



ТЮМЕНСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В.

Антиаритмическая терапия при фибрилляции предсердий

Учебное пособие

Тюмень
2023

УДК 615.22
ББК 52.817.132
Х 83

Рецензенты:

д-р мед. наук, доцент **С.Ю. Волкова**
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)
д-р мед. наук **В.В. Тодосийчук**
(Тюменский кардиологический научный центр)

Х 83 Хорькова, Н.Ю. Антиаритмическая терапия при фибрилляции предсердий: Учебное пособие/ Н.Ю. Хорькова, Т.П. Гизатулина, А.В. Белокурова. – Тюмень, 2023. – 92 с. – URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/KhorkovaNYu_et_al_ISBN978-5-6050898-0-3.pdf

ISBN 978-5-6050898-0-3

Учебное пособие содержит сведения о современных подходах к назначению антиаритмических препаратов, широко применяемых в отечественной клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий. В состав учебного пособия вошли материалы из актуальных рекомендаций международных и национальных профессиональных обществ по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий.

Учебное пособие предназначено для врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей общей врачебной практики, врачей функциональной диагностики, ординаторов, аспирантов, студентов медицинских вузов. Основные положения данного пособия используются в рамках дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Нарушения ритма и проводимости сердца».

Печатается по решению Ученого совета Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, протокол №4 от 18.04.2023

УДК 615.22
ББК 52.817.132

© Н.Ю. Хорькова, Т.П. Гизатулина,
А.В. Белокурова, 2023

ISBN 978-5-6050898-0-3

© Тюменский кардиологический научный
центр, Томский НИМЦ, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений:	4
Введение	6
Глава 1. Общие принципы назначения антиаритмической терапии	6
Глава 2. Основные механизмы действия и характеристики антиаритмических препаратов	9
2.1. Мембранная теория возникновения биопотенциалов	9
2.2. Классификация антиаритмических препаратов	11
2.3. Механизм действия, клинические характеристики антиаритмических препаратов ..	15
2.4. Обзор клинических исследований с применением антиаритмических препаратов ..	32
2.5. Практический подход к выбору антиаритмического препарата	40
Глава 3. Выбор тактики ведения пациента с фибрилляцией предсердий: контроль частоты сердечных сокращений и контроль ритма	41
3.1. Стратегия контроля частоты сердечных сокращений	42
3.2. Стратегия контроля ритма	46
3.2.1. Современные принципы фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий	46
3.2.2. Профилактика рецидивов пароксизмов фибрилляции предсердий	54
3.2.3. Проаритмические эффекты антиаритмических препаратов	57
Глава 4. Выбор антиаритмических препаратов в определенных клинических условиях/ состояниях/ популяциях пациентов	62
4.1. Выбор антиаритмического препарата при фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности	62
4.2. Выбор антиаритмического препарата при различных нозологиях у больных пожилого и старческого возраста	67
4.3. Послеоперационная фибрилляция предсердий	69
4.4. Выбор антиаритмического препарата во время беременности	71
4.5. Выбор антиаритмического препарата при фибрилляции предсердий и коронавирусной инфекции COVID-19	72
4.6. Антиаритмическая терапия после катетерной аблации фибрилляции предсердий ...	76
5. Задания для оценки знаний	79
5.1. Тестовый контроль	79
5.2. Ответы к тестовым и ситуационным заданиям	80
5.3. Задачи	81
Заключение	82
Список рекомендуемой литературы	82
Список использованной литературы	84

Список сокращений:

- ААП – антиаритмические препараты
- ААТ – антиаритмическая терапия
- АВ – атриовентрикулярный
- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- ВОПС – выраженное органическое поражение сердца
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- КА – катетерная аблация
- КВ – кардиоверсия
- ЛЖ – левый желудочек
- НРС – нарушения ритма сердца
- ПД – потенциал действия
- ПСС – проводящая система сердца
- РКИ – рандомизированные клинические исследования
- РП – рефрактерный период
- СН – сердечная недостаточность
- СР – синусовый ритм
- СУ – синусовый узел
- ТМПД – трансмембранный потенциал действия
- ТМПП – трансмембранный потенциал покоя
- ТП – трепетание предсердий
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ФКВ – фармакологическая кардиоверсия
- ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧпЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКВ – электрическая кардиоверсия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

В данном пособии в доступной для клиницистов форме суммированы современные представления о назначении антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Здесь изложены основные принципы подбора ААТ, детально описана классификация Vaughan-Williams антиаритмических препаратов (ААП) с учетом механизма действия препаратов. В пособии подробно представлены основные стратегии ведения больных с ФП: стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и стратегия контроля ритма. Задачей данного пособия являются: обзор, принципы назначения, рекомендованные дозы, возможные побочные эффекты ААП, широко применяемых в отечественной клинической практике у пациентов с ФП.

Глава 1. Общие принципы назначения антиаритмической терапии

Нарушения ритма сердца (НРС) встречаются практически у каждого человека, но при этом часть НРС могут протекать бессимптомно. В каждом втором-третьем диагнозе кардиологического пациента в стационаре присутствует формулировка аритмии, при этом чаще всего речь идет о ФП. Необходимость в назначении ААТ очень индивидуальна и зависит от вида аритмии, ее влияния на гемодинамику, степени выраженности клинических симптомов, наличия и характера заболевания сердца, возраста пациента.

Несмотря на значительные успехи в разработке новых инвазивных технологий по лечению тахикардий, ААП остаются основными средствами для терапии пациентов с НРС. С позиций современной доказательной медицины оправданным является назначение только тех лекарственных средств, которые доказали не только свою эффективность, но и высокую безопасность по результатам многоцентровых клинических исследований. Однако недостаток доказательной базы определяет сложность выбора ААП и часто не позволяет в полной мере оценить безопасность препарата у конкретного пациента. Существенные различия имеются и в инструкциях к препаратам, рекомендациях [1, 2] и реальной клинической практике.

Согласно действующим рекомендациям [1, 2] и результатам клинических исследований главной задачей применения ААТ является уменьшение симптомов, связанных с аритмией, но не улучшение прогноза здоровья и жизни для пациента.

Общие принципы назначения ААТ заключаются в решении следующих задач:

1. Необходимо разобраться в характере аритмии, определить ее клиническую значимость, а также установить, нуждается ли больной в специальной ААТ. При выявлении безопасной аритмии в отсутствие органического заболевания сердца врачу не следует фиксировать внимание пациента на обнаруженных изменениях и при необходимости назначить седативные, метаболические препараты.

2. Выяснить и по возможности устранить этиологию, уточнить патогенез аритмий, после чего следует:

✓ Этиологическая терапия (тиреотоксикоз, ревмокардит, миокардиты различной этиологии, острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) и др).

✓ Воздействие на патогенетические факторы, способствующие развитию аритмии: психоэмоциональные реакции (психотропные препараты), симпатические или парасимпатические влияния (β -адреноблокаторы, холинолитики), аритмогенное действие ААП, нарушения электролитного баланса (препараты калия), интоксикация сердечными гликозидами (дифенин), устранение метаболического ацидоза и др.

3. Выбирать ААП с учетом формы аритмий (избирательное действие ААП).

4. Уточнить индивидуальную чувствительность больного к ААП: подробно собрать анамнез с учетом эффективности ранее применяемых препаратов, их переносимости, возможных побочных эффектов, психологической настроенности на прием того или иного средства.

5. Обязательно подбирать дозы ААП: желательно начинать лечение с минимальных эффективных доз; при отсутствии эффекта препарата, назначаемого в средних терапевтических дозах, предпочтительнее не наращивать последние до максимальных, так как это значительно повышает вероятность побочных действий, а подобрать другой препарат или комбинацию ААП.

6. При применении комбинации ААП необходимо учитывать взаимоусиливающие нежелательные действия:

✓ Дигиталис с амиодароном и верапамилем (повышение концентрации дигиталиса в крови).

✓ β -адреноблокаторы в сочетании с верапамилем (резкое угнетение синусового узла (СУ), нарушение атриовентрикулярной (АВ) проводимости, снижение сократительности миокарда).

✓ ААП классов IA и III (риск развития синдрома удлиненного QT).

✓ ААП IC класса друг с другом (опасность нарушений проводимости и аритмогенного действия).

7. Избегать резкой отмены ААП (возможность «синдрома отмены» для β -адреноблокаторов, препаратов I класса).

8. Ограничиться купирующей ААТ при редких эпизодах неопасных для жизни нарушений ритма, не сопровождающихся выраженными гемодинамическими расстройствами и легко купируемых.

Согласно Р. Фогоросу [3] к основным принципам применения ААТ относятся:

1. Необходимость избегать назначения ААП всегда, когда это возможно. Использование ААП оправданно в 2 случаях: при потенциально опасной для жизни аритмии и выраженной симптоматике.

2. Необходимость устанавливать агрессивность терапии в строгом соответствии с целью лечения.

3. Важность соблюдения всех мер предосторожности при использовании ААП.

Глава 2. Основные механизмы действия и характеристики антиаритмических препаратов

2.1. Мембранная теория возникновения биопотенциалов

В основе возникновения электрических явлений в сердце лежит, как известно, проникновение ионов калия (K^+), натрия (Na^+), кальция (Ca^{2+}), хлора (Cl^-) через мембрану мышечной клетки [4]. В электрохимическом отношении клеточная мембрана представляет собой оболочку, обладающую разной проницаемостью для различных ионов. Внутри клетки, находящейся в невозбужденном состоянии, концентрация K^+ в 30 раз выше, чем во внеклеточной жидкости (рис. 1а). Наоборот, во внеклеточной среде примерно в 20 раз выше концентрация Na^+ , в 13 раз выше концентрация Cl^- и в 25 раз – Ca^{2+} по сравнению с внутриклеточной средой. Такие высокие градиенты концентрации ионов по обе стороны мембраны поддерживаются благодаря функционированию в ней ионных насосов, с помощью которых ионы Na^+ , Ca^{2+} и Cl^- выводятся из клетки, а ионы K^+ входят внутрь клетки. В невозбужденной клетке мембрана более проницаема для K^+ и Cl^- , поэтому ионы K^+ в силу концентрационного градиента стремятся выйти из клетки, перенося свой положительный заряд во внеклеточную среду. Ионы Cl^- , наоборот, входят внутрь клетки, увеличивая тем самым отрицательный заряд внутриклеточной жидкости. Это перемещение ионов и приводит к поляризации клеточной мембраны невозбужденной клетки: наружная ее поверхность становится положительной, а внутренняя – отрицательной (рис. 1б). Возникающая таким образом на мембране разность потенциалов препятствует дальнейшему перемещению ионов (K^+ – из клетки и Cl^- – в клетку), и наступает стабильное состояние поляризации мембраны клеток сократительного миокарда в период диастолы. Если с помощью микроэлектродов измерить разность потенциалов между наружной и внутренней поверхностью клеточной мембраны (рис. 1в), то трансмембранный потенциал покоя (ТМПП) будет иметь отрицательную величину, в норме составляющую около -90 mV .

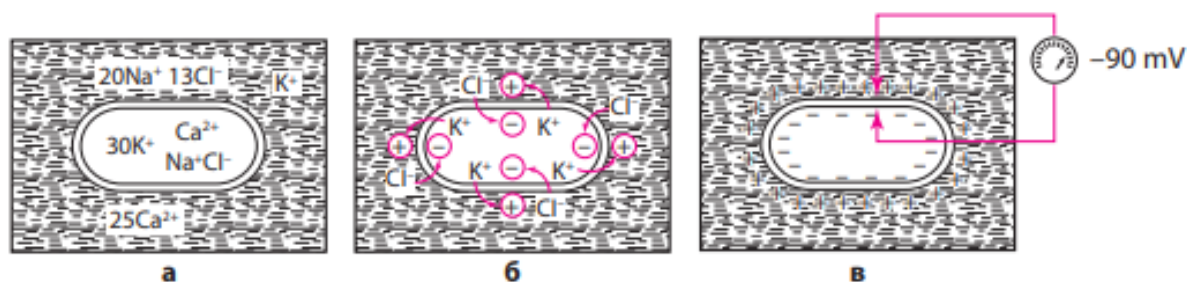


Рисунок 1. Поляризация клеточной мембраны невозбужденной клетки
 а – соотношение концентрации ионов Na^+ , K^+ , Cl^- и Ca^{2+} внутри клетки и во внеклеточной жидкости; б – перемещение ионов K^+ и Cl^- вследствие концентрационного градиента; в – регистрация трансмембранного потенциала покоя (адаптировано из [4])

При возбуждении клетки резко изменяется проницаемость ее стенки по отношению к ионам различных типов, что приводит к изменению ионных потоков через клеточную мембрану и, следовательно, к изменению величины самого ТМПП. Кривая изменения трансмембранного потенциала во время возбуждения получила название трансмембранного потенциала действия (ТМПД). При этом различают несколько фаз ТМПД миокардиальной клетки (рис. 2).

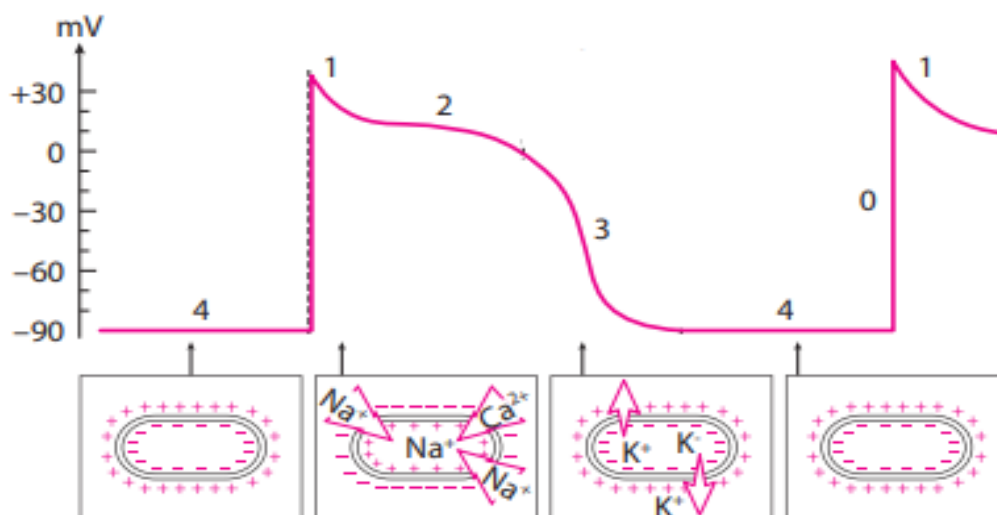


Рисунок 2. Фазы трансмембранного потенциала покоя
 Фаза 0 – фаза деполяризации; фаза 1 – фаза начальной быстрой реполяризации; фаза 2 – фаза плато, фаза 3 – фазы конечной быстрой реполяризации, фаза 4 – фаза диастолы (адаптировано из [4])

Во время начальной фазы возбуждения фазы 0 (фаза деполяризации) резко увеличивается проницаемость мембраны клетки для ионов Na^+ , которые быстро устремляются внутрь клетки (быстрый натриевый ток). При этом

меняется заряд мембраны: ее внутренняя поверхность становится положительной, а наружная – отрицательной. Величина ТМПД изменяется от -90 mV до $+20\text{ mV}$, т.е. происходит реверсия заряда – перезарядка мембраны. Следующая фаза 1 (фаза начальной быстрой реполяризации) возникает, когда величина ТМПД достигает примерно $+20\text{ mV}$, при этом проницаемость мембраны для Na^+ уменьшается, а для Cl^- увеличивается. Это приводит к возникновению небольшого тока отрицательных ионов Cl^- внутрь клетки, которые частично нейтрализуют избыток положительных ионов Na^+ внутри клетки, что ведет к некоторому падению ТМПД примерно до 0 или ниже. В течение фазы 2 (фаза плато) величина ТМПД поддерживается примерно на одном уровне, что приводит к формированию на кривой ТМПД своеобразного плато. Постоянный уровень величины ТМПД поддерживается при этом за счет медленного входящего тока Ca^{2+} и Na^+ , направленного внутрь клетки, и тока K^+ из клетки. В течение фазы 2 мышечная клетка остается в возбужденном состоянии, начало ее характеризуется деполяризацией, окончание – реполяризацией мембраны. К началу фазы 3 (фаза конечной быстрой реполяризации) резко уменьшается проницаемость клеточной мембраны для Na^+ и Ca^{2+} и значительно возрастает проницаемость ее для K^+ , поэтому вновь начинает преобладать перемещение ионов K^+ наружу из клетки. Это приводит к восстановлению прежней поляризации клеточной мембраны, имевшей место в состоянии покоя: наружная ее поверхность вновь оказывается заряженной положительно, а внутренняя – отрицательно, при этом ТМПД достигает величины ТМПП. Во время фазы 4 ТМПД (фаза диастолы) происходит восстановление исходной концентрации K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- соответственно внутри и вне клетки благодаря действию « $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насоса»; при этом уровень ТМПД мышечных клеток остается на уровне примерно -90 mV .

2.2. Классификация антиаритмических препаратов

Как известно, существующие в настоящее время классификации ААП основаны на анализе электрофизиологических эффектов, происходящих на клеточных мембранах, но при этом ни для одного ААП не характерна

абсолютная специфичность действия на какие-либо конкретные ионные каналы клеточных мембран. В основе антиаритмического действия лежит целый каскад ионных реакций, происходящих под воздействием ААП. В результате проведенных исследований по изучению влияния ААП на ионные каналы было доказано, что каждому препарату присущ ведущий электрофизиологический эффект [5, 6]. На этой основе впервые в 1970 г. E.Vaughan-Williams [7] предложил классификацию ААП, которая была модифицирована D.Harrison (1984). Клинические и экспериментальные исследования, проведенные позже, показали, что данная классификация не дает точной характеристики каждого ААП и носит несколько условный характер, так как препараты часто оказывают смешанное действие на кардиомиоциты, и препараты одной и той же группы могут, с точки зрения клинициста, проявлять себя различным образом. Выявлено, что ААП присущи не только ионные каналные эффекты, но еще и различная степень аффинности к адренергическим, мускариновым, пуринаргическим рецепторам. Все эти факты обусловили необходимость пересмотра классификации E.Vaughan-Williams, и в 1990 г. на симпозиуме, который проходил на о. Сицилия, были предложены новые подходы к систематизации ААП. Эта концепция, позволяющая осуществлять терапию с учетом патогенеза НРС и электрофизиологических механизмов действия противоаритмических средств, основанная на создании открытой и постоянно обновляющейся базы данных, в последующем получила название «Сицилианского гамбита» (табл. 1) [5].

Основными этапами подбора ААП, основанными на концепции «Сицилианского гамбита», являются:

- а) выявление электрофизиологического механизма аритмии;
- б) выявление критических компонентов аритмии, под которыми понимают совокупность всех функциональных и морфологических (анатомических) условий, необходимых для возникновения или поддержания НРС;

в) установление уязвимого звена НРС как параметра аритмии, необходимого для ее возникновения и поддержания;

г) определение клеточных мишеней действия ААП на уровне клеточных мембран.

Таблица 1

Препараты	Каналы						Рецепторы				Насосы Na-K ATФаза	Клинические эффекты			Изменения ЭКГ		
	Na			Ca	K	I _t	α	β	M ₂	P		Функция ЛЖ	Частота синусового ритма	Экстра- кардиальные влияния	PR	QRS	JT
	Б	Ср	М														
Lidocaine	○											→	→	●			↓
Mexiletine	○											→	→	●			↓
Tocainide	○											→	→	●			↓
Moricizine	●											↓	→	○		↑	
Procainamide		▲			●							↓	→	●	↑	↑	↑
Disopyramide		▲			●					○		↓	→	●	↑↓	↑	↑
Quinidine		▲			●		○					→	↑	●	↑↓	↑	↑
Propafenone		▲						●				↓	↓	○	↑	↑	↑
Flecainide			●		○							↓	→	○	↑	↑	
Encainide			▲									↓	→	○	↑	↑	
Bepiridil	○			●	●							?	↓	○			↑
Verapamil	○			●	●		●					↓	↓	○	↑		
Diltiazem				●								↓	↓	○	↑		
Bretylum					●		■	■				→	↓	○			↑
Sotalol					●			●				↓	↓	○	↑		↑
Amiodarone	○			○	●		●	●				→	↓	●	↑		↑
Alinidine					●	●						?	↓	●			
Nadolol								●				↓	↓	○	↑		
Propranolol	○							●				↓	↓	○	↑		
Atropine									●			→	↑	●	↓		
Adenosine										□		?	↓	○	↑		
Digoxin											●	↑	↓	●	↑		↓

○ – слабое действие; ● – умеренно выраженное действие; ● – сильное действие; ■ – агонист/антагонист; □ – агонист.

Примечание: Б, Ср, М – быстрое (<300 мс), среднее (<300-1500 мс) и медленное (<1500 мс) восстановление ионных токов. Знак? – отсутствие четкой информации в отношении данного эффекта. Стрелка, направленная вниз – уменьшение, вверх – увеличение показателя, вправо – отсутствие изменений, M₂ – мускариновые рецепторы подтипа 2, P – пуриnergические рецепторы (адаптировано из [5]).

Основным преимуществом концепции «Сицилианского гамбита» перед классификацией Williams является то, что она позволяет оценивать неоднозначные, чрезвычайно сложные на первый взгляд связи между электрофизиологическими механизмами НРС и механизмами действия ААП. В то же время в этой концепции отсутствует прямая клиническая направленность, вследствие большого объема информации ее трудно воспринимать. В этой концепции так же, как и в классификации Williams, отсутствует учет влияния ААП на центральную нервную систему. Таким

образом, «Сицилианский гамбит» тоже не дает простого и однозначного ответа на вопрос, какой ААП следует назначать при той или иной аритмии.

Кроме этой классификации предлагаются и другие подходы к систематизации антиаритмических средств, учитывающие место действия ААП в пределах проводящей системы сердца (ПСС) [5]. Согласно классификации L. Karpenberger, J. Bidlacz (1987) точкой приложения ААП II и IV классов, а также сердечных гликозидов являются СУ и АВ-узел, ушки сердца и отчасти желудочки. ААП Ia, Ic подклассов оказывают влияние на предсердия, АВ-соединение, дополнительные пути проведения, пучок Гиса и волокна Пуркинье. Препараты III класса являются универсальными средствами, поскольку они оказывают влияние практически на все отделы ПСС.

В реальной клинической практике удобнее использовать классификацию, предложенную E. Vaughan-Williams. Важность и популярность классификации обусловлена ее способностью характеризовать различные эффекты препаратов, особенно I и III классов, на натриевые и калиевые каналы, а значит, на скорость проведения электрического импульса и длительность рефрактерного периода (РП). Она предлагает общую схему характеристики даже для препаратов, трудно поддающихся классификации, что делает ее удобной для практического применения. ААП, в том числе зарегистрированные в России, с учетом классификации Vaughan-Williams [8] представлены в таблице 2.

Таблица 2

Классификация ААП E. Vaughan-Williams

Класс I. Блокада натриевых каналов	
IA класс. Умеренное замедление проведения, умеренное удлинение потенциала действия (реполяризации)	Хинидин ^{1, 3} , прокаинамид
IB класс. Минимальное замедление проведения, укорочение потенциала действия	Лидокаин
IC класс. Выраженное замедление проведения, практически не влияют на потенциал действия	Пропафенон, лапаконитин ² , этацизин ² , флекаинид ³

II класс. Блокада адренергических рецепторов, подавление эффекта симпатической стимуляции сердца	β-адреноблокаторы: метопролол, бисопролол, атенолол и др.
III класс. Блокада калиевых каналов, удлинение потенциала действия	Амиодарон, соталол, ибутилид ³ , вернакалант ³
IV класс. Блокада кальциевых каналов	Верапамил, дилтиазем
Электрофизиологические свойства всех 4 классов	Дронедарон ³
¹ Хинидин в настоящее время практически не применяется из-за плохой переносимости и низкой безопасности препарата; ² Лаптаконитин и этализин зарегистрированы только в России и странах бывшего СССР, поэтому в оригинальной классификации и зарубежных публикациях отсутствуют. ³ В России не зарегистрированы	

2.3. Механизм действия, клинические характеристики антиаритмических препаратов

Основные клинические характеристики ААП I класса

ААП I класса обладают общим свойством - способностью блокировать натриевые каналы. Препараты IA класса в основном ингибируют натриевые каналы, что приводит к снижению скорости деполяризации. Кроме того, эти ААП (хинидин, прокаинамид) обладают способностью к умеренной блокаде калиевых каналов, что сопровождается удлинением реполяризации (рис. 3). Под влиянием препаратов IA класса изменяется потенциал действия (ПД), снижается скорость распространения импульса и увеличивается РП. Эти эффекты отмечают как в миокарде предсердий, так и в желудочках, поэтому ААП IA класса потенциально эффективны как при предсердных, так и при желудочковых аритмиях.

Препараты IB класса (лидокаин) при нормальной ЧСС достаточно слабо воздействуют на натриевые каналы, но при высокой ЧСС или в условиях ишемии блокада этих каналов существенно возрастает. Основной электрофизиологический эффект ААП IB класса связан с уменьшением продолжительности ПД и РП (рис. 3). Эффекты препаратов данной группы

отмечают преимущественно в миокарде желудочков, в связи с чем эту группу препаратов используют в основном для лечения желудочковых аритмий.

ААП IC класса - активные блокаторы натриевых каналов. При их назначении скорости деполяризации и проведения импульса изменяются существенно, а реполяризация и рефрактерность - незначительно (рис. 3). Препараты IC класса воздействуют практически одинаково на миокард предсердий и желудочков и эффективны как при предсердных, так и при желудочковых аритмиях [5, 8, 9].

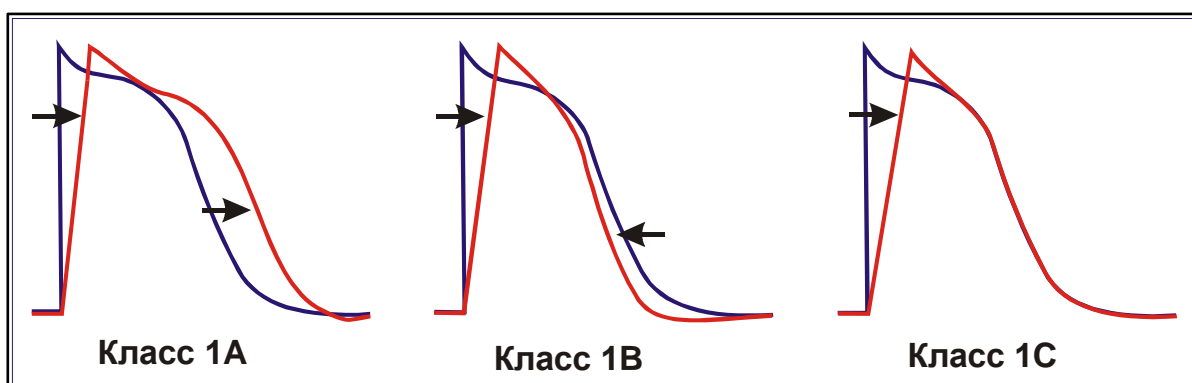


Рисунок 3. Влияние ААП I класса на потенциал действия

Примечание: синий цвет – исходный ПД; красный цвет – ПД после введения ААП

Прокаинамид относится к препаратам IA класса. Тормозит входящий быстрый ток ионов Na^+ , снижает скорость деполяризации в фазу 0, удлиняет фазу реполяризации. Препарат снижает возбудимость миокарда предсердий и желудочков, увеличивает длительность эффективного РП ПД (в пораженном миокарде - в большей степени). Замедление проводимости, которое наблюдается независимо от величины потенциала покоя, больше выражено в предсердиях и желудочках, меньше в АВ-узле. Прокаинамид снижает автоматизм интактного и пораженного миокарда, угнетает функцию СУ и эктопических водителей ритма у некоторых больных. Его активный метаболит - N-ацетилпрокаинамид обладает выраженной активностью ААП III класса, удлиняя продолжительность ПД. Прокаинамид обладает слабым отрицательным инотропным эффектом (без существенного влияния на минутный объем крови). Препарат имеет ваголитические и вазодилатирующие свойства, что обуславливает увеличение частоты сердечных сокращений

(ЧСС) и снижение артериального давления (АД) и общего периферического сосудистого сопротивления. Электрофизиологические эффекты проявляются в уширении комплекса QRS и удлинении интервалов PQ и QT. Время достижения максимального эффекта при внутривенном введении - немедленно, при внутримышечном - 15–60 мин. Внутривенно препарат вводят со скоростью 25–50 мг/мин 100–500 мг (под контролем АД и электрокардиограммы (ЭКГ)) до купирования пароксизма (максимальная доза - 1 г). При внутривенном капельном введении 500-600 мг за 25-30 мин., при этом поддерживающая доза при внутривенном капельном введении - 2–6 мг/мин. При внутривенном введении препарат разводят в 5% растворе глюкозы или растворе натрия хлорида 0,9%, скорость введения не должна превышать 0,05 г/мин, при этом необходим постоянный контроль ЧСС, АД и ЭКГ. При наличии у пациента хронической сердечной недостаточности (ХСН) II степени дозу уменьшают на 1/3 и более. Внутримышечно вводят по 5–10 мл (до 20–30 мл в сутки). Высшая доза для взрослых при внутримышечном и внутривенном капельном введении: разовая - 1 г (10 мл препарата), суточная - 3 г (30 мл препарата). При переходе на прием препарата внутрь, первая доза назначается через 3–4 часа после прекращения в/в инфузии.

Пропафенон относится к препаратам IC класса. Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную скорость (V_{max}) быстрой деполяризации (фаза 0) ПД клеток миокарда предсердий и желудочков, а также волокон Пуркинье. Пропафенон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и ТМПП. Наряду с блокадой натриевых каналов пропафенон также может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов. Препарат также обладает свойствами β -блокаторов и антагонистов кальция. Он блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Судя по брадикардической

активности, как β -адреноблокатор, пропafenон примерно в 20–80 раз слабее, чем пропранолол. Брадикардическое действие пропafenона и его способность замедлять предсердно-желудочковую проводимость связаны не только с блокадой β -адренорецепторов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов СУ и АВ-узла. Как и другие ААП IC класса, пропafenон удлиняет эффективный РП миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток СУ. Таким образом, пропafenон, будучи ААП IC класса, обладает также свойствами ААП II, III, IV классов. При пероральном приеме препарата эти электрофизиологические эффекты проявляются на ЭКГ в виде достоверного удлинения интервала PQ в покое, небольшого уширения комплекса QRS и увеличения интервала QT при высокой ЧСС. Пропafenон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, в течение 2–3 часов его концентрация достигает максимума. При первом прохождении через печень препарат в значительной степени метаболизируется, в результате чего его системная биодоступность довольно низкая и колеблется от 5 до 31%. Элиминация пропafenона осуществляется, преимущественно, путем метаболизма в печени и экскреции с фекалиями (53% за 48 часов). Препарат метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, главным из которых является 5-гидроксипропafenон, обладающей антиаритмической активностью IC класса. Период полувыведения пропafenона составляет 3–5, а его метаболита – в среднем 5,5 часов. Противоаритмическое действие проявляется через 30 минут, максимум действия – через 3 часа, длительность действия сильно колеблется от 4 часов до 8–10 часов, а иногда 24 часов. Пропafenон принимают после еды. Для купирования пароксизма ФП пропafenон назначается внутрь в дозе 450–600 мг (стратегия «таблетка в кармане»). Обычно синусовый ритм (СР) восстанавливается в течение 2–6 ч. Внутривенно препарат вводится болюсно или в 5% растворе глюкозы в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 10–15 мин. Если СР не восстановился, через 1,5–2 ч препарат можно ввести повторно в прежней дозе. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат по сравнению с

пероральной формой, поскольку СР восстанавливается в течение периода от 30 мин до 2 ч. Максимальная суточная доза для внутривенной формы препарата составляет 560 мг.

Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS более чем на 25% или имеет место удлинение интервала PQ более чем на 50% по сравнению с исходными значениями, необходимо уменьшить дозу или отменить препарат. Побочные эффекты пропafenона можно разделить на сердечные (обострение ХСН, нарушения внутрисердечной проводимости и усиление аритмий) и внесердечные (неврологические, желудочно-кишечные). Редко при приеме пропafenона отмечаются синусовая брадикардия, АВ-блокады, нарушение внутрижелудочковой проводимости, металлический привкус, головокружение, тошнота. Совместное применение препарата с дигоксином с целью урежения ЧСС может увеличивать концентрацию последнего на 60–270%. Использование антагониста витамина К (Варфарин) увеличивает концентрацию пропafenона в плазме на 39%.

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин) – ААП IC класса, алкалоид, получаемый из дикорастущего многолетнего растения аконита белоустого. Препарат вызывает удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, не влияет на продолжительность интервала QT, не угнетает автоматизм СУ – не урежает ЧСС, не вызывает отрицательного инотропного и гипотензивного эффекта. При появлении синусовой тахикардии на фоне приема препарата показано дополнительное назначение β -адреноблокаторов. При приеме внутрь эффект развивается через 40–60 мин, достигает максимума через 80 мин и продолжается около 8 ч. Перед приемом таблетки лаппаконитина гидробромида желательно измельчить, препарат принимают за 30 минут до еды, запивая теплой водой. Назначается в дозировке 25 мг каждые 8 ч, при отсутствии терапевтического эффекта – по 25 мг каждые 6 ч. Возможно увеличение разовой дозы до 50 мг (2 таблетки) каждые 6–8 ч. В соответствии с инструкцией к препарату максимальная суточная доза составляет 300 мг (12 таблеток). Однако лаппаконитин имеет малую широту терапевтического

действия, вследствие чего возможно развитие тяжелой интоксикации. С учетом этого не следует превышать суточную дозу 150 мг (6 таблеток), так как это может быть небезопасно. Препарат применяется только для лечения пациентов без выраженного органического поражения сердца (ВОПС). Лаптаконитина гидробромид обладает существенным недостатком, не позволяющим у отдельных больных в полной мере добиться желаемого антиаритмического действия или, при его достижении, продолжить лечение. Речь идет о внекардиальных побочных эффектах, связанных с влиянием на центральную нервную систему. Они проявляются такими симптомами, как головокружение, головная боль, диплопия, нарушение координации движений. Все эти побочные действия имеют отчетливую связь с дозой препарата, усиливаясь при ее увеличении, что определяет в ряде случаев невозможность достижения антиаритмического эффекта препарата, также зависящего от дозы. При существующей лекарственной форме препарата — аллапинин в таблетках, попадая в желудочно-кишечный тракт, относительно быстро всасывается, создавая избыточную концентрацию в плазме крови, которая быстро снижается благодаря активному метаболизму в печени и выведению препарата из организма. Именно избыточная концентрация лаптаконитина гидробромид определяет его побочные действия и преходящий, часто кратковременный их характер. С целью устранения нежелательных побочных эффектов была разработана новая таблетированная лекарственная форма лаптаконитина гидробромид с замедленным высвобождением действующего вещества из таблетки в виде препарата аллафорте («Фармцентр ВИЛАР», Россия). По сравнению с непродолжительной формой лаптаконитина гидробромид препарат аллафорте обеспечивает более медленное всасывание и равномерное распределение концентрации действующего вещества в крови между приемами, что приводит к снижению частоты возникновения и степени выраженности внекардиальных побочных явлений и позволяет применять более высокие дозы препарата для достижения необходимого

антиаритмического эффекта. Одновременно можно получить пролонгированное действие препарата за счет увеличения разовой дозы, что позволяет применять его с меньшей кратностью приемов в сутки и обеспечивает удобство его использования при длительном лечении. Таблетки аллафорте принимают после приема пищи, проглатывая целиком и запивая небольшим количеством воды комнатной температуры. Категорически запрещается разламывать, измельчать или разжевывать таблетки аллафорте.

При удлинении интервала PQ до 300 мс или развитии АВ-блокад более высокой степени дозу следует уменьшить при необходимости или прекратить лечение. Безопасным является удлинение комплекса QRS на величину до 25% от исходной, но при этом длительность QRS не должна превышать 140 мс.

Следует особо отметить, что плацебо-контролируемых исследований с лаптаконитином не проводилось, и данные о его эффективности и безопасности сильно ограничены. Лаптаконитин зарегистрирован только в странах бывшего СССР, поэтому упоминания о нем отсутствуют в международных рекомендациях, обзорах и метаанализах. Таким образом, отсутствие доказательной базы не позволяет в должной мере прогнозировать безопасность препарата в различных клинических ситуациях, что делает его препаратом резерва, который назначают пациентам с невысокой ЧСС или неэффективностью пропafenона или соталола. Хотелось бы отметить, что совместное применение лаптаконитина и соталола не рекомендуется из-за отсутствия доказательной базы безопасности такой комбинации. Напротив, совместное использование с β -адреноблокаторов повышает безопасность лечения, однако необходим строгий контроль ЧСС для предотвращения развития брадикардии (ЧСС <50 в минуту). Официальная инструкция к препарату отличается большой лаконичностью, что также затрудняет принятие решения о возможном назначении препарата у отдельных групп пациентов [8].

Диэтиламинпропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (Этацизин) - антиаритмический препарат фенотиазинового ряда, блокатор

быстрых Na-каналов. Препарат также обладает свойствами и блокатора кальциевых каналов. Этацизин имеет холинолитическое и умеренное антиишемическое действие. Препарат может быть использован для лечения пациентов без ВОПС и у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (толщина миокарда левого желудочка (ЛЖ) ≤ 14 мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)). Не должен назначаться при ИБС, ХСН, АГ с ГЛЖ в связи с риском проаритмического действия. Этацизин не изменяет ЧСС и не влияет на АД. Аритмогенный эффект при применении терапевтических доз развивается редко. Этацизин повышает порог фибрилляции миокарда, а также купирует НРС, переходящие в фибрилляцию в условиях острой ишемии миокарда. При приеме внутрь этацизин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и появляется в крови через 30-60 минут. Максимальная концентрация этацизина в плазме крови достигается через 2,5-3 часа. Биодоступность препарата составляет 40%, при этом 90% этацизина связывается с белками плазмы. Этацизин интенсивно метаболизируется при первом прохождении через печень, некоторые из образующихся метаболитов имеют антиаритмическую активность. Период полувыведения составляет 2,5 часа, препарат из организма выводится с мочой в виде метаболитов. Этацизин назначают внутрь независимо от приема пищи, начиная с 50 мг 2-3 раза в день. При недостаточном клиническом эффекте доза может быть увеличена до 50 мг 4 раза в день. При недостаточном антиаритмическом эффекте возможно комбинированное применение этацизина и β -адреноблокаторов. Увеличение длительности QRS на 25% и более требует отмены препарата или уменьшения его дозы. Препарат способен вызывать трансформацию ФП в трепетание предсердий (ТП). Наиболее частые побочные действия — головокружение, головная боль, расстройство зрения.

Основные клинико-фармакологические свойства ААП I класса, включая воздействия на каналы и рецепторы, изменения интервалов на ЭКГ, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Клинико-фармакологические свойства ААП I класса

ПРЕПАРАТ	КАНАЛЫ			РЕЦЕПТОРЫ					PUMP Na-K АТФаза	КЛИНИКА			ЭКГ			
	Na			Ca	K	α	β	M ₂		P	ЛЖ	СР	ЭВ	PR	QRS	QT
	f	m	s													
<u>Пропафенон</u>		●					●			↓	↓	○	↑	↑	↔	
<u>Аллапинин</u>	●									↔	↑	○	↑	↑	↔	
<u>Хинидин</u>		●			●	○		○		↔	↑	●	↑↓	↑	↑	
<u>Прокаинамид</u>		●			●					↓	↔	●	↑	↑	↑	
<u>Лидокаин</u>	○									↔	↔	●	↔	↔	↓	

Выраженность блокады рецепторов и побочных эффектов препаратов
○ - слабая, ● - промежуточная, ● - сильная

Примечание: ЛЖ – левый желудочек (функция), СР - синусовый ритм (частота), ЭВ – экстракардиальное влияние

Основные клинические характеристики ААП III класса

Основным электрофизиологическим свойством ААП III класса (соталол, амиодарон) служит блокада калиевых каналов и замедление калиевого тока, что сопровождается увеличением продолжительности реполяризации. ААП этого класса слабо влияют на скорости деполяризации и проведения импульса (рис. 4), однако способствуют увеличению РП в миокарде предсердий и желудочков, т.е. эффективны как при наджелудочковых, так и желудочковых аритмиях.

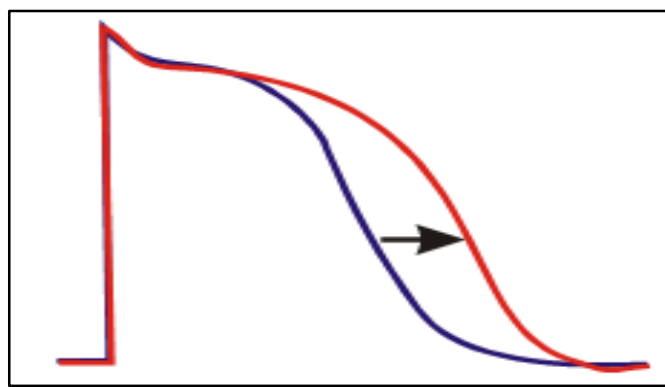


Рисунок 4. Влияние ААП III класса на потенциал действия

Примечание: синий цвет – исходный ПД; красный цвет – ПД после введения ААП

Соталол представляет собой рацемическую смесь, состоящую из двух стереоизомеров: D- и L-соталола. Антиаритмическим эффектом обладают оба

стереоизомера, а неселективные β -блокирующие свойства у L-соталола (левовращающего изомера) выражены в 50 раз сильнее. D,L-соталол на 30% обладает β -адреноблокирующей активностью (II класс), а на 70% увеличивает продолжительность ПД (III класс ААП). Как β -блокатор соталол не является кардиоселективным и не обладает внутренней симпатомиметической активностью, не блокирует α -адренорецепторы и натриевые каналы (т.е. не имеет мембраностабилизирующей активности). Как препарат III класса, соталол увеличивает время реполяризации предсердий и желудочков за счет замедления тока калия, тем самым увеличивая фазу плато ПД, увеличивает А-Н и Q-T интервалы и длительность сердечного цикла, а также эффективный РП предсердий, желудочков, АВ узла и дополнительных путей проведения. Биоусвояемость соталола при приеме внутрь составляет 90-100%, препарат не связывается с белками плазмы и не имеет активных метаболитов. Поскольку соталол является гидрофильным соединением, он практически не метаболизируется печенью, а выводится почками в неизменном виде. Начало действия после приема таблетки (80 или 160 мг) соталола наступает через 1 час, максимум же концентрации определяется через 2-4 часа. Период полувыведения соталола составляет при сохраненной функции почек 7-15 часов, длительность действия – 24 часа, стабильный уровень концентрации устанавливается на третий день терапии. Побочные эффекты соталола связаны с его β -блокирующими свойствами (синусовая брадикардия, иногда вместе с проявлениями ХСН). Проаритмическое действие в виде двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии может осложнить течение, если наряду с удлинением коррегированного интервала QT имеются брадикардия и гипокалиемия. Противопоказания для приема соталола такие же, как и для β -адреноблокаторов. Кроме того, применение препарата противопоказано при ВОПС. Начальная доза должна составлять не менее 160 мг в день, принимается за 1–2 ч до еды. При меньшей дозировке соталол проявляет только свойства β -адреноблокаторов, а дополнительные свойства ААП III класса отсутствуют.

При необходимости возможно увеличение суточной дозы до 160 мг 2 раза. Препарат неэффективен при купировании ФП и применяется только для плановой терапии. Исследования по совместному применению соталолола с ААП I класса не проводились, и такая комбинация отсутствует в действующих рекомендациях [1, 8, 9].

Амиодарон относится к III классу ААП, имеет дополнительные α - и β -адреноблокирующие свойства. Каждая доза амиодарона (200 мг) содержит 75 мг йода. Препарат урежает ЧСС, замедляет синоатриальную, предсердную и АВ-проводимость, что приводит к удлинению интервала PQ, QT, расширению комплекса QRS на ЭКГ, при этом допустимое удлинение интервала QT – не более 500 мс или не более чем на 25% от исходной величины. Амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия. Для купирования ФП препарат вводится внутривенно в дозе 300 мг в течение 15–20 мин, далее – в виде внутривенной инфузии только в 5% растворе глюкозы в дозе 360 мг за 6 часов, затем 540 мг за 18 часов, рекомендованная суточная доза составляет 1200 мг. Максимальный эффект развивается через 12–24 ч, поэтому применение препарата для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно. Предпочтительно введение через центральный катетер из-за высокого риска развития флебитов, что отражено в официальной инструкции к препарату. При инфузии амиодарона более 1 ч через периферическую вену концентрация препарата не должна превышать 2 мг/мл (инструкция Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, FDA). Необходимо помнить, что при инфузии амиодарона нельзя вводить через тот же катетер целый ряд препаратов. Начальная пероральная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг/сут до достижения общей суммарной дозы 10–12 г, затем переходят на поддерживающую дозу, обычно 200 мг (100–400 мг) 1 раз в сутки. После отмены длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев, препарат определяется в плазме крови до 9 месяцев. Терапевтические эффекты развиваются в среднем через неделю после начала приема препарата. Амиодарон накапливается в хорошо

перфузируемых органах (печень, легкие и селезенка) и депонируется в жировой ткани. Применение «нагрузочных» доз направлено на более быстрое достижение терапевтического действия. Основной путь выделения – через желчь, так как препарат имеет низкий плазменный клиренс с незначительной почечной экскрецией. Применение амиодарона разрешается при выраженной систолической СН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40%, однако в настоящее время остаются сомнения в безопасности длительной терапии препаратом у больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA. Длительное плановое применение амиодарона может приводить к развитию большого количества серьезных угрожающих жизни внесердечных осложнений. Перед началом лечения необходимо исключить гипокалиемию, дисфункцию щитовидной железы, заболевания легких, а также провести консультацию окулиста. Гипокалиемию должна быть скорректирована до начала лечения. На фоне приема препарата требуется контроль активности «печеночных» трансаминаз и других показателей функции печени, тиреотропного гормона (в том числе и в течение нескольких месяцев после его отмены), проведение рентгенологического исследования легких и функциональных легочных проб каждые 6 месяцев. При появлении одышки или кашля необходимо неотложное исследование функции внешнего дыхания, проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, а при необходимости компьютерной томографии легких для исключения амиодароновых инфильтратов легких и бронхообструктивного синдрома. При ухудшении зрения требуется исключение поражения зрительного нерва. Препарат часто вызывает тошноту, что может существенно ухудшать качество жизни пациентов. При приеме амиодарона нельзя находиться на солнце из-за повышения фоточувствительности. С учетом значительного числа побочных эффектов плановая терапия амиодароном возможна только у пациентов, у которых применение всех других ААП противопоказано или неэффективно, а ожидаемый положительный эффект от назначения превышает возможный риск побочных эффектов. Основным показанием для назначения амиодарона

являются угрожающие жизни желудочковые аритмии, что подтверждено рекомендациями FDA [8, 9].

Дронедарон — дейодированное производное бензофурана, сходное по структуре с амиодароном (антиаритмик III класса) [10]. Дронедарон обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для всех четырех классов ААП: ингибирует калиевый и натриевые токи (эффект препаратов I класса) и кальциевые токи (действие антиаритмиков IV класса), оказывает не прямое антиадренергическое действие (эффект препаратов II класса). Дронедарон хорошо абсорбируется (70-94 %) после приема *per os*. Прием препарата совместно с пищей увеличивает абсорбцию в 2-3 раза. Препарат при первом пассаже через печень в значительной степени метаболизируется, что снижает его биодоступность до 15 %. При приеме в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение недели достигается равновесная концентрация препарата в плазме. Время полувыведения препарата составляет 24 часа. В 2011г. FDA обнаружены возможность развития почечной и печеночной недостаточности, развития и ухудшения течения застойной СН, усиление антикоагулянтного эффекта варфарина при приеме дронедарона. Повышение уровня креатинина указывается производителем как одно из частых побочных действий дронедарона. Отмечается, что препарат не влияет на клубочковую фильтрацию и почечный кровоток, а данное побочное действие дронедарона связано с ингибированием секреции креатинина на уровне канальцев. Согласно официальной инструкции к приему препарата дронедарон показан пациентам с ФП или ТП в анамнезе или в настоящее время (для снижения риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний). Препарат противопоказан пациентам с постоянной формой ФП, с ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ; больным, имевшим в анамнезе симптомы поражения печени, легких, возникших при приеме амиодарона или других ААП. При терапии дронедароном в течение нескольких первых недель необходимо контролировать не только ритм сердца, но и показатели функции печени, почек, легких. При рецидиве ФП на фоне терапии дронедароном

следует рассмотреть вариант отмены препарата. В России дронедарон был зарегистрирован 2 декабря 2010 года, но позднее препарат был отозван и не рекомендован к применению в связи с появлением сообщений из реальной клинической практики о развитии тяжелых побочных эффектов на фоне приема данного препарата, а также его недостаточной эффективностью по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Основные клинко-фармакологические свойства ААП III класса, включая воздействия на каналы и рецепторы, изменения интервалов на ЭКГ, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Клинко-фармакологические свойства ААП III класса

ПРЕПАРАТ	КАНАЛЫ			РЕЦЕПТОРЫ					PUMP Na-K ATФаза	КЛИНИКА			ЭКГ			
	Na			Ca	K	α	β	M ₂		P	ЛЖ	СР	ЭВ	PR	QRS	QT
	f	m	s													
Амиодарон	●			●	●	●	●				↔	↓	●	↑	↔	↑
<u>Соталол</u>					●		●				↓	↓	●	↑	↔	↑

Выраженность блокады рецепторов и побочных эффектов препаратов
 ● - слабая, ● - промежуточная, ● - сильная

Примечание: ЛЖ – левый желудочек (функция), СР- синусовый ритм (частота), ЭВ – экстракардиальное влияние

Подробные характеристики (дозы препаратов, сроки ЭКГ-контроля, побочные эффекты, межлекарственные взаимодействия, особенности применения) наиболее часто применяемых в России ААП IC и III классов представлены в таблицах 5-6.

Таблица 5

**Основные клинические характеристики ААП IC и III классов:
официальные инструкции к препаратам, инструкции FDA**

Антиаритмический препарат	Средняя суточная доза	Показания для отмены препарата	Сроки ЭКГ-контроля	Особенности препарата
Пропафенон	150-300 мг 3 раза/сут	Увеличение ширины комплекса QRS > 25% от исходного, удлинение интервала PQ	Исходная, через 1 и 2-3 дня	Нельзя применять при ВОПС, блокаде ножек пучка Гиса, декомпенсации ХСН. Является препаратом выбора при умеренной ГЛЖ (до 14 мм). Возможно применение при стабильной

		>50% от исходного		ИБС. Комбинация с β-АБ или верапамилом /дилтиаземом снижает риск проаритмий
Лаптаконитин (Аллапинин) Пролонгированная форма	25 мг 3 раза в сутки 25-50 мг 2 раза в сутки	Нет данных в инструкции (удлиняет PQ и QRS)	Нет данных	Нельзя применять при ВОПС (детальные данные в инструкции к препарату отсутствуют)
Соталол	80–160 мг 2 раза	Удлинение QT>500 мс, увеличение QT более чем на 60 мс после начала терапии	Исходная, через 1 и 2–3 дня	Нельзя применять при ВОПС. Возможно применение при умеренной ГЛЖ (14 мм или меньше), ХСН с сохраненной ФВ, удлинении интервала QT, клиренсе креатинина менее 50 мл/мин
Амиодарон	200 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель, далее 200 мг 1 раз/сут	Удлинение QT>500 мс	Исходная, через 1 и 4 неделю	Возможно применение у пациентов с ВОПС. В связи с целым рядом тяжелых внесердечных осложнений является препаратом резерва. Требуется тщательного наблюдения за пациентами для своевременного выявления осложнений.

Сокращения: ВОПС- выраженное органическое поражение сердца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Таблица 6

Побочные эффекты, осложнения, лекарственные взаимодействия и особенности применения ААП IC и III классов: официальные инструкции к препаратам, инструкции FDA

<i>Побочные эффекты и осложнения</i>	<i>Лекарственное взаимодействие</i>	<i>Особенности применения</i>
Пропафенон		
Металлический привкус; Головокружение; Синусовая брадикардия; АВ-блокада; Нарушение внутрижелудочковой проводимости; Тошнота, рвота; Запоры	Амиодарон, совместное применение не рекомендуется (риск ЖТ, нарушения проводимости); Дигоксин, совместное применение увеличивает концентрацию дигоксина на 60–270%; Варфарин, совместное применение увеличивает концентрацию пропафенона в плазме на 39%, удлиняется	Перорально: по 150 мг каждые 8 ч после еды (таблетки проглатываются целиком), возможно увеличение дозы до 300 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная доза 900 мг/сут. При нарушении функции печени возможна кумуляция, используются дозы, составляющие 20–30% от обычной.

	<p>протромбиновое время, требуется дополнительный контроль МНО; β-АБ, возможно увеличение концентрации, совместное назначение не приводит к увеличению частоты побочных эффектов; Рифампицин, снижает концентрация пропafenона на 50–70%; Флуоксетин увеличивает концентрацию на 50%; Циметидин, увеличивается концентрация в плазме на 20%; Орлистат, совместное применение не рекомендуется (риск судорог, АВ-блокады, шока)</p>	<p>При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 10%) начальная доза – 50% от исходной. Внутривенно 140 мг (2 мг/кг) болюсно или на 5% растворе глюкозы в течение 10 мин, возможно повторное введение через 90–120 мин, максимальная суточная доза – 560 мг</p>
<i>Лантаконитина гидробромид</i>		
<p>Головокружение, головная боль, ощущение тяжести в голове; Гиперемия кожных покровов, атаксия; Диплопия; Нарушения внутрижелудочковой и АВ-проводимости; Синусовая тахикардия, аритмогенное действие; Изменения на ЭКГ: удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS</p>	<p>Индукторы микросомальных ферментов печени снижают эффективность, повышают риск развития токсических эффектов; ААП других классов повышают риск аритмогенного действия; Недеполяризующие миорелаксанты - усиление эффекта</p>	<p>Перед приемом таблетки желательно измельчить. Препарат принимают за 30 мин до еды, запивая теплой водой, по 1/2 таблетке 3 раза в день, при отсутствии терапевтического эффекта – по 1 таблетке 3–4 раза в день. Начало действия после разового приема – через 40–60 мин, общая продолжительность действия – свыше 8 ч При тяжелой хронической почечной недостаточности требуется снижение дозы препарата. При головной боли, головокружении, диплопии следует уменьшить дозу препарата. При появлении синусовой тахикардии на фоне длительного приема препарата показаны β-АБ (малые дозировки).</p>
<i>Соталол</i>		
<p>Бронхоспазм; Гипотония; Синусовая брадикардия;</p>	<p>Дигоксин – брадикардия, нарушение АВ-проводимости, повышение</p>	<p>Внутрь за 1–2 ч до еды, не разжевывая, запивая</p>

<p>АВ-блокада; Удлинение интервала QT, Желудочковая тахикардия Torsades de pointes; Депрессия; Нарушение сексуальной функции; Головокружение, головная боль; Тошнота; Слабость, утомляемость; Одышка</p>	<p>риска проаритмий; Блокаторы кальциевых каналов, клонидин – гипотония; Ограниченный опыт применения с ААП IV и IC классов – возможно увеличение риска проаритмий; Не рекомендовано совместное применение с ААП IA и III классов; Не изучалось совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT (хинолоны, макролиды, трициклические антидепрессанты</p>	<p>достаточным количеством жидкости. Одновременный прием пищи (особенно молочные продукты) уменьшает всасывание препарата. Суточная дозировка 160–320 мг/сут в 2–3 приема. Некоторым пациентам с угрожающей жизни рефрактерной желудочковой аритмией возможно увеличение дозы максимально 480–640 мг соталола в 2 или 3 приема. Однако такие дозировки можно применять только в тех случаях, когда потенциальная польза перевешивает риск развития побочных эффектов, особенно проаритмогенного действия. У пациентов с нарушением функции почек имеется риск развития кумуляции, поэтому дозу препарата следует уменьшить.</p>
Амиодарон		
<p>Гиперчувствительный и альвеолярный пневмонит, эозинофильная пневмония (2–7%); Проаритмии: ЖТ и ФЖ 2–5%; Гипотиреоз 2–10%, гипертиреоз 2%; Повышение риска рака щитовидной железы; Брадикардия; Гепатотоксичность, печеночная недостаточность, повышение риска рака желчевыводящих путей, повышение трансаминаз; Нарушение зрения: невропатия или неврит зрительного нерва, микроотложения на роговице 10%; Фоточувствительность 10%. Пигментация кожи;</p>	<p>Хинолоны, макролиды, ААП I и III класса, удлинение интервала QT, повышение риска Torsades de pointes; Дигоксин, β-АБ, верапамил и дилтиазем, клонидин, брадикардия, ухудшение АВ-проводимости, повышение риска остановки сердца; Варфарин – увеличение протромбинового времени на 100% через 3–4 дня совместного применения; Клопидогрел – подавление антитромбоцитарного эффекта; Дабигатран – увеличение концентрации</p>	<p>Внутривенное введение только в 5% растворе глюкозы. Предпочтительнее инфузия через центральный катетер из-за высокого риска флебитов. При инфузии Амиодарона более 1 ч через периферическую вену концентрация не должна превышать 2 мг/мл, если не используется центральный венозный катетер. Не разрешается введение амиофиллина, цефалоспоринов, гепарина, раствора бикарбоната натрия через один катетер с амиодароном.</p>

Снижение потенции Гастроэнтерологические осложнения: тошнота, рвота, боли в животе, анорексия – 25% Неврологические осложнения: периферическая невропатия, головокружение, нарушение координации, тремор 20–40% Беременные и кормящие: токсическое действие на плод, попадает в грудное молоко		
---	--	--

2.4. Обзор клинических исследований с применением антиаритмических препаратов

Важнейшим для формирования основных принципов ААТ стало мультицентровое двойное плацебо-контролируемое исследование CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [11]. Оно установило, что лечение не угрожающей жизни желудочковой аритмии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) давностью от 6 дней до 2 лет (в первые 90 дней без учета систолической функции ЛЖ или после 3 месяцев при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) ААП IC класса флекаинидом и энкаинидом приводит к повышению летальности и нефатальных остановок кровообращения по сравнению с плацебо (56 смертей в группе лечения, 22 – в группе плацебо). Предполагалось, что больные в исследовании CAST I были недостаточно тяжелыми, в связи с чем было начато исследование CAST II, в которое отбирались пациенты с давностью ИМ не более 3 месяцев и ФВ ЛЖ не более 40%, при этом допускалось наличие устойчивой желудочковой тахикардии. В исследовании CAST II проводилась терапия ААП IC класса морацизином (этмозин) в высоких дозах. Исследование также было остановлено досрочно, поскольку уже в первые 2 недели возросла кардиальная смертность (2,6% в сравнении с 0,5% в группе плацебо) и шансы на снижение долгосрочной летальности расценивались как невысокие. Несмотря на выраженные различия у представителей IC класса и особенности включенных в исследование пациентов, полученные данные

были перенесены на весь IC класс ААП и также всю популяцию пациентов с ИБС.

Важными являются исследования, целью которых было сравнение стратегий лечения ФП – «контроля ритма» и «контроля частоты». Исследование AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) [12] включало 4060 пациентов с пароксизмами ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений, средний возраст составил $69,7 \pm 9,0$ года. Больные были рандомизированы на 2 группы в соответствии с выбранной стратегией лечения: с «контролем ритма» – назначались ААП, с «контролем ЧСС» – пульсурежающая терапия. Дилатация левого предсердия диагностирована у 64,7%, снижение систолической функции ЛЖ – у 26% пациентов. Наблюдение в течение 5 лет не выявило достоверной разницы по общей смертности или частоте инсульта между двумя тактиками ведения больных. Так как в исследование были включены пациенты в возрасте 65 лет и более, это позволило сделать вывод, что возраст 65 лет и старше является одним из оснований для выбора пульсурежающей терапии, а не ААТ. Аналогичные данные получены и в исследованиях RACE (RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) [13], PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) [14] и STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) [15], в которых стратегия контроля ЧСС не уступала контролю ритма в смертности, частоте осложнений и качестве жизни. В исследовании AF-CHF у больных с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, симптомами СН и ФП в анамнезе сердечно-сосудистая смертность не отличалась при контроле ЧСС и контроле ритма. Общая смертность или частота прогрессирования СН также достоверно не различались [16]. Амбулаторное лечение недавно возникших пароксизмов ФП изучалось в исследовании P. Alboni и соавт [17]. Пропафенон и флекаинид назначались амбулаторно пациентам без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и с недавним пароксизмом ФП. Средний возраст больных составил 59 ± 11 лет; 101 пациент получил пропафенон при массе тела 70 кг или выше в дозе 600 мг, меньше 70 кг – 450 мг; 64 пациента –

флекаинид при массе тела 70 кг или выше в дозе 300 мг, меньше 70 кг – 200 мг. Среднее время начала терапии после развития пароксизма ФП составило 36 ± 93 мин. СР восстановился у 94% пациентов, среднее время до восстановления ритма – 113 ± 84 мин. Пропафенон и флекаинид показали равную эффективность. У одного пациента, получившего флекаинид, на фоне лечения развился пароксизм ТП, потребовавший госпитализации. После этого исследования в широкую практику вошло понятие «таблетка в кармане», когда пациент самостоятельно, по рекомендации врача, прерывает пароксизм ФП в домашних условиях. Кокрановский обзор по эффективности и безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП после восстановления СР, включивший 59 исследований с 21 305 пациентами [18]. Несколько классов ААП (IA, IC, III), также как и β -адреноблокаторы (II класс), показали эффективность по сохранению СР. Однако они повышали риск побочных эффектов, включая проаритмии. Соталол, дизопирамид и хинидин могли увеличивать смертность. Возможный положительный эффект на риск развития инсультов, тромбоэмболий, СН не был продемонстрирован.

Препарат пропафенон имеет значительную доказательную базу, в том числе результаты нескольких российских исследований, показавших высокую эффективность и безопасность препарата. Важные данные по применению пропафенона получены в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ, которое подтвердило его высокую эффективность и безопасность при купировании пароксизмов ФП [19]. Эффективность 600 мг пропафенона при купировании пароксизма ФП составила 83,5%, а время восстановления СР – 220 ± 60 мин при продолжительности пароксизма на момент приема препарата 22 ± 12 ч. По данным целого ряда плацебо-контролируемых исследований однократный пероральный прием 450–600 мг пропафенона является эффективным и безопасным при купировании пароксизма ФП. В исследовании G. Voriani и соавт. [20] эффективность перорального приема пропафенона для купирования пароксизма ФП составила 76%, а главное, препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности. Эти данные

подтверждены и в исследовании А. Сарусси и соавт. [21] и Т. Meinertz и соавт. [22]. В метаанализе I. Khan [23] эффективность однократного перорального приема пропafenона в дозе 600 мг составила 56–83% и зависела от длительности пароксизма ФП. Внутривенная форма пропafenона более эффективна в течение первых 2 ч после введения, а в дальнейшем эффективность пероральной и внутривенной формы существенно не различались. В метаанализе V. Deneer и соавт. [24] сравнивалась эффективность перорального приема нагрузочной дозы амиодарона, соталола и пропafenона при купировании недавно возникшей ФП, где продемонстрировано преимущество в скорости восстановления СР перорального приема пропafenона в дозе 600 мг в течение первых 4 ч. В исследовании D. Antonelli и соавт. [25] изучались оптимальные дозы перорального пропafenона для восстановления СР (150, 300 и 600 мг) и наиболее эффективной оказалась дозировка именно 600 мг, при использовании которой через 8 ч пароксизм ФП был купирован у 77% пациентов. И.Ю. Лукьяновой и соавт. [26] получены данные по высокой эффективности и безопасности внутривенной формы препарата Пропафенон на этапе скорой медицинской помощи, составившей 73% в течение 1 часа.

Высокие эффективность и безопасность пропafenона при плановой ААТ ФП показаны в исследованиях F. Bellandi и соавт. [27], Т. Meinertz и соавт. [22], а также в российском исследовании ПРОСТОР [28], в котором приняли участие 110 пациентов (средний возраст $57 \pm 3,3$ года) с пароксизмальной или персистирующей ФП и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ ($ФВ \geq 50\%$), АГ, СН I–III ФК, ХСН I–III ФК по NYHA. Критериями исключения являлись острый коронарный синдром, перенесенный ИМ, ХСН IV ФК, $ФВ ЛЖ < 50\%$ и заболевания (кроме ИБС и АГ), ставшие причиной ФП, – ревматизм, пороки сердца, кардиомиопатии и т.д. Проводилась плановая терапия пропafenоном (Пропанорм®) или амиодароном (Кордарон®) для профилактики пароксизмов ФП. Частота удержания СР в течение 12 мес составила 55,7% для пропafenона и 56,4% для

амиодарона. Частота госпитализаций как по поводу пароксизмов ФП, так и по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний между группами пациентов, принимающих пропafenон и амиодарон, не различалась, но была достоверно ниже, чем до лечения. Общая частота нежелательных явлений при приеме пропafenона составила 1,97% (только брадикардия), а при приеме амиодарона – 33,7% (гипо- и гипертиреоз, фотодерматоз, повышение трансаминаз, удлинение интервала QT).

Препарат соталол изучался в исследовании RAFAС [29], в котором оценивалась эффективность удержания СР в течение года у пациентов с ФП после кардиоверсии (КВ). Сравнивались соталол, хинидин в сочетании с верапамилом и плацебо. С помощью теле-ЭКГ хотя бы один рецидив ФП был зарегистрирован у 83% пациентов, получавших плацебо, 67% при приеме соталола и 65% при лечении хинидином в сочетании с верапамилом. Повторные эпизоды ФП отмечены у 77% пациентов группы плацебо, 49% – соталола и 38% – хинидина и верапамила. Таким образом, ААТ достоверно превзошла плацебо, а комбинация хинидина и верапамила оказалась эффективнее соталола. Отмеченный Кокрановский обзор С. Lafuente-Lafuente и соавт. по эффективности и безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП показал вероятность возможного увеличения риска смерти при терапии соталолом. Таким образом, купирование аритмии само по себе не снижает, а может даже повышать риск смерти у отдельных категорий пациентов.

Дронедарон был изучен в нескольких РКИ [10, 30]. В мета-анализ, проведенный Riccini J.P. и соавт. в 2009 г. [31], были включены результаты 8 РКИ: 4 сравнительных РКИ дронедарона с плацебо и 4 — РКИ с амиодароном. Однако в отличие от РКИ с дронедароном, в которых постоянная форма ФП была критерием исключения, в двух из четырех РКИ с амиодароном, наоборот, критерием исключения являлась пароксизмальная ФП. Наблюдение в выбранных исследованиях проводилось в среднем около года, анализировались частота рецидивов ФП, нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, общая смертность. Согласно выводам

данного мета-анализа, дронедазон уступал амиодарону в эффективности предупреждать рецидивы ФП, однако превосходил классический ААП по безопасности, реже вызывая нежелательные явления, приводящие к отмене препарата. Кроме того, была выявлена тенденция к снижению смертности, подтверждаемая результатами плацебо-контролируемого исследования ATHENA [32]. Первичными конечными точками в исследовании ATHENA были первая госпитализация по поводу сердечно-сосудистого события и смерть; вторичными конечными точками — общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий. В группе дронедазона первичные конечные точки были зарегистрированы у 734 пациентов, в группе плацебо — у 917 ($p < 0,001$). В группе дронедазона умерли 116 пациентов, из принимавших плацебо — 134 ($p = 0,18$), однако в группе дронедазона зарегистрировано статистически значимо меньшее число случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с группой плацебо: 63 случая против 90 ($p = 0,03$) в результате снижения аритмической смерти на фоне приема дронедазона. Таким образом, результаты исследования ATHENA продемонстрировали снижение госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий и смерти в группе дронедазона у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП. В исследованиях EURIDIS и ADONIS [33] дронедазон также показал хорошую антиаритмическую активность в предупреждении рецидивов ФП, снижении риска повторных госпитализаций и смерти по сравнению с плацебо у пациентов с зарегистрированным в течение последних 3 месяцев перед включением в исследование пароксизмом ФП. Однако результаты исследования ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease) [34] удивительным образом напоминают результаты исследований CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) и CAST II. Эти исследования были досрочно прекращены в связи с увеличением смертности в группе активного вмешательства. Таким образом, дронедазон в исследовании ANDROMEDA

повторил судьбу ААП флекаинида, энкаинида, морицизина в исследованиях CAST и CAST II: Исследование ANDROMEDA было досрочно прекращено в связи с большим числом случаев смерти в группе пациентов, принимавших дронедазон (25 против 12 в группе плацебо, $p=0,027$). Следует отметить, что в исследовании ANDROMEDA включались пациенты, страдающие ХСН (II-IV ФК по NYHA), с выраженной дисфункцией ЛЖ, у которых был зарегистрирован по крайней мере 1 случай одышки при минимальной нагрузке или в состоянии покоя или приступ ночной одышки в течение месяца перед госпитализацией. Кроме того, результаты досрочно приостановленного в 2011 г. исследования PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study using Dronedaron on top of standard therapy) [35], в котором изучалась эффективность дронедазона у пациентов с постоянной формой ФП, выявили увеличение риска смерти и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе дронедазона. Таким образом, однозначного ответа на вопрос, превзошел ли новый антиаритмик дронедазон свой предшественник амиодарон, нет. Согласно современным европейским рекомендациям (на основании результатов исследования ANDROMEDA), дронедазон не рекомендован пациентам с тяжелой или нестабильной СН (пациентам, перенесшим эпизод декомпенсации сердечной недостаточности в течение последних 4 недели). Напротив, у пациентов без ВОПС или со стабильным заболеванием сердца при выборе ААП следует отдать предпочтение дронедазону как препарату с относительно высокой безопасностью и слабым аритмогенным эффектом (по результатам исследования ATHENA). В случае недостаточной эффективности дронедазона «страховочным» препаратом, назначение которого может потребоваться согласно европейским и американским рекомендациям, является амиодарон (основание - исследование DIONYSOS, подтвердившее более низкую эффективность и более высокую безопасность дронедазона по сравнению с амиодароном).

Одной из наиболее современных работ по сравнению двух стратегий лечения ФП стало исследование EAST-AFNET-4 (Early Treatment of Atrial

Fibrillation for Stroke Prevention Trial) [36], результаты которого были доложены на Европейском обществе кардиологов (ЕОК) в 2020 г. В исследование включались пациенты, у которых ФП впервые была зарегистрирована в течение предшествующего года, а высокий риск сердечно-сосудистых осложнений определялся возрастом старше 75 лет, перенесенным ранее инсультом или транзиторной ишемической атакой, либо комбинацией не менее двух параметров из перечисленных ниже: женский пол, возраст старше 65 лет, АГ сахарный диабет, ХСН, ИБС, хроническая болезнь почек, ГЛЖ. Пациенты рандомизировались по двум стратегиям: 1) ранний контроль ритма (как с помощью ААТ, так и с помощью катетерной абляции (КА), у пациентов с персистирующей ФП проводилась КВ) или 2) стандартный подход к лечению, когда допускалась и стратегия контроля ЧСС. Первичная конечная точка – комбинация сердечно-сосудистой смерти, инсульта, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН или острый коронарный синдром. Всего в исследование было включено 2789 пациентов. В группе контроля ритма преобладающей стратегией был прием ААП (пропафенон, флекаинид, амиодарон, дронедазон), КА была выполнена на старте исследования у 8% пациентов (в течение всего периода наблюдения – у 20% пациентов). Медиана времени наблюдения составила 5,1 год. Частота первичной конечной точки составила 3,9 событий на 100 пациенто-лет в группе контроля ритма, 5 событий на 100 пациенто-лет в группе стандартного лечения (ОШ 0.79; 96% ДИ 0.66 - 0.94; P=0.005). Преимущества тактики контроля ритма были достигнуты, в основном, за счет снижения сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,72, 95% ДИ 0.52- 0.98) и инсульта (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,44-0,98). Частота первичной конечной точки по безопасности (смерть, инсульт и серьезные неблагоприятные события, связанные с лечением, направленным на контроль ритма сердца) между группами достоверно не различались. Через 2 года наблюдения не было выявлено достоверных различий по качеству жизни, субъективной симптоматике, показателям, отражающим когнитивную дисфункцию, а также по ФВ ЛЖ.

Таким образом, тактика контроля ритма у пациентов с ранней ФП и дополнительными факторами риска ассоциировалась со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

2.5. Практический подход к выбору антиаритмического препарата

При выборе ААП необходимо учитывать, что контроль ритма не оказывает существенного влияния на смертность и развитие сердечно-сосудистых осложнений [8, 9]. Для уменьшения побочных эффектов ААТ целесообразно выбирать минимально возможную длительность лечения. Необходимо также помнить, что **ААТ противопоказана при удлинении интервала QT >500 мс**, дисфункции СУ у пациентов при отсутствии постоянного электрокардиостимулятора.

До начала и на фоне приема ААП обязательна регистрация ЭКГ для оценки интервалов PQ, QRS, QT, контроля ЧСС, а также выявления нарушения АВ-проведения, жизнеугрожающих желудочковых НРС. На фоне назначенной ААТ рекомендовано проведение суточного мониторинга ЭКГ для оценки эффективности и безопасности лечения. Целесообразно начинать ААТ с приема β -адреноблокаторов, особенно, когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением. При отсутствии заболеваний сердца возможно применение любого ААП с учетом безопасности и противопоказаний.

У пациентов со стабильным течением ИБС препаратами 1-й линии являются β -адреноблокаторы, а при их неэффективности соталол. С учетом данных российского исследования ПРОСТОР [28] вследствие наличия β -адреноблокирующих свойств препарата возможно применение пропafenона у пациентов со стабильным течением ИБС, что нашло отражение в российских рекомендациях по лечению коморбидных пациентов. У больных с умеренной ГЛЖ не больше 14 мм препаратами выбора являются β -адреноблокаторы, а при неэффективности – можно с осторожностью использовать пропafenон.

ААТ принципиально отличается у пациентов с ВОПС, когда назначение большинства ААП противопоказано. К ВОПС применительно к ААТ относят:

нестабильное течение ИБС, постинфарктный кардиосклероз, выраженную ГЛЖ > 14 мм, снижение ФВ ЛЖ, декомпенсацию ХСН [8, 9]. У таких пациентов возможно применение только β -адреноблокаторов и амиодарона.

Глава 3. Выбор тактики ведения пациента с фибрилляцией предсердий: контроль частоты сердечных сокращений и контроль ритма

ФП является наиболее распространенным НРС, встречающимся у 2–3 % взрослого населения, требующим лечения и связанным с увеличением частоты случаев госпитализации и летальных исходов. Частота ФП составляет 0,5 % в возрасте 40–50 лет, достигая 5–15 % в 80 лет [1, 2]. ФП является причиной возникновения каждого пятого инсульта, при этом риск смерти у больных инсультом, связанный с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза.

Согласно современным рекомендациям ЕОК предусматривается новый ABC-подход к терапии пациентов с ФП, где А – антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта, В – лучший контроль симптомов аритмии и С – выявление и лечение сопутствующих патологий. С целью контроля симптомов заболевания представлены 2 стратегии, являющиеся равнозначными: стратегия контроля ритма и контроля ЧСС, при этом эксперты делают акцент на совместном принятии решений врачом и пациентом по выбору дальнейшей тактики.

Стратегия контроля ритма направлена на восстановление и поддержание СР и включает комбинацию лечебных подходов, включающих КВ, назначение ААП и КА [1, 2, 37]. Основными показаниями для контроля ритма являются уменьшение симптоматики, связанной с ФП, и улучшение качества жизни. На сегодняшний день для оценки выраженности симптомов аритмии и ее влияния на повседневную деятельность рекомендуется использование модифицированной шкалы European Heart Rhythm Association (EHRA) (табл. 7).

Таблица 7

Модифицированная шкала выраженности клинических симптомов EHRA

<i>Класс EHRA</i>	<i>Проявления</i>	<i>Описание</i>
I	Симптомов нет	ФП не вызывает симптомов
IIa	Легкие симптомы	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
IIb	Средневыраженная симптоматика	Ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
III	Выраженная симптоматика	Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	Инвалидизирующие симптомы	Нормальная повседневная активность невозможна

3.1. Стратегия контроля частоты сердечных сокращений

Контроль ЧСС является неотъемлемой частью алгоритма ведения пациентов с ФП, и часто данный подход позволяет достичь улучшения симптоматики. Индивидуальный выбор препарата и его суточной дозы для контроля частоты ритма желудочков при ФП рекомендуется ориентировать на достижение целевых значений ЧСС: при полном отсутствии симптомов аритмии частота желудочковых сокращений в состоянии покоя должна быть не выше 110 ударов в минуту; при наличии симптомов, связанных с аритмией, — не выше 80 ударов в минуту (также в состоянии покоя) [1, 2]. β -адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем или верапамил рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с нормальной или незначительно сниженной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\geq 40\%$). β -адреноблокаторы и дигоксин рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов со сниженной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$). При неэффективности или невозможности использования других пульсурежающих препаратов, а также пациентам с нестабильной гемодинамикой или значительно сниженной ФВ ЛЖ рекомендовано применение амиодарона для контроля ЧСС. Применение верапамила, дилтиазема и дигоксина для контроля ЧСС при ФП не рекомендовано

пациентам с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, поскольку они могут улучшать проведение по дополнительному пути проведения [1].

Алгоритмы длительного контроля ЧСС при бессимптомной и симптомной ФП представлены на рис. 5 и 6.

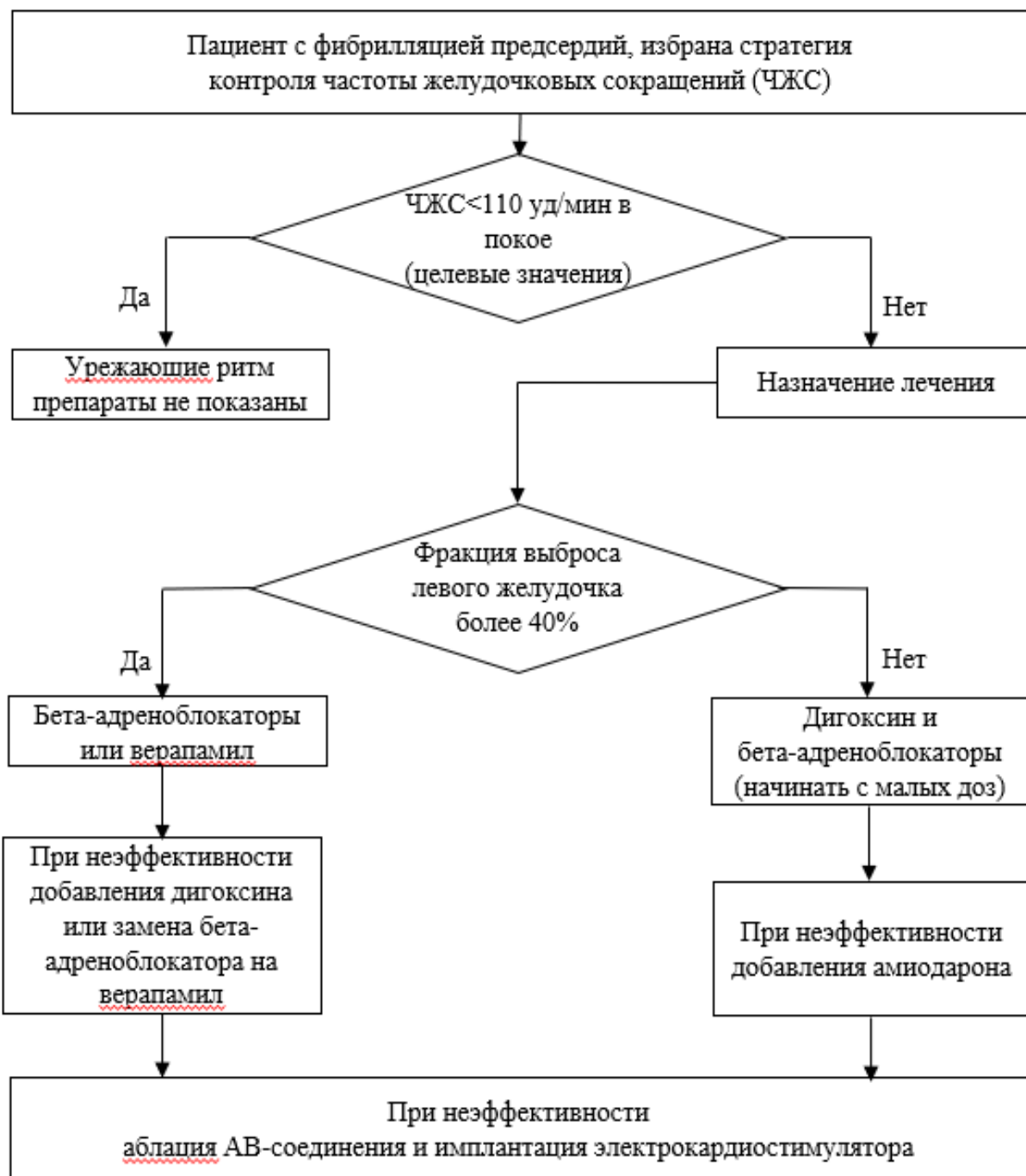


Рисунок 5. Контроль частоты сердечных сокращений при бессимптомной ФП

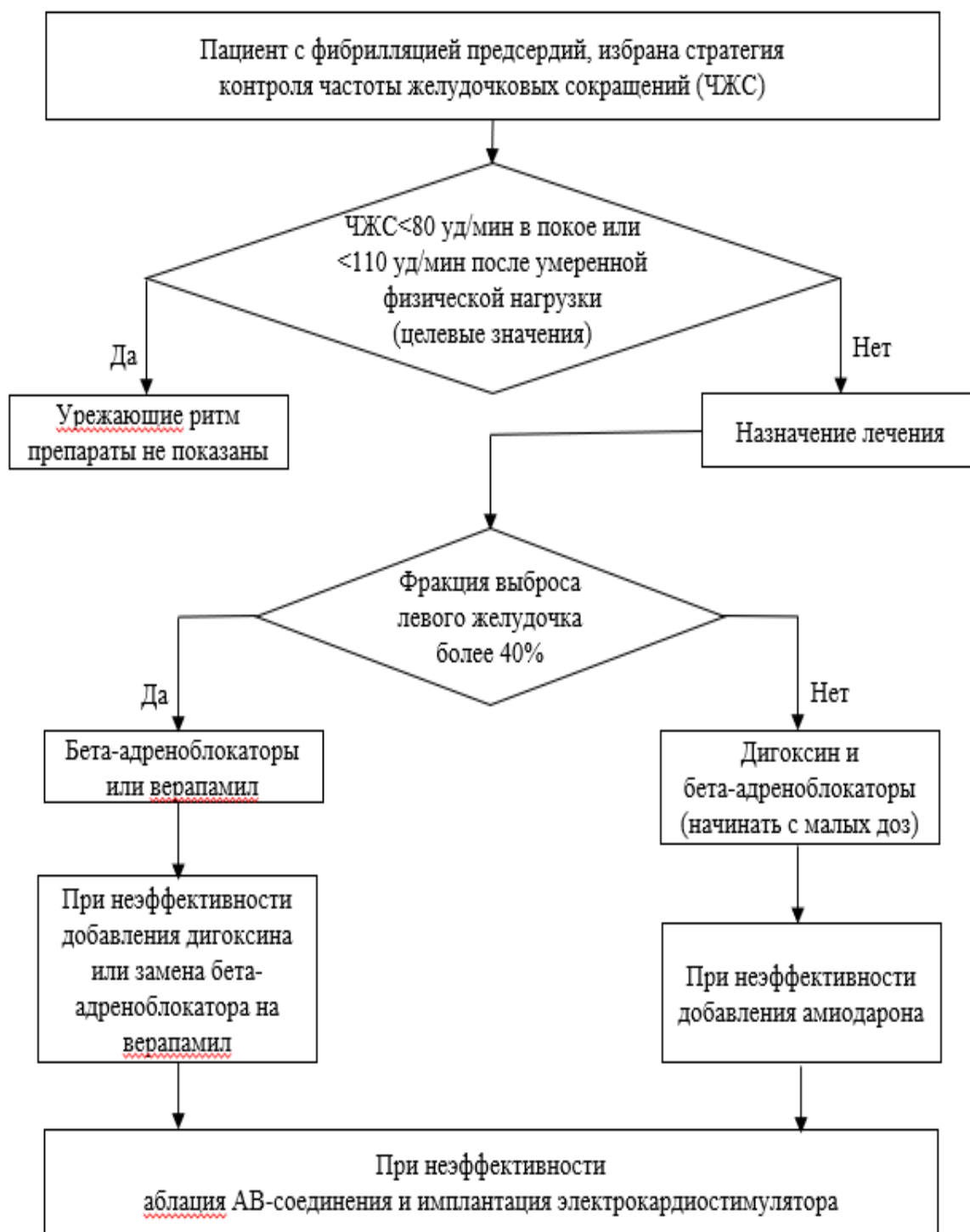


Рисунок 6. Контроль частоты сердечных сокращений при симптомной ФП

Дозы и схемы применения препаратов для контроля ЧСС при ФП при пероральном приеме и внутривенном введении представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8

Дозировки и схемы применения препаратов для контроля ЧСС при ФП при пероральном приеме

Препарат	Дозировка и схема введения
Бета-адреноблокаторы	
Атенолол	25-100 мг 1 раз в день
Бисопролол	1,25-20 мг в сутки в 1-2 приема (максимальная суточная доза 20 мг)
Карведилол	3,125-50 мг 1-2 раза в день
Метопролол	100-200 мг в сутки (кратность приема в зависимости от формы препарата)
Небиволол	2,5-10 мг 1 раз в день или разделить дозу
Пропранолол	10-40 мг 3 раза в день
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	
Верапамил	40-120 мг 3 раза в день (120-480 мг при пролонгированной форме 1 раз в день)
Дилтиазем	60 мг 3 раза в день до общей дозировки 360 мг (120-360 мг в пролонгированной форме 1 раз в день)
Сердечные гликозиды	
Дигоксин ¹	0,125-0,5 мг 1 раз в день
Особые показания	
Амиодарон ²	200мг 1 раз в день

Примечание: ¹Индивидуальная доза дигоксина определяется оптимальной концентрацией препарата в сыворотке крови (0,5-0,9 нг/мл), обеспечивающей наилучшее соотношение эффективности и безопасности.

²Препарат может быть назначен при неэффективности или невозможности применения бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и дигоксина.

Таблица 9

Дозировки и схемы применения препаратов для контроля ЧСС при ФП при внутривенном введении

Препарат	Дозировка и схема введения
Бета-адреноблокаторы	
Метопролол	2,5-10 мг в/в болюсно (при необходимости повторить)
Эсмолол	0,5 мг/кг в/в болюсно за 1 минуту, затем 0,05 мкг/кг/мин в течение последующих 4 мин, поддерживающая доза 0,05-0,25 мкг/кг/мин
Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце	
Верапамил	2,5-10 мг в/в в течение 5 минут (при необходимости повторить)
Сердечные гликозиды	
Дигоксин ¹	0,5 мг в/в болюсно, при необходимости повторить (до 1,5 мг за 24 часа)
Особые показания	
Амиодарон ²	5 мг/кг в течение 15 минут, при необходимости – поддерживающая доза 50 мг/ч. Предпочтительно вводить через центральный венозный катетер

3.2. Стратегия контроля ритма

Целью стратегии контроля ритма является уменьшение симптомов, связанных с ФП. Решение об инициации долгосрочной терапии ААП должно основываться на бремени симптомов, возможных побочных эффектах и предпочтений пациента [1, 2].

К факторам, способствующим выбору стратегии контроля ритма, относятся:

- ✓ Молодой возраст;
- ✓ Первый эпизод ФП или краткий анамнез;
- ✓ Тахикардия-индуцированная кардиомиопатия;
- ✓ Нормальный или умеренно увеличенный индекс объема левого предсердия/замедление проводимости по предсердиями (небольшое ремоделирование предсердий);
- ✓ Отсутствие или небольшое количество сопутствующих заболеваний/патологий;
- ✓ Трудность с достижением контроля частоты;
- ✓ ФП, вызванная обратимой причиной (острое состояние);
- ✓ Выбор пациента.

3.2.1. Современные принципы фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий

Восстановление СР может быть выполнено с помощью электрической кардиоверсии (ЭКВ) как у пациентов с нестабильной гемодинамикой, так и в плановых ситуациях [1, 2]. Синхронизированная ЭКВ является предпочтительным выбором КВ у пациентов с ФП и нестабильной гемодинамикой (симптомная артериальная гипотензия, синкопальное/пресинкопальное состояние, признаки острой ишемии миокарда, отек легких/острая СН), поскольку она более эффективна, чем фармакологическая КВ (ФКВ), и приводит к немедленному восстановлению СР. ЭКВ может быть безопасно выполнена у пациентов, получивших седативную терапию в/в мидазоламом и/или пропофолом. Контроль АД и оксиметрия в ходе процедуры должны проводиться рутинно. В случае развития брадикардии после

КВ должны быть в легкой доступности возможность внутривенного введения атропина и изопротеренола, а также временной чрескожной электрокардиостимуляции. Стандартно применяются бифазные дефибрилляторы, поскольку они эффективней монофазных. Рекомендовано выполнение КВ максимальной фиксированной энергией, так как она более эффективна, чем стратегия постепенного увеличения энергии.

У пациентов со стабильной гемодинамикой может быть выбрана тактика как ЭКВ, так и ФКВ. При плановой КВ рекомендовано проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ) для исключения тромба в ушке левого предсердия. ФКВ менее эффективна в сравнении с электрической, но не требует седации. Необходимо отметить, что предварительное лечение ААП может повысить эффективность плановой КВ и снизить рецидивы ФП после процедуры, при этом препараты следует назначать заранее (для пропafenона - за 1-3 дня до процедуры, для амиодарона — за несколько недель) для достижения целевой концентрации препарата в плазме и обеспечения оптимального фармакологического действия. ФКВ может рассматриваться только у гемодинамически стабильных пациентов с обязательной оценкой риска инсульта (табл. 10). У пациентов с синдромом слабости СУ, нарушениями АВ-проводимости и удлинением интервала QT ФКВ не должна применяться, за исключением случаев, когда рассмотрены риски проаритмии и брадикардии (табл. 10) [1, 2]. Выбор определенного ААП зависит от типа и тяжести сопутствующего заболевания сердечно-сосудистой системы, а также продолжительности пароксизма ФП.

Таблица 10

Рекомендации ЕОК по проведению кардиоверсии (2020г.)

Рекомендации	Класс	Уровень
Для фармакологической кардиоверсии недавно развившейся ФП рекомендуется вернакалант в/в (исключение - недавний ОКС или тяжелая СН), или флекаинид, или пропafenон (исключение- тяжелая структурная патология сердца)	I	A

Амиодарон в/в рекомендуется при кардиоверсии ФП у пациентов с СН или структурным заболеванием сердца, если имеет место отстроченная кардиоверсия в соответствии с клинической ситуацией	I	A
Кардиоверсия (электрическая или фармакологическая) рекомендуется у симптомных пациентов с персистирующей ФП как часть терапии «контроль ритма»	I	B
Фармакологическая кардиоверсия ФП показана только пациентам со стабильной гемодинамикой после оценки риска тромбоемболий	I	B
Предварительное лечение амиодароном, флекаинидом, ибутилидом или пропafenоном показано для повышения успеха электрической кардиоверсии	IIa	B
У отдельных пациентов с нечастой и недавно возникшей ФП и без значительной структурной патологии и ИБС стратегию «таблетка в кармане» следует рассмотреть только после оценки эффективности и безопасности	IIa	B
Фармакологическую кардиоверсию не следует проводить у пациентов с СССУ, нарушениями АВ-проводимости или удлинением QTc (>500 мс), если не учтены риски проаритмии и брадикардии	III	C

С учетом национальных рекомендаций алгоритм купирования пароксизма ФП представлен на рисунке 7.

Пероральный ААП для восстановления СР («таблетка в кармане») пропafenон может быть рекомендован пациентам с редкими пароксизмами ФП, не принимающим поддерживающей ААТ, без сопутствующего ВОПС или ИБС, при условии продолжительности аритмии менее 48 часов, однократно в дозе 600 мг, при массе тела <70 кг – 450 мг (ЕОК – IIaB, УУР С, УДД 4) [1, 2]. Таблетки пропafenона следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. При этом необходима предварительная оценка безопасности такого лечения в условиях стационара (табл. 9).

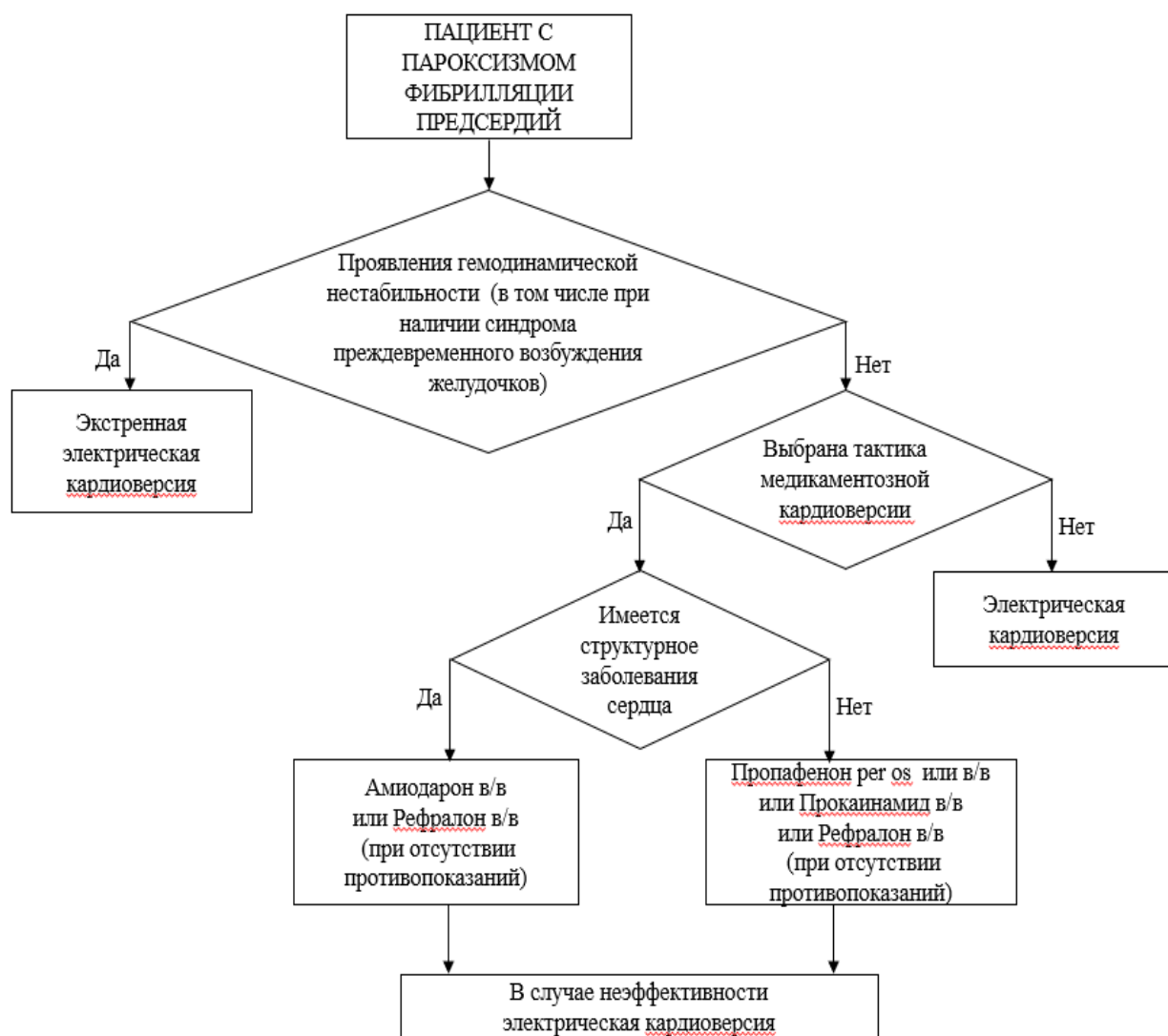


Рисунок 7. Алгоритм купирования пароксизма ФП

Дозы и схемы внутривенного введения ААП, применяемых в России, при ФКВ у пациентов с ФП указаны в табл. 11.

Таблица 11
Дозировки и схемы применения препаратов для внутривенной медикаментозной кардиоверсии при ФП (национальные рекомендации 2020г.)

Препарат	Дозировка, схема введения	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ для снижения дозы или отмены
Класс IA			
Прокаинамид	500-1000 мг в/в медленно (20-30 мг/мин)	Замедляет АВ- и внутрижелудочковую проводимость, вызывает гипотонию, полиморфную	АВ-блокада 2- и 3-й степени, увеличение QRS>25% по

		ЖТ типа torsade de pointes, ФЖ, асистолию	сравнению с исходной, QT>500 мсек
Класс IC			
Пропафенон	1,5-2 мг/кг в течение 10 минут, при отсутствии эффекта данную дозу препарата можно ввести повторно через 90-120 мин через 1-2 часа, максимальная суточная доза 560 мг.	Гипотония, ТП с проведением 1:1, удлинение QRS на ЭКГ (умеренно). Избегать у пациентов с ИБС, структурной патологией сердца, ХСН, дисфункцией и гипертрофией ЛЖ	Увеличение QRS >25% по сравнению с исходной
Класс III			
Амиодарон	5-7 мг/кг в течение 1-2 часов в/в (предпочтительно через центральный венозный катетер), затем 50 мг/час вплоть до максимальной дозы 1000-1200 мг в течение 24 часов	Флебиты, гипотензия, брадикардия/АВ-блокады. Осторожно применять в сочетании со средствами, удлиняющими интервал QT, при сердечной недостаточности. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина	Интервал QT>500 мсек
4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид (Рефралон)	Перед применением препарат необходимо развести в 20 мл 0,9% физраствора. Вводится в виде 3-х последовательных этапов: 1. введение 10 мкг/1 кг массы тела в/в в течение 2-3 минут; 2. при отсутствии эффекта через 15 мин повторно в/в в дозе 10 мкг/1 кг массы тела (суммарная доза 20 мкг/кг массы тела); 3. при отсутствии эффекта через 15 мин повторно в/в в дозе 10 мкг/1 кг массы тела (максимальная суммарная доза 30 мкг/кг массы тела);	Введение препарата должно проводиться в условиях палаты интенсивной терапии с последующим пребыванием в ней для непрерывного мониторинга ЭКГ с целью своевременного выявления возможных желудочковых аритмий и динамического измерения интервала QT, QTc вплоть до нормализации этих показателей или до 24 часов	Введение препарата прекращается: - восстановление синусового ритма; - урежение ЧСС <50 уд/мин; - увеличение QT>500 мсек; - развитие проаритмических эффектов

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖТ- желудочковая тахикардия, ЛЖ – левый желудочек, ТП – трепетание предсердий, ФЖ- фибрилляция желудочков, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

3.2.1.1. Собственный опыт применения отечественного препарата Ниферидил (Рефралон)

С августа 2022 г. по январь 2023 г. ФКВ рефралоном выполнена 14 пациентам с персистирующей и длительно персистирующей ФП, из них 6 мужчин (42,9%), средний возраст $63,1 \pm 8,7$ лет. При отсутствии абсолютных противопоказаний, согласно официальной инструкции, Рефралон вводили в условиях палаты реанимации. Режим дозирования заключался в трехкратном введении препарата в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела, с интервалом 15 минут. Вторая и третья дозы вводились при отсутствии эффекта и жизнеугрожающих аритмий. Все пациенты имели в анамнезе АГ, 7 пациентов (50%) – ИБС, ни у одного пациента не было в анамнезе ИМ, инсультов или КА. Одна пациентка перенесла аортокоронарное шунтирование. Средняя длительность персистирования ФП составила $7,4 \pm 8$ месяцев. По данным ЭхоКГ, средний размер левого предсердия составил 40 ± 5 мм, ФВ ЛЖ – $62 \pm 3,3$ %. По нашим данным средняя доза рефралона составила 900 [700; 2100] мкг. СР восстановлен у 13 пациентов (92,9%): у 10 (76,9%) пациентов СР восстановился после введения первой дозы рефралона. У 3-х (23,1%) пациентов после введения препарата регистрировалась желудочковая экстрасистолия, у 3-х – паузы ритма более 3 секунд. У 1 больного (8,3%) отмечалось удлинение интервала QTc до 540 мс. Желудочковая тахикардия не зарегистрирована ни у одного пациента. На следующий день после кардиоверсии пациентам с восстановленным синусовым ритмом были назначены антиаритмические препараты: 5 пациентам – пропафенон, 5 – соталол, 2 – амиодарон, 1 – аллапинин. Отсутствие эффективности рефралона у 1 пациентки 52 лет, несмотря на умеренную дилатацию ЛП (41 мм), вероятно, обусловлено сочетанием длительного персистирования ФП (24 месяца) и наличием ожирения III степени. Таким образом, применение

рефралона позволило восстановить синусовый ритм пациентам с ФП с высокой эффективностью и безопасностью, при этом большинству пациентов потребовалось введение лишь одной дозы препарата.

Хотелось бы представить клинический случай первого пациента с применением рефралона. Пациент С., 67 г., обратился в клинику с жалобами на постоянное учащенное неритмичное сердцебиение; сопровождающееся одышкой, слабостью, утомляемостью, снижение АД до 90/60 мм рт. ст.. Из анамнеза заболевания: повышение АД в течение 5 лет, максимальные цифры АД 160/90 мм рт. ст., адаптирован к 120/80 мм рт. ст. Диагноз ИБС ранее не верифицирован. Пароксизмальная форма ФП диагностирована в течение 5 лет, последний срыв ритма около 6 месяцев назад. При поступлении регулярно принимал препараты: дабигатран 150 мг 2 раза в день, бисопролол 5 мг/сут, лозартан 50 мг утром. Обратился в поликлинику по месту жительства, был направлен в нашу клинику. При обследовании на ЭКГ: ритм ФП с ЧСС 96 в мин. По данным суточного ЭКГ-мониторирования на фоне ФП с ЧСС 74-91-120 уд/мин зарегистрировано 125 одиночных желудочковых экстрасистол, ишемические изменения ЭКГ не обнаружено. По результатам ЧпЭхоКГ признаков тромбоза ушек левого и правого предсердий нет, УЛП при цветном доплеровском картировании контрастируется полностью. По данным ЭхоКГ отмечается атеросклероз аорты, дилатация полости левого предсердия (объем 68 мл), сократительная функция ЛЖ удовлетворительная, зон асинергии миокарда ЛЖ в покое не выявлено.

С учетом клиники, результатов обследования пациенту было показано проведение кардиоверсии, выбран медикаментозный метод препаратом рефралон в условиях реанимации. Оформлено письменное согласие пациента.

30.08.2022 проведена медикаментозная кардиоверсия: пациенту внутривенно медленно по схеме была введена максимальная суммарная доза 30 мкг/кг массы тела, синусовый ритм был восстановлен через 10 часов от начала введения первой дозы препарата через паузу ритма

продолжительностью 4366 мсек (рис. 8). В отделении проводилась терапия согласно существующим стандартам и клиническим рекомендациям.

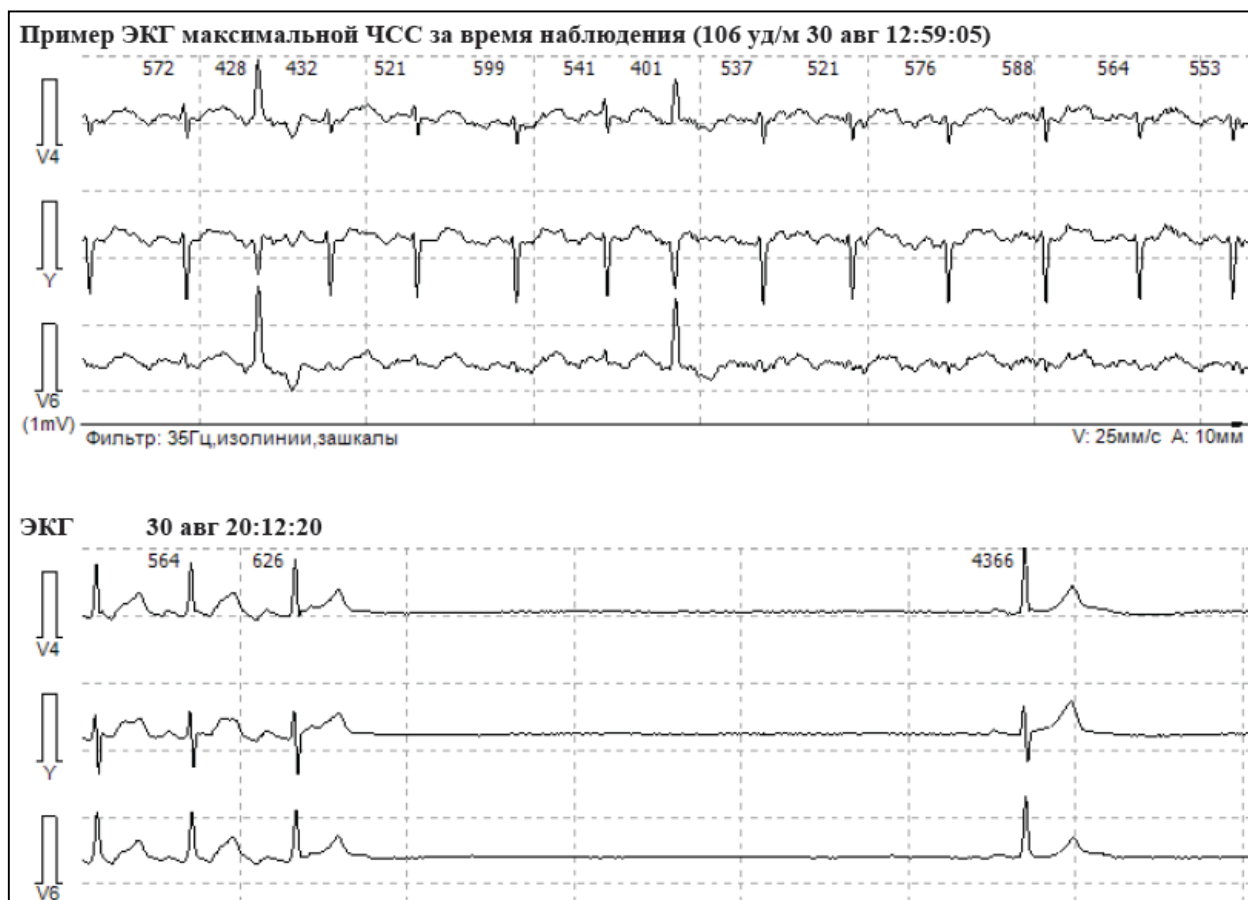


Рисунок 8. Восстановление синусового ритма на фоне внутривенного введения Ниферидила (Рефралона) в условиях палаты интенсивной терапии (собственное наблюдение)

Окончательный диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия. Риск 4 (очень высокий). Целевое АД <130-139/<80 мм рт. ст. Персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. Шкала CHA2DS2-VASc 2 балла, шкала HAS-BLED 1 балл. ХСН I. ФК II (NYHA). Медикаментозная кардиоверсия рефралоном от 30.08.2022 г.

На фоне проводимого лечения самочувствие больного улучшилось. Гемодинамические показатели стабилизировались на цифрах ЧСС 60 уд. в мин, АД 120-130/80 мм. рт. ст. Через сутки после кардиоверсии с

антиаритмической целью был назначен пропafenон 150 мг 3 раза в день. Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

3.2.2. Профилактика рецидивов пароксизмов фибрилляции предсердий

Целью терапии ААП является уменьшение симптомов, связанных с ФП. Решение об инициации долгосрочной терапии ААП должно основываться на бремени симптомов, возможных побочных эффектах и предпочтениях пациента [2]. Принципы инициации ААТ при ФП изложены в табл. 12.

Таблица 12

Правила инициации антиаритмической терапии с целью долгосрочного контроля ритма при ФП

<i>Обсуждение</i>	<i>Критерий</i>
Показания к ААП	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Пациент симптомный? ✓ Симптомы ФП достаточно выражены (по шкале EHRA) для обоснованного назначения ААП? ✓ Есть ли ассоциированные состояния, предсказывающие плохую переносимость эпизодов ФП?
Когда начинать терапию ААП	Обычно не после первого эпизода ФП, однако это может улучшить эффект кардиоверсии.
Какой ААП выбрать	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Минимизировать проаритмический эффект и токсическое повреждение органов. <p>Оценить:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ основные отклонения от нормы на ЭКГ (длительность QRS, PR, QTc) и возможное влияние ААП, ✓ влияние на функцию ЛЖ, ✓ важные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (например, с антитромботическими препаратами). ✓ Факторы риска возникновения проаритмического эффекта могут изменяться со временем.
Как минимизировать риск развития проаритмических эффектов	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Оценить ЭКГ после начала лечения. ✓ Периодическое обследование на предмет токсического поражения органов-мишеней (амиодарон). ✓ Длительное холтеровское мониторирование и стресс-тест в отдельных случаях. ✓ Избегать комбинаций ААП
Как проверить эффективность	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Оценить “нагрузку” (бремя) ФП на фоне терапии (попросить пациента записывать эпизоды). ✓ Если пациент уже принимает ААП, и он эффективен, но лечение было приостановлено ввиду плохой переносимости препарата, предпочтительно выбрать другой ААП того же класса.
Дополнительное вмешательство и гибридная терапия	<ul style="list-style-type: none"> ✓ У пациентов с нарушениями АВ проведения и/или дисфункцией синусового узла следует рассмотреть имплантацию постоянного кардиостимулятора, если назначение ААП необходимо.

	✓ Кратковременная терапия ААП может предупредить ранние рецидивы после абляции ФП.
--	--

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный, ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, EHRA — European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация сердечного ритма, PR — интервал PR, QRS — интервал QRS, QTc — скорректированный интервал QT

Алгоритм профилактики рецидивов фибрилляции предсердий согласно национальным рекомендациям представлен на рисунке 9.

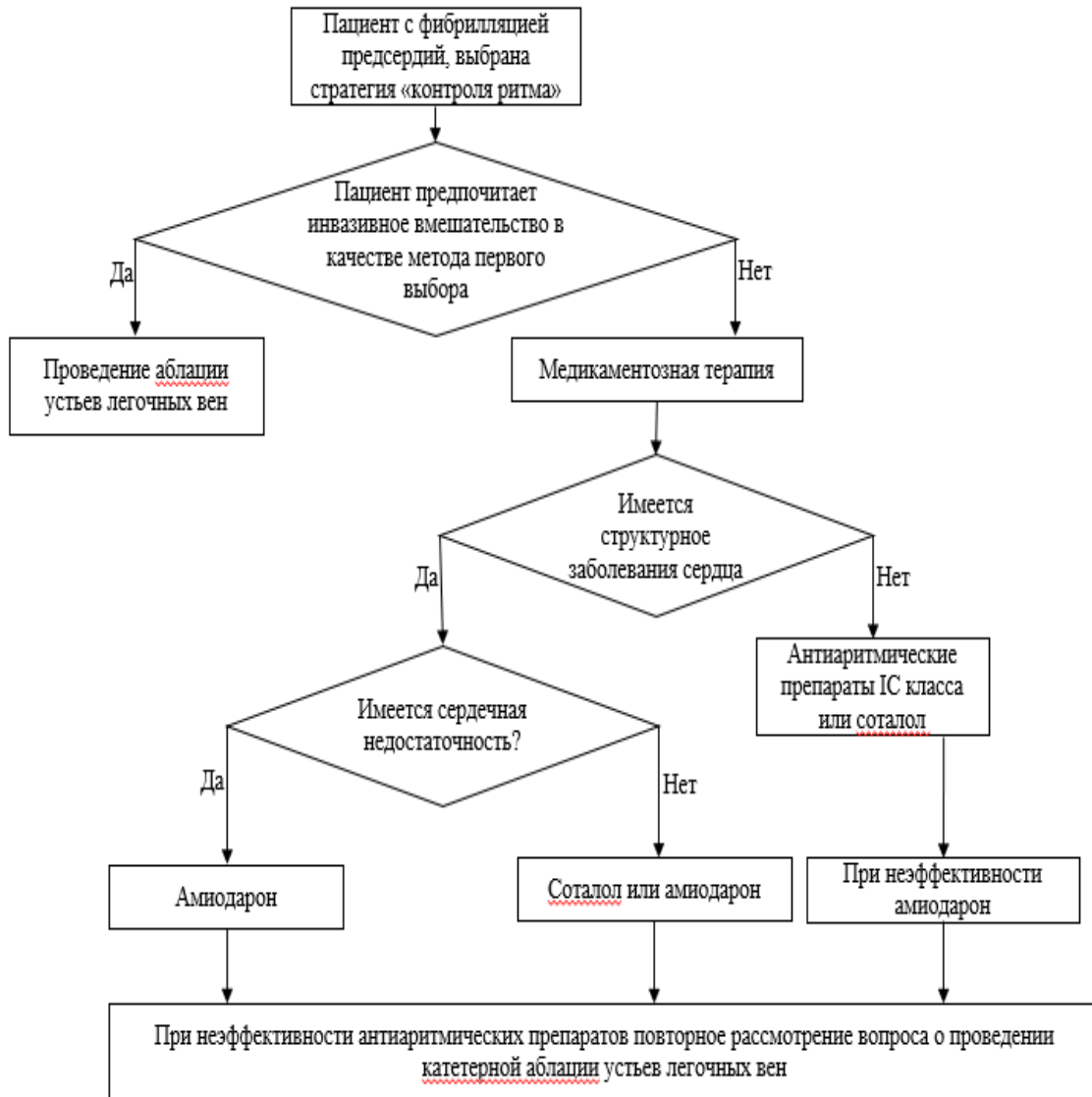


Рисунок 9. Алгоритм профилактики рецидивов фибрилляции предсердий

Рекомендации ЕОК по долгосрочному контролю ритма при ФП изложены на рис. 10 и в таблице 13. В современных рекомендациях обращает внимание снижение класса показаний с Па до Пб для соталолола, что обусловлено возможным высоким риском проаритмических осложнений.

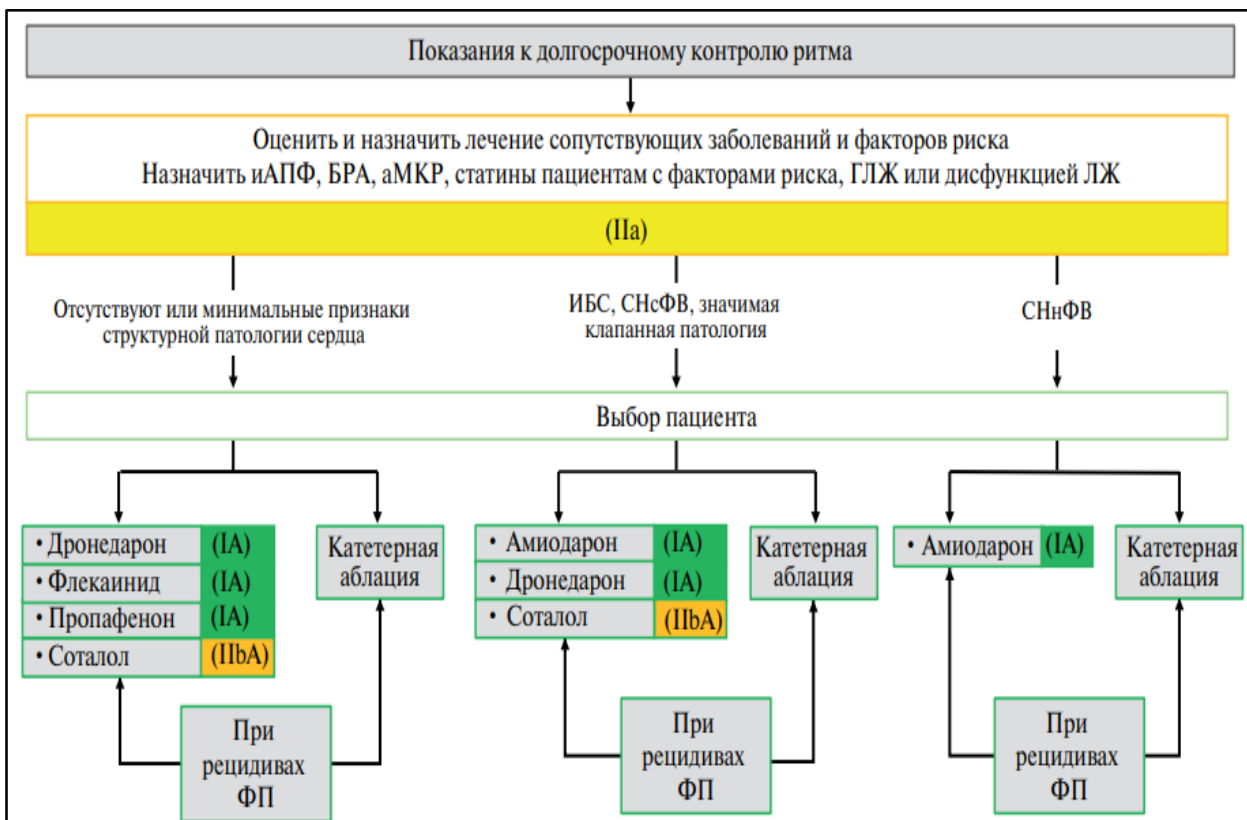


Рисунок 10. Долгосрочный контроль ритма при ФП

Таблица 13

Рекомендации ЕОК по долгосрочной антиаритмической терапии при ФП (2020г.)

Рекомендации	Класс	Уровень
Амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма всем пациентам с ФП, включая пациентов с СНнФВ. Однако из-за высокого риска развития внесердечных токсических эффектов следует рассмотреть другие ААП в качестве первой линии терапии, когда это возможно	I	A
Дронедарон рекомендуется для длительного контроля ритма пациентам с ФП и: - Нормальной или немного сниженной (но стабильной) функцией ЛЖ или - СНсФВ, ИБС или КПС	I	A
Флекаинид или пропафенон рекомендуются для длительного контроля ритма пациентам с ФП и нормальной функцией ЛЖ без структурной патологии сердца, включая значимую ГЛЖ и ишемию миокарда	I	A
Пациентам, получающим соталол, рекомендуется тщательный контроль интервала QT, калия сыворотки, КлКр и других факторов риска развития аритмогенного эффекта	I	B

У пациентов, получающих флекаинид в качестве терапии длительного контроля ритма, следует рассмотреть сопутствующее назначение препаратов, замедляющих АВ проведение (при хорошей переносимости)	IIa	C
Можно рассмотреть соталол в качестве терапии длительного контроля ритма у пациентов с нормальной функцией ЛЖ или с ИБС при условии, что будет выполняться тщательный контроль интервала QT, калия сыворотки, КлКр и других проаритмических факторов риска	IIb	A
Медикаментозная терапия ААП не рекомендуется пациентам с постоянной ФП, у которых проводится контроль частоты, и пациентам с выраженными нарушениями проводимости при отсутствии антибрадикардитической стимуляции.	III	C

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ААП — антиаритмические препараты, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КлКр — клиренс креатинина, КПС — клапанные пороки сердца, ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий

3.2.3. Проаритмические эффекты антиаритмических препаратов

Одним из основных принципов назначения ААП является безопасность терапии. При подборе ААП у конкретного пациента необходимо избегать развитие побочных эффектов и прежде всего проаритмических. Проаритмические осложнения – появление новых и/или усугубление существующих нарушений ритма и проводимости сердца, вызванные ААП. Возраст, анамнез ИБС, семейный анамнез внезапной сердечной смерти, сопутствующий прием ААП, гипокалиемия, сниженная почечная и/или печеночная функция, данные ЭКГ (удлиненный интервал PR, QTс, широкий комплекс QRS) и ЭхоКГ (сниженная ФВ ЛЖ, ГЛЖ) могут быть ассоциированы с высоким риском проаритмических эффектов. При этом проаритмические события могут возникать как сразу после инициации терапии, особенно при назначении ударной дозы, так и при изменении режима обычной дозировки.

Основные механизмы проаритмических осложнений включают:

- ✓ Изменение нормального автоматизма (брадиаритмии);
- ✓ Усугубление реципрокных аритмий;

✓ Триггерная активность или сдвиг постдеполяризации (замедление реполяризации миокарда):

- ранняя постдеполяризация (удлинение интервала QT),
- поздняя постдеполяризация (дигиталисная интоксикация).

Ниже представлены клинические примеры развития проаритмогенных эффектов на фоне прием различных ААП.

Клинический пример 1. Появление признаков синдрома слабости СУ (изменение нормального автоматизма) на фоне терапии соталолом в суточной дозе 240 мг у пациента 54 лет с АГ и пароксизмальной формой ФП представлено на рисунке 11.

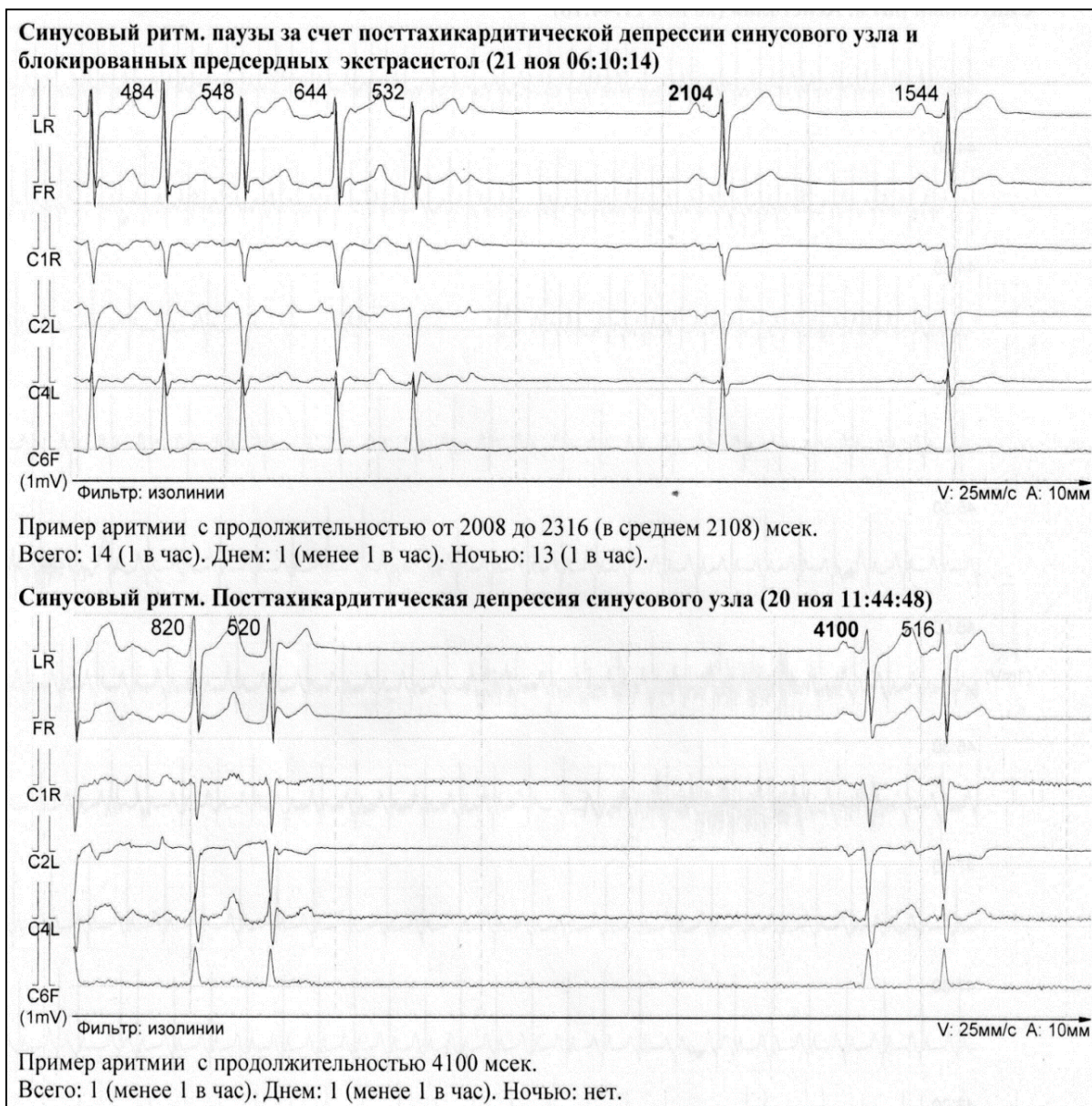


Рисунок 11. Появление признаков синдрома слабости синусового узла на фоне приема соталола 240 мг/сут (собственное наблюдение)

Клинический пример 2. На рисунке 12 - пример учащения реципрокных аритмий на фоне лечения пропafenоном 450 мг/сут пациентки 45 лет с идиопатической пароксизмальной формой ФП. В анамнезе редкие пароксизмы ФП (частота 2-3 раза в год). При назначении пропafenона в дозе 450 мг/сут учащение приступов до 70 в сут с высокой ЧСС до 206 в мин.

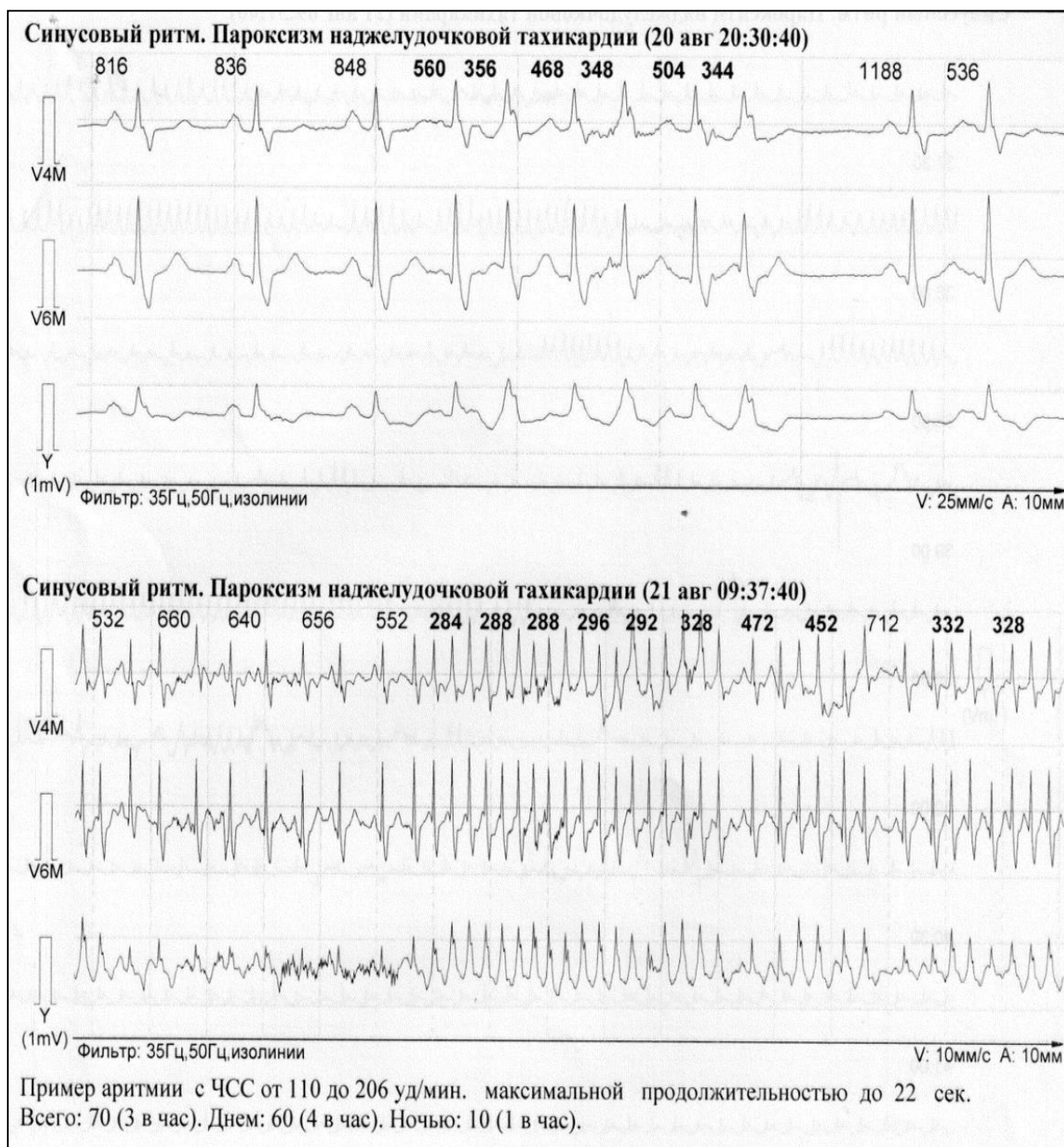


Рисунок 12. Учащение пароксизмов ФП, увеличение ЧСС на фоне пароксизма ФП на фоне приема пропafenона 450 мг/сут (собственное наблюдение)

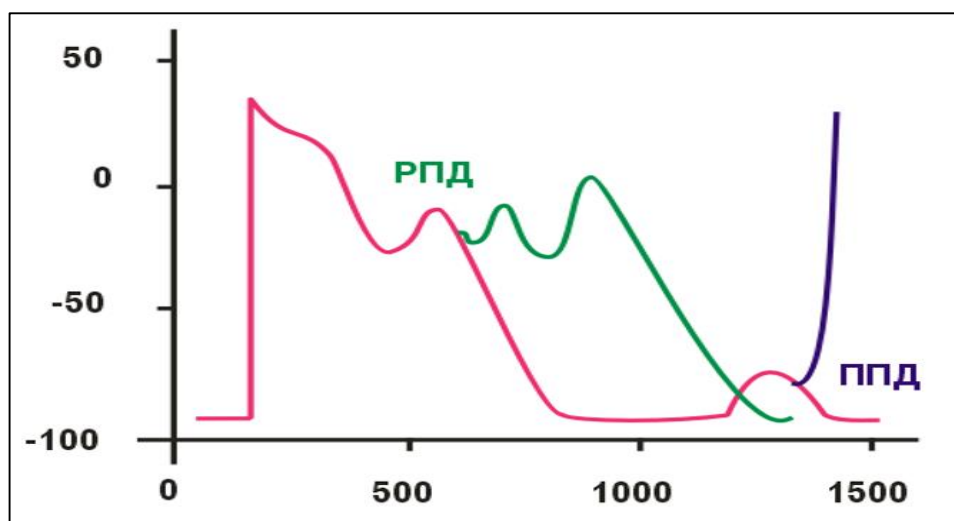


Рисунок 13. Механизмы триггерной активности: РПД – ранние постдеполяризации, ППД – поздние постдеполяризации

Еще одним из возможных механизмов развития проаритмогенного эффекта является триггерная активность (наведенная, пусковая, от англ. trigger — спусковой крючок). Электрофизиологической основой триггерной активности (триггерного автоматизма) являются ранние и поздние постдеполяризации (рис. 13).

Ранняя постдеполяризация — это преждевременная деполяризация кардиомиоцитов, которая появляется в фазу реполяризации потенциала действия, когда ПД мембраны еще не достиг величины потенциала покоя (рис. 12). Условиями возникновения ранних постдеполяризаций являются удлинение фазы реполяризации потенциала действия и брадикардия. При замедлении реполяризации и, соответственно, увеличении общей продолжительности ПД может возникнуть преждевременная спонтанная деполяризация в тот момент, когда процесс реполяризации еще не завершился. При уменьшении частоты основного ритма сердца (брадикардии) происходит постепенное возрастание амплитуды ранних надпороговых колебаний мембранного потенциала, что при достижении величины порога возбуждения может вызывать образование нового ПД еще до завершения исходного. Этот преждевременный ПД рассматривается как триггерный (наведенный),

поскольку он обязан своим возникновением ранней постдеполяризации, исходящей от основного ПД.

В свою очередь, второй (наведенный) ПД за счет своей ранней постдеполяризации может вызвать третий, тоже триггерный ПД и т. д. Если источник триггерной активности находится в желудочках, то может развиваться желудочковая экстрасистолия или полиморфная желудочковая тахикардия (желудочковая тахикардия типа «пируэт» — torsade de pointes).

Клинический пример 3. Классический пример ранней постдеполяризации – развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» на фоне приема ААП III класса - амиодарона. Регистрация ЭКГ с частой желудочковой экстрасистолией и пароксизма желудочковой тахикардии типа «пируэт» на фоне удлинения интервала QT до 500 мсек при лечении амиодароном в насыщающей дозе 600 мг/сут пожилой пациентки с массой тела 60 кг с частыми пароксизмами ФП представлена на рисунке 14.

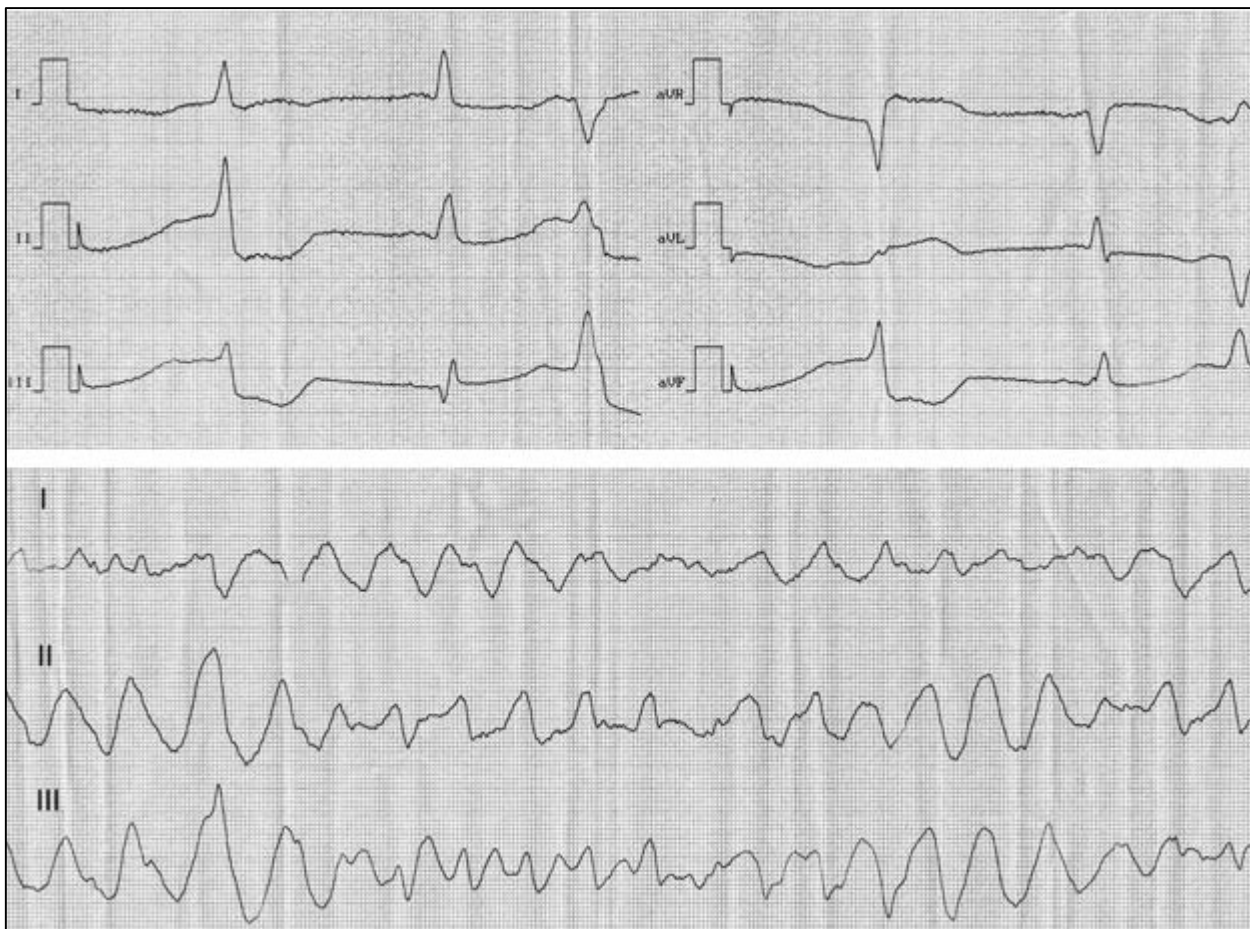


Рисунок 14. Развитие частой желудочковой экстрасистолией и пароксизма желудочковой тахикардии типа «пируэт» на фоне удлинения интервала QT до 500 мсек на фоне терапии амиодароном (собственное наблюдение)

Поздняя постдеполяризация — это преждевременная деполяризация кардиомиоцитов, которая появляется сразу после завершения фазы реполяризации, т. е. когда электрический заряд мембраны соответствует ПП (рис. 12). Подпороговые колебания мембранного потенциала, которые в норме могут присутствовать, но никогда себя не проявляют, при патологических состояниях, сопровождающихся увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах, могут возрастать по амплитуде, достигая порога возбуждения. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вызывает активацию неселективных ионных каналов, обеспечивающих усиленное поступление катионов (главным образом Na^+) из внеклеточной среды в кардиомиоцит. В результате отрицательный заряд внутренней поверхности мембраны уменьшается, достигая величины порога возбуждения, и возникает серия преждевременных потенциалов действия. Поздние постдеполяризации часто появляются при ИМ, могут возникнуть под действием сердечных гликозидов, катехоламинов.

Глава 4. Выбор антиаритмических препаратов в определенных клинических условиях/ состояниях/ популяциях пациентов

4.1. Выбор антиаритмического препарата при фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности

ФП и ХСН встречаются одновременно у одного пациента достаточно часто, и сама по себе ФП является одной из распространённых патологий структуры сердечно-сосудистой коморбидности при ХСН [38, 39, 40]. Встречаемость ФП нарастает параллельно с увеличением ФК ХСН, достигая 45% при III-IV ФК, а низкая ФВ ЛЖ ассоциирована с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности (15,5% vs 5,4% в других группах пациентов, $p < 0,001$).

Стратегия контроля ЧСС позволяет достичь не только улучшения симптоматики, но и способствует повышению ФВ ЛЖ у больных с тахикардиомиопатией. Результаты исследования RACE II показали, что так называемый «жесткий» контроль ЧСС (значения ЧСС в покое менее 80 уд/мин) у больных постоянной формой ФП и ХСН не обладает дополнительными преимуществами в плане прогноза течения заболевания и жизни пациентов по сравнению с «мягким» контролем с целевым значением ЧСС менее 110 уд/мин в покое. Поэтому в качестве первоначальной цели следует рассматривать ЧСС менее 110 уд/мин, а попытки более жесткого контроля ЧСС предпринимать у больных с сохраняющимися симптомами ФП и/или прогрессированием ХСН.

На сегодняшний день β -адреноблокаторы сохраняют свою значимость при лечении пациентов с ХСН, особенно со сниженной ФВ ЛЖ, поскольку доказано их положительное влияние на снижение частоты госпитализаций и улучшение прогноза (класс рекомендаций I, уровень доказательства A). Однако метаанализ крупных исследований по изучению β -адреноблокаторов при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [41] (n=18254, из них 13946 (76%) пациентов имели СР, 3066 (17%) - ФП) не обнаружил преимуществ в отношении снижения частоты госпитализаций и общей смертности при назначении β -адреноблокаторов в подгруппе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и ФП. Поскольку это был ретроспективный анализ, не показавший увеличения риска летального исхода при применении β -адреноблокаторов, эксперты ЕОК ещё в 2016г решили не разделять показания к назначению этой группы препаратов (I,A) в зависимости от ритма сердца [42]. В настоящее время β -адреноблокаторы рекомендованы в качестве стартовой терапии у всех пациентов с ФП.

Согласно последним рекомендациям ЕОК (2020г) [2], β -адреноблокаторы являются средством выбора для контроля ритма желудочков у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и ФП. У пациентов с недавно развившейся ФП β -адреноблокаторы предпочтительнее дигоксина в связи с более быстрой

реализацией их терапевтического действия и более высокой эффективностью при повышении симпатического тонуса в ответ на физическую нагрузку или эмоциональный стресс. Учитывая отрицательный инотропный эффект, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ эти препараты следует назначать с осторожностью, начиная с минимальных доз.

При недостаточной степени снижения ЧСС на фоне приема β -адреноблокаторов препаратом второй линии является дигоксин. Дигоксин рекомендован к назначению у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП, находящихся в условиях стабильной гемодинамики, для контроля ритма желудочков или при невозможности (непереносимости) назначения β -адреноблокаторов (IIa, C). Дигоксин эффективно контролирует ЧСС в покое, но не при физической нагрузке. В комбинации с β -блокаторами может быть эффективен как при наличии СН, так и без нее. Эффективность дигоксина как средства контроля ЧСС показана в исследовании AFFIRM [12], продемонстрировавшем, что у 58% больных на монотерапии дигоксином могут быть достигнуты целевые значения ЧСС. Однако проведенные ранее наблюдательные исследования [43, 44, 45], связанные с приемом дигоксина, показывали более высокую смертность у пациентов с ФП, что, вероятно, связано не с эффектом препарата, а с исходно более высокой степенью тяжести и неблагоприятным прогнозом у пациентов, которым его назначали. Дигоксин имеет широкое лекарственное взаимодействие (спиронолактон, амиодарон, гормоны щитовидной железы, варфарин и др), может вызвать угрожающие жизни нежелательные эффекты, поэтому его следует применять с осторожностью. Низкие дозы дигоксина ($\leq 0,25$ мг один раз в день), соответствующие уровню дигоксина в сыворотке 0,5–0,9 нг/мл, связаны с лучшим прогнозом. Низкие дозы дигоксина (не более 0,125 мг/сут) показаны при массе тела пациента < 60 кг (особенно у женщин), пожилом возрасте > 75 лет и при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (I, C). Кроме того, по результатам недавно проведенного исследования RATE AF [46] установлено, что у пациентов с постоянной формой ФП урежающая ритм терапия дигоксином по сравнению

с терапией БАБ сопровождается лучшими показателями качества жизни, ФК ХСН по NYHA и меньшими значениями концентрации NTproBNP через 12 месяцев от начала лечения при одинаковой вероятности достижения целевого контроля ЧСС в обеих группах лечения.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция также являются эффективными препаратами для контроля ЧСС. Однако из-за отрицательного инотропного эффекта они могут быть использованы только у больных с сохранной ФВ ЛЖ. Амiodарон с целью контроля ЧСС может быть использован у больных ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ при неэффективности других лекарственных препаратов, однако необходимо учитывать возможность отсроченного восстановления СР под влиянием препарата и внесердечные побочные эффекты, вероятность возникновения которых увеличивается по мере длительности его применения.

Стратегия «контроля ритма», включающая комплекс мероприятий, нацеленных на восстановление и длительное «удержание» СР, показана пациентам с сохраняющимися симптомами ФП, несмотря на адекватный контроль ЧСС, при неэффективности урежающей ритм терапии, а также в ситуациях, когда ФП является причиной декомпенсации ХСН. После восстановления СР и его устойчивом сохранении в течение 4-6 недель происходит постепенное восстановление сниженной ФВ ЛЖ вплоть до достижения нормальных значений в значительной части случаев. Такой ход развития событий подтверждает диагноз тахикардиомиопатии. При этом рецидивы ФП после успешной кардиоверсии у больных ХСН отмечаются достаточно часто. Так, по данным D. Kotecha и соавт., в течение 6 месяцев наблюдения частота рецидивов ФП составила 50%, при этом возобновление ФП чаще отмечалось при проведении кардиоверсии у больных с декомпенсированной ХСН. Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные сведения о том, что стратегия «контроля ритма» оказывает более благоприятное влияние на прогноз заболевания и жизни у больных ФП в сочетании с ХСН по сравнению со стратегией «контроля

частоты». Однако по данным недавнего исследования EAST-AFNET [36], у пациентов с непродолжительным анамнезом ФП и дополнительными факторами риска тактика контроля ритма ассоциируется со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с ФП и сопутствующей ХСН возможности медикаментозной ААТ существенно ограничены. Необходимо отметить, что больные ХСН особенно подвержены повышенному риску проаритмического действия ААП, необходим строгий контроль безопасности проводимой терапии.

Амиодарон является наиболее эффективным ААП, относящимся к III классу, и единственным препаратом, который в клинических исследованиях показал относительную безопасность применения у больных ФП со сниженной ФВ ЛЖ. У ряда больных персистирующей ФП назначение систематического перорального приема амиодарона может приводить к восстановлению СР. Этот препарат эффективно снижает число рецидивов ФП после ее успешного купирования. Так, в исследовании CHF-STAT [47] у пациентов с ФП и ХСН, принимавших амиодарон в течение 12 месяцев, частота рецидивов ФП была в 2 раза ниже, чем у больных, получавших плацебо. Важно, что при систематическом применении амиодарона у многих пациентов отмечаются выраженные внесердечные побочные эффекты, частота возникновения которых прямо пропорциональна дозе и длительности приема препарата. Во многих случаях они являются причиной прекращения лечения.

Соталол обладает свойствами неселективного β -адреноблокатора и блокатора калиевых каналов, что определяет его принадлежность к III классу ААП. В исследовании по профилактике рецидивов ФП после кардиоверсии (PAFAC) у пациентов, получавших соталол, рецидивы персистирующей ФП отмечены в 49%, а у пациентов, принимавших плацебо, — в 67%. Применение препарата сопровождается риском возникновения желудочковой тахикардии «torsade de pointes» — аритмогенного эффекта, характерного для III класса ААП. В данном исследовании ее частота составила 1%. Проаритмическое действие чаще отмечается у больных декомпенсированной ХСН со сниженной

ФВ ЛЖ, особенно при наличии других факторов риска, таких как вызванная сопутствующей мочегонной терапией гипокалемия. В клинической практике декомпенсация ХСН часто сопровождается усугублением почечной недостаточности, что может способствовать снижению клиренса препарата и его токсическому действию.

4.2. Выбор антиаритмического препарата при различных нозологиях у больных пожилого и старческого возраста

Множественные сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма, сахарный диабет, ХСН, хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания и др.) отягощают течение ФП и влияют на лечение аритмии [48].

При остром и перенесенном ранее ИМ препаратами выбора являются β -адреноблокаторы, которые снижают риск внезапной смерти и смерти от ХСН. При непереносимости используются недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем). Назначение амиодарона при дисфункции ЛЖ снижает риск смерти от аритмии, но не снижает общую смертность. Существует мнение, что назначение дигоксина в остром периоде инфаркта (до 28 дней после его возникновения) и при ХСН является опасным из-за риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, однако имеются данные, не подтверждающие это мнение. В качестве альтернативной терапии при лечении тахисистолии при ФП у больных с острым ИМ вместо дигоксина предлагают использовать амиодарон.

При ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ для контроля ритма используются пропранолон в сочетании с β -адреноблокаторами, соталол, амиодарон. Для контроля ЧСС препаратами 1-й линии являются β -АБ, также возможно применение недигидропиридиновых АК (дилтиазема или верапамила), для контроля ЧСС для желудочков в покое более эффективна комбинация β -адреноблокаторов с дигоксином. При снижении систолической

функции ЛЖ с ФВ <40% возможно назначение β -адреноблокаторов, амиодарона, дигоксина или комбинации двух последних препаратов.

При миокардитах возможно назначение β -адреноблокаторов (карведилол, метопролол). При ФП с высокой частотой ритма желудочков и снижении ФВ дигоксин следует использовать с осторожностью, так как сердечные гликозиды могут усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов и увеличивать повреждение миокарда [49].

При наличии выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ >1,4 см из-за возможности аритмогенного действия не следует использовать препараты I класса, можно назначать β -адреноблокаторы, амиодарон. При гипертрофической кардиомиопатии препаратами выбора являются β -адреноблокаторы, верапамил (при отсутствии обструкции выносящего тракта из ЛЖ), соталол, амиодарон. При этом β -адреноблокаторы снижают градиент давления в выносящем тракте ЛЖ.

При синдроме слабости синусового узла повышение вагусного тонуса и возникающая в результате этого брадикардия могут провоцировать ФП. Поэтому у больных без электрокардиостимулятора с синдромом бради-тахикардии может быть эффективным использование антиаритмиков IC класса, обладающих холинолитическим действием (аллапинин). У таких больных следует избегать профилактического приема β -АБ, поскольку они могут усугубить течение ФП, провоцируя брадикардию. По данным С.Г.Канорского и соавт. [50], у пациентов с вагусной формой пароксизмальной мерцательной аритмии лучший профилактический эффект оказывали препараты, обладающие холинолитическими свойствами (аллапинин, этацизин); у лиц с адренергической формой – пропafenон, амиодарон, ограничивающие симпатическое влияние на сердце.

При ХОБЛ предпочтительны недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), также можно использовать селективные β -адреноблокаторы – бисопролол в небольших дозах, противопоказаны неселективные β -адреноблокаторы, соталол [51].

При ФП у больных с тяжелой почечной недостаточностью на гемодиализе не рекомендуется применение соталола, дигоксина, препаратами выбора являются β -адреноблокаторы. Перитонеальный диализ и гемодиализ существенно не влияют на выведение сердечных гликозидов, но могут снижать уровень калия в организме, способствуя проявлению аритмогенного действия сердечных гликозидов. Кроме того, существует мнение, что использование дигоксина вследствие его высокой степени связывания тканями и снижения почечной экскреции у таких пациентов приводит к неэффективному диализу [48].

4.3. Послеоперационная фибрилляция предсердий

Периоперационная ФП — это ФП, развивающаяся во время вмешательства, наиболее часто у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Несмотря на то, что описаны стратегии, снижающие риск развития периоперационной ФП с помощью профилактического или острого медикаментозного лечения, данных из РКИ недостаточно. Амиодарон — наиболее часто используемый препарат для профилактики периоперационной ФП.

Послеоперационная ФП, определенная как впервые выявленная непосредственно в послеоперационном периоде, является клинически значимой проблемой, возникающей у 20-50% пациентов после кардиохирургических вмешательств, у 10-30% после торакальной хирургии и у 5-10% пациентов после сосудистых или больших колоректальных операций с пиком развития на 2-4 послеоперационный день. Интра- и послеоперационные изменения, влияющие на триггеры ФП, и существующий субстрат предсердий могут увеличить восприимчивость предсердий к ФП. Большинство приступов послеоперационных ФП купируются самопроизвольно, некоторые переносятся бессимптомно, но послеоперационная ФП ассоциирована с 4-5-кратным увеличением риска рецидива ФП в течение 5 лет. Было показано, что по сравнению с пациентами

без послеоперационной ФП наличие у пациентов послеоперационной ФП ассоциировано с риском развития инсульта, инфаркта миокарда и смерти. Другие нежелательные явления, связанные с послеоперационной ФП, включают в себя развитие нестабильной гемодинамики, длительное пребывание в стационаре, инфекционные осложнения, почечную недостаточность, кровотечение, повышенную внутригоспитальную смертность и большие затраты здравоохранения.

При сравнении стратегии контроля ЧСС и контроля ритма у послеоперационных пациентов не было выявлено различий по количеству дней госпитализации, частотой и количеством осложнений и низкой частотой развития персистирующей ФП в течение 2 месяцев после операции. β -блокаторы следует рассматривать как препараты первой линии из-за их положительного эффекта при гиперadrenergическом послеоперационном состоянии. Несмотря на то, что β -блокаторы обычно не считаются ААП, они доказали свою антиаритмическую способность предотвращать послеоперационную ФП. β -блокаторы короткого действия (эсмолол 500 мкг/кг внутривенно болюсно в течение 1 мин) особенно эффективны, когда есть подозрения на гемодинамическую нестабильность; возможно применение селективных β -блокаторов без симпатомиметической активности (метопролола тартрат 2,5–5,0 мг внутривенно болюсно в течение 2 мин, при необходимости можно повторить 2–3 раза).

Предоперационное назначение β -блокаторов (пропранолол, карведилол и N-ацетилцистеин) при кардиохирургических и некардиохирургических вмешательствах снижает частоту развития послеоперационной ФП, но не серьезных нежелательных явлений, таких как смерть, инсульт или острое повреждение почек. Наибольшая эффективность в профилактике послеоперационной ФП была доказана для β -блокаторов, их недостатком является брадикардия (5–10%) и риск более длительной вентиляции (1–2%). По данным метаанализа амиодарон (перорально или в/в) и β -блокаторы были одинаково эффективны в снижении риска развития послеоперационной ФП,

но их сочетание оказалось более эффективным по сравнению с изолированным назначением β -блокаторов. Низкие кумулятивные дозы амиодарона (<3000 мг) могут быть эффективны с меньшим количеством побочных эффектов. Данные в пользу эффективности терапии статинами, магния, соталола, колхицина и кортикостероидов не надежны.

4.4. Выбор антиаритмического препарата во время беременности

ФП — одна из самых частых аритмий, встречающихся во время беременности, особенно у женщин с врожденными пороками сердца, у старородящих, и ассоциирована с высоким риском смерти [1]. Быстрое проведение по АВ-узлу может иметь серьезные гемодинамические последствия для матери и плода. Для острого контроля ЧСС рекомендуется в/в введение β -адреноблокаторов. β -1 селективные блокаторы (метопролол и бисопролол) преимущественно безопасны и рекомендуются как терапия первой линии (I, C). Если лечение β -блокаторами неэффективно, следует рассмотреть назначение верапамила и дигоксина (IIa, C). Контроль ритма следует считать предпочтительной стратегией во время беременности. ЭКВ рекомендована, если есть нестабильность гемодинамики или предполагается риск для матери и плода. КВ можно выполнить без нарушения кровообращения плода и, как следствие, без риска возникновения аритмии у плода и преждевременных родов. После КВ следует рутинно контролировать ЧСС плода. У пациентов со стабильной гемодинамикой без структурной патологии сердца можно рассмотреть в/в введение ибутилида или флекаинида для купирования ФП, но данных в отношении их применения недостаточно (IIb, C). Флекаинид, пропafenон или соталол следует рассмотреть для профилактики приступов ФП, если АВ замедляющие препараты не эффективны (IIa, C).

4.5. Выбор антиаритмического препарата при фибрилляции предсердий и коронавирусной инфекции COVID-19

Одной из основных проблем при лечении препаратами, применяемых для лечения коронавирусной инфекции, является риск удлинения интервала QTc с развитием угрожающей жизни желудочковой тахикардии torsades de pointes [52]. Такой риск может существенно повышаться у пациентов с COVID-19 из-за действия ряда факторов: прямого повреждения миокарда в результате воспалительного каскада или высвобождения цитокинов; острого коронарного синдрома по причине дестабилизации атеросклеротических бляшек, вызванной воспалением; повреждения микрососудистого русла вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза; прямого проникновения вируса в кардиомиоциты путем связывания с рецепторами ACE2; гипоксемии в сочетании с повышенными метаболическими потребностями сердца, что приводит к повреждению миокарда, сходному с инфарктом миокарда 2-го типа. Во время COVID-19 риск удлинения интервала QTc может значительно возрасти на фоне предсуществующей или преходящей брадикардии, а также при одновременном приеме удлиняющих интервал QTc препаратов и/или электролитном дисбалансе (гипокалиемия, гипомагниемия). С одной стороны, COVID-19 (лихорадка, гипоксия, адренергический тонус и др.) провоцирует нарушения ритма сердца, для лечения которых применяются ААП, с другой – пациенты могут получать ранее назначенную противоаритмическую фармакотерапию, к которой добавляют средства, предположительно эффективные при COVID-19. Суммарное влияние комбинации указанных препаратов на продолжительность интервала QTc у пациентов с COVID-19 способно оказаться значительно более выраженными. В подобной ситуации врачебные решения окажутся эффективными и безопасными только при обязательном учете пользы и риска взаимодействий лекарств. Данные о потенциальном взаимодействии экспериментальной терапии COVID-19 в отношении риска удлинения интервала QTc и возникновения желудочковой

тахикардии torsade de pointes доступны на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Согласно протоколу, опубликованному клиникой Мейо 25 марта 2020 г., к группе пациентов категории низкого риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов могут быть отнесены больные COVID-19 с длительностью интервала QTc Bazett < 470 мсек для мужчин, < 480 мсек для женщин и < 460 мсек для детей младше 17 лет без сопутствующих факторов риска:

- ✓ подтвержденный врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- ✓ удлинение интервала QT в ответ на прием лекарственного препарата в анамнезе;
- ✓ постоянный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (ААП, антидепрессанты и т. п.);
- ✓ использование в терапии COVID-19 препарата лопинавир/ритонавир;
- ✓ структурное заболевание сердца;
- ✓ брадикардия (ЧСС менее 50/мин);
- ✓ гипокалиемия (уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л);
- ✓ хроническая почечная или печеночная недостаточность.

Считается, что такие пациенты имеют низкую вероятность возникновения желудочковых НРС, и гидроксихлорохин (или иной препарат, удлиняющий интервал QT) может быть назначен им непосредственно после записи ЭКГ с расчетом интервала QTc.

К группе умеренного риска развития желудочковых аритмий должны быть отнесены пациенты с COVID-19 и удлинением интервала QT, не превышающим 500 мс, а также больные с сопутствующими ФР. У таких пациентов должны быть предприняты усилия для коррекции сопутствующих электролитных аномалий (прежде всего гипокалиемии). При легком течении COVID-19 (наличие не более 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла») следует отменить любые препараты, удлиняющие интервал QT, но не имеющие существенного значения для оказания симптоматической помощи

пациенту (антигистаминные, седативные препараты и т. п.). Так, у более молодых пациентов с легкими проявлениями COVID-19 и существенным удлинением интервала QTc целесообразно отказаться от лечения, так как риск развития угрожающей аритмии может перевесить риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19. Однако при среднетяжелом (более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла») и тяжелом (уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации или диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями) течении, а также у более пожилых пациентов (60–65 лет и старше) с прогрессирующим ухудшением респираторных симптомов или сопутствующими заболеваниями высокого риска респираторных осложнений (ХОБЛ, бронхиальная астма, дисфункция почек, ожирение, сахарный диабет, ХСН) польза от назначения препаратов, удлиняющих QTc, может превышать риск возникновения желудочковых аритмий. В таких случаях после максимальной коррекции факторов риска следует рассмотреть назначение этих препаратов, с последующим мониторингом ЭКГ через каждые 2–4 ч после назначения). К схеме терапии можно добавить β -адреноблокатор (предпочтительнее надолол) в терапевтической дозе. Если при этом на ЭКГ наблюдается удлинение интервала QT более 500 мс либо увеличение дисперсии интервала QT более 60 мс, или появляется желудочковая экстрасистолия, использование этих препаратов также целесообразно прекратить.

К категории высокого риска развития аритмогенного и проаритмического эффектов относятся пациенты с интервалом QTc, превышающим 500 мс (с QRS \leq 120 мс), подвергающиеся повышенному риску еще большего удлинения интервала QT и возникновения полиморфной желудочковой тахикардии. Решение о назначении терапии, удлиняющей интервал QT, в подобной ситуации должно оставаться за консилиумом врачей с обязательным участием кардиолога. В случае принятия решения о

назначении терапии, удлиняющей интервал QT у таких пациентов, следует обеспечить возможность постоянного мониторинга ЭКГ всеми доступными средствами (прикроватный монитор, носимые регистраторы, включая гаджеты) и незамедлительного применения автоматического наружного дефибриллятора, а, значит, предусмотреть возможность его размещения в непосредственной близости от пациента.

Следует с осторожностью реализовывать экспериментальные стратегии лечения пневмоний, вызванных COVID-19, у пациентов, получающих ААП. Потенциальный риск опасного взаимодействия ААП и средств лечения COVID-19 в отношении возникновения желудочковой проаритмии вследствие удлинения интервала QT целесообразно подразделять на высокий (сочетанное назначение препаратов следует исключить), умеренный (требуются корректировка доз и тщательный мониторинг) и низкий (требуется корректировка доз, но тщательный мониторинг обычно не нужен). Имеющиеся данные о потенциальном взаимодействии экспериментальной терапии COVID-19 в отношении риска удлинения интервала QT и возникновения желудочковой тахикардии *torsades de pointes* доступны на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Рецидив пароксизма ФП более вероятен при COVID-19, являющейся комплексным провоцирующим фактором (гипокалиемия, гипомагниемия, метаболический ацидоз, применение добутамин и дофамина, аппаратная искусственная вентиляция легких, перегрузка объемом, повышение симпатического тонуса, воспаление, ишемия, бактериальная суперинфекция и повреждение миокарда), и ассоциируется с ухудшением прогноза. При дестабилизации гемодинамики из-за возникновения фибрилляции/трепетания предсердий амиодарон является ААП выбора для восстановления и поддержания СР, однако его сочетания с гидроксихлорохином или азитромицином следует избегать. При рассмотрении возможности применения амиодарона предполагаемая польза от лечения должна превышать риск проаритмии из-за удлинения интервала QT. В затруднительной ситуации

альтернативой амиодарону может являться ЭКВ. У госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих противовирусное лечение, и имеющих рецидивирующую ФП без гемодинамической нестабильности, прекращение приема ААП (соталол, амиодарон, пропafenон, флекаинид) может являться предпочтительным. После их отмены показана терапия для контроля ЧСС для желудочков с помощью β -адреноблокаторов (или верапамила, или дилтиазема) в отсутствие противопоказаний, в сочетании с дигоксином или без него с учетом лекарственного взаимодействия. После выздоровления от COVID-19 следует повторно оценить аргументы в пользу выбора контроля частоты желудочковых сокращений или восстановления и поддержания СР.

4.6. Антиаритмическая терапия после катетерной абляции фибрилляции предсердий

Официальных рекомендаций по принципам ААТ после проведения КА нет. При решении вопроса о назначении ААТ после проведения КА при ФП можно опираться на результаты немногочисленных исследований. В экспертном консенсусе по ААТ Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), ЕОК, Рабочей группы кардиоваскулярной фармакологии Общества сердечного ритма (HRS), Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма (APHRS) и Международного общества кардиоваскулярной фармакотерапии (ISCP) 2018г. приводятся результаты исследований по эффективности ААП после КА [6]. Исследование 5А продемонстрировало, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП, получавших ААТ в течение 6 недель после абляции, вероятность рецидива ФП была ниже, чем у пациентов, принимающих препараты, урежавшие ЧСС. Отмечено снижение частоты рецидивов ФП в первые 6 недель после абляции примерно на 50%. Gu с соавт. исследовали, уменьшает ли стратегия раннего подавления ритма с помощью ААТ (пропafenон, амиодарон и их комбинация) при персистирующей ФП после КА частоту рецидивов аритмии в течение 12 месяцев наблюдения.

Исследователи не выявили различий в отношении предсердных тахикардий через 12 месяцев между группами.

В целом по результатам четырех исследований с различными ААП следует, что прием препаратов в первое время после КА (до 2-х месяцев) уменьшает рецидивы ФП или предсердных тахикардий только в течение ближайшего периода после КА, но не влияет на отдаленные результаты.

ААТ обычно назначается для уменьшения ранних рецидивов ФП после КА в течение 8–12 недель после абляции. Согласно Экспертному консенсусному документу по катетерной и хирургической абляции ФП HRS/ENRA/ECAS/APHRS 2017 г. целесообразность начала или прекращения ААТ после абляции по поводу ФП с целью улучшения отдаленных результатов до сих пор неясна [37].

Тем не менее при выборе тактики ААТ после КА можно взять за основу наличие факторов риска рецидивов ФП, которые хорошо известны, к ним относятся: диаметр и объем ЛП, длительность анамнеза ФП, устойчивая форма ФП, пожилой возраст пациента, женский пол, снижение почек (СКФ), выраженность фиброза ЛП, наличие ожирения (ИМТ), наличие ранних (в течение первых 3-х месяцев после КА) рецидивов ФП. В **таблице 14** приведены шкалы риска для предсказания рецидивов ФП после КА. Очевидно, что при высоком риске рецидивов ФП после КА целесообразно в слепом периоде (первые 3 месяца) после КА рекомендовать пациенту продолжить прием ААП. Дальнейшая тактика будет зависеть от наличия рецидивов ФП в последующем, а также от сохранения и количества вышеуказанных факторов риска рецидивов ФП.

Таблица 14. Шкалы риска для предсказания рецидивов ФП после катетерной аблации [2].

Шкалы	Возраст	Пол (жен.)	Размер ЛП	Форма ФП	СКФ	ФВЛЖ	ИБС	АГ	СД/МС	Ранние рецидивы ФП	Курение	ИМТ	Неэффективность ААП	Расширенный QRS
CHA2DS2-VASc	+	+				+	+	+	+					
Apple	+		+	+	+	+								
DR-FLASH	+	+	+	+	+			+	+					
MB-LATER		+	+	+						+				+
ATLAS	+	+	+	+							+			
CAAP-AF	+	+	+	+			+						+	
BASE-AF2			+	+						+	+	+		
ALARMEc			+	+	+	+			+					

Примечание: ЛП – левого предсердие, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, МС – метаболический синдром, ИМТ – индекс массы тела, ААП – антиаритмический препарат.

Шкала ALARMEc = форма ФП (Atrial fibrillation type), размер ЛП (Left Atrium size), почечная недостаточность (Renal insufficiency), МС (Metabolic syndrome), кардиомиопатия (cardiomyopathy);

BASE-AF = ИМТ >28 кг/м² (Body mass index > 28 kg/m²) (1), диаметр ЛП >40 мм (Atrial dilatation > 40 mm) (1), курение в н.в. (current Smoking) (1), ранний рецидив (Early recurrence, E), длительность анамнеза ФП >6 лет (duration of AF history > 6 years) (1) и непароксизмальная форма ФП (non-paroxysmal type of AF) (1);

CAAP-AF = наличие или отсутствие ИБС (Presence or absence of CAD), диаметр ЛП, возраст, наличие персистирующей или длительно-персистирующей ФП, количество неэффективных ААП, женский пол (шкала);

CHA2DS2-VASc = застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure), АГ (Hypertension), возраст ≥75 лет (Age ≥75 years), СД (Diabetes mellitus), инсульт (Stroke), сосудистое заболевание (Vascular disease), возраст 65-74 лет (Age 65-74 years), женский пол (Sex category (female));

DR-FLASH = СД (Diabetes mellitus), почечная дисфункция (Renal dysfunction), персистирующая форма ФП (persistent form of AF), диаметр ЛП >45 мм (LA diameter >45 mm), возраст >65 лет (Age >65 years), женский пол (female Sex) и АГ (Hypertension) (шкала);

MB-LATER = Male gender, Bundle branch block, Left Atrium dilatation >_47 mm, Type of AF (paroxysmal, persistent or long-standing persistent) and Early recurrent AF (score).

Шкала ALARMEc = форма ФП (Atrial fibrillation type), размер ЛП (Left Atrium size), почечная недостаточность (Renal insufficiency), МС (Metabolic syndrome), кардиомиопатия (cardiomyopathy);

5. Задания для оценки знаний

5.1. Тестовый контроль

1. Антиаритмическая терапия при ФП показана:
 - a) пациентам после перенесенного инсульта;
 - b) при выраженной симптоматике и жизнеугрожающей аритмии;
 - c) при постоянной форме ФП.
2. Назначение ААТ IC класса противопоказано:
 - a) нестабильное течение ИБС;
 - b) постинфарктный кардиосклероз;
 - c) выраженной ГЛЖ > 14 мм;
 - d) декомпенсации ХСН;
 - e) все перечисленное.
3. Влияние ААП IA класса на потенциал действия:
 - a) влияния не оказывают;
 - b) сильно удлиняют;
 - c) сильно укорачивают;
 - d) умеренно удлиняют.
4. К ААП IC класса относятся:
 - a) лидокаин;
 - b) амиодарон;
 - c) новокаинамид;
 - d) пропafenон.
5. К ААП III класса относятся:
 - a) лидокаин;
 - b) соталол;
 - c) бисопролол;
 - d) пропafenон.
6. При назначении соталола при ФП рекомендован тщательный контроль:
 - a) общего анализа крови и интервала PQ;
 - b) печеночных ферментов;

- с) калия сыворотки, клиренса креатинина, интервала QT;
- d) гликемического профиля.

7. При бессимптомной постоянной ФП частота желудочковых сокращений в состоянии покоя должна быть:

- a) < 90 в мин;
- b) < 110 в мин;
- с) < 100 в мин.

8. Для внутривенной КВ при ФП у пациентов с СН или структурным заболеванием сердца рекомендован:

- a) амиодарон;
- b) новокаинамид;
- с) пропафенон.

9. У пациентов с редкими и недавно возникшими пароксизмами ФП при отсутствии значительной структурной патологии и ИБС можно использовать:

- a) амиодарон 300 мг per os;
- b) соталол 160 мг per os;
- с) пропафенон в дозе 600 мг, при массе тела <70 кг – 450 мг per os.

10. Критерии для прекращения внутривенного введения рефралона:

- a) восстановление синусового ритма;
- b) урежение ЧСС <50 уд/мин;
- с) увеличение QT>500 мсек;
- d) развитие проаритмических эффектов;
- e) все перечисленное выше.

5.2. Ответы к тестовым и ситуационным заданиям

1 – b, 2 – e; 3 – d; 4 – d, 5 – b; 6 – c; 7 – b; 8 – a; 9 – c; 10 – e;

5.3. Задачи

Задача №1. Женщина, 57 лет. *Жалобы:* на быструю утомляемость и снижение работоспособности на протяжении последнего месяца. При регистрации ЭКГ 6 месяцев назад регистрировался СР. В анамнезе: в течение 10 лет артериальная гипертония. Постоянно принимает эналаприл 10 мг/сут, аторвастатин 10 мг по поводу дислипидемии. *Объективный статус:* Дыхание везикулярное, с частотой 16 в 1 мин. Тоны аритмичны, шумов нет, ЧСС 112 в 1 мин, пульс 96 в 1 мин, АД 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. На ЭКГ ритм - фибрилляции предсердий с ЧСС 100 в мин, признаки ГЛЖ. По данным ЭхоКГ: диастолическая функция ЛЖ: нарушение релаксации ЛЖ; Аорта: М-режим 34 мм; левое предсердие: М-режим 36 мм; В-режим - 46 мм; правый желудочек: М-режим 24 мм; легочная артерия: М-режим 20 мм; правое предсердие: В-режим 34 мм; конечный диастолический диаметр: М-режим 43 мм; конечный диастолический объем: В-режим 59 мм; конечный систолический диаметр М-режим 28 мм; конечный систолический объем: В-режим 23 мм; межжелудочковая перегородка: М-режим 13 мм; задняя стенка ЛЖ: М-режим 10 мм; индекс массы миокарда ЛЖ: 109,4 г/м²; ФВ: М-режим 64%; фракция выброса: В-режим 61%; относительная толщина стенки: 0,5 см. Тип ремоделирования: концентрическая гипертрофия; кинез миокарда нормальный покое; систолическое давление в легочной артерии 25 мм рт. ст. Заключение: Атеросклероз аорты. Полости сердца не расширены. Незначительная гипертрофия миокарда МЖП. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная. Зон асинергии миокарда ЛЖ в покое не выявлено.

Вопросы: сформулируйте диагноз и составьте план обследования и лечения, оцените прогноз.

Задача № 2. Мужчина, 67 лет. *Жалобы:* на давящие боли за грудиной, возникающие при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице выше 2 этажа, купирующиеся в покое в течение нескольких минут. Боли стали беспокоить около полугода назад, сначала только в утренние часы, а затем и в дневное время. В течение последнего года стал отмечать приступы учащенного

неритмичного сердцебиения, продолжительностью до 2-3 суток. За медицинской помощью ранее не обращался. Принимает нерегулярно бисопролол 5 мг. Анамнез без особенностей, вредные привычки отрицает. *Объективный статус:* правильного телосложения, обычного питания. Периферических отеков нет. Дыхание везикулярное. Тоны приглушены, аритмичны, 120 в 1 мин, пульс 96 в 1 мин, АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. На ЭКГ ритм - фибрилляции предсердий с ЧСС 110-130 в мин, нарушения процессов реполяризации по нижней стенке ЛЖ в виде горизонтальной депрессии сегмента ST до 0,5 мм.

Вопросы: сформулируйте диагноз, составьте план обследования и лечения. Какие ААП можно порекомендовать пациенту.

Заключение

Антиаритмическая терапия у пациентов с ФП является неотъемлемой частью комплексной терапии, даже при выборе интервенционной стратегии. Индивидуальный подход к выбору ААП, дозы, длительности приема способствует наиболее безопасному и эффективному лечению и улучшению исходов у больных с ФП.

Список рекомендуемой литературы

1. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ Российского кардиологического общества при участии Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции в сотрудничестве с Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России, 2020.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.

3. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Ноябрь 25; 4:4-49 [Trans. into Eng. ed.: Eurasian Clinical Recommendations on Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. Eurasian heart journal. 2019, November 25; 4:50-85. <https://www.researchgate.net/publication/349870485>.
4. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) *Europace*. 2018 May 1;20(5):731-732an. doi: 10.1093/europace/eux373.
5. Дощицин В.Л., Федорова М.Х. Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (12): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180156.
6. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации при участии ассоциации врачей общей практики РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (1): 5–66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
7. Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5018. doi:10.15829/1560-4071-2022-5018.

Список использованной литературы

1. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ Российского кардиологического общества при участии Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции в сотрудничестве с Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России, 2020.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Фогорос Р. Антиаритмические средства. Практическое руководство. М.: Бином, 2009 -200с.
4. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография: учебн. пособие– 17-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2021. – 360 с.: ил. ISBN 978-5-00030-838-7.
5. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. Медпрактика-М, 2009 -1220с.
6. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018 May 1;20(5):731-732an. doi: 10.1093/europace/eux373.
7. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129–47. doi: 10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x.

8. Дощицин В.Л., Сыров А.В., Павлова Т.В. Применение антиаритмических препаратов: рекомендации и реальная клиническая практика. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (10): 86–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190441.
9. Миллер О.Н., Сыров А.В., Дощицин В.Л. и др. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (5): 43–50. doi: 10.26442/20751753.201.
10. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Дронедарон — антиаритмический препарат, позволяющий наметить новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2010; 9(6): 102-108.
11. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412. doi: 10.1056/NEJM198908103210629.
12. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (7): 1201–1208. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.032.
13. Van Gelder I, Hagens V, Kingma J et al. Rate control versus electrical cardioversion for atrial fibrillation. A randomised comparison of two treatment strategies concerning morbidity, mortality, quality of life and cost-benefit – the RACE study design. *Neth Heart J* 2002; 10 (3): 118–124. PMC2499705.
14. Hohnloser S, Kuck K, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9244):1789-94. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03230-x.
15. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies

- of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (10): 1690–6. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00332-2.
16. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789.
17. Alboni P, Botto G, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill in pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–91. doi: 10.1056/NEJMoa041233.
18. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero M, Bergmann J, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005049.
19. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (4): 66–69.
20. Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355–8.
21. Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 187–96.
22. Meinertz T, Lip G, Lombardi F et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90 (12): 1300–6.
23. Khan I. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2): 542–7.

24. Deneer V, Borgh M, Kingma J et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. *Pharm World Sci* 2004; 26 (2): 66–78.
25. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah* 1999; 136 (11): 857–9.
26. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М., Козырева А.Г. Изучение эффективности и безопасности препаратов для медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2017; 4: 43–7.
27. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88 (6): 640–5.
28. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОР. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 4: 56–7.
29. Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–94.
30. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Новый антиаритмический препарат для лечения фибрилляции предсердий. Данные исследований, клинических рекомендаций, контролируемых организаций. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011;7(6): 770-774.
31. Piccini J.P., Hasselblad V., Peterson E.D. et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(12):1089-95.
32. Hohnloser S.H., Crijns H.J.G.M., van Eickels M. for the ATHENA investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation *N Engl J Med* 2009; 360: 668–78.

33. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. et al. for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronedrone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-993.
34. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedronedrone therapy for severe heart failure *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
35. Lehner J.P., Connolly S. Sanofi provides Multaq® Phase IIIb PALLAS trial update. Date of access 17.10.20.
36. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
37. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
38. Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5018. doi:10.15829/1560-4071-2022-5018.
39. Жиров И.В., Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф. и др. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200.
40. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal*. 2015; (36):3250-3257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>.
41. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43.

42. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
43. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC. et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 19;64(7):660-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.060.
44. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B. et al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Oct;63(10):959-71. doi: 10.1007/s00228-007-0346-9.
45. Гаглоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. *Кардиологический вестник.* 2021;16(2): 5–14. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160215>.
46. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(24):2497-2508.
47. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998;98(23):2574-2579. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.23.2574>.
48. Дощицин В.Л., Федорова М.Х. Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (12): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180156.

49. Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р. и др. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. м., 2013; с. 1–40.
50. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Федоров А.В. Клиническая эффективность и возможный риск противорецидивной терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий: необходимость учета вегетативных влияний на сердце. Вестник аритмологии. 1998; 7: 20-6.
51. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации при участии ассоциации врачей общей практики РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
52. Ардашев А.В., Озерофф О., Сансалоне Р. и др. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2020;60(10):1–9

Авторы:

Хорькова Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент учебно-методического отдела, старший научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследований, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции №2 Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ

Гизатулина Татьяна Прокопьевна – доктор медицинских наук, профессор учебно-методического отдела, заведующий научным отделом инструментальных методов исследований, заведующий отделением нарушений ритма сердца НОИМИ Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ

Белокурова Альфира Вагисовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследований, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции №2 Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ

Учебное издание

ХОРЬКОВА Наталья Юрьевна

ГИЗАТУЛИНА Татьяна Прокопьевна

БЕЛОКУРОВА Альфира Вагисовна

Антиаритмическая терапия при фибрилляции предсердий

Учебное пособие

Подписано к использованию 18.04.2023

Размещено на сайте 28.12.2023

URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/KhorkovaNYu_et_al_ISBN978-5-6050898-0-3.pdf

Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Адрес: 625026, Тюмень, ул.Мельникайте, 111

Тел. +7 (3452) 68-14-14

E-mail: cardio-tmn@tnimc.ru

Сайт: www.infarkta.net