная аблация перед антиаритмической терапией возможна, если симптомы сохраняются несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений	IIb	B
Катетерная аблация возможна у пациентов с длительной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам	IIb	C

4.3.5.3 Хирургическая аблация

ФП – это независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операций на сердце. Она ассоциируется с более высокой периоперационной смертностью, особенно у пациентов с фракцией выброса менее 40% [139]. Наличие ФП перед реконструктивной операцией на митральном клапане свидетельствует о повышенном риске оперативного вмешательства и позволяет прогнозировать развитие поздних осложнений со стороны сердца и инсульта. Хотя независимое влияние ФП на выживаемость в отдаленном периоде не установлено, восстановление синусового ритма улучшает исходы [139]. Хирургическая аблация по сравнению с катетерной позволяет добиться полной изоляции очагов триггерной активности, а также ушка левого предсердия.

Техника операции

Метод хирургической аблации является операция «лабиринт». Эффективность оперативного вмешательства (т.е. отсутствие ФП) в течение 15 лет достигает 75-95%. У больных с пороком митрального клапана операция на клапане сама по себе не снижает риск развития рецидивов ФП или инсульта, однако операция «лабиринт» приводит к улучшению исходов и способствует восстановлению сократительной функции предсердий. Операция сложная и сопровождается повышенным риском смерти и серьезных осложнений, поэтому она проводится редко [143,144]. Хирургическая изоляция легочных вен эффективно восстанавливает синусовый ритм у пациентов с постоянной ФП на фоне порока митрального клапана.

Альтернативные источники энергии

Использование альтернативных источников энергии позволяет вызвать блокаду внутрипредсердного проведения без хирургического разреза. Подобное вмешательство более короткое и менее инвазивное и не требует остановки сердца. В небольших рандомизированных исследованиях эти методы приводили к увеличению частоты восстановления синусового ритма, повышению толерантности к физической нагрузке и снижению концентраций мозгового натрийуретического пептида в плазме и риска инсульта [140].

Радиочастотная абляция: синусовый ритм сохраняется примерно в 85% случаев через 1 год и в 52% случаев через 5 лет. Длительность аритмии и размер левого предсердия позволяют предсказать развитие рецидивов.

Эффективность криоабляции через 1 год составляла 87%.

Высоко интенсивный направленный ультразвук вызывает нагревание ткани, коагуляционный некроз и блокаду проведения. Через 18 месяцев эффективность вмешательства достигла 86%. Факторами, ухудшавшими результаты вмешательства, были значительное увеличение размера левого предсердия, пожилой возраст, длительное сохранение ФП, артериальная гипертензия и апноэ во время сна [33].

Представляется перспективным применение других методов, в частности торакоскопии и видеонаблюдения, однако их пока специально не сравнивали со стандартным хирургическим лечением ФП.

Роль вегетативной нервной системы

Абляция нервного сплетения или пересечение блуждающего нерва используются для контроля или излечения пароксизмальной ФП. Отдаленные результаты вмешательства пока не известны. Первые исследования не подтвердили его преимущество перед изоляцией легочных вен.

Лечение после хирургической абляции

После хирургической абляции происходит обратное ремоделирование, которое часто осложняется аритмиями. Антиаритмическую и антикоагулянтную терапию продолжают в течение по крайней мере 3 месяцев. Решение о прекращении лечения принимают на основании клинического обследования, ЭКГ и эхокардиографии через 3, 6 и 12 месяцев.

Рекомендации по хирургической аблации ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Хирургическая аблация ФП возможна у пациентов, которым проводятся операции на сердце	IIa	A
Хирургическая аблация возможна при бессимптомной ФП, если проводится хирургическое вмешательство, а риск минимальный	IIb	C
Минимально инвазивная хирургическая аблация ФП возможна, если не проводится хирургическое вмешательство. Ее выполняют при неэффективности катетерной аблации	IIb	C

4.4 Дополнительная терапия

Предупреждение или замедление ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертензии, сердечной недостаточности или воспаления (например, после хирургического вмешательства) позволяет избежать развития ФП (первичная профилактика) или снизить частоту рецидивов аритмии или ее трансформации в постоянную форму (вторичная профилактика) [143]. С этой целью обычно применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона, статины и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

4.4.1 Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы АПФ и БРА подавляют аритмогенное действие ангиотензина II, который стимулирует развития фиброза и гипертрофии предсердий вследствие нарушения утилизации кальция, изменения функции ионных каналов, активации медиаторов окислительного стресса и усиления воспаления. В экспериментальных условиях убедительно доказаны антиаритмические и противofiброзные свойства ингибиторов АПФ и БРА при ФП [144,145].

Первичная профилактика

Застойная сердечная недостаточность. При ретроспективном анализе результаты крупных рандомизированных исследований у больных с дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью было выявлено снижение частоты развития ФП при лечении ингибиторами АПФ и БРА по сравнению с плацебо. По данным нескольких мета-анализов, терапия препаратами этих классов достоверно снижает риск ФП на 30-48% [145-148]. Благоприятный эффект был менее выраженным у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией ЛЖ [49].

Артериальная гипертензия. При мета-анализах было отмечено преимущество терапии на основе ингибиторов АПФ или БРА, однако только в одном мета-анализе было выявлено статистически значимое снижение относительного риска ФП на 25% [147]. Эта тенденция в основном отражала значительное снижение частоты впервые выявленной ФП (на 33%) при лечении лозартаном по сравнению с ателнололом (6.8 vs. 10.1 на 1000 пациенто-лет, соответственно) в исследовании LIFE, в которое включали пациентов с гипертрофией ЛЖ [150]. Тем не менее,

результаты последующего исследования VALUE [151] и ретроспективных исследований в США и Великобритании (на основании баз данных) показали, что терапия на основе ингибиторов АПФ или БРА позволяет задержать развитие ФП у пациентов с артериальной гипертонией, в том числе в обычной клинической практике.

Сердечно-сосудистые факторы риска. Эффективность ингибиторов АПФ и БРА в профилактике ФП была менее очевидной у пациентов с множественными факторами риска, включая артериальную гипертонию, сахарный диабет, коронарную болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь, заболевание периферических артерий, гиперхолестеринемию и т.п., которые принимали участие в исследованиях HOPE и TRANSCEND [143]. В этих исследованиях рамиприл и телмисартан, соответственно, не снижали риск развития ФП по сравнению с плацебо.

Вторичная профилактика

В нескольких относительно небольших проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что ингибиторы АПФ или БРА в сочетании с антиаритмическими средствами, обычно амиодароном, оказывают дополнительное благоприятное влияние на риск рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с антиаритмической терапией [152,153]. При мета-анализе этих исследований было выявлено достоверное снижение риска развития рецидивов ФП на 45-50% [145-148]. Однако в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CAPRAF не был подтвержден благоприятный эффект кандесартана после восстановления синусового ритма у пациентов, не получавших антиаритмические препараты [154].

Данные, обосновывающие применение ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, которым не проводится электрическая кардиоверсия, остаются противоречивыми. В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных артериальной гипертонией было выявлено снижение частоты рецидивов пароксизмальной ФП на фоне терапии на основе БРА или ингибиторов АПФ по сравнению с атенололом или амлодипином, а также при комбинированной терапии БРА или ингибиторами АПФ и амиодароном по сравнению с монотерапией амиодароном [145]. В нескольких относительно небольших исследованиях был отмечен благоприятный эффект ингибиторов АПФ/БРА у пациентов с незначительными изменениями сердца (в основном артериальная гипертония без гипертрофии ЛЖ) и пароксизмальной или недавно развившейся персистирующей ФП [155,156].

Однако в самом крупном исследовании GISSI-AF у 1442 пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (у 85% артериальная гипертония) и пароксизмальной или персистирующей ФП (вскоре после кардиоверсии) присоединение валсартана к оптимальной медикаментозной терапии (включая антиаритмические средства и ингибиторы АПФ) в течение 1 года не привело к снижению времени до первого рецидива ФП (отношение шансов 0.99; 95% ДИ 0.85–1.15; $P = 0.84$) и числа пациентов, у которых наблюдалось более 1 рецидива ФП (26.9% vs. 27.9%), по сравнению с плацебо [157]. Валсартан не давал также

дополнительного эффекта у небольшого числа пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, но с дилатацией левого предсердия.

Предварительные результаты японского исследования J-RHYTHM II у 318 пациентов с артериальной гипертонией и пароксизмальной ФП не подтвердили благоприятное влияние кандесартана по сравнению с амлодипином на частоту и длительность рецидивов ФП, которые регистрировали при ежедневном мониторинговании по телефону, или частоту трансформации ФП в постоянную форму (8% vs. 14%) в течение 1 года. В ретроспективных исследованиях ингибиторы АПФ и БРА не снижали частоту рецидивов ФП после абляции легочных вен.

Эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов

В исследовании LIFE терапия на основе лозартана снижала риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с ателололом у больных с ФП. Так, частота первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт и инфаркт миокарда) снизилась на 42%, сердечно-сосудистая смертность – на 42%, частота инсульта – на 45%. Была отмечена также тенденция к снижению общей смертности. Однако ни в исследовании VALUE [151], ни в исследовании GISSI-AF [157] не было выявлено улучшение исходов на фоне терапии на основе БРА по сравнению с амлодипином или плацебо. В исследовании ACTIVE I у 9016 пациентов с ФП и факторами риска лечение ирбесартаном не привело к снижению суммарной частоты инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти, но значительно снизило частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Таким образом, у больных с дисфункцией и гипертрофией ЛЖ выявлено значительное снижение частоты развития впервые выявленной ФП при лечении ингибиторами АПФ или БРА, однако их польза убедительно не доказана у пациентов с умеренным органическим поражением сердца и рецидивирующей ФП. Преимущество одного класса ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы над другим не установлено [146,147,155]. Антиаритмический эффект ингибиторов АПФ и БРА у больных с ФП изучается в нескольких специальных исследованиях, а также в рамках более крупных исследований.

4.4.2 Антагонисты альдостерона

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск развития ФП в 12 раз выше, чем у пациентов с эссенциальной гипертонией. У больных с ФП наблюдали увеличение уровней альдостерона в плазме. Применение спиронолактона в опытах на собаках подавляло развитие фиброза предсердий и препятствовало развитию индуцируемой ФП. Роль антагонистов альдостерона в клинических исследованиях специально не изучалась, однако предварительные данные свидетельствуют о том, что спиронолактон снижает частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии у пациентов с артериальной гипертонией и легкой дисфункцией ЛЖ. В настоящее время продолжаются несколько исследований спиронолактона и эплеренона.

4.4.3 Статины

Воспаление может быть ключевым механизмом развития некоторых форм ФП. В эпидемиологических и наблюдательных исследованиях у пациентов с впервые развившейся и рецидивирующей ФП отмечали увеличение уровней С-реактивного белка и воспалительных цитокинов (интерлейкинов 1b и 6 и фактора некроза опухоли α). Профилактический эффект статинов при ФП связывают с улучшением обмена липидов и профилактикой прогрессирования атеросклероза, противовоспалительным и антиоксидантным действием, улучшением эндотелиальной функции и подавлением активации нейрогуморальных систем, изменением текучести мембран и проводимости ионных каналов [158]. Статины принимают участие в регуляции активности различных металлопротеиназ; этот эффект может играть роль в регуляции структурного ремоделирования при ФП (дилатация и фиброз). В опытах на животных с ФП статины подавляли электрическое и структурное ремоделирование предсердий и препятствовали развитию ФП [159].

Первичная профилактика

Высоко качественные исследования у больных с ФП были единичными, а базу данных в основном составляют результаты наблюдательных и ретроспективных исследований [159]. В некоторых исследованиях, особенно у пациентов с дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью, было выявлено снижение риска развития впервые выявленной ФП на 20-50%, однако результаты лечения у пациентов с артериальной гипертонией, коронарной болезнью сердца и ОКС менее однозначные, хотя наблюдалась общая тенденция в пользу статинов [159]. Статины снижали частоту развития ФП у пациентов с постоянным водителем ритма на 57%, однако исследования были ретроспективными и слишком небольшими, чтобы специально рекомендовать применение статинов для профилактики ФП после имплантации постоянного водителя ритма [160].

Послеоперационная ФП. В нескольких ретроспективных, наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследованиях [159], включая ARMYDA-3 [161], а также в систематизированном обзоре [161] было выявлено снижение частоты послеоперационной ФП на фоне терапии статинами. Однако в нескольких крупных ретроспективных исследованиях не было отмечено снижение частоты развития ФП после операций; более того, указывали даже на их аритмогенные свойства. Тем не менее, по данным мета-анализа всех исследований в хирургической практике (3 рандомизированных контролируемых исследования и 10 наблюдательных исследований в целом у 17643 пациентов), относительный риск развития любой ФП при лечении статинами составил 0.78 (95% ДИ 0.67–0.90; $P<0.001$), а впервые выявленной - 0.66 (95% ДИ 0.51–0.84; $P<0.001$). Продемонстрирована зависимость эффекта статинов от дозы.

Вторичная профилактика

Эффективность статинов в профилактике пароксизмальной или недавно развившейся ФП была выше, чем в профилактике рецидивирующей персистирующей ФП или ФП после аблации левого предсердия [159]. Рандомизированные исследования не подтвердили пользу статинов после

кардиоверсии [163]. По данным мета-анализа, эффективность статинов в профилактике ФП зависела от типа исследования и выборки пациентов [164,165]. Более выраженный эффект наблюдался в ранних наблюдательных исследованиях.

Таким образом, данные, подтверждающие эффективность статинов в первичной или вторичной профилактике ФП (за исключением послеоперационной), недостаточны для того, чтобы дать однозначные рекомендации. В настоящее время нет общего мнения по поводу интенсивности и длительности лечения статинами или выбора препарата.

4.4.4. Полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3, или n-3 ПНЖК (в основном эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) – это универсальные компоненты биологических мембран. Эти кислоты оказывают стабилизирующее действие на мембраны, подавляют вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода сердца, снижают флуоресцентную анизотропию мембран и окислительный стресс [161]. Кроме того, ПНЖК оказывают прямое электрофизиологическое действие на некоторые ионные каналы, включая натриевые и ультрабыстрые калиевые каналы, и обмен натрия и кальция. В экспериментах ПНЖК уменьшали электрическое ремоделирование предсердий и их структурные изменения [159].

Первичная профилактика

Общая популяция. Результаты эпидемиологических исследований оказались противоречивыми [159]. Хотя в исследованиях Cardiovascular Health Study и Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study было выявлено значительное снижение риска развития ФП на 30-35% на фоне увеличения потребления ПНЖК, другие крупные популяционные исследования не подтвердили эти данные. Более высокая эффективность в профилактике ФП определенной кислоты, например, докозагексаеновой, не доказана.

Послеоперационная ФП. Хотя в двух открытых исследованиях лечение ПНЖК привело к значительному снижению частоты ФП после коронарного шунтирования, эти результаты не были подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных контролируемых исследованиях [166,167]. Длительность ФП и госпитализации не отличалась между группами.

Вторичная профилактика

Данные об эффективности ПНЖК во вторичной профилактике ФП ограниченные и противоречивые. В одном ретроспективном исследовании применение ПНЖК ассоциировалось со снижением частоты рецидивов ФП после изоляции легочных вен. Предварительные результаты двух небольших рандомизированных контролируемых исследований показали, что лечение ПНЖК, начатое за 1-4 недели до кардиоверсии, не влияло на частоту рецидивов аритмии в течение от 6 месяцев до 2 года. Проводится несколько проспективных, рандомизированных клинических исследований. В настоящее время нельзя дать какие-либо рекомендации по поводу применения ПНЖК для первичной или вторичной профилактики ФП.

Рекомендации по первичной профилактике ФП с помощью дополнительных средств

Рекомендации	Класс	Уровень
Ингибиторы АПФ и БРА можно применять для первичной профилактики ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса	IIa	A
Ингибиторы АПФ и БРА могут применяться для первичной профилактики ФП у пациентов с артериальной гипертонией, особенно гипертрофией ЛЖ	IIa	B
Статины можно применять для первичной профилактики ФП после аорто-коронарного шунтирования (по отдельности или в комбинации с вмешательствами на клапанах)	IIa	B
Статины могут применяться для первичной профилактики ФП у пациентов с заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью	IIb	B
Лечение ингибиторами АПФ, БРА и статинами не рекомендуется для первичной профилактики ФП у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний	III	C

Рекомендации по вторичной профилактике ФП с помощью дополнительных средств

Рекомендации	Класс	Уровень
Лечение ингибиторами АПФ и БРА возможно у пациентов с рецидивирующей ФП, которые получают антиаритмическую терапию	IIb	B
БРА и ингибиторы АПФ могут применяться для профилактики пароксизмальной ФП, а также у пациентов с персистирующей ФП без серьезного заболевания сердца, которым проводится электрическая кардиоверсия, если имеются другие показания к назначению препаратов этих классов (например, артериальная гипертония)	IIb	B

5. Особые группы

5.1 Сердечная недостаточность

Некоторые механизмы развития сердечной недостаточности могут способствовать появлению ФП, так как они создают субстрат или триггер аритмии [44,168]. ФП – это мощный и независимый фактор риска сердечной недостаточности. Эти состояния часто сочетаются друг с другом [44], частично вследствие общности факторов риска. Развитие ФП у пациента с сердечной недостаточностью часто приводит к ухудшению его состояния, предрасполагает к развитию эпизодов декомпенсации сердечной недостаточности, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и ухудшает отдаленный прогноз. При лечении пациентов с сердечной недостаточностью и ФП следует учитывать следующие аспекты [44]:

- (1) Необходимо выявлять и по возможности устранять потенциальные триггеры и вторичные причины.
- (2) Следует оптимизировать терапию сердечной недостаточности.

Как и при других состояниях, для контроля частоты желудочкового ритма предпочтительно применение бета-блокаторов, а не сердечных гликозидов, так как

первые снижают частоту сердечных сокращений не только в покое, но и при физической нагрузке. Комбинация дигоксина и бета-блокатора может контролировать частоту желудочкового ритма в покое более эффективно, чем монотерапия.

Терапия бета-блокаторами по отдельности или в комбинации с дигоксином ассоциировалась со снижением смертности по сравнению с лечением одним дигоксином [169]. Бета-блокаторы оказывают благоприятное влияние на смертность и заболеваемость у больных систолической сердечной недостаточностью. Недавно при мета-анализе было выявлено снижение частоты развития ФП на 27% у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, получавших бета-блокаторы [170].

Хотя дилтиазем эффективно уменьшает частоту сердечных сокращений при физической нагрузке, он подавляет сократимость миокарда и увеличивает риск сердечной недостаточности. Тем не менее, у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса дилтиазем в комбинации с дигоксином более эффективно контролировал частоту сердечных сокращений в течение 24 ч и при нагрузке, чем монотерапия дигоксином или недигидропиридиновым антагонистом кальция.

Стратегия контроля ритма не имела преимуществ перед стратегией контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП [90]. Катетерная абляция левого предсердия у больных сердечной недостаточностью может привести к улучшению функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и качества жизни у (см. раздел 4.3.5.3) [93,94].

Профилактика тромбоэмболий рассматривается в разделе 4.1, однако сердечная недостаточность на фоне систолической дисфункции сама по себе является фактором риска инсульта и тромбоэмболий, а при наличии ФП обычно показана терапия пероральными антикоагулянтами. Применение аспирина в сочетании с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется, учитывая повышенный риск кровотечения, а также имеющиеся данные о повышении частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении аспирином.

Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс	Уровень
Препаратами первой линии для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса являются бета-блокаторы	I	A
Если монотерапия не обеспечивает адекватный контроль частоты сердечных сокращений, следует добавить дигоксин	I	B
У гемодинамически нестабильных больных острой сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса лечение рекомендуется начинать с амиодарона	I	B
При отсутствии дополнительных проводящих путей для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов ФП и острой систолической сердечной недостаточностью альтернативой амиодарону является дигоксин	I	C
У пациентов с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (функциональный класс III-IV по NYHA, фракция выброса $\leq 35\%$ и QRS ≥ 130 мс) для контроля частоты сердечных сокращений может быть выполнена абляция атрио-вентрикулярного узла, если другие меры не эффективны или противопоказаны	IIa	B
Пациентам с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса может быть назначен недигидропиридиновый антагонист кальция	IIb	C
Бета-блокатор может быть альтернативой недигидропиридиновому антагонисту кальция у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса	IIb	C
Недигидропиридиновые антагонисты кальция не рекомендуется применять для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с систолической сердечной недостаточностью	III	C

Рекомендации по контролю ритма у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс	Уровень
Дефибрилляция рекомендуется пациентам с ФП и сохраняющимися ишемией миокарда, гипотонией и отеком легких, если высокая частота желудочкового ритма не снижается под влиянием лекарственных средств	I	C
У пациентов с ФП и тяжелой сердечной недостаточностью (функциональный класс III-IV по NYHA) или нестабильной сердечной недостаточностью (≤ 4 недель) для удержания синусового ритма можно применять только амиодарон	I	C
Применение амиодарона целесообразно для медикаментозной кардиоверсии или улучшения результатов электрической кардиоверсии у пациентов с ФП	IIa	B
У пациентов с ФП и стабильной сердечной недостаточностью (I-II функциональный класс по NYHA) для профилактики сердечно-сосудистых госпитализаций может применяться дронедазон	IIa	C
У пациентов с сердечной недостаточностью и персистирующей ФП, сопровождающейся симптомами, которые сохраняются несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений, возможны электрическая кардиоверсия и контроль ритма	IIb	B
Катетерная абляция (изоляция легочных вен) возможна у пациентов с сердечной недостаточностью и рефрактерной ФП	IIb	B

5.2 Спортсмены

В популяционных исследованиях выявлена U-образная зависимость между интенсивностью физической активности и частотой развития ФП. Она может

свидетельствовать о том, что положительные антиаритмические эффекты физических нагрузок могут нивелироваться при резком увеличении физической активности [177,178]. У профессиональных спортсменов, в том числе бывших, и людей, активно занимающихся спортом, частота ФП увеличивается в 2-10 раз [179,180]. Причины выявленной зависимости, вероятно, имеют как функциональное (повышение активности симпатической системы, нагрузка объемом при нагрузке, ваготония в покое), так и структурное (гипертрофия и дилатация предсердий) происхождение. Роль препаратов, увеличивающих активность пациента, не установлена.

Добиться снижения частоты сердечных сокращений до целевых значений у спортсменов трудно. Бета-блокаторы плохо переносятся (или их применение даже запрещено, если пациент участвует в соревнованиях по определенным дисциплинам), а дигоксин и недигидропиридиновые антагонисты кальция не способны адекватно снизить частоту сердечных сокращений при ФП, связанной с физической нагрузкой. Если частота сердечных сокращений при приступе ФП является приемлемой для спортсмена, а гемодинамические нарушения отсутствуют (головокружение, обморок, внезапная усталость), то занятия спортом можно возобновить. Назначать монотерапию блокаторами калиевых каналов для лечения ФП у спортсменов следует осторожно [181]. Эти препараты могут вызвать развитие трепетания предсердий с проведением 1:1 при высокой активности симпатической системы. Пациентам с трепетанием предсердий может потребоваться абляция, после которой обычно приходится продолжать медикаментозную терапию («гибридная» терапия).

У некоторые спортсменов с пароксизмальной ФП для неотложного восстановления ритма можно применять флекаинид или пропафенон («таблетка в кармане»; см. раздел 4.2.1.2.) [67]. Такие пациенты не должны заниматься спортом до тех пор, пока сохраняется аритмия, и в течение 1-2 периодов полувыведения антиаритмического препарата. В некоторых случаях могут быть использованы немедикаментозные методы лечения, например, катетерная абляция [182].

Целесообразность антикоагуляции определяют с учетом наличия факторов риска тромбоэмболических осложнений (см. раздел 4.1). Однако антикоагулянтные препараты нельзя применять у спортсменов, если существует угроза травмы.

Рекомендации по лечению ФП у спортсменов

Рекомендации	Класс	Уровень
При применении блокаторов натриевых каналов для купирования аритмии («таблетка в кармане») не следует заниматься спортом, пока сохраняется аритмия или в течение 1-2 периодов полувыведения антиаритмического препарата	IIa	C
Абляция устья возможна у спортсменов с документированным трепетанием предсердий, особенно если планируется терапия флекаинидом или пропафеноном	IIa	C
Для профилактики рецидивов ФП у спортсменов может быть проведена абляция	IIa	C
Если у спортсмена установлена специфическая причина ФП (например, гипертиреоз), то до ее устранения пациенту не рекомендуется участвовать в соревновании или заниматься спортом	III	C
При наличии признаков нарушения гемодинамики (например, головокружения) не рекомендуется продолжать заниматься спортом	III	C

5.3 Пороки клапанов сердца

ФП часто развивается у пациентов с пороками клапанов сердца. Увеличение размера левого предсердия отмечается на раннем этапе прогрессирующего митрального порока сердца, а развитие пароксизмальной или постоянной ФП считают показанием к раннему чрескожному или хирургическому вмешательству на клапане [64]. ФП часто развивается также на поздних стадиях порока аортального клапана, когда дилатация ЛЖ и увеличение конечного диастолического давления отражаются на функции левого предсердия.

Лечение ФП у пациентов с пороком клапана сердца проводят по стандартной схеме, хотя обычно отдают предпочтение стратегии контроля частоты сердечных сокращений, учитывая низкую вероятность стойкого восстановления ритма. У пациентов с пороками клапанов сердца имеется высокий риск развития тромбоэмболий, поэтому «порог» для назначения антикоагулянтов должен быть низким (раздел 4.1).

Рекомендации по лечению ФП у пациентов с пороком клапана сердца

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с митральным стенозом и ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) показана терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0)	I	C
Пациентам с ФП и клинически значимой митральной регургитацией показана терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0)	I	C
В случае развития ФП пациентам с бессимптомным средне-тяжелым или тяжелым митральным стенозом может быть проведена чрескожная баллонная дилатация митрального отверстия, если отсутствует тромб в левом предсердии	IIa	C
Раннее оперативное вмешательство на митральном клапане возможно у пациентов с тяжелой митральной регургитацией, сохранной функцией ЛЖ и вновь выявленной ФП даже при отсутствии симптомов, особенно если может быть выполнена реконструктивная операция	IIa	C

5.4 Острый коронарный синдром

ФП развивается у 2-21% пациентов с ОКС [49]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях, особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП. Лечение ингибиторами АПФ, БРА или бета-блокаторами, начатое на раннем этапе после инфаркта миокарда, также, вероятно, способствовало снижению частоты ФП [49]. ФП чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также у больных с сердечной недостаточностью, более высокой частотой сердечных сокращений при поступлении и дисфункцией ЛЖ. Ее частота не зависит от типа реперфузионной терапии (нет, тромболизис или чрескожное вмешательство) [49]. ФП у больных с ОКС ассоциируется с увеличением госпитальной летальности и поздней смертности и повышением риска ишемического инсульта во время госпитализации и после выписки. Рекомендации по ведению пациентов с ОКС и ФП основываются преимущественно на мнении экспертов, так как соответствующие клинические исследования не проводились.

Пациентам с ОКС может быть проведена неотложная электрическая кардиоверсия, если ФП сочетается с рефрактерной ишемией или нарушением гемодинамики. Для уменьшения частоты сердечных сокращений и потребности миокарда в кислороде

внутривенно вводят бета-блокатор или недигидропиридиновый антагонист кальция. Дигоксин и/или амиодарон внутривенно могут быть назначены пациентам с ОКС и тяжелой дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Информацию об антикоагулянтной терапии у больных с ФП и ОКС см. в разделе 4.1.

Рекомендации по лечению ФП у больных с острым коронарным синдромом

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с ОКС и ФП следует провести дефибрилляцию, если отмечаются тяжелое нарушение гемодинамики или рефрактерная ишемия или не удается добиться адекватного контроля частоты сердечных сокращений с помощью лекарственных средств	I	C
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение амиодарона	I	C
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение бета-блокаторов	I	C
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ФП и ОКС возможно внутривенное введение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема), если отсутствуют клинические признаки сердечной недостаточности	IIa	C
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ОКС и ФП, сопровождающейся сердечной недостаточностью, возможно внутривенное введение дигоксина	IIb	C
Применение флекаинида или пропафенона у пациентов с ФП на фоне ОКС не рекомендуется	III	B

5.5 Сахарный диабет

Сахарный диабет и ФП часто сочетаются друг с другом, так как они ассоциируются с коронарной болезнью сердца, артериальной гипертонией и дисфункцией ЛЖ, а также дисфункцией вегетативной нервной системы и нарушением функции ионных каналов. По данным популяционных исследований, частота сахарного диабета у больных с ФП составляет 13%. Сахарный диабет – это независимый фактор риска развития ФП (относительный риск 1,4-1,8). Наличие сахарного диабета ухудшает прогноз и увеличивает риск смерти и сердечно-сосудистого исходов. Целесообразно обеспечивать контроль различных факторов риска, в том числе назначать антигипертензивные средства, статины и т.д. Важное значение сахарного диабета отмечается во всех схемах стратификации риска инсульта, а больным диабетом рекомендуется антитромботическая терапия (см. раздел 4.1).

Рекомендации по лечению ФП у больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с ФП и сахарным диабетом рекомендуется контроль всех сердечно-сосудистых факторов риска, включая АД, липиды и др.	I	C

5.6 Пожилые люди

Распространенность ФП у пациентов в возрасте 80 лет составляет около 10%, а в возрасте ≥ 85 лет достигает 18%. В исследовании SAFE, проводившемся в общей практике [43], было показано, что эффективными методами скрининга ФП являются осмотр врача и выполнение ЭКГ при наличии нерегулярного пульса. У всех пациентов в возрасте >75 лет ежегодный риск тромбоэмболий превышает 4%. В этом случае желательно назначать антагонисты витамина К, если риск

геморрагических осложнений не слишком высокий. Среди отдельных компонентов индекса CHADS₂ возраст ≥ 75 лет ассоциируется с более высоким риском инсульта и смерти по сравнению с артериальной гипертонией, сахарным диабетом или сердечной недостаточностью (см. индекс CHA₂DS₂-VASc в разделе 4.1.1). В целом переносимость антагонистов витамина К у пожилых людей приемлемая [56]. В рандомизированных контролируемых исследованиях применение этих препаратов у больных с ФП приводило к снижению частоты ишемического инсульта и сердечно-сосудистых осложнений и сопровождалось небольшим увеличением риска серьезных кровотечений. В связи с этим антагонисты витамина К у пожилых людей имели четкие преимущества перед аспиринот. Напротив, эффективность антитромбоцитарных средств в профилактике ишемического инсульта с возрастом снижается и в возрасте 77 лет отсутствует (см. раздел 4.1).

Пожилым людям редко проводят электрическую кардиоверсию, так как удерживать синусовый ритм часто бывает трудно [183]. Для контроля частоты сердечных сокращений используют бета-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Бета-блокаторы следует применять осторожно у пожилых пациентов с ХОБЛ.

Пожилые пациенты с ФП значительно отличаются от пациентов более молодого возраста:

- † Различные сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистой системы и других органов.
- † Высокая заболеваемость и распространенность ФП.
- † Более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений.
- † ФП чаще постоянная, а не рецидивирующая (пароксизмальная и/или персистирующая).
- † Симптомы и жалобы часто атипичные.
- † Частота желудочкового ритма менее чувствительна к действию симпатической системы.
- † Выше вероятность аритмогенного действия лекарств (снижение функции почек и печени).
- † ФП чаще остается недиагностированной.

Рекомендации по лечению ФП у пожилых людей

Рекомендации	Класс	Уровень
У всех пациентов в возрасте 65 лет и старше, обращающихся к врачам общей практике, следует проводить скрининг ФП (определить пульс и зарегистрировать ЭКГ при наличии аритмии)	I	B

5.7 Беременность

У беременных женщин без ФП и заболевания сердца в анамнезе аритмия развивается редко. У пациенток с ранее диагностированной ФП во время беременности в 52% случаев развиваются рецидивы аритмии; при этом

повышается риск осложнений у плода. У пациенток без врожденных или приобретенных пороков сердца ФП обычно хорошо переносится во время беременности.

Средства, урежающие сердечный ритм

Бета-блокаторы проникают через плаценту и вызывают различные нежелательные эффекты, включая задержку внутриутробного развития, подавление функции системы дыхания у новорожденного, брадикардию и гипогликемию, особенно если лечение начинают на ранних сроках беременности (в первые 12-24 недели). У детей беременных женщин с артериальной гипертонией, получавших пропранолол, не было отмечено врожденных пороков [184], однако наблюдалась задержка роста. Применение атенолола в течение первого триместра, но не в более поздние сроки, сопровождалось задержкой роста плода. При мета-анализе исследований, в которых оценивался риск применения бета-блокаторов у беременных женщин с артериальной гипертонией, было выявлено пограничное увеличение числа новорожденных с низким ростом (по отношению к сроку беременности).

Дигоксин хорошо проникает через плаценту, а интоксикация сердечными гликозидами у матери сопровождалась смертью плода. Опыт применения верапамила и дилтиазема ограничен, однако их пероральное назначение для контроля частоты сердечных сокращений обычно безопасно.

Восстановление синусового ритма

Флекаинид применяли для купирования аритмий у плода; при этом он не вызывал нежелательных эффектов. Амiodарон оказывал негативное влияние на плод, поэтому его можно назначать беременным женщинам только в неотложных ситуациях. Назначения любых лекарств следует по возможности избегать в первом триместре беременности, когда происходит органогенез.

Электрическая кардиоверсия

Описаны несколько случаев успешной электрической кардиоверсии у беременных женщин с ФП. Нежелательных эффектов у плода при этом не выявили. Энергия разряда сопоставимая у беременных и небеременных женщин.

Антикоагуляция

Антагонисты витамина К оказывают тератогенное действие, поэтому в первом триместре их обычно заменяют на НФГ или НМГ [185]. По данным одного систематизированного обзора, врожденные пороки отмечались в 6,4% случаев, когда варфарин применяли на протяжении всей беременности, и отсутствовали, когда его заменяли на гепарин на 6-12-й неделях беременности. Варфарин легко проникает через плаценту, а у плода может наблюдаться передозировка даже при терапевтическом значении МНО у женщины.

НМГ не проходят через плаценту и широко применялись для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. Они не оказывали негативное влияние на плод. В третьем триместре необходимо регулярно проводить лабораторные тесты (каждые 10-14 дней), чтобы обеспечить адекватную антикоагуляцию. При необходимости следует корректировать дозу. У

некоторых женщин для сохранения адекватного антикоагулянтного эффекта могут потребоваться высокие дозы антагонистов витамина К и гепарина.

Если беременная женщина с ФП и искусственным клапаном сердца прекращает прием антагонистов витамина К на 6-12-й неделях беременности, то ей следует проводить постоянную инфузию НФГ, вводить НФГ в подобранной дозе или НМН подкожно. Лечение антагонистами витамина К может быть возобновлено во втором триместре.

Рекомендации по лечению ФП у беременных женщин

Рекомендации	Класс	Уровень
Дефибрилляция безопасна во всех триместрах беременности. Она рекомендуется при нестабильной гемодинамике на фоне ФП и высоком риске, связанном с аритмией, для матери или плода	I	C
Пациенткам с ФП и высоким риском тромбозов рекомендуется антитромботическая профилактика на протяжении всей беременности. Препарат (гепарин или варфарин) выбирают с учетом триместра беременности	I	C
Пероральные антагонисты витамина К рекомендуется применять со II триместра беременности. Их отменяют за 1 мес до предполагаемых родов	I	C
Подкожное введение НМГ в терапевтических дозах рекомендуется в течение первого триместра и последнего месяца беременности. Альтернативой может быть НФГ (следует добиться увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5 раза по сравнению с контролем)	I	B
Для контроля частоты сердечных сокращений следует применять бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция. В течение первого триместра беременности следует взвешивать пользу бета-блокаторов и потенциальный риск для плода	IIa	C
Для купирования недавно развившегося приступа ФП (если необходимо восстановление синусового ритма, а дефибрилляция не обоснована) у пациентов со стабильной гемодинамикой, не страдающих заболеванием сердца, можно ввести внутривенно флекаинид или ибутилид	IIb	C
Если показан контроль частоты сердечных сокращений, а бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция противопоказаны, возможно назначение дигоксина	IIb	C

5.8 Послеоперационная фибрилляция предсердий

ФП – это самое часто осложнение операций на сердце (30% - после аорто-коронарного шунтирования [АКШ], 40% - после операций на клапанах сердца и 50% - после АКШ/операции на клапане сердца). Частота ее достигает пика на 2-4-й день после операции. По данным анализа 58 исследований в целом у 8565 пациентов, было показано, что профилактика и/или лечение послеоперационной ФП бета-блокаторами, соталолом или амиодароном, а также предсердная стимуляция (польза ее доказана менее убедительно) снижают риск неблагоприятных исходов (ФП, инсульт и длительность госпитализации) (ОР 0.43; 95% ДИ 0.37–0.51) [186].

Профилактика послеоперационной фибрилляции предсердий

Бета-блокаторы наиболее эффективны, если их применять до и после операции на сердце (чем только до или после операции) [186,187,196]. Отмена бета-блокатора – это фактор риск развития послеоперационной ФП, поэтому ее следует избегать. По

крайней мере за 1 неделю до вмешательства следует начать лечение бета1-адреноблокатором, не обладающим собственной симпатомиметической активностью.

Профилактическое применение амиодарона привело к значительному снижению частоты послеоперационной ФП (ОР 0.50; 95% ДИ 0.42–0.59) и сокращению длительности госпитализации, а также снижению частоты инсульта и послеоперационных желудочковых тахикардий, но не послеоперационной смертности [188]. Частота ФП в группе амиодарона была ниже, чем в группе плацебо (ОР 0.52; 95% ДИ 0.34–0.69), в том числе у пациентов в возрасте <65 лет и ≥65 лет, больных, перенесших АКШ или операцию на клапане сердца±АКШ, пациентов, получавших и не получавших бета-блокаторы перед операцией. Нежелательные эффекты периоперационного профилактического внутривенного введения амиодарона включают в себя развитие брадикардии и гипотонии после вмешательства [189]. При мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований не была подтверждена связь между снижением риска развития ФП после операции и суммарной дозой амиодарона [190]. Благоприятный эффект амиодарона был также подтвержден результатами другого мета-анализа [186].

Соталол снижал частоту послеоперационной ФП на 64% по сравнению с плацебо, однако он не влиял на длительность госпитализации, риск инсульта или смертность [186]. Применение соталола повышает риск развития брадикардии и желудочковой тахикардии по типу пируэт, особенно при наличии электролитных нарушений, поэтому в хирургической практике его применяют редко.

Гипомагниемия – это независимый фактор риск послеоперационной ФП. При мета-анализе 20 рандомизированных исследований у 2490 пациентов было показано, что профилактическое внутривенное введение магния снижает вероятность развития послеоперационной ФП (ОР 0.54; 95% ДИ 0.38–0.75) [191]. Клиническое значение этого метода лечения недостаточно хорошо изучено.

Применение статинов сопровождается снижением риска послеоперационной ФП на 22-34% (см. раздел 4.4).

В нескольких ретроспективных исследованиях ингибиторы АПФ и БРА не оказывали влияние на частоту ФП после операций на сердце. Кроме того, при их применении существует риск ухудшения функции почек в ранние сроки после операции.

Кортикостероиды обладают мощными противовоспалительными свойствами. Их эффективность в профилактике ФП изучалась в кардиоторакальной хирургии. По данным мета-анализа, кортикостероидная терапия сопровождалась снижением частоты послеоперационной ФП на 26-45% и длительности госпитализации [192]. Эффект был более выраженным у пациентов, получавших средние дозы (50-210 мг дексаметазона), чем у больных, которым назначали более низкие или высокие дозы. Учитывая возможное неблагоприятное влияние кортикостероидов на метаболизм глюкозы, заживление раны и риск инфекций, их применение для профилактики ФП представляется спорным.

При мета-анализе 8 исследований было показано, что профилактическая стимуляция предсердий снижает частоту послеоперационной ФП независимо от типа или алгоритма стимуляции (ОР 0.57; 95% ДИ 0.38–0.84; $P < 0.005$) [186], однако в других исследованиях не была подтверждена эффективность этого метода [193]. Неадекватная стимуляция может повысить вероятность развития ФП.

Другие средства

В небольших исследованиях изучались также дигоксин, верапамил, дилтиазем и напроксен. Полученные результаты были противоречивыми.

Лечение послеоперационной фибрилляции предсердий

У большинства пациентов со стабильной гемодинамикой синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение 24 ч. В первую очередь следует по возможности устранить предрасполагающие факторы (обезболивание, улучшение гемодинамики, отмена внутривенных средств инотропного действия, коррекция электролитных и метаболических нарушений, анемии и гипоксии) [194].

При наличии выраженных симптомов или невозможности адекватного контроля частоты сердечных сокращений может быть выполнена кардиоверсия. Дефибрилляция эффективна в 95% случаев, однако чаще проводят медикаментозную кардиоверсию. Амiodарон и ибутилид по эффективности превосходили плацебо у пациентов с послеоперационной ФП (раздел 4.2.1.3).

Коротко действующие бета-блокаторы (например, эсмолол) особенно полезны при нестабильной гемодинамике. Могут применяться также другие средства, блокирующие атрио-вентрикулярный узел, такие как недигидропиридиновые антагонисты кальция, однако дигоксин менее эффективен на фоне высокого тонуса адренергической системы.

Препараты, которые применяют для контроля частоты сердечных сокращений у больных с послеоперационной ФП, перечислены в табл. 15.

В ряде исследований было отмечено увеличение риска инсульта после операций на сердце. Антикоагуляция гепарином или антагонистами витамина К обоснована, если ФП сохраняется более 48 ч [195]. Перед кардиоверсией следует соблюдать стандартные меры предосторожности, касающиеся антикоагуляции (см. раздел 4.1).

Рекомендации по лечению послеоперационной ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Для профилактики ФП после операций на сердце рекомендуется назначать бета-блокаторы внутрь при отсутствии противопоказаний	I	A
У пациентов, получающих бета-блокаторы (или другие пероральные антиаритмические препараты для контроля ФП), лечение рекомендуется продолжать до дня операции	I	B
Пациентам с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма	I	B
У пациентов с послеоперационной ФП и нестабильной гемодинамикой рекомендуется восстановление синусового ритма путем дефибрилляции	I	C
У пациентов с высоким риском послеоперационной ФП возможно профилактическое применение амиодарона перед операцией	IIa	A
Если послеоперационная ФП сохраняется ≥ 48 ч, то при отсутствии противопоказаний показана антитромботическая/антикоагуляционная терапия	IIa	A
Если восстановлен синусовый ритм, то антикоагуляцию следует продолжать в течение по крайней мере 4 недель или более длительно при наличии факторов риска инсульта	IIa	B
С целью восстановления синусового ритма у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП целесообразно применение антиаритмических препаратов	IIa	C
Для профилактики ФП после операций на сердце может применяться соталол, хотя он может оказывать аритмогенное действие	IIb	A
Для профилактики ФП после операций на сердце может проводиться биатриальная стимуляция	IIb	A
Для снижения частоты ФП после операций на сердце могут применяться кортикостероиды, однако они могут вызывать нежелательные эффекты	IIb	B

5.9 Гипертиреоз

ФП развивается у 10-25% больных гипертиреозом, особенно у мужчин и пожилых людей. Основная цель лечения – восстановление нормальной функции щитовидной железы, которое может сопровождаться спонтанным восстановлением ритма. Если выбрана стратегия контроля ритма, то перед кардиоверсией следует нормализовать функцию щитовидной железы, чтобы снизить риск развития рецидивов аритмии. Антиаритмические средства и дефибрилляция обычно неэффективны при сохранении тиреотоксикоза.

Бета-блокаторы могут эффективно снизить частоту сердечных сокращений, а в случае тиреоидного шторма возможно их внутривенное введение. Альтернативой могут служить недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил.

Несмотря на отсутствие результатов клинических исследований при наличии факторов риска инсульта рекомендуется антикоагулянтная терапия для профилактики системных эмболий. Остается неясным, повышен ли риск тромбоэмболий у пациентов с ФП, ассоциирующейся с тиреотоксикозом в анамнезе (леченным), при отсутствии факторов риска.

В клинической практике часто отмечается развитие гипертиреоза (а также бессимптомных изменений показателей функции щитовидной железы) после

лечения амиодароном. Выделяют два варианта гипертиреоза, вызванного амиодароном: I типа (повышенная продукция Т4 и Т3, вызванная йодом) и II типа (деструктивный тиреоидит, сопровождающейся преходящим выделением Т4 и Т3 с последующим снижением функции щитовидной железы). Хотя лечение амиодароном может быть продолжено на фоне эффективной заместительной терапии гормонами щитовидной железы, в случае развития гипертиреоза его следует отметить. Тиреотоксикоз может также развиваться после отмены амиодарона.

Рекомендации по лечению ФП у больных гипертиреозом

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с активным заболеванием щитовидной железы рекомендуется антитромботическая терапия с учетом наличия других факторов риска инсульта	I	C
Для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с ФП на фоне тиреотоксикоза рекомендуется применение бета-блокаторов при отсутствии противопоказаний	I	C
Если применение бета-блокатора не возможно, для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП и тиреотоксикозом рекомендуется назначение недигидропиридинового антагониста кальция (дилтиазема или верапамила)	I	C
Если желателен контроль ритма, то перед кардиоверсией необходимо нормализовать функцию щитовидной железы, иначе велика вероятность рецидива	I	C
После нормализации функции щитовидной железы рекомендации по антитромботической профилактике соответствуют таковым у пациентов без гипертиреоза	I	C

5.10 Синдром Вольффа-Паркинсона-Уайта

В отличие от атрио-вентрикулярного узла, большинство дополнительных проводящих путей на задерживают проведение электрических импульсов, поэтому у пациентов с синдромом преждевременного возбуждения и ФП существует угроза быстрого проведения импульсов через дополнительные пучки, что может привести к развитию тахикардии и внезапной сердечной смерти вследствие фибрилляции желудочков. Соответственно, у этой категории пациентов ФП рассматривается как угрожающая жизни аритмия. Информацию о медикаментозном контроле частоты сердечных сокращений у пациентов с дополнительными проводящими путями см. в разделе 4.3.3.

Внезапная смерть и стратификация риска

Частота внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом Вольффа-Паркинсона-Уайта составляет от 0,15 до 0,39% в течение 3-22 лет. Выделяют ряд факторов риска внезапной смерти: минимальная длительность интервала RR <250 мс при спонтанной или индуцированной ФП, клинически явная тахикардия в анамнезе, наличие множественных дополнительных путей проведения и аномалия Эбштейна.

Наджелудочковые аритмии, такие как предсердная тахикардия или трепетание предсердий, у пациентов с дополнительными проводящими путями могут сопровождаться проведением 1:1, что приводит к быстрой активации желудочков и развитию фибрилляции желудочков.

Эффективность катетерной аблации дополнительных путей составляет около 95%, поэтому это вмешательство считают методом выбора [30]. Пациентам, перенесшим внезапную сердечную смерть, необходимо провести неотложную аблацию. Успешная катетерная аблация позволяет устранить риск внезапной сердечной смерти, поэтому после вмешательства имплантация кардиовертера-дефибриллятора не требуется. Целесообразность аблации следует обсуждать у пациентов с явным синдромом преждевременного возбуждения и высоким риском ФП, а также у представителей опасных профессий, таких как водителей общественного транспорта, пилотов или профессиональных спортсменов.

Показания к катетерной аблации дополнительных проводящих путей при отсутствии клинических симптомов остаются спорными (особенно у детей) [197]. У большинства пациентов с бессимптомным синдромом преждевременного возбуждения прогноз благоприятный; внезапная сердечная смерть редко оказывается первым проявлением заболевания. Примерно у 20% таких пациентов наблюдается частый желудочковый ритм при ФП, индуцированной во время электрофизиологического тестирования. В динамике у отдельных пациентов развиваются клинически явные аритмии или внезапная сердечная смерть. Предсказательное значение положительных результатов инвазивного электрофизиологического теста считают низким и недостаточным для широкого применения этой пробы при отсутствии клинической симптоматики. Решение о катетерной аблации дополнительных проводящих путей при бессимптомном течении синдрома преждевременного возбуждения следует принимать индивидуально после детального обсуждения с больным (и его родственниками) естественного течения заболевания и риска внезапной сердечной смерти по сравнению с осложнениями самой аблации.

Рекомендации по лечению ФП у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Рекомендации	Класс	Уровень
Для профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с ФП рекомендуется катетерная аблация дополнительных проводящих путей	I	A
После перенесенной внезапной сердечной смерти пациентов с проведением по дополнительным пучкам необходимо немедленно направить в специализированный центр для катетерной аблации	I	C
Представителям рискованных профессий (пилоты, водители общественного транспорта), у которых на ЭКГ определяются признаки проведения по дополнительным путям, рекомендуется катетерная аблация	I	B
Пациентам с бессимптомным проведением по дополнительным путям и высоким риском развития ФП показана катетерная аблация	I	B
При отсутствии симптомов катетерная аблация дополнительных проводящих путей может быть выполнена только после обсуждения с пациентом пользы и риска вмешательства	IIa	B

5.11 Гипертрофическая кардиомиопатия

У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) риск развития ФП выше, чем в общей популяции (около 20-25%; ежегодная заболеваемость 2%). ФП вызывает ухудшение течения ГКМП. При отсутствии тромба в левом предсердии пациентам с острым приступом ФП показана электрическая или медикаментозная

кардиоверсия. Наиболее эффективным средством профилактики пароксизмальной ФП и рецидивов аритмии считают амиодарон. Эффективность дронедарона не установлена. Дизопирамид в сочетании с бета-блокатором вызывает снижение градиента давления в выносящем тракте левого желудочка. При хронической ФП для контроля частоты сердечных сокращений обычно применяют бета-блокаторы и верапамил. В отдельных случаях обоснована абляция атрио-вентрикулярного узла и имплантация постоянного водителя ритма. При отсутствии противопоказаний больным ГКМП и пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП показана терапия пероральными антикоагулянтами.

Исходы абляции ФП у больных ГКМП благоприятные, однако вмешательство менее эффективно, чем в общей популяции пациентов с ФП. Абляция левого предсердия при пароксизмальной ФП значительно более эффективна, чем при персистирующей аритмии. Риск рецидива высокий у пациентов с выраженной дилатацией предсердий и тяжелой дистолической дисфункцией. Частота восстановления синусового ритма после радиочастотной катетерной абляции у пациентов с ГКМП и рефрактерной ФП, сохранявшейся несмотря на лечение различными антиаритмическими препаратами, включая амиодарон, составила 67%. Вмешательство привело к значительному улучшению функционального класса по NYHA в течение 3 лет.

Опыт хирургической абляции у пациентов с ГКМП ограничен. В самой большой серии 10 пациентов перенесли операцию лабиринт-III в сочетании с миоэктомией при наличии обструкции выносящего тракта ЛЖ. Увеличения послеоперационной летальности отмечено не было. В течение в среднем 15 месяцев у значительной доли пациентов сохранялся синусовый ритм [199]. Хотя имеющиеся данные противоречивы, миоэктомия в целом дает благоприятный эффект у больных ГКМП.

Решение о имплантации кардиовертера-дефибриллятора больным с ФП следует принимать осторожно, учитывая более высокий риск ложного срабатывания прибора, особенно в течение первого года после вмешательства.

Рекомендации по лечению ФП у больных гипертрофической кардиомиопатией

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с ГКМП и недавно развившейся ФП рекомендуется электрическая или медикаментозная кардиоверсия	I	B
При отсутствии противопоказаний пациентам с ГКМП и ФП рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0)	I	B
Для восстановления и контроля синусового ритма у пациентов с ГКМП рекомендуется применение амиодарона (или дизопирамида в сочетании с бета-блокатором)	IIa	C
Если ФП рефрактерна к лекарственным средствам, возможна катетерная абляция	IIa	C
Пациентам с ГКМП и рефрактерной ФП может быть выполнена абляция (в сочетании с миоэктомией перегородки при наличии показаний)	IIa	C

5.12 Заболевание легких

ФП часто встречается у больных с хроническими заболеваниями легких и имеет неблагоприятное прогностическое значение (развитие гипоксии на фоне обострений). Ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, так как антиаритмические средства и электрическая кардиоверсия обычно не эффективны при сохранении нарушенной функции легких. При тяжелой ХОЗЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП.

Бронходилататоры, особенно теофиллины и агонисты бета-адренорецепторов, могут спровоцировать развитие ФП; контролировать частоту желудочкового ритма в таких случаях бывает трудно. Неселективные бета-блокаторы, соталол, пропafenон и аденозин противопоказаны больным с бронхоспазмом, поэтому предпочтительно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция. Селективные бета₁-адреноблокаторы (например, бисопролол) в небольших дозах часто хорошо переносятся и эффективны. Для восстановления синусового ритма можно внутривенно ввести флекаинид. При наличии нарушений гемодинамики показана электрическая кардиоверсия. В рефрактерных случаях для контроля частоты желудочкового ритма могут потребоваться абляция атрио-вентрикулярного узла и стимуляция желудочков.

Рекомендации по лечению ФП у больных с заболеванием легких

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с ФП, развившейся на фоне острого заболевания легких или обострения хронической болезни легких, лечение следует начинать с коррекции гипоксемии и ацидоза	I	C
Если у больного с заболеванием легких ФП вызывает нарушение гемодинамики, следует провести дефибрилляцию	I	C
Для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с обструктивной болезнью легких применяют недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил)	IIa	C
В качестве альтернативы для контроля частоты сердечных сокращений можно применять селективные бета ₁ -адреноблокаторы (например, бисопролол) в небольших дозах	IIa	C
Пациентам с бронхоспастическим синдромом, у которых развивается ФП, не рекомендуется назначать теофиллин и бета-адреномиметики	III	C
Неселективные бета-блокаторы, соталол, пропafenон и аденозин не рекомендуется назначать пациентам с обструктивной болезнью легких, у которых развивается ФП	III	C

6. Список сокращений

АВК	Антагонист витамина К
АГ	Артериальная гипертензия
АКШ	Аортокоронарное шунтирование
БРА	Блокатор рецептора ангиотензина
в/в	Внутривенно
ВСС	Внезапная сердечная смерть
ДИ	Доверительный интервал
ДПП	Дополнительные пути проведения
ЗПА	Заболевание периферических артерий
ИАПФ	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИГП	Ингибитор гликопротеина
ИЛВ	Изоляция легочных вен
ИПП	Ингибитор протонной помпы
КВ	Кардиоверсия
КПТ	Кардиоверсия постоянным током
КТ	Компьютерная томография
КФЭГП	Комплексная фракционированная электрограмма предсердий
ЛВ	Легочная вена
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
МНО	Международное нормализованное отношение
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
НФГ	Нефракционированный гепарин
ОАК	Оральный антикоагулянт
ОКС	Острый коронарный синдром
ОР	Относительный риск
ПННЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
СРТ	Сердечная ресинхронизирующая терапия
ТИА	Транзиторная ишемическая атака

УД	Уровень доказательности
уд/мин	Ударов в минуту
УЛП	Ушко левого предсердия
ФВ ЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ХОЗЛ	Хроническое обструктивное заболевание легких
ЧКВ	Чрезкожное коронарное вмешательство
ЧП-ЭхоКГ	Чрезпищеводная эхокардиография
ЭКГ	Электрокардиограмма