



Всероссийское научное
общество кардиологов



Всероссийское научное общество
специалистов по клинической
электрофизиологии, аритмологии
и кардиостимуляции

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.
Рекомендации ВНОК и ВНОА,
2011 г.**

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель: проф. Сулимов В.А. (г. Москва).

Члены рабочей группы:

проф. Голицын С. П. (г. Москва), проф. Панченко Е. П. (г. Москва),
проф. Попов С. В. (г. Томск), член-корр. РАМН, проф. Ревитский А. Ш.
(г. Москва), проф. Шубик Ю. В. (г. Санкт-Петербург).

Экспертный совет:

К.м.н. Благова О.В. (г. Москва); проф. Галявич А.С. (г. Казань); к.м.н.
Гиляров М.Ю. (г. Москва); проф. Дошицын В.Л. (г. Москва); д.м.н. Дупляков
Д.В. (г. Самара); д.м.н. Зенин С.А. (г. Новосибирск); проф. Канорский С.Г.
(г. Краснодар); проф. Карпов Ю.А. (г. Москва); к.м.н. Кропачева Е.С. (г. Москва);
проф. Мазур Н.А. (г. Москва); проф. Матюшин Г.В. (г. Красноярск); д.м.н.
Медведев М.М. (г. Санкт-Петербург); к.м.н. Михайлов С.П. (г. Екатеринбург);
проф. Недоступ А.В. (г. Москва); проф. Новикова Н.А. (г. Москва); к.м.н.
Новикова Т.Н. (г. Санкт-Петербург); д.м.н. Рычков А.Ю. (г. Тюмень); к.м.н.
Соколов С.Ф. (г. Москва); проф. Татарский Б.А. (г. Санкт-Петербург); проф.
Шварц Ю.Г. (г. Саратов); д.м.н. Явелов И.С. (г. Москва).

Научное редактирование: д.м.н. Явелов И.С. (Москва).

Компьютерная верстка: Долгов Д.Ю.

Рекомендации разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов в сотрудничестве с Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции.

Организация работы по созданию рекомендаций осуществлена Национальным фондом поддержки кардиологии «КАРДИОФОРУМ»
(www.kardioforum.ru, info@kardioforum.ru)

Рекомендации разработаны при научном гранте компаний:

SANOFI-AVENTIS
BOEHRINGER-INGELHEIM
NYCOMED

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Преамбула	5
2. Введение	6
2.1 Эпидемиология	6
2.1.1 Сердечно-сосудистые исходы, связанные с фибрилляцией предсердий ("исходы")	6
2.1.2 Сердечно-сосудистые и другие состояния, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий	6
2.2 Механизмы фибрилляции предсердий	8
2.2.1 Предсердные факторы	8
2.2.2 Электрофизиологические механизмы	9
2.2.3 Генетическая предрасположенность	9
2.2.4 Клинические взаимосвязи	9
3. Диагностика, естественное течение и лечение	10
3.1 Определение	10
3.2 Выявление фибрилляции предсердий	10
3.3 Естественное течение фибрилляции предсердий	11
3.4 ЭКГ методы диагностики и мониторингирования фибрилляции предсердий	11
3.5 Типы фибрилляции предсердий	12
3.6 Первоначальное ведение больных	12
3.7 Наблюдение	13
4. Лечение фибрилляции предсердий	15
4.1 Антитромботическая терапия	15
4.1.1 Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий	16
4.1.2 Антитромботическая терапия	18
4.1.2.1 Антагонисты витамина К	18
4.1.2.2 Антитромбоцитарные препараты	18
4.1.2.3 Сопоставление антагонистов витамина К и антитромбоцитарных препаратов	19
4.1.2.4 Другие антиантитромботические препараты и их комбинации	19
4.1.2.5 Новые антикоагулянты	20
4.1.3 Современные рекомендации по антитромботической терапии	20
4.1.4 Оценка риска кровотечений	21
4.1.5 Оптимальное международное нормализованное отношение	21
4.1.6 Особые ситуации	23
4.1.6.1 Пароксизмальная фибрилляция предсердий	23
4.1.6.2 Периоперационная антикоагуляция	23
4.1.6.3. Стабильное сосудистое заболевание	24
4.1.6.4 Острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вмешательство	24
4.1.6.5 Плановое чрескожное коронарное вмешательство	24
4.1.6.6 Инфаркт миокарда без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ	24
4.1.6.7 Первичное чрескожное коронарное вмешательство при остром инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ.....	25
4.1.6.8 Острый ишемический инсульт	26
4.1.6.9 Трепетание предсердий	26
4.1.7 Кардиоверсия	26
4.1.7.1 Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии	26
4.1.8 Нефармакологические методы профилактики инсульта	31

4.2 Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца	31
4.2.1 Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца при оказании неотложной помощи	31
4.2.1.1 Контроль частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи.	32
4.2.1.2 Медикаментозная кардиоверсия	33
4.2.1.3 «Таблетка в кармане»	36
4.2.1.4 Электрическая кардиоверсия	38
4.3 Длительная терапия	39
4.3.1 Контроль ритма сердца или частоты сердечных сокращений	40
4.3.2 Длительный контроль частоты желудочкового ритма	44
4.3.3 Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма	44
4.3.4 Абляция или модификация атрио-вентрикулярного узлового проведения	46
4.3.5 Длительный контроль ритма сердца	47
4.3.5.1 Антиаритмические средства, используемые для удержания синусового ритма	47
4.3.5.2 Катетерная абляция левого предсердия	53
4.3.5.3 Хирургическая абляция	60
4.4 Дополнительная терапия	60
4.4.1 Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II	61
4.4.2 Антагонисты альдостерона	62
4.4.3 Статины	62
4.4.4 Полиненасыщенные жирные кислоты	62
5. Особые группы больных	64
5.1 Сердечная недостаточность	64
5.2 Спортсмены	65
5.3 Пороки клапанов сердца	66
5.4 Острый коронарный синдром	66
5.5 Сахарный диабет	67
5.6 Пожилые	67
5.7 Беременность	69
5.8 Послеоперационная фибрилляция предсердий	69
5.9 Гипертиреоз	71
5.10 Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	72
5.11 Гипертрофическая кардиомиопатия	73
5.12 Заболевания легких	73
Список литературы	75

Список сокращений

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БРА – блокаторы рецептора ангиотензина
ДИ – доверительный интервал
ЛЖ – левый желудочек
МНО – международное нормализованное отношение
ОКС – острый коронарный синдром
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
РЧА – радиочастотная абляция
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФП – фибрилляция предсердий
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКВ – электрическая кардиоверсия

1. Преамбула

В рекомендациях суммированы и оценены все имеющиеся в настоящее время данные по лечению и профилактике фибрилляции предсердий (ФП). Они призваны помочь врачу в выборе оптимальной стратегии лечения с учетом его возможного влияния на исходы, а также с учетом соотношения пользы и риска при использовании методов диагностики и лечения.

В 2001 и 2006 гг. Европейским обществом кардиологов (ESC), Американской Ассоциацией Сердца (АНА) и Американской Коллегией Кардиологов (АСС) были опубликованы совместные Рекомендации по диагностике и лечению ФП [1]. В 2009 году Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) и Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) были опубликованы «Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий» [2]. В августе 2010 г. появилась новая, существенно переработанная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов, а в декабре 2010 и феврале 2011 гг. – дополнения к версии рекомендаций 2006 г., предложенные Американской Ассоциацией сердца и Американской Коллегией кардиологов [3-5].

Учитывая большое влияние Рекомендаций на клиническую практику, Всероссийское Научное Общество Кардиологов (ВНОК) и его секция Нарушений ритма сердца сочли необходимым осуществить пересмотр национальных Российских Рекомендаций по диагностике и лечению ФП, последний раз издававшихся в 2001 и 2009 гг.

Чтобы процесс разработки и принятия Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению больных с ФП, а также оценка их качества была максимально прозрачной, ВНОК следовал определенным правилам. На первом этапе была создана Рабочая группа ВНОК по разработке Российских национальных Рекомендаций, в которую входили общепризнанные эксперты в области диагностики и лечения нарушений ритма сердца. Эта Рабочая группа провела обзор и критический анализ опубликованных данных о современных методах диагностики, профилактики и лечения фибрилляции предсердий (включая оценку соотношения пользы и риска) и разработала проект Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению ФП. В его основу был положен текст Европейских Рекомендаций по ведению больных с ФП 2010 г. Для оценки практической значимости и степени [3] доказанности целесообразности предложенных подходов, Рабочая группа пользовалась общепринятыми шкалами [3] (табл. 1 и 2). После создания проекта Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению ФП, для редактирования и внесения изменений его текст был разослан членам Экспертного комитета. Кроме того, текст проекта был размещен на сайте ВНОК для максимально широкого обсуждения. По завершению обсуждения, согласованный текст был принят в качестве Российских национальных Рекомендаций по диагностике и лечению ФП на Национальном Конгрессе кардиологов в октябре 2011 г.

Таблица 1. **Классы рекомендаций**

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

Таблица 2. **Уровни (степени) доказанности**

Уровень А	Доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах
Уровень В	Доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных не рандомизированных исследованиях
Уровень С	В основе рекомендации лежит общее мнение (соглашение) экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

2. Введение

Мерцательная аритмия – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В Европе ФП страдают более 6 млн. человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится.

ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. Вопросам профилактики инсульта было посвящено большое число исследований, что нашло отражение в данных рекомендациях.

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с эволюцией основного заболевания. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время на основе использования так называемой «upstream therapy» («терапия вверх по течению» [болезни] или патогенетическая терапия) предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистое заболевание и естественное течение самой аритмии. Однако успехи в этой области оказались ограниченными.

Многочисленные клинические исследования показали, что стратегическая цель сохранения синусового ритма не обеспечивает преимуществ над подходом, предполагающим «невмешательство» в течение ФП за исключением попыток ограничения (контроля) частоты сокращений желудочков сердца. Более строгий контроль частоты сердечных сокращений также не давал дополнительного эффекта. Эти результаты вызывают разочарование с учетом тяжести осложнений ФП, которые наблюдались в эпидемиологических исследованиях. Однако новые подходы к антиаритмической терапии могут привести к улучшению результатов лечения, что явилось стимулом к включению некоторых дополнений в настоящие рекомендации.

Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение аритмии. Примерно у трети пациентов ФП является бессимптомной и больные не знают о ее существовании. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии. Важное значение могут иметь мониторинг и скрининг, которые предлагаются к использованию в настоящих рекомендациях.

Для снижения частоты возникновения ФП или ограничения ее проявлений на протяжении последнего

десятилетия активно разрабатывались немедикаментозные вмешательства. Доказано, что абляция, которую обычно проводят чрескожно с помощью катетера, эффективна в лечении ФП, в особенности в отношении снижения бремени симптомов, связанных с аритмией, вплоть до возможности «излечения» отдельных пациентов. Эти достижения отражены в новых рекомендациях. Ожидается, что применение этих методов в сочетании с новыми лекарственными средствами, в частности новыми антитромботическими препаратами и более безопасными антиаритмическими средствами, поможет улучшить исходы у больных с ФП.

Различия систем организации медицинской помощи затрудняют разработку рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться в различных странах Европы. Эти отличия могут касаться доступности лекарственных средств, системы оказания медицинской помощи и особенностей популяции больных. Поэтому последняя версия Европейских рекомендаций, подготовленных на основании исследований, проводившихся в разных странах мира, нуждается в адаптации с учетом реальной ситуации в отдельных странах. Это является особенно актуальным для Российской Федерации, поскольку в России применяется ряд оригинальных отечественных антиаритмических препаратов: лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацин®), морацизина гидрохлорид (Этмозин®), нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), прокаинамид, которые не используются в других странах Европы. Адаптация Европейской версии рекомендаций к условиям России, выполненная Рабочей группой и одобренная группой экспертов и является основным содержанием настоящего документа.

2.1 Эпидемиология

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2% и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [6,7]. Систематическое мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым инсультом, т.е. значительно чаще, чем стандартная ЭКГ в 12 отведениях. ФП может долго оставаться не диагностированной (бессимптомная ФП) [8], а многие больные с ФП никогда не госпитализируются в стационар [9]. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, приближается к 2% [8].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [6,7, 10-12]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте после 40 лет [13]. Распространенность и заболеваемость ФП у представителей неевропеоидной расы изучены хуже. Как оказалось, заболеваемость ФП увеличивается (13% за последние 20 лет).

2.1.1 Сердечно-сосудистые исходы, связанные с фибрилляцией предсердий (“исходы”)

ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбэмболических

Таблица 3. Неблагоприятные исходы фибрилляции предсердий

Исходы	Изменение риска у больных с ФП
Смерть	Увеличение смертности в 2 раза
Инсульт (включая геморрагический инсульт и внутримозговое кровоизлияние)	Увеличение риска инсульта и более тяжелое его течение у больных с ФП
Госпитализации	Госпитализации часто отмечаются у больных с ФП и могут способствовать ухудшению качества жизни
Качество жизни и переносимость физической нагрузки	Разнообразные изменения (от отсутствия изменений до резкого снижения). ФП может вызвать серьезные нарушения за счет сердечной недостаточности и возникновения других симптомов
Функция левого желудочка	Разнообразные изменения (от отсутствия ухудшения до кардиомиопатии, вызванной тахикардией, с острой сердечной недостаточностью)

осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (табл. 3).

Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от наличия других известных факторов риска [8,14]. Было показано, что только антитромботическая терапия вызывает уменьшение смертности, связанной с ФП [15].

Инсульт при ФП часто протекает тяжело, приводит к стойкой инвалидизации и смерти. Примерно каждый пятый инсульт является следствием ФП; более того, недиагностированная ("немая") ФП может оказаться причиной некоторых случаев "криптогенных" инсультов [8,16]. Пароксизмальная ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, как постоянная или персистирующая [17].

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

Когнитивная дисфункция, включая сосудистую деменцию, может быть связана с ФП. Результаты небольших наблюдательных исследований дают основания полагать, что бессимптомные эмболии могут способствовать ухудшению когнитивной функции у больных с ФП даже при отсутствии явного инсульта [16].

У больных с ФП ухудшается **качество жизни** и **снижается толерантность к физической нагрузке**. У пациентов с ФП качество жизни существенно хуже, чем у здоровых людей или больных с ишемической болезнью сердца и синусовым ритмом [18].

Функция ЛЖ часто ухудшается при нерегулярных и частых сокращениях желудочков, утрате систолы предсердий и увеличении конечного диастолического давления в ЛЖ. Улучшить функцию ЛЖ у больных с ФП может как удержание синусового ритма, так и контроль частоты сердечных сокращений.

2.1.2 Сердечно-сосудистые и другие состояния, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий

ФП ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [19,20], которые создают субстрат для сохранения аритмии

(см. раздел 2.2). К ним относятся как функциональные расстройства, так и структурные заболевания сердца. **Под структурными заболеваниями сердца** понимаются различные анатомические и патологические состояния приобретенного или врожденного характера, касающиеся миокарда, перикарда, клапанного аппарата и крупных сосудов сердца [21]. Заболевания, связанные с наличием ФП, являются скорее маркерами общего сердечно-сосудистого риска и/или поражения сердца, а не только этиологическими факторами в отношении аритмии.

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

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

Клинически выраженная сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA наблюдается у 30% больных с ФП [19,20], а ФП – у 30-40% пациентов с сердечной недостаточностью (в зависимости от причины и тяжести заболевания). Сердечная недостаточность может быть следствием ФП (например, тахикардическая кардиомиопатия или декомпенсация сердечной недостаточности при остром развитии ФП) и причиной аритмии (из-за увеличения давления в предсердиях и перегрузки объемом, вторичной дисфункции клапанов сердца и хронической активации нейрогуморальных систем).

Тахикардическую кардиомиопатию следует предполагать, если дисфункция ЛЖ выявляется у пациентов с тахикардией при отсутствии органического заболевания сердца. Диагноз подтверждается, если функция ЛЖ нормализуется или улучшается на фоне адекватного контроля частоты сердечных сокращений или восстановления синусового ритма.

Поражение клапанов сердца обнаруживаются примерно у 30% больных с ФП [19,20]. ФП, связанная с растяжением левого предсердия (ЛП) – это раннее проявление митрального стеноза и / или регургитации. ФП развивается также на более поздних стадиях пороков аортального клапана. В прошлом "ревматическая ФП" встречалась часто, однако в настоящее время ее диагностируют относительно редко.

Первичные кардиомиопатии, в том числе первичные нарушения электрических процессов в сердце [22], сопровождаются повышением риска развития ФП, особенно у молодых людей. У 10% больных с ФП обнаруживают относительно редкие первичные кардиомиопатии [19,20]. У небольшой части пациентов с “изолированной” ФП экспрессируются мутации, ассоциирующиеся с “электрическими” кардиомиопатиями.

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

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

Ишемической болезнью сердца страдают, по крайней мере, 20% больных с ФП [19,20]. При этом остается не ясным, предрасполагает ли неосложненная ишемическая болезнь сердца к возникновению ФП (за счет ишемии предсердий) и как ФП взаимодействует с коронарной перфузией [23].

Нарушение функции щитовидной железы может быть единственной причиной ФП и способствовать развитию ее осложнений. В последних эпидемиологических исследованиях гипертиреоз или гипотиреоз у больных с ФП диагностировали достаточно редко [19,20], однако субклиническая дисфункция щитовидной железы также может вносить вклад в развитие аритмии.

Ожирение наблюдается у 25% больных с ФП [20]. В крупном немецком регистре индекс массы тела у таких пациентов составил в среднем 27,5 кг/м².

Сахарный диабет, требующий лечения, отмечается у 20% пациентов с ФП и может способствовать поражению предсердий.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) встречается у 10-15% больных с ФП

Таблица 4. Структурные изменения, связанные с ФП

Изменения внеклеточного матрикса
Интерстициальный и замещающий фиброз
Воспаление
Отложение амилоида
Изменения миоцитов
Апоптоз
Некроз
Гипертрофия
Дедифференцировка
Перераспределение межклеточных соединений
Накопление субстрата в клетках (гемохроматоз, гликогеноз)
Изменения микрососудов
Ремоделирование эндокарда (эндомиокардиальный фиброз)

и скорее является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к ФП.

Апноэ во время сна, особенно в сочетании с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и органическим заболеванием сердца, может быть патогенетическим фактором ФП, поскольку апноэ вызывает увеличение давления в предсердиях и их размера или изменение состояния вегетативной системы.

Хроническая болезнь почек отмечается у 10-15% больных с ФП. Почечная недостаточность может повысить риск сердечнососудистых осложнений, связанных с ФП, хотя данные контролируемых исследований ограничены.

2.2 Механизмы фибрилляции предсердий

2.2.1 Предсердные факторы

Патофизиологические изменения, предшествующие развитию ФП

Любые органические заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации между мышечными пучками и локальной неоднородностью проведения, способствующей развитию и сохранению ФП. Этот электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые могут стабилизировать аритмию. Структурные изменения, наблюдавшиеся у пациентов с ФП, перечислены в табл. 4.

Патофизиологические изменения, развивающиеся вследствие ФП

После начала ФП происходят изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, каждое из которых характеризуется различным течением во времени и разными патофизиологическими последствиями [24]. В первые несколько дней после развития ФП происходит укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода [25]. Электрическое ремоделирование способствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала. Основными клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и усиление ректификационных входящих токов ионов калия. Рефрактерный период предсердий нормализуется в течение нескольких дней после восстановления синусового ритма.

Изменение сократительной функции предсердий также происходит в течение нескольких дней после развития ФП. Основными клеточными механизмами сократительной дисфункции считают уменьшение входящего тока ио-

нов кальция, нарушение высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо и нарушение обмена энергии в миофибриллах.

У пациентов с “изолированной” ФП были документировано наличие фиброза и воспалительных изменений [26].

2.2.2 Электрофизиологические механизмы

Для развития и сохранения тахикардии необходим триггер, запускающий аритмию, и субстрат, ее поддерживающий. Эти механизмы не являются взаимоисключающими и, скорее всего, в разное время сочетаются друг с другом.

Очаговые механизмы

Большое внимание привлекают очаговые механизмы, лежащие в основе развития и сохранения ФП [27]. К клеточным механизмам очаговой активности относят как триггерную активность, так и циркуляцию возбуждения (re-entry). Наиболее важную роль в возникновении и поддержании предсердных тахикардий играют легочные вены, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом и резкими изменениями ориентации волокон миоцитов. Абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП. Наряду с этим у пациентов с персистирующей ФП участки повышенной активности распределяются по всем предсердиям, поэтому абляция или восстановление синусового ритма представляют собой более трудную задачу.

Гипотеза множественных волн возбуждения

В соответствии с этой гипотезой ФП сохраняется из-за хаотичного проведения по сократительной мускулатуре предсердий множества независимых мелких волн. Начало и окончание волн фибрилляции постоянно взаимодействуют, что приводит к их разрушению и образованию новых волновых фронтов, в то время как блокада, столкновение или слияние волновых фронтов стремится уменьшить их количество. Если число волновых фронтов не снижается до критического уровня, множественные мелкие волны обеспечивают сохранение аритмии. У большинства больных с пароксизмальной ФП удается выявить локальные источники аритмии, в то время как у пациентов с персистирующей или постоянной ФП подобные попытки часто оказываются безуспешными.

2.2.3 Генетическая предрасположенность

ФП, особенно развивающаяся в молодом возрасте, может быть частично обусловлена наследственной предрасположенностью [28]. В последние годы были описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием ФП. Наджелудочковые аритмии, часто включающие ФП, могут наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT, синдроме Бругада [29]. Кроме того, ФП часто встречается при гипертрофической кардиомиопатии, семейной форме синдрома преждевременного

возбуждения и патологической гипертрофии ЛЖ, ассоциирующейся с мутациями гена PRKAG. Другие семейные формы ФП могут наблюдаться при мутациях гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид [30], мутациях гена SCN5A, ассоциирующихся с нарушением функции натриевых каналов сердца [31], или мутациях, сопровождающихся усилением функции калиевых каналов [32]. Кроме того, в крупных эпидемиологических исследованиях несколько генетических локусов, близких к генам PITX2 и ZFHX3, ассоциировались с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [33]. Патофизиологическая роль других генетических дефектов в развитии и сохранении ФП в настоящее время неизвестна [29].

2.2.4 Клинические взаимосвязи

Атрио-вентрикулярное проведение

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

Изменения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы определяют изменчивость частоты сокращений желудочков сердца в течение дня или при физической нагрузке. Высокая вариабельность желудочкового ритма часто с трудом поддается лечению. Сердечные гликозиды, урежающие сердечный ритм за счет увеличения парасимпатического тонуса, эффективно контролируют частоту сердечных сокращений в покое, но в меньшей степени уменьшают ее во время физической нагрузки. Бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают частоту желудочкового ритма в покое и при нагрузке.

У больных с синдромом преждевременного возбуждения могут развиваться желудочковые тахикардии с быстрым ритмом, потенциально угрожающие жизни. У пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения применение препаратов, замедляющих атрио-вентрикулярное проведение без увеличения рефрактерного периода предсердий и дополнительных проводящих пучков (в частности, верапамила, дилтиазема и сердечных гликозидов), может ускорить проведение по дополнительным пучкам.

Гемодинамические изменения

Факторы, оказывающие влияния на гемодинамику у пациентов с ФП, включают отсутствие скоординированных сокращений предсердий, высокую частоту и нерегулярность желудочкового ритма и снижение кровоснабжения миокарда, а также отдаленные последствия, такие как предсердная и желудочковая кардиомиопатия.

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

Нерегулярный желудочковый ритм также способен снизить сердечный выброс. Из-за наличия взаимосвязи между силой сердечного сокращения и длительностью предшествующего интервала RR, колебания последнего лежат в основе существенной изменчивости силы сердечных сокращений, что часто приводит к появлению дефицита пульса.

Стойкое увеличение частоты желудочкового ритма более 120-130 в минуту может вызвать развитие тахикардической кардиомиопатии желудочков сердца [34]. Снижение ЧСС позволяет восстановить нормальную функцию желудочков, предупредить дальнейшие дилатацию и повреждение предсердий.

Тромбоэмболические осложнения

Риск инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП связан с различными патофизиологическими механизмами [35]. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка.

Основные механизмы образования тромбов при ФП соответствуют постулатам теории тромбообразования Вирхова: стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция. Так, образованию тромбов в ушке левого предсердия, способствуют его анатомические особенности: узкая конусовидная форма, а также неровность внутренней поверхности, обусловленная наличием гребенчатых мышц и мышечных трабекул. ФП приводит к расширению полости левого предсердия, нарушению его сократительной функции, а отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка — к замедлению кровотока в ушке левого предсердия. Кроме того, ФП характеризуется активацией системы свертывания крови и агрегацией эритроцитов. Нарушается также функция эндотелия, о чем свидетельствует повышение уровня маркера повреждения эндотелия — фактора фон Виллебранда — в крови.

3. Диагностика, естественное течение и лечение

3.1 Определение

ФП — нарушение ритма сердца, которое имеет следующие особенности:

(1) Абсолютно нерегулярные интервалы RR (поэтому ФП иногда называют “абсолютной” аритмией), т.е. нет периодических повторений продолжительности интервалов RR.

(2) Отсутствие отчетливых зубцов Р на ЭКГ. В отдельных отведениях, чаще всего в отведении V_1 , иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.

(3) Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий, обычно изменчивая и составляет <200 мс (>300 в минуту).

Дифференциальный диагноз

Некоторые наджелудочковые аритмии, прежде всего предсердная тахикардия и трепетание предсердий, а также частая предсердная экстрасистолия и даже двойное антероградное проведение через атрио-вентрикулярный узел могут характеризоваться частыми нерегулярными интервалами RR и имитировать ФП. У большинства больных с предсердными тахикардиями и трепетанием предсердий наблюдаются более продолжительные предсердные циклы (≥ 200 мс). При лечении ФП антиаритмическими препаратами может происходить увеличение длительности предсердных циклов.

Для дифференциальной диагностики широко распространенной ФП от других сравнительно редких наджелудочковых аритмий с нерегулярными интервалами RR обычно необходимо зарегистрировать ЭКГ во время аритмии. Любой эпизод предполагаемой ФП следует зафиксировать на ЭКГ в 12 отведениях, длительность и качество которой должны быть достаточными для оценки

предсердной активности. Иногда при частом желудочковом ритме блокада атриовентрикулярного узла на фоне пробы Вальсальвы, массажа каротидного синуса или внутривенного введения аденозина [36] может помочь обнаружить предсердную активность.

3.2 Выявление фибрилляции предсердий

При нерегулярном пульсе следует всегда подозревать ФП, однако для подтверждения диагноза необходимо зарегистрировать ЭКГ. Любую аритмию, имеющую характерные для ФП признаки и сохраняющуюся достаточно долго, чтобы зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях, или продолжающуюся, по крайней мере, 30 с на участке записи ЭКГ, следует расценивать как ФП [8,37]. Частоту сердечных сокращений при ФП можно рассчитать на основании стандартной ЭКГ в 12 отведениях. Для этого умножают число интервалов RR в течение 10 с (при скорости записи 25 мм/с) на 6.

Риск осложнений ФП не отличается при коротких эпизодах и стойких формах аритмии [17]. Поэтому для предупреждения неблагоприятных исходов (например, инсульта) важно выявлять пароксизмальную ФП. Однако короткие эпизоды “частого предсердного ритма”, выявленные с помощью водителей ритма сердца, дефибрилляторов или других имплантируемых устройств, могут не сопровождаться повышенным риском тромбоэмболических осложнений, если их длительность не превышает нескольких часов (см. раздел 3.4).

Первым проявлением ФП могут быть ишемический инсульт или ТИА. Можно предположить, что

у большинства больных до постановки диагноза ФП имеются бессимптомные эпизоды аритмии, которые часто проходят самостоятельно.

Частота рецидивов ФП составляет 10% в течение первого года после установления диагноза и около 5% в год в последующем. Сопутствующие заболевания и возраст значительно ускоряют прогрессирование ФП и развитие осложнений [8,29].

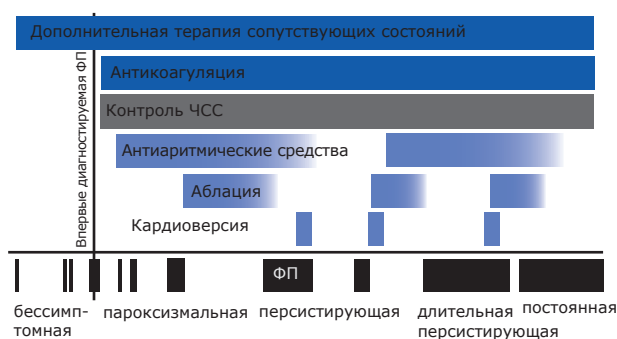
3.3 Естественное течение фибрилляции предсердий

ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми. Со временем (через годы) у многих больных возникают стойкие формы ФП (рис. 1). Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов (2-3%), у которых отсутствуют факторы, способствующие прогрессированию ФП (см. раздел 2.1.2) [38]. Пароксизмы ФП возникают не беспорядочно, а группами [8]. Число эпизодов аритмии может варьироваться в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет [8]. У больных с клинически явной ФП часто наблюдаются бессимптомные эпизоды ФП независимо от того, каким был первый эпизод аритмии (персистирующая или пароксизмальная). Это имеет важное значение при обсуждении целесообразности прекращения или продолжения терапии, направленной на профилактику осложнений ФП.

3.4 ЭКГ методы диагностики и мониторингирования фибрилляции предсердий

Интенсивность и длительность мониторингирования следует определять с учетом необходимости установления диагноза и ожидаемого влияния вы-

Рис. 1. Естественное течение фибрилляции предсердий.



Примечания. Черные прямоугольники представляют характерную последовательность периодов ФП и синусового ритма, иллюстрируя прогрессирование ФП от "немой" и недиагностированной к пароксизмальной и хронической формам, которые иногда дают различную клиническую симптоматику. Верхние прямоугольники указывают возможные подходы к лечению. Синим цветом выделены вмешательства, которые обладают доказанной эффективностью в профилактике "твердых конечных точек", таких как инсульт или острая сердечная недостаточность. Голубым цветом – методы лечения, которые в настоящее время используются для уменьшения симптомов, но могут в будущем вносить вклад в профилактику осложнений ФП. Контроль ЧСС имеет значение для уменьшения симптомов аритмии и может благоприятно повлиять на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

явления ФП на подходы к лечению. В клинических исследованиях обычно требуется более активная регистрация ФП, чем в клинической практике [8,39].

Больные с предполагаемым, но неустановленным диагнозом ФП

У больных с подозрением на ФП в первую очередь следует зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Клинические симптомы, такие как сердцебиение и одышка, являются основанием для мониторингирования ЭКГ с целью диагностики ФП или соотношения симптомов с характером сердечного ритма. Данные о сравнении различных стратегий мониторингирования ограничены [8,40-43]. Более активное и длительное мониторингирование обосновано при наличии выраженных симптомов [класс IV по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA IV) – см. раздел 3.6], у больных с повторными обмороками и возможными показаниями к использованию антикоагулянтов (особенно после криптогенного инсульта) [40,44]. У части пациентов для подтверждения диагноза возможна имплантация безэлектродных петлевых регистраторов [45].

Больные с установленным диагнозом ФП

Показания к мониторингированию ЭКГ различаются у больных с установленным и неустановленным диагнозом ФП. Если предполагаются аритмия или аритмогенные эффекты лекарственных средств, следует рассмотреть целесообразность мониторингирования ЭКГ с помощью холтеровского метода или внешних регистраторов, предназначенных для записи нарушений ритма сердца. Если пациент получает терапию, направленную на контроль ритма или частоты сердечных сокращений, а симптомы аритмии отсутствуют, то целесообразно регулярно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Частота регистрации ЭКГ в 12 отведениях зависит от типа антиаритмического препарата, возможных побочных эффектов, осложнений и риска аритмогенного действия.

Методы непостоянного мониторингирования ЭКГ

Методы непостоянного контроля электрической активности сердца включают стандартную ЭКГ, которую проводят в плановом порядке или при появлении симптомов, холтеровское мониторингирование ЭКГ (от 24 ч до 7 дней), передачу ЭКГ по телефону, внешние записывающие устройства, которые активируются больным или автоматически, а также петлевые регистраторы. Если ФП определяется на момент регистрации, для подтверждения диагноза достаточно стандартной ЭКГ. При пароксизмальной ФП показано длительное мониторингирование ЭКГ. Холтеровское мониторингирование в течение 7 дней или регистрация ЭКГ ежедневно и при появлении симптомов позволяют документировать аритмию примерно в 70% случаев; отрицательные результаты этих исследований позволяют предсказать отсутствие ФП с точностью 30-50% [8]. У больных, перенесших инсульт, обследование по ступенчатой схеме (недлительная регистрация ЭКГ 5 раз в день, однократное холтеровское мониторингирование ЭКГ в течение суток, а затем 7 дней) на каждом этапе позволяет примерно в равной степени повысить частоту диагностики ФП [40].

Методы непрерывного мониторингирования ЭКГ

Имплантируемые устройства, регистрирующие электрическую активность предсердий, такие как двухкамерные водители ритма сердца и дефибрилляторы, позволяют выявлять ФП, особенно если критерием диагностики является аритмия длительностью ≥ 5 минут. Более длительные эпизоды ФП (в частности, $>5,5$ ч) могут сопровождаться тромбоэмболическими осложнениями [41,42]. Безэлектродные имплантируемые петлевые регистраторы позволяют непрерывно мониторировать ЭКГ в течение более чем 2 лет. Диагностика ФП производится автоматически на основании анализа интервалов RR. Предварительные результаты клинических исследований показали высокую чувствительность, но меньшую специфичность этого метода выявления ФП [46]. Роль подобных устройств в обычной клинической практике не установлена.

3.5. Типы фибрилляции предсердий

С клинической точки зрения, с учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная (рис. 1).

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

(2) **Пароксизмальная ФП**, длительность которой может достигать 7 суток, характеризуется самопроизвольным прекращением, обычно в течение первых 48 часов. При пароксизмальной ФП, длящейся более 48 часов, вероятность спонтанного прекращения аритмии низкая, однако существенно возрастает риск системных тромбоэмболий, что требует рассмотрения возможности проведения антитромботической терапии (см. раздел 4.1).

(3) **Персистирующая ФП**, в отличие от пароксизмальной, самостоятельно не прекращается, продолжается более 7 дней и для ее устранения необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия.

(4) Диагноз **длительной персистирующей ФП** устанавливают, когда ФП продолжается в течение ≥ 1 года и выбрана стратегия контроля ритма сердца (восстановления синусового ритма и его сохранения с использованием антиаритмической терапии и/или абляции).

(5) **Постоянную ФП** диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии, или когда предшествующие попытки кардиоверсии или кардиохирургического лечения были безуспешными.

У одного и того же больного с длительным анамнезом ФП на различных этапах "естественного" течения заболевания (см. рис. 1) могут наблюдаться ее различные формы: бессимптомная, пароксизмальная, персистирующая, а также их сочетания. В таких случаях диагнозу указывается та форма аритмии, которая послужила поводом для госпитализации или вмешательства (медикаментозная или электрическая кардиоверсия, катетерная абляция и др.).

Эта классификация имеет значение для выбора тактики ведения больных с ФП (рис. 2), особенно если одновременно учитываются симптомы арит-

мии. При принятии решений необходимо также тщательно учитывать дополнительные индивидуальные факторы и сопутствующие заболевания.

Первым проявлением **бессимптомной ФП** могут быть осложнения ФП (ишемический инсульт или тахикардическая кардиомиопатия). Кроме того, она может выявляться при незапланированной регистрации ЭКГ. Бессимптомные эпизоды ФП могут наблюдаться при любой форме ФП.

3.6. Первоначальное ведение больных

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

Диагностическое обследование

Недавно предложенный индекс EHRA [8] (табл. 6) – удобный метод оценки симптомов во время ФП. Очень похожая шкала была разрабо-

Таблица 5. Вопросы, которые следует задавать больному с подозрением на наличие фибрилляции предсердий или уже установленным диагнозом

Каким является сердечный ритм при приступе аритмии – регулярным или нерегулярным?

Есть ли факторы, провоцируют развитие аритмии (такие как физические нагрузки, эмоциональное напряжение или прием алкоголя)?

Есть ли у Вас умеренные или выраженные симптомы при эпизодах аритмии (тяжесть симптомов можно оценить с помощью индекса EHRA [8], который сходен с индексом CCS-SAF [47])

Приступы возникают часто или редко? Они длительные или короткие?

Страдаете ли Вы другими заболеваниями, такими как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, цереброваскулярная болезнь, инсульт, сахарный диабет или хроническое заболевание легких?

Злоупотребляете ли Вы алкоголем?

Нет ли у Вас родственников, страдавших ФП?

Примечания: CCS-SAF - Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation (Канадское сердечно-сосудистое общество – Тяжесть ФП); EHRA - European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

Таблица 6. **Индекс для оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий (EHRA)**

Класс EHRA	Проявления
I	“Симптомов нет”
II	“Легкие симптомы”; нормальная повседневная активность не нарушена
III	“Выраженные симптомы”; нормальная повседневная активность затруднена
IV	“Инвалидизирующие симптомы”; нормальная повседневная активность невозможна

Примечание: EHRA - European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)

тана Канадским сердечно-сосудистым обществом [47]. Индекс EHRA предполагает анализ только симптомов, которые связаны с ФП и проходят или уменьшаются после восстановления синусового ритма или эффективного контроля ЧСС.

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

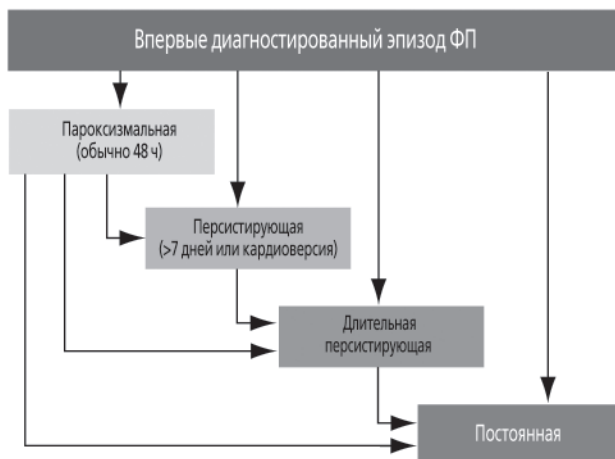
У больных с ФП и признаками острой сердечной недостаточности необходимо срочно добиться урежения ритма сердца; в таких случаях часто требуется кардиоверсия. Помимо этого следует срочно провести эхокардиографию, чтобы оценить функцию левого желудочка, клапанов сердца и давление в правом желудочке.

У больных с инсультом или ТИА следует немедленно подтвердить диагноз, обычно с использованием компьютерной томографии, и обеспечить адекватную реваскуляризацию.

У всех больных с ФП необходимо оценить риск инсульта. Большинству пациентов с острым эпизодом ФП будут нуждаться в антикоагулянтах за исключением случаев, когда риск тромбоэмболических осложнений низкий (отсутствуют факторы риска инсульта) и нет показаний к кардиоверсии (например, если ФП прекращается в течение 24-48 ч).

На следующем этапе необходимо установить причины ФП. Эхокардиография позволяет выявить поражение желудочков, клапанов и предсердий, а также редкие врожденные пороки сердца. Целесообразно определение функции щито-

Рис. 2. **Различные типы фибрилляции предсердий.**



Примечания. Аритмия имеет тенденцию к прогрессированию от пароксизмальной (проходит самостоятельно, обычно в течение 48 ч) до персистирующей (самостоятельно не проходит, требуется кардиоверсия), длительной персистирующей (сохраняется более 1 года) и в конечном итоге постоянной формы (когда больной и врач “смирились” с сохраняющейся ФП). Впервые выявленная ФП может быть первым приступом аритмии, одним из повторных эпизодов или проявлением постоянной формы ФП.

видной железы (обычно измеряют сывороточный уровень тиреотропного гормона), выполнение развернутого общего анализа крови, определение уровня креатинина в сыворотке крови и белка в моче, АД, а также признаков сахарного диабета (обычно определяют глюкозу крови натощак). В отдельных случаях может быть оценена функция печени. Проба с нагрузкой обоснована у пациентов с признаками или факторами риска ишемической болезни сердца. При сохранении дисфункции ЛЖ и/или наличии признаков ишемии миокарда больные являются кандидатами для выполнения коронарной ангиографии.

3.7 Наблюдение

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

- Изменился ли профиль факторов риска (например, диагностированы сахарный диабет или артериальная гипертензия), в особенности с точки зрения целесообразности антикоагуляции?
- Показаны ли в настоящее время антикоагулянты (появились ли новые факторы риска) или наоборот, необходимость в антикоагулянтной терапии отпала (например, после кардиоверсии у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений)?
- Уменьшились ли симптомы на фоне терапии; если нет, следует ли использовать другие средства лечения?
- Есть ли признаки проаритмии или повышенный риск аритмогенного действия; если да, не следует ли снизить дозу антиаритмического препарата или заменить его на другой способ лечения?

- Перешла ли пароксизмальная ФП в персистирующую или постоянную форму, несмотря на антиаритмическую терапию; если да, не следует ли изменить способ лечения?

- Насколько адекватен контроль частоты желудочкового ритма, достигнута ли целевая частота сердечных сокращений в покое и при нагрузке?

В динамике следует регистрировать ЭКГ в 12 отведениях, чтобы документировать ритм и частоту сердечных сокращений и оценить характер прогрессирования заболевания. Если проводится антиаритмическая терапия, следует обращать внимание на предвестники аритмогенного действия, такие как удлинение интервалов PR, QRS или QT,

неустойчивая желудочковая тахикардия или паузы. При утяжелении симптомов следует обсудить целесообразность повторных анализов крови, длительных мониторингов ЭКГ и повторного проведения эхокардиографии.

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

4. Лечение фибрилляции предсердий

Цели лечения ФП – уменьшение симптомов и профилактика тяжелых осложнений заболевания. Этих целей следует добиваться параллельно, особенно при впервые выявленной ФП. Методы профилактики осложнений, связанных с ФП, включают в антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. Эти методы лечения способны дать достаточный симптоматический эффект, однако в ряде случаев для уменьшения симптомов могут потребоваться меры по контролю ритма сердца – кардиоверсия, антиаритмическая терапия или абляция (рис. 3).

4.1. Антитромботическая терапия

Результаты когортных исследований, а также анализ больных, попавших в группы сравнения (не получавших антикоагулянтов) в исследованиях, продемонстрировавших эффективность антагонистов витамина К, выявили клинические и эхокардиографические факторы, ассоциированные с риском инсульта у больных с ФП [53,54]. Специально спланированных исследований по изучению многих других потенциальных факторов риска возникновения ишемического инсульта и других системных (артериальных) тромбозов у больных с ФП проведено не было.

В двух недавних систематизированных обзорах была проанализирована доказательная база для факторов, предрасполагающих к возникновению ишемического инсульта у больных с ФП [53,54], и сделано заключение о том, что перенесенные инсульт/ТИА/тромбозы, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и наличие органического поражения сердца являются важными факторами риска.

Многофакторный анализ с учётом результатов трансторакальной эхокардиографии выявил единственный независимый эхокардиографический фактор риска ишемического инсульта – наличие систолической дисфункции ЛЖ (средней и тяжелой степени). Анализ результатов чреспищеводной эхокардиографии также обнаружил новые независимые предикторы возникновения инсульта и системных тромбозов. Ими оказались наличие тромба в левом предсердии (относительный риск [ОР] 2,5; $p=0,04$), атеросклеротической бляшки в аорте (ОР 2,1; $p<0,001$), спонтанного эхоконтрастирования (ОР 3,7; $p<0,001$) и низкой скорости кровотока (≤ 20 см/с) в ушке левого предсердия (ОР 1,7; $p<0,01$).

При наличии соответствующих факторов риска опасность инсульта у больных с пароксизмальной ФП аналогичен риску инсульта при персистирующей и постоянной формах ФП.

У больных моложе 60 лет с “изолированной” ФП (отсутствие клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого заболевания) накопительный риск инсульта очень низкий и составляет всего 1,3% на протяжении 15 лет. Тем не менее, у молодых людей с изолированной ФП вероятность инсульта может увеличиваться с возрастом или при появлении артериальной гипертензии, поэтому необходимо периодически проводить переоценку наличия факторов риска инсульта.

Предосторожности и несоответствия

По некоторым данным приём ацетилсалициловой кислоты может оказать влияние на частоту тромботических осложнений. Известно, что в целом частота инсульта снижается. Кроме того, улучшились возможности мониторинга антикоагуляции для больных, принимающих антагонисты витамина К, а новые пероральные антикоагулянты вообще не требуют рутинного лабораторного контроля.

Следует учитывать, что значимость факторов риска может меняться со временем. В частности, у больных с ФП риск инсульта начинает увеличиваться после 65 лет. Очевидно, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, даже при отсутствии других факторов риска, имеется высокий риск развития инсульта, а польза от приёма антагонистов витамина К превосходит пользу от использования ацетилсалициловой кислоты [53,54]. По мере старения больных эффективность ацетилсалициловой кислоты в профилактике ишемического инсульта снижается, в то время как эффективность антагонистов витамина К остаётся прежней. Поэтому преимущество антагонистов витамина К в профилактике ишемического инсульта и артериальных тромбозов увеличивается по мере старения пациентов с ФП.

В предшествующих исследованиях критерии наличия у больного артериальной гипертензии существенно отличались от современных (уровень АД $>160/95$ мм рт. ст. при отсутствии гипотензивной терапии или факт приёма больным гипотензивных средств). Можно предположить, что на фоне адекватно контролируемой гипертензии риск инсульта и тромбозов может быть низким.

Таблица 7. Рекомендации по диагностике и начальному лечению фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Наличие ФП необходимо подтвердить с помощью ЭКГ	I	B	8,37
У больных с подозрением на ФП необходимо попытаться зарегистрировать ЭКГ при появлении соответствующих симптомов	I	B	8,37
Для количественной оценки симптомов, связанных с ФП, рекомендуется использовать индекс EHRA	I	B	8,47
Всем больным с ФП следует проводить тщательное физикальное обследование. Рекомендуется собрать анамнез заболевания сердца и аритмии	I	C	
У больных с тяжелыми симптомами, документированным или предполагаемым заболеванием сердца или сердечнососудистыми факторами риска рекомендуется провести эхокардиографию	I	B	8,29,50
У больных, получающих антиаритмические средства, рекомендуется регулярно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях	I	C	
У больных с клиническим подозрением на ФП для подтверждения диагноза должна быть рассмотрена целесообразность дополнительного мониторингирования ЭКГ	IIa	B	8,39
Для диагностики бессимптомной ("немой") ФП у больных с возможными осложнениями аритмии должна быть рассмотрена целесообразность дополнительного мониторингирования ЭКГ	IIa	B	8,40
При применении средств, урежающих ритм, у больных с ФП должна быть рассмотрена целесообразность холтеровского мониторингирования ЭКГ для оценки эффективности контроля ритма и выявления брадикардии	IIa	C	
При применении средств, урежающих ритм, у молодых и активных пациентов с ФП должна быть рассмотрена целесообразность выполнения пробы с физической нагрузкой для оценки эффективности контроля ЧСС	IIa	C	
У больных с установленным или предполагаемым диагнозом ФП должна быть рассмотрена целесообразность проведения эхокардиографии	IIa	C	
Если ФП сопровождается клиническими проявлениями или осложнениями, должна быть рассмотрена целесообразность направления на консультацию к кардиологу	IIa	C	
Специалист должен разработать структурированный план наблюдения пациента для врача общей практики	IIa	C	
У больных, получающих антиаритмические лекарственные средства, может быть рассмотрена целесообразность повторного мониторингирования ЭКГ для оценки эффективности лечения	IIb	B	8,51,52
Большинству пациентов с ФП может быть полезна консультация специалиста с регулярными интервалами	IIb	C	

Рис. 3. Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий



Примечания:
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II;
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

В упомянутых выше систематизированных обзорах наличие сердечной недостаточности не было несомненным фактором риска инсульта. Фактически этот диагноз не всегда отражает наличие систолической дисфункции ЛЖ. Высокий риск тромбоэмболий у больных со средней и тяжелой степенью систолической дисфункции ЛЖ очевиден, однако роль сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ не столь хорошо установлена [50,53,54].

Наличие сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, может повышать риск инсульта. Увеличение риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных, перенесших инфаркт миокарда, было обнаружено в большинстве (но не во всех) исследований [55]. Вместе с тем, диагноз стенокардии не вполне надежен, так как у части подобных больных отсутствует поражение коронарных артерий. Кроме того, прогноз пациентов с ФП ухудшается при наличии атеросклеротического поражения периферических артерий, а наличие атеросклеротических бляшек в нисходящем отделе грудной аорты, выявляемых при чреспищеводной эхокардиографии, является независимым фактором риска инсульта и тромбоэмболий.

У женщин повышен стандартизованный ОР тромбоэмболий в 1,6 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–1,9]. Данные популяционных и когортных исследований также указывают на более высокий риск тромбоэмболических осложнений у женщин.

При недавно проведенном анализе установлено, что наличие протеинурии увеличивает риск тромбоэмболий на 54% (95% ДИ 1,29–1,85). Риск инсульта выше при расчетной скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин. Таким образом, наличие хронической почечной недостаточности у больных с ФП может повышать риск тромбоэмболических осложнений, хотя известно, что у таких пациентов одновременно повышена смертность и риск кровотечений. Эта категория больных с ФП не изучалась в проспективных клинических исследованиях.

У пациентов с тиреотоксикозом существует риск развития ФП, однако риск инсульта в большей степени связан с наличием ассоциированных предрасполагающих факторов.

Другие заболевания, такие как гипертрофическая кардиомиопатия и амилоидоз, также могут повышать риск инсульта. Однако подобных больных с наличием ФП специально не изучали и не включали в исследования по тромбопрофилактике.

4.1.1 Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий

Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, привела к разработке различных шкал по оценке вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется схема CHADS₂ [56], в основе которой лежит бальная оценка факторов риска у больных с неклапанной ФП. За наличие каждого фактора риска больному присваиваются баллы, значимость сердечной недо-

статочности, артериальной гипертонии, возраста в 75 лет и старше и сахарного диабета оценивается в 1 балл, а наличие инсульта/ТИА в анамнезе в 2 балла. Пользуясь данной схемой стратификации риска легко подсчитать конкретную сумму баллов у каждого больного и определить риск инсульта (табл. 7).

Шкалу CHADS₂ рекомендуется использовать для первоначальной оценки риска инсульта у больного с неклапанной ФП. Если сумма баллов по шкале CHADS₂ равна, по крайней мере, двум, то такому пациенту, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется терапия антагонистами витамина К (целевой диапазон МНО 2,0–3,0). Использование данных подходов в повседневной практике способствует улучшению прогноза заболевания [15,57].

Как видно из табл. 7, имеется четкая связь между индексом CHADS₂ и частотой инсульта [55]. Риск инсульта считают низким, средним и высоким, если индекс CHADS₂ составляет 0, 1–2 и >2, соответственно.

Также, как и авторы Европейских Рекомендаций 2010 г. по ведению больных с ФП, Российские эксперты предлагают отказаться от использования трёх категорий оценки риска – низкий, средний и высокий – и считают целесообразным рассматривать риск тромбоэмболических осложнений как континуум. Рекомендуется проводить более детальный анализ факторов риска инсульта и на основании их наличия (или отсутствия) решать вопрос об антитромботической терапии. Подобный подход обосновывается результатами

Таблица 7. Шкала CHADS₂ и частота инсульта у больных с ФП без поражения клапанов сердца^а

Индекс CHADS ₂	Число больных (n=1733)	Частота инсульта (95% доверительный интервал), % в год ^б
0	120	1,9 (1,2–3,0)
1	463	2,8 (2,0–3,8)
2	523	4,0 (3,1–5,1)
3	337	5,9 (4,6–7,3)
4	220	8,5 (6,3–11,1)
5	65	12,5 (8,2–17,5)
6	5	18,2 (10,5–27,4)

Примечания.

а - Прежде всего митральный стеноз или протезы клапанов сердца;

б - скорректированную частоту инсульта рассчитывали на основании многофакторного анализа (предполагали, что больные не получают ацетилсалициловую кислоту) у госпитализированных пациентов с ФП (публикация 2001 года). Низкое число больных с индексом CHADS₂ 5 и 6 не позволяет точно оценить вероятность инсульта у таких больных. Частота инсульта в популяции постепенно снижается, поэтому фактический риск инсульта у амбулаторных пациентов в настоящее время может отличаться от расчетных показателей Gage B.F. и соавт. [56].

опубликованных исследований, в которых пероральные антикоагулянты имели преимущество перед ацетилсалициловой кислотой даже у больных со средним риском (сумма баллов по шкале CHADS₂ равна 1, т.е. при наличии одного фактора риска) и редко вызывали крупные кровотечения. Важно подчеркнуть, что по сравнению с пероральными антикоагулянтами применение антитромбоцитарных препаратов не сопровождается снижением риска нежелательных явлений. Кроме того, шкала CHADS₂ не включает в себя многие

факторы риска инсульта, значимость которых установлена в последнее время.

В 2010 году шкала CHADS₂ подверглась модификации, в неё добавился ряд новых факторов риска возникновения инсульта. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название CHA₂DS₂-VASc [58] и представлена в табл. 8.

Название CHA₂DS₂-VASc представляет собой англоязычную аббревиатуру факторов риска развития инсульта: инсульт/ТИА/системные тромбоэмболии в анамнезе, сердечная недостаточность, артериаль-

Таблица 8. Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца^а по шкале CHA₂DS₂-VASc

(а) Факторы риска инсульта и тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца		
“Большие” факторы риска		“Клинически значимые не большие” факторы риска
Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе; Возраст ≥75 лет		Сердечная недостаточность или умеренная или выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (например, фракция выброса ≤40%); Артериальная гипертензия; Сахарный диабет; Женский пол; Возраст 65-74 года; Сосудистое заболевание ^а
(б) Расчет индекса риска в баллах (CHA ₂ DS ₂ VASc)		
Фактор риска		Баллы
Сердечная недостаточность/систолическая дисфункция ЛЖ		1
Артериальная гипертензия		1
Возраст ≥75 лет		2
Сахарный диабет		1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная тромбоэмболия		2
Заболевание сосудов ^б		1
Возраст 65-74 года		1
Женский пол		1
Максимальное значение		9
(в) Индекс CHA ₂ DS _s -VASc и скорректированная частота инсульта		
Индекс CHA ₂ DS _s -VASc	Число больных (n=7329)	Частота инсульта, % в год ^с
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

Примечания.

а Прежде всего митральный стеноз или протезы клапанов сердца;

б инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте; с на основании [57].

Фактическая частота инсульта в современных когортных исследованиях может отличаться от расчетных показателей; фракция выброса ЛЖ рассчитывается на основании результатов эхокардиографии, радионуклидной вентрикулографии, катетеризации сердца, магнитно-резонансной томографии и др.

ная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет и женский пол [58]. Согласно этой шкале в 2 балла оцениваются два фактора риска: перенесенный инсульт/ТИА и возраст ≥ 75 лет. Остальные факторы риска – возраст 65-74 года, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, заболевание периферических артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические признаки стенозирования артерий), женский пол – оцениваются в один балл каждый (табл. 8).

Согласно новой шкале CHA₂DS₂-VASc все факторы риска условно (в зависимости от “стоимости” в баллах) разделили на две категории: “большие” и “клинически значимые не большие”.

К “большим” факторам риска относятся: наличие в анамнезе инсульта/ТИА или системной тромбоэмболии и возраст ≥ 75 лет. Каждый “большой” фактор оценивается в два балла. Раньше эти факторы называли факторами высокого риска. Следует отметить, что, хотя это и не входит в задачи настоящих Рекомендаций, наличие митрального стеноза и протезированных клапанов сердца у больных с ФП также позволяет отнести их в группу высокого риска развития ишемического инсульта/системных тромбоэмболий.

Все остальные ФР назвали “не большими клинически значимыми” (ранее их называли факторами среднего риска). К ним относятся наличие сердечной недостаточности (в особенности умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, характеризующаяся снижением фракции выброса ЛЖ $\leq 40\%$), артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также ряд факторов, доказательства роли которых появились в последнее время, а именно женский пол, возраст 65-74 года и наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте и заболевание периферических артерий). Значимость каждого клинически значимого фактора оценивается в один балл, (см. табл.8). Вероятность инсульта/системных тромбоэмболий прогрессивно возрастает с увеличением количества факторов риска, поэтому при наличии, по крайней мере, двух указанных факторов, оправдана антикоагулянтная терапия.

По сравнению со шкалой CHADS₂ новый алгоритм оценки риска инсульта/системных тромбоэмболий предполагает анализ дополнительных факторов риска, которые могут повлиять на решение о назначении антикоагулянтной терапии (см. раздел 4.1.1). Шкалу CHA₂DS₂-VASc рекомендуется использовать с целью углубленного поиска факторов риска у пациентов с величиной индекса CHADS₂, составляющей от 0 до 1 балла.

4.1.2. Антитромботическая терапия

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

4.1.2.1. Антагонисты витамина К

Согласно принципам медицины, основанной на доказанном, препаратами выбора для профилактики инсульта при ФП являются антагонисты витамина К. Мета-анализ контролируемых исследований по-

казал, что применение препаратов этой группы снижает ОР развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год [60]. Прием антагонистов витамина К снижает ОР ишемического инсульта на 67%. Этот эффект был сопоставимым при проведении первичной и вторичной профилактики инсульта, а также в отношении инвалидизирующего и неинвалидизирующего инсультов. Следует подчеркнуть, что у больных, получавших антагонисты витамина К, инсульт во многих случаях развивался в период прерывания приема антагонистов витамина К или на фоне не достижения терапевтических значений МНО. Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снижалась (на 26%) по сравнению с контролем. Риск внутримозговых кровоизлияний был низким.

Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Поэтому производные индандиона (фениндион) рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда. Назначение любого антагониста витамина К требует обязательного контроля МНО.

Варфарин является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП наиболее хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях.

Целесообразность использования антагонистов витамина К следует рассматривать у больных с ФП при наличии, по меньшей мере, одного фактора риска тромбоэмболических осложнений. При принятии решения о назначении антагонистов витамина К следует осуществить тщательный поиск возможных противопоказаний и учесть предпочтения больного.

4.1.2.2. Антитромбоцитарные препараты

Эффективность антитромбоцитарных препаратов, среди которых наиболее часто использовалась ацетилсалициловая кислота, в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП изучена в восьми рандомизированных клинических исследованиях, включивших в общей сложности 4876 больных [60]. В 7 из них ацетилсалициловую кислоту сравнивали с плацебо или отсутствием антитромботической терапии. Применение ацетилсалициловой кислоты приводило к достоверному снижению частоты инсульта на 19% (95% ДИ от -1% до -35%). Абсолютное снижение риска составило 0,8% в год для первичной и 2,5% в год для вторичной профилактики инсульта [60]. Терапия ацетилсалициловой кислотой сопровождалась снижением риска инвалидизирующего инсульта на 13% (95% ДИ от -18% до -36%) и неинвалидизирующего инсульта на 29% (95% ДИ от -6% до -53%). Риск ишемического инсульта у получавших ацетилсалициловую кислоту снизился на 21% (95% ДИ от -1% до -38%). По данным мета-анализа контролируемых исследований с использованием всех антитромбоцитарных средств, их применение снижает риск инсульта на 22% (95% ДИ от -6% до -35%).

Доза ацетилсалициловой кислоты в контролируемых клинических исследованиях заметно различа-

лась (от 50 до 1300 мг/сут), однако их результаты оказались достаточно однородными. Благоприятный эффект ацетилсалициловой кислоты, выявленный в мета-анализе, в значительной степени отражал результаты единственного позитивного исследования SPAF-I, в котором лечение ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе 325 мг приводило к снижению риска инсульта на 42%. Однако, результаты, полученные в этом исследовании оказались неоднородными. Существенное снижение ОР инсульта было выявлено только у больных высокого риска (с наличием показаний к назначению антагонистов витамина К) и составило 94%, а у пациентов без показаний к назначению антагонистов витамина К эффект был незначительным (снижение ОР всего на 8%). Кроме того, ацетилсалициловая кислота оказалась менее эффективной у пациентов старше 75 лет и не снижала риск тяжелого или повторного инсульта. Кроме того, исследование SPAF-I было прекращено досрочно и его результаты в отношении эффективности ацетилсалициловой кислоты, возможно, завышены.

Установлено, что ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг практически полностью ингибирует агрегацию тромбоцитов. При этом низкие дозы (<100 мг) реже вызывают кровотечения, чем дозы 300 мг и выше. Соответственно, если есть показания к терапии ацетилсалициловой кислотой, ее логично использовать в дозе 75-100 мг/сут.

Снижение риска ишемического инсульта, отмеченное при применении ацетилсалициловой кислоты, сопоставимо с эффективностью препарата у больных с сосудистыми заболеваниями, которые часто сочетаются с ФП. Нельзя исключить, что умеренный благоприятный эффект ацетилсалициловой кислоты при ФП, отражает положительное воздействие этого лекарственного средства у больных с сосудистыми заболеваниями.

Вместе с тем, в недавних исследованиях не было получено подтверждений эффективности ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов без ФП. В исследовании, организованном в Японии (Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial) [61], у больных с изолированной ФП сравнивали эффективность ацетилсалициловой кислоты (150-200 мг/сут) с отсутствием какой-либо антитромботической терапии. Частота неблагоприятных исходов в группе ацетилсалициловой кислоты оказалась выше, чем у не получавших антитромботического лечения (3,1% и 2,4% в год, соответственно). Кроме того, лечение ацетилсалициловой кислотой было сопряжено с достоверным увеличением риска крупных кровотечений (1,6% против 0,4% у больных, не получавших антитромботического лечения).

4.1.2.3. Сопоставление антагонистов витамина К и антитромбоцитарных препаратов

Напрямую антагонисты витамина К сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в 9 исследованиях. Антагонисты витамина К по эффективности достоверно превосходили ацетилсалициловую кислоту, снижая ОР инсульта на 39%. В исследовании BAFTA антагонисты витамина К (целевое значение МНО 2-3) имели преимущество перед ацетилсали-

циловой кислотой в суточной дозе 75 мг в отношении профилактики суммы случаев смертельного или инвалидизирующего инсульта, клинически значимых системных тромбоэмболий и внутричерепных кровотечений (снижение ОР составило 52%). При этом достоверной разницы в частоте крупных кровотечений между группами выявлено не было [62]. Эти результаты согласуются с данными небольшого исследования WASPO, в котором в группе ацетилсалициловой кислоты по сравнению с группой варфарина было существенно больше нежелательных событий, включая серьезные кровотечения (33% и 6%, соответственно; $p=0,002$). Тем не менее, при анализе исследований, проведенных до исследования BAFTA, риск внутричерепных кровотечений в группах варфарина, применяемого под контролем МНО, был в два раза выше, чем в группах ацетилсалициловой кислоты, хотя абсолютное увеличение риска было небольшим (0,2% в год) [60].

4.1.2.4. Другие антиантитромботические препараты и их комбинации

Как показали результаты исследования ACTIVE (ветвь «W») лечение варфарином превосходит комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты по способности уменьшить риск развития инсульта, системных тромбоэмболий, инфаркта миокарда или сосудистой смерти (снижение ОР составило 40%; 95% ДИ 18-56%). При этом частота кровотечений в обеих группах была сопоставимой [63].

Вместе с тем комбинация двух антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) оказалась эффективнее монотерапии ацетилсалициловой кислотой. В ветви «А» исследования ACTIVE ОР основных сосудистых исходов при лечении комбинацией ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела оказался на 11% ниже по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (95% ДИ 0,81-0,98; $p=0,01$). При этом снижение ОР инсульта оказалось наиболее выраженным и составило 28% [64]. Однако в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии частота крупных кровотечений оказалась существенно выше, составляла 2,0% и 1,3% в год, соответственно (ОР 1,57; 95% ДИ 1,29-1,92; $p<0,001$), и была сопоставима с частотой кровотечений, отмечаемой при лечении антагонистами витамина К. Следует подчеркнуть особенности больных, включенных в ветвь «А»: половина из них, по мнению лечащих врачей «не подходила» для лечения антагонистами витамина К, а у 23% при включении в исследование имелись факторы риска кровотечений. Таким образом, ацетилсалициловая кислота в комбинации с клопидогрелом может использоваться в тех случаях, когда терапия антагонистами витамина К в силу ряда обстоятельств невозможна, однако комбинация двух антиагрегантов не может служить альтернативой антагонистам витамина К у больных с ФП и высоким риском кровотечений.

Изучалась комбинация антагонистов витамина К (МНО 2,0-3,0) с антитромбоцитарными средствами, однако она не продемонстрировала преимуществ в профилактике ишемического инсульта и сосудистых событий, по сравнению с монотерапией антагонистами витамина К, но вызывала больше кровотечений. Поэтому, у больного с ФП, перенесшего ишемический инсульт вопреки адекватному лечению

антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0), стоит скорее рассматривать целесообразность увеличения интенсивности антикоагуляции (МНО 3,0-3,5), чем добавлять антитромбоцитарный препарат, принимая во внимание, что риск крупных кровотечений существенно увеличивается только при МНО $\geq 3,5$.

Другие антитромбоцитарные препараты, такие как индobufен и трифлузал, изучены недостаточно.

4.1.2.5. Новые антикоагулянты

В настоящее время для профилактики инсульта у больных с ФП интенсивно изучаются новые пероральные препараты – прямые ингибиторы тромбина, так называемые “гатраны” (дабигатрана этексилат, AZD0837) и ингибиторы фактора Ха, так называемые, “ксабаны” (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150).

К декабрю 2010 г. стали известны результаты трёх исследований с новыми антикоагулянтами. Исследование RE-LY [65] показало, что при неклапанной ФП у больных с факторами риска тромбоэмболических осложнений дабигатрана этексилат в дозе 110 мг два раза в сутки не уступает варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий и реже вызывает крупные кровотечения. Дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки оказался эффективнее варфарина при сопоставимой частоте крупных кровотечений. При этом применение обеих доз дабигатрана было сопряжено с более редким возникновением угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений [65]. 20 сентября 2010 г. Американская администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) одобрила применение дабигатрана у больных ФП для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий и препарат был внесён в рекомендации Американской Коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению больных с ФП [5].

По предварительным данным, ривароксабан в дозе 20 мг/сут у больных с неклапанной ФП и факторами риска тромбоэмболических осложнений в исследовании ROCKET-AF оказался по меньшей мере сопоставим с варфарином по влиянию на риск инсульта или системных тромбоэмболий, также по частоте крупных кровотечений [66].

Исследование AVERROES, проводимое у больных с неклапанной ФП, факторами риска тромбоэмболических осложнений в сочетании с противопоказаниями к антагонистам витамина К или нежеланием принимать препараты этой группы, было прекращено досрочно из-за абсолютных преимуществ апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с ацетилсалициловой кислотой в дозе 81-324 мг/сут в профилактике инсульта или системных тромбоэмболий. Снижение ОР указанных событий в группе апиксабана составило 55% (95% ДИ 0,32-0,62; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте крупных кровотечений [67].

Результаты исследований с применением новых пероральных антикоагулянтов ещё будут обсуждаться. Тем не менее, они являются серьёзной заявкой для использования этих лекарственных средств с целью профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП.

4.1.3 Современные рекомендации по антитромботической терапии

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

Показания к проведению антитромботической терапии определяются не формой ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а зависят от наличия, характера и числа факторов риска тромбоэмболических осложнений, который оценивается по шкалам CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc (табл. 7 и 8).

Шкалу CHADS₂ (см. раздел 4.1.1) следует использовать для первоначальной оценки риска инсульта; эта схема особенно удобна для врачей общей практики, терапевтов и неспециалистов. Если сумма баллов по шкале CHADS₂ равна, по меньшей мере двум, то, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется длительная терапия пероральными антикоагулянтами (например, антагонисты витамина К с целевым диапазоном МНО 2,0-3,0).

У больных с суммой баллов по шкале CHADS₂ 0-1 рекомендуется более детально оценить риск инсульта, используя шкалу CHA₂DS₂-VASc (табл. 9 и рис. 4) [57]. Во многих современных клинических исследованиях по профилактике инсульта у больных с ФП, некоторые дополнительные факторы риска, входящие в состав этой шкалы, входили в состав критериев включения [62-64].

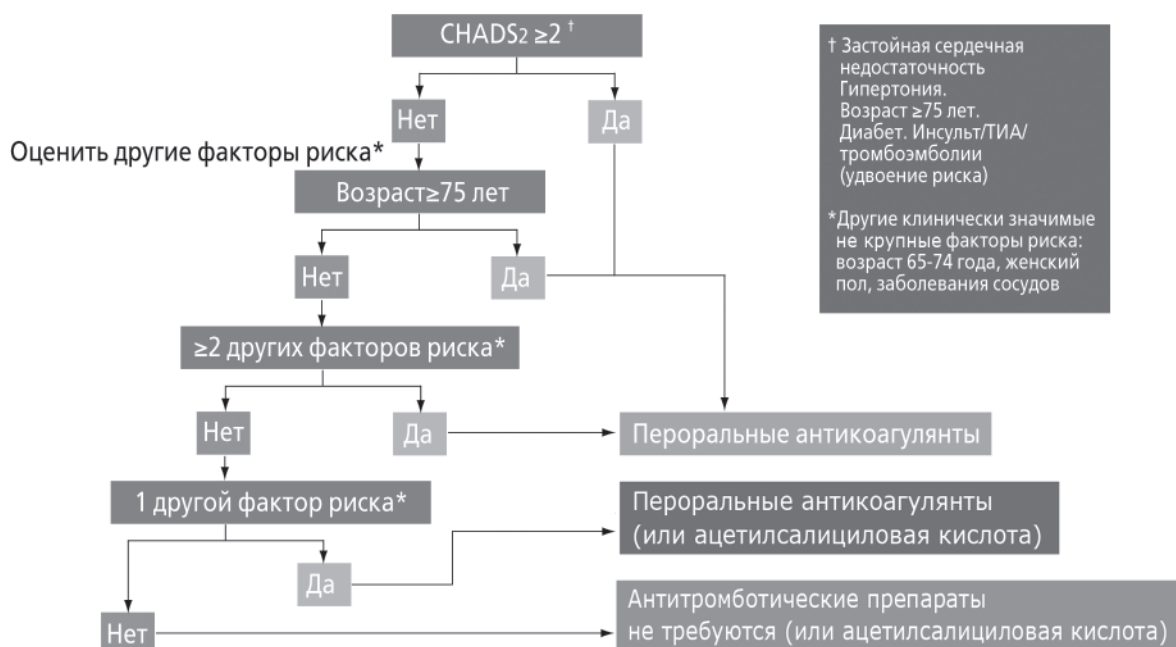
Во всех случаях, когда обсуждается использование пероральных антикоагулянтов, следует информировать больного об их достоинствах и недостатках, оценить риск геморрагических осложнений, возможность безопасно поддерживать стабильный уровень антикоагуляции, а также предпочтения пациента. В некоторых случаях, например, у женщин в возрасте < 65 лет, при отсутствии других факторов риска (если сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc равна 1), вместо пероральных антикоагулянтов может быть использована ацетилсалициловая кислота.

4.1.4. Оценка риска кровотечений

Перед началом антикоагулянтной терапии необходимо оценить риск кровотечений. В настоящее время у больных пожилого возраста, несмотря на проводимое лечение антикоагулянтами, частота внутричерепных кровотечений значительно ниже, чем в прошлые годы, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может быть следствием снижения интенсивности антикоагуляции, более тщательного подбора дозы антагонистов витамина К или улучшения контроля артериального давления. Частота внутричерепных кровотечений увеличивается при МНО, превышающем 3,5-4,0, в то время как при значениях МНО 2,0-3,0 риск кровотечений не выше, чем при более низких значениях и существенно меньше пользы от профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий.

Разработаны различные индексы для оценки риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию. Все они предполагают выделение групп низкого, среднего и высокого

Рис. 4. Алгоритм выбора антитромботических препаратов для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий



риска (обычно крупных кровотечений). Риск крупных кровотечений при лечении ацетилсалициловой кислотой и антагонистами витамина К сопоставим, особенно у пожилых людей [62]. Опасность падений, как фактора риска кровотечений, вероятно, преувеличена, так как подсчитано, что пациенту необходимо упасть более 300 раз в год, чтобы риск внутричерепного кровотечения перевесил пользу пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта.

На основании обследования когорты из 3978 европейцев с ФП, принимавших участие в регистре Euro Heart Survey, был разработан новый простой индекс риска кровотечения – HAS-BLED (англоязычная аббревиатура, составленная из факторов риска кровотечений, см. табл. 10) [68]. Этот индекс европейские эксперты предлагают использовать для оценки риска кровотечения у пациентов с ФП. Значение индекса ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения и требует особой осторожности и внимания при назначении любого анти тромботического препарата.

4.1.5. Оптимальное международное нормализованное отношение

В настоящее время уровень антикоагуляции при применении антагонистов витамина К оценивают на основании расчёта международного нормализованного отношения (МНО). При профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца терапевтический диапазон МНО составляет 2,0-3,0. При этом диапазоне обеспечивается оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью лечения.

Одной из многих проблем, возникающих при лечении антагонистами витамина К, является высокая вариабельность МНО как у различных больных, так и одного и того же человека. Кроме

того, антагонисты витамина К взаимодействуют с пищей, лекарствами и алкоголем. В контролируемых клинических исследованиях время, когда МНО находилось в терапевтическом диапазоне, составляло в среднем 60-65%, однако, в реальной практике данный показатель может быть ниже 50%. Известно, что субтерапевтические значения МНО могут полностью нивелировать пользу антагонистов витамина К (по современным представлениям это происходит в случаях, когда <60% времени значения МНО находятся вне терапевтического диапазона).

Бытовавшее ранее предложение у пожилых пациентов поддерживать МНО в более низком диапазоне (1,8-2,5) специально не изучалось, а когортные исследования свидетельствуют о 2-кратном увеличении риска инсульта при МНО 1,5-2,0. В связи с этим поддерживать величину МНО <2,0 при профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий не рекомендуется.

Чувствительность пациента к варфарину зависит от фармакогенетических особенностей, в частности от носительства полиморфизмов гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), контролирующего метаболизм варфарина в печени и гена комплекса 1 витамин К эпоксид редуктазы (VKORC1) – молекулы-мишени антагонистов витамина К.

Носительство различных генотипов CYP2C9 и VKORC1 оказывают влияние на потребность в суточной дозе варфарина, и ассоциируется с риском кровотечений. Следует подчеркнуть, что носительство вышеперечисленных полиморфизмов нередко в европейской популяции, и они могут сочетаться.

К моменту выхода рекомендаций по ведению больных с ФП (сентябрь 2010 года) мнение Европейских экспертов таково, что рутинное генотипирование перед началом терапии варфарином не требуется, так как оно характеризуется низкой эффективностью затрат у типичного больного с неклапанной ФП. Однако затраты могут

Таблица 9. Подходы к тромбопрофилактике у больных с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один "большой" фактор риска или ≥2-х "клинически значимых не больших" фактора риска	≥2	Пероральные антикоагулянты ^а
Один "клинически значимый не большой" фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты ^а или ацетилсалициловая кислота в дозе 75-325 мг/сут. Пероральные антикоагулянты имеют преимущество перед ацетилсалициловой кислотой
Нет факторов риска	0	Ацетилсалициловая кислота в дозе 75-325 мг/сут или не применять антитромботические средства. Предпочтительнее не использовать антитромботические препараты.

Примечания.

CHA₂DS₂-VASc: сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертония (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), инсульт (2 балла) – заболевания сосудов (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл) и женский пол (1 балл) [см. табл. 8].

МНО – международное нормализованное отношение.

а Пероральные антикоагулянты – антагонисты витамина К в дозе, обеспечивающей поддержание МНО 2,0-3,0 (целевое значение 2,5), или другие разрешенные для профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП. В частности, дабигатран этексилат:

(1) Больным с низким риском кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED 0–2; см. табл. 10) дабигатран может быть назначен в дозе 150 мг два раза в сутки, учитывая более высокую эффективность в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий (и более низкую частоту внутричерепных кровотечений и сходную частоту крупных кровотечений по сравнению с варфарином).

(2) Больным с более высоким риском кровотечения (сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥3) дабигатран этексилат может быть назначен в дозе 110 мг два раза в сутки, учитывая сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий и более низкую частоту внутричерепных и крупных кровотечений.

(3) Больным с одним "клинически значимым не большим" фактором риска инсульта может быть назначен дабигатран этексилат в дозе 110 мг два раза в сутки с учетом сопоставимой с варфарином эффективностью в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий и более низкой частоты внутричерепных и крупных кровотечений по сравнению с варфарином и (вероятно) ацетилсалициловой кислотой.

При отсутствии факторов риска (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc равна 0) вероятность инсульта очень низкая, поэтому рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-325 мг/сут или не назначать антитромботические средства. По возможности, следует избегать антитромботической терапии, поскольку польза от ацетилсалициловой кислоты в этой группе больных (например, с изолированной ФП) убедительно не показана, а антитромботические препараты могут вызвать кровотечения.

Таблица 10. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика ^а	Число баллов
H	Артериальная гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

Примечания.

* Первые буквы английских слов.

а Артериальная гипертония – систолическое АД >160 мм рт. ст.; нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥200 мкмоль/л; нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.); кровотечение – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.; лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени), лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, или злоупотребление алкоголем [68].

быть оправданными у пациентов с высоким риском кровотечений, начинающих лечение антагонистами витамина К.

В феврале 2010 г. FDA сочла необходимым обнародовать таблицу, отражающую ожидаемые величины поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 (рис. 5). В случаях, когда у больного с ФП известны результаты исследования носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1, для расчёта персональной насыщающей и поддерживающей доз варфарина возможно использование алгоритма B.F.Gage, размещённого на сайте www.warfarindosing.org.

Довольно редко (не более 1% от всех принимающих варфарин) встречаются больные, которым для поддержания терапевтических значений МНО требуются высокие дозы препарата (более 20 мг в сутки).

Самостоятельное мониторирование антикоагуляции

Самостоятельное мониторирование МНО с помощью специальных портативных анализаторов считается возможным, если пациент или тот, кто о нем заботится, в состоянии выполнить необходимые манипуляции. При этом важно пройти предварительное обучение у соответствующего специалиста и в последующем больной должен оставаться в контакте с компетентным врачом, а приборы для самостоятельного мониторирования МНО должны быть качественными и откалиброванными.

4.1.6. Особые ситуации

4.1.6.1. Пароксизмальная фибрилляция предсердий

Риск инсульта и системных тромбоэмболий у больных с пароксизмальной ФП изучен в меньшей степени. Доля таких пациентов в клинических исследованиях по изучению эффективности тромбопрофилактики обычно не превышала 30%. Риск инсульта при пароксизмальной ФП не отличается от персистирующей или постоянной форм ФП [17] и зависит от наличия факторов риска (см. раздел 4.1.1). Поэтому пациенты с пароксизмальной ФП должны получать пероральные антикоагулянты в соответствии с наличием факторов риска.

4.1.6.2. Периоперационная антикоагуляция

У больных с ФП, получающих антагонисты витамина К, перед операцией или инвазивным вмешательством следует на время прервать лечение. Многие хирурги проводят плановые операции только когда значение МНО <1,5 или в пределах нор-

мального диапазона. У каждого больного перед принятием решения о необходимости "терапии моста" (перехода с антагонистов витамина К на гепарин) необходимо сопоставить риск кровотечения во время хирургического вмешательства с риском инсульта или системных тромбоэмболий, которые могут возникнуть при отмене антикоагулянтов.

Если больной получает варфарин, период полувыведения которого составляет 36-42 часа, то его следует отменить примерно за 5 суток до операции (за 5 периодов полувыведения), чтобы обеспечить адекватное снижение МНО. Если в качестве антагониста витамина К используется фенпрокумон, его следует отменить за 10 суток до операции (период полувыведения 96-140 часов).

Хирургические и диагностические процедуры с риском кровотечения разумно выполнять на фоне субтерапевтической антикоагуляции продолжительностью до 48 часов, без перехода на гепарин, если риск тромбоэмболий в этот период низкий. Затем, вечером в день операции или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение антагонистом витамина К следует возобновить в "обычной" для больного поддерживающей дозе, без использования нагрузочной дозы.

Если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО (>1,5), возможно назначение небольших доз витамина К₁ (1-2 мг) внутрь, чтобы нормализовать МНО.

Отмена антагонистов витамина К перед операцией у больных с механическим протезом клапана сердца или у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений может иметь негативные последствия. В подобных случаях в период временного перерыва в использовании антагонистов витамина К необходимо перевести больного на низкомолекулярный или нефракционированный гепарин в дозах, используемых при лечении венозного тромбоза ("терапия моста").

4.1.6.3. Стабильное сосудистое заболевание

У многих больных с ФП, получающих антикоагулянты, имеются проявления стабильных заболеваний, связанных с атеросклерозом коронарных, сонных или периферических артерий. Таким пациентам антагонисты витамина К часто назначают в сочетании с антитромбоцитарным препаратом, обычно с ацетилсалициловой кислотой. Присоединение ацетилсалициловой кислоты к антагонисту витамина К не снижает риск инсульта или других сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, но существенно увеличивает частоту кровотечений.

Рис. 5. Рекомендации FDA по величинам поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1.

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

4.1.6.4. Острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вмешательство

В современных руководствах по лечению острых коронарных синдромов и реваскуляризации миокарда после острого коронарного синдрома и стентирования коронарных артерий рекомендуется применять комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом (в течение 4 недель после установки голометаллического стента и 6-12 месяцев после имплантации стента, выделяющего антипролиферативные лекарства). Если таким больным, имеющим ФП, не назначить антагонисты витамина К, это приведет к увеличению смертности и основных сердечно-сосудистых событий. При этом частота кровотечений у данной категории больных с ОКС, получающих и не получающих антагонисты витамина К, достоверно не различается. Частота крупных кровотечений на фоне тройной терапии (антагонист витамина К, ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) составляет 2,6-4,6% за 30 дней и увеличивается до 7,4-10,3% за 12 месяцев. Таким образом, представляется, что тройная антитромботическая терапия характеризуется приемлемым соотношением пользы и риска при условии, что она будет продолжаться недолго (например, в течение 4 недель) и риск кровотечений низкий.

В документе, опубликованном рабочей группой Европейского кардиологического общества по тромбозу и одобренном Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA) и Европейской ассоциацией чрескожных коронарных вмешательств (EAPCI), у больных с ФП рекомендовано избегать имплантации стентов, выделяющих лекарства, проводить тройную антитромботическую терапию (антагонист витамина К, ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) в течение короткого срока после стентирования, а затем продолжать лечение антагонистом витамина К в сочетании с одним антитромбоцитарным препаратом (клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой; см. табл. 11) [69].

Больным со стабильным сосудистым заболеванием (при отсутствии острых ишемических эпизодов, чрескожного коронарного вмешательства в течение предшествующего года) показана монотерапия антагонистами витамина К; одновременно назначать антитромбоцитарные средства не следует. Опубликованные данные поддерживают использование антагонистов витамина К для вторичной профилактики при ишемической болезни сердца и свидетельствуют, что антагонисты витамина К здесь как минимум столь же эффективны, как и ацетилсалициловая кислота.

4.1.6.5. Плановое чрескожное коронарное вмешательство

При плановом чрескожном коронарном вмешательстве стенты, выделяющие лекарства, следует применять только в случае наличия протяженного стеноза, поражения мелких сосудов, сахарного диабета и других ситуациях, когда они имеют очевидные преимущества перед голометаллическими стентами. Тройную терапию следует продолжать минимум в течение 4 недель после имплантации голометаллического

стента и значительно дольше после установки стента, выделяющего лекарства (≥ 3 месяцев после имплантации стента, выделяющего сиролimus, эверолимус или такролимус, и в течение ≥ 6 месяцев после установки стента, выделяющего паклитаксел). В последующем после имплантации стента, выделяющего лекарства, показана длительная (12 месяцев) терапия антагонистом витамина К в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут или ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сут с ингибитором протонного насоса, блокатором H_2 -гистаминовых рецепторов или антацидами в зависимости от риска кровотечений и тромботических осложнений у конкретного больного. Аналогичного подхода можно придерживаться и после имплантации голометаллического стента.

Если у больного с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, имеется средний или высокий риск тромбозов, при чрескожном коронарном вмешательстве предпочтительнее не прерывать антикоагуляцию, сохраняя ее в границах терапевтического диапазона (МНО 2,0-3,0). В таких случаях с целью уменьшения риска кровотечений следует использовать радиальный доступ.

4.1.6.6. Инфаркт миокарда без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ

Пациентам с инфарктом миокарда без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ рекомендуется двойная антитромбоцитарная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, однако больным с ФП, имеющим средний и высокий риск инсульта, следует также назначить антагонисты витамина К (варфарин). В острой ситуации часто применяют ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (например, эноксапарин) или бивалирудин и/или блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов. Стенты, выделяющие лекарства, следует имплантировать только по особым показаниям, если нет высокого риска кровотечений (см. табл. 11). В случаях, когда чрескожное коронарное вмешательство выполняется у больных, продолжающих принимать антагонисты витамина К, предпочтительнее не прерывать подобное лечение и использовать радиальный доступ.

Эксперты Европейского кардиологического общества рекомендуют тройную терапию антагонистом витамина К, ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом в течение 3-6 месяцев или более длительно у всех больных с низким риском кровотечения. Вместе с тем, следует учитывать, что целесообразность тройной антитромботической терапии в случаях, когда пациенты не подвергались коронарному стентированию, недостаточно изучена. В этой ситуации наиболее хорошо установлена приемлемость длительной (в течение как минимум 12 мес) терапии антагонистом витамина К (целевое МНО 2,0-2,5) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сут или монотерапии антагонистами витамина К с целевым МНО 2,5-3,5.

4.1.6.7. Первичное чрескожное коронарное вмешательство при остром инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ

В острую фазу таким больным обычно назначают ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, нефракционированный гепарин или бивалирудин. При наличии большого тромба в коронарной артерии или при тромботических осложнениях в процессе вмешательства показаны блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов. Рекомендуется аспирация тромба. Учитывая высокий риск кровотечений на фоне комбинированной антитромботической терапии, блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецеп-

торов не следует использовать, если МНО составляет >2 за исключением случаев, когда возникают непредвиденные тромботические осложнения во время процедуры. Тройную терапию с использованием антагониста витамина К, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела следует продолжать в течение 3-6 месяцев или дольше у больных с низким риском кровотечения. В последующем рекомендуется перейти на комбинацию антагониста витамина К с клопидогрелом 75 мг/сут (или ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сут в сочетании с препаратами для защиты желудка) на срок вплоть до 12 месяцев.

Таблица 11. Антитромботическая терапия после стентирования коронарных артерий у больных с ФП и средним или высоким риском тромбоэмболических осложнений (которым требуется лечение пероральными антикоагулянтами)

Риск кровотечения	Вмешательство	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний (например, HAS-BLED 0-2)	Плановое	Голометаллический	1 месяц: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-2,5 + ацетилсалициловая кислота ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут Пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0) в виде монотерапии
	Плановое	Выделяющий лекарства	3 (-олимус ^а) – 6 (паклитаксел) мес.: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-2,5 + ацетилсалициловая кислота ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес.: сочетание антагониста витамина К (МНО 2,0-2,5) с клопидогрелом 75 мг/сут ^б Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-3,0 в виде монотерапии
	ОКС	Голометаллический или выделяющий лекарства	6 мес.: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-2,5 + ацетилсалициловая кислота ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес.: сочетание антагониста витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-2,5 с клопидогрелом 75 мг/сут ^б . Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-3,0 в виде монотерапии
Высокий (например, HAS-BLED ≥3)	Плановое	Голометаллический ^с	2-4 недели: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-2,5 + ацетилсалициловая кислота ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-3,0 в виде монотерапии
	ОКС	Голометаллический ^с	4 недели: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-2,5 + ацетилсалициловая кислота ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес.: сочетание антагониста витамина К (МНО 2,0-2,5) с клопидогрелом 75 мг/сут ^б . Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-3,0 в виде монотерапии

Примечания. ОКС – острый коронарный синдром.

При необходимости следует осуществлять защиту желудка с помощью ингибитора протонного насоса.

а Сиролимус, эверолимус, такролимус;

б Альтернативой может быть сочетание антагониста витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-2,5 с ацетилсалициловой кислотой ≤100 мг/сут (и ингибитором протонного насоса при необходимости);

с По возможности следует избегать имплантации стентов, выделяющих лекарства; если установлен подобный стент, то необходима более длительная (3-6 мес) тройная антитромботическая терапия.

Адаптировано из [69].

4.1.6.8. Острый ишемический инсульт

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

У пациентов с ФП и острым ишемическим инсультом или ТИА перед началом антикоагулянтной терапии необходимо обеспечить адекватный контроль артериальной гипертензии и провести компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга для исключения внутричерепного кровоизлияния. При отсутствии кровоизлияния антикоагуляцию начинают через 2 недели, однако при наличии кровоизлияния назначать антикоагулянты не следует. У пациентов с ФП и ТИА антикоагулянтную терапию следует начать как можно быстрее, при условии исключения церебрального инфаркта или кровоизлияния.

Немой инсульт

У больных с ФП инсульт чаще всего имеет эмболическое происхождение, поэтому выявление бессимптомных церебральных эмболий позволяет выявить пациентов с высоким риском тромбоэмболии. По данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии, частота немых инсультов у больных с ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. С помощью транскраниальной доплерографии можно выявить пациентов с активным источником эмболий или больных, перенесших инсульт, у которых высок риск его рецидива.

4.1.6.9. Трепетание предсердий

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

4.1.7. Кардиоверсия

Хорошо известно, что у больных, подвергнутых кардиоверсии, повышается риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому антикоагулянтная терапия является обязательной перед плановой кардиоверсией, если ФП сохраняется более 48 часов или её длительность не известна. Результаты когортных исследований указывают, что лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0) следует продолжать в течение по крайней мере 3-х недель до кардиоверсии. Тромбопрофилактика обязательна как перед электрической, так и медикаментозной кардиоверсией у больных с длительностью ФП >48 часов. Терапию антагонистами витамина К следует продолжать по крайней мере в течение 4-х недель после кардиоверсии, учитывая риск тромбоэмболий, связанный с дисфункцией левого предсердия и его ушка (так называемое "оглушение предсердий"). При наличии факторов риска инсульта лечение антагонистами

витамина К следует продолжать неопределённо долго (пожизненно) даже при сохранении синусового ритма после кардиоверсии.

Если длительность эпизода ФП составляет менее 48 часов, кардиоверсию можно выполнить в неотложном порядке под прикрытием внутривенного введения нефракционированного гепарина с последующей инфузией нефракционированного или подкожным введением низкомолекулярного гепарина. У больных с факторами риска инсульта (см. раздел 4.1.1) лечение пероральными антикоагулянтами начинают после кардиоверсии и продолжают пожизненно. Начатое лечение с помощью нефракционированного или низкомолекулярного гепарина продолжают как минимум 5 суток от начала подбора дозы антагониста витамина К и получения близких значений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0) при двух последовательных определений с интервалом примерно в сутки. При отсутствии у пациента факторов риска тромбоэмболических осложнений назначать пероральные антикоагулянты не следует.

У пациентов с длительностью ФП >48 часов в сочетании острой ишемией миокарда или нестабильной гемодинамикой (стенокардия, инфаркт миокарда, отек легких или шок) следует провести неотложную кардиоверсию. Перед восстановлением ритма начинают вводить нефракционированный или низкомолекулярный гепарин. После кардиоверсии назначают антагонисты витамина К, а лечение гепарином продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто терапевтическое МНО (2,0-3,0). Длительность антикоагулянтной терапии (4 недели или пожизненно) зависит от наличия у больного факторов риска инсульта. У больных, получающих дабигатран этексилат для профилактики кардиоэмболических осложнений, в случае возникновения пароксизма ФП, требующего восстановления синусового ритма, проведение кардиоверсии возможно на фоне продолжающейся терапии дабигатраном, без дополнительного введения антикоагулянтов [70].

4.1.7.1. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии

Период обязательной трёхнедельной антикоагуляции перед кардиоверсией может быть сокращен, если при чреспищеводной эхокардиографии в левом предсердии или его ушке не будет выявлен тромб или спонтанное эхоконтрастирование высокой (III-IV) степени. С помощью этого метода можно выявить не только тромб в ушке левого предсердия или в других камерах сердца, а также спонтанное эхоконтрастирование, но и атеросклеротические бляшки в аорте. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии может служить альтернативой 3-х недельной антикоагуляции перед восстановлением ритма, а также применяться в тех случаях, когда состояние больного требует проведения быстрой кардиоверсии, антикоагулянтная терапия невозможна (отказ пациента или высокий риск кровотечений) или имеется высокая вероятность наличия тромба в левом предсердии или его ушке [48]. Чреспищеводную эхокардиографию следует выполнять после создания терапевтического уровня антикоагуляции за счет подобранной дозы антагониста витамина К или парентерального введения нефракционированного или

**Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений
у больных с фибрилляцией предсердий**

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Всем больным с ФП для профилактики тромбоэмболий рекомендуется антитромботическая терапия; исключение составляют пациенты с противопоказаниями и низким риском подобных осложнений (изолированная ФП, возраст <65 лет).	I	A	53,54,74
Принятие решения об антитромботической терапии и выбор препарата должен осуществляться на основании оценки абсолютного риска инсульта/тромбоэмболий с одной стороны и кровотечений с другой (оценка соотношения пользы и риска) у каждого конкретного больного.	I	A	53,54,56
Оценка риска инсульта у больного с ФП без поражения клапанного аппарата сердца должна начинаться с использования простой шкалы оценки риска CHADS ₂	I	A	56
• Если сумма баллов по шкале CHADS ₂ ≥2, то при отсутствии противопоказаний больному рекомендуются антагонисты витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,5 (допустимый диапазон 2,0-3,0).	I	A	53,54,60
Если сумма баллов по шкале CHADS ₂ равна 0-1, следует дополнительно оценить риск по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc с учётом "больших" и "клинически значимых не больших" факторов риска.	I	A	58
• Если сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 (один "большой" или не менее 2-х "клинически значимых не больших" факторов риска), то таким больным, при отсутствии противопоказаний, показана терапия антагонистами витамина К (варфарин) с целевым МНО 2,0-3,0.	I	A	58
• У больных, имеющих единственный "клинически значимый не большой" фактор риска (сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc равна 1) имеется средний риск инсульта; им рекомендуется антитромботическая терапия:	I	A/B	58
1. Пероральные антикоагулянты (например, антагонисты витамина К) или	I	A	58
2. Ацетилсалициловая кислота в дозе 75-325 мг/сут	I	B	54
• При отсутствии факторов риска (в основном больные в возрасте <65 лет с изолированной ФП без каких-либо факторов риска) риск ишемического инсульта низкий; в подобных случаях можно использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-325 мг/сут или оставить больного без антитромботической терапии.	I	B	58
Дабигатрана этексилат* может использоваться как альтернативный варфарину антикоагулянт для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с ФП и дополнительными факторами риска этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или искусственных клапанов сердца, тяжёлой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин), заболеваний печени со снижением образования факторов свёртывания крови, а также инсульта в предшествующие 14 дней или инсульта с большим очагом поражения в предшествующие 6 месяцев. При выборе дозировки дабигатрана следует учитывать, что доза 150 мг 2 раза в день эффективнее варфарина в отношении снижения риска инсульта и артериальных тромбозов при одинаковом риске крупных кровотечений, а доза 110 мг 2 раза в день сравнима по эффективности с варфарином, но безопаснее в отношении риска крупных кровотечений	I	B	65
У больных с ФП и механическими протезами клапанов сердца показаны антагонисты витамина К (варфарин); целевой уровень МНО зависит от типа протеза и его локализации. При наличии протеза митрального клапана целевое МНО должно быть не менее 2,5, аортального – не менее 2,0.	I	B	74,75
Антитромботическая терапия у больных с трепетанием предсердий, проводится по тем же принципам, что и у больных с ФП.	I	C	
Антитромботическая терапия у больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, выбирается по тем же критериям, что и у больных с постоянной формой ФП.	IIa	A	53,54
У большинства больных с единственным "клинически значимым не большим" фактором риска следует рассматривать применение пероральных антикоагулянтов, а не ацетилсалициловой кислоты. При выборе препарата следует учитывать риск кровотечений, возможность длительно безопасно поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции (адекватно контролировать МНО) и предпочтения пациента.	IIa	A	53,54
У больных с отсутствием факторов риска (в основном в возрасте <65 лет с изолированной ФП без факторов риска) предпочтительнее отказаться от антитромботической терапии, чем использовать ацетилсалициловую кислоту.	IIa	B	53,54

Комбинация ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 75-100 мг и клопидогрела 75 мг в сутки должна быть рассмотрена как вариант профилактики инсульта в случаях, когда больные отказываются от использования антагонистов витамина К или имеются явные противопоказания к их приёму (например, отсутствие возможности регулярно контролировать МНО), при условии низкого риска кровотечений.	IIa	B	64
Перед назначением любого антитромботического препарата (пероральных антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты) необходимо оценить риск кровотечений. Риск кровотечений при применении ацетилсалициловой кислоты и антагонистов витамина К следует считать одинаковым, особенно у пожилых пациентов.	IIa	A	62,68,76
Для оценки риска кровотечения следует оценить наличие факторов риска, перечисленных в шкале HAS-BLED, а именно артериальной гипертензии, нарушения функции почек/печени, инсульта, кровотечения в анамнезе или склонности к кровотечению, лабильных значений МНО, возраста >65 лет, сопутствующего приема наркотиков/алкоголя. Наличие каждого фактора оценивается в 1 балл. Сумма баллов ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения. В таких случаях при назначении любого антитромботического препарата (пероральные антикоагулянты или ацетилсалициловая кислота) следует соблюдать особую осторожность и осуществлять регулярное наблюдение за больным.	IIa	B	68
Если у больного нет механических протезов клапанов сердца, он не соответствует критериям высокого риска тромбоэмболических осложнений и нуждается в хирургической или диагностической процедуре, сопряжённой с риском кровотечения, следует рассмотреть возможность временной отмены антагониста витамина К с созданием субтерапевтической антикоагуляции на срок до 48 часов без временного перехода на гепарин.	IIa	C	
В случае наличия у больного с ФП механического протеза клапана сердца или высокого риска тромбоэмболических осложнений, при необходимости проведения хирургической или диагностической процедуры, сопряжённой с риском кровотечения, следует рассмотреть возможность временного прекращения использования антагонистов витамина К с переходом на терапевтические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (применить "терапию моста").	IIa	C	
После хирургических вмешательств терапию следует рассмотреть возможность возобновления приема антагонистов витамина К (варфарина) в "обычной" поддерживающей дозе (без насыщающей дозы) вечером в день операции (или утром на следующий день) при условии уверенности в адекватном гемостазе.	IIa	B	77
Во время длительной антитромботической терапии соотношение пользы и риска, а также необходимость продолжения лечения должны регулярно пересматриваться.	IIa	C	
У пациентов с ФП и острым инсультом или ТИА перед началом антитромботической терапии необходимо добиться адекватного контроля артериальной гипертензии и исключить кровоизлияние в головной мозг с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии.	IIa	C	
При отсутствии внутричерепного кровотечения вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов должен рассматриваться примерно через 2 недели после инсульта. При наличии внутричерепного кровотечения назначать антикоагулянты не следует.	IIa	C	
Если ишемический инсульт имеет большие размеры, антикоагуляцию целесообразно отложить, учитывая риск геморрагической трансформации очага инсульта.	IIa	C	
Если у больного с ФП возникла ТИА, исключён инсульт и нет риска кровотечения, следует рассмотреть целесообразность как можно более раннего начала лечения антикоагулянтами.	IIa	C	
У некоторых пациентов с наличием одного "клинически значимого не большого" фактора риска, например, у женщин в возрасте <65 лет без других факторов риска, можно рассмотреть возможность применения ацетилсалициловой кислоты вместо пероральных антикоагулянтов.	IIb	C	

Если хирургическое вмешательство у больных высокого риска требует прерывания терапии пероральными антикоагулянтами более чем на 48 часов, возможно применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.	IIb	C	
Если у больного с ФП на фоне адекватно проводимой антикоагулянтной терапии с использованием антагонистов витамина К (МНО 2,0-3,0) развивается ишемический инсульт или системная тромбоэмболия, стоит рассмотреть целесообразность увеличения интенсивности антикоагуляции до диапазона МНО 3,0-3,5, а не присоединения антитромбоцитарного препарата.	IIb	C	

Примечания. Основными ("большими") считают факторы риска, которые ассоциируются с самым высоким риском инсульта у больных с ФП: тромбоэмболии (инсульт, ТИА или системные эмболии) в анамнезе, возраст ≥ 75 лет и ревматический митральный стеноз. Клинически значимые факторы риска включают в себя артериальную гипертензию, сердечную недостаточность или умеренную/выраженную дисфункцию ЛЖ (фракция выброса $\leq 40\%$) и сахарный диабет (уровень доказательств А). Другими "клинически значимыми не большими" факторами риска считают женский пол, возраст 65-74 года, сердечнососудистые заболевания (инфаркт миокарда, атеросклеротическая бляшка в аорте, атеросклеротическое поражение сонных или периферических артерий). Эту схему оценки риска у больных с неклапанной ФП обозначают акронимом CHA₂DS₂-VASc [сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет, диабет, инсульт, заболевание сосудов, возраст 65-74 года, и женский пол]. Инсульт/ТИА в анамнезе и возраст ≥ 75 лет оценивают в 2 балла каждый; а возраст 65-74 года, артериальную гипертензию, диабет, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистое заболевание и женский пол оценивают в 1 балл каждый.

*После регистрации в РФ по данному показанию.

Рекомендации по антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий при остром коронарном синдроме/чрескожном коронарном вмешательстве

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
При плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с ФП и стабильной ишемической болезнью сердца целесообразно имплантировать голометаллический стент. Применения стентов, выделяющих лекарства, следует избегать. Их использование должно быть строго ограничено определёнными ситуациями (например, стеноз большой протяженности, поражение мелких сосудов, диабет и т.п.), при которых, как ожидается, стенты, выделяющие лекарства, имеют существенное преимущество перед голометаллическими.	IIa	C	
После планового чрескожного коронарного вмешательства следует рассмотреть целесообразность краткосрочной тройной антитромботической терапии (антагонист витамина К [варфарин], ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), с последующим длительным (до 1 года) применением сочетания антагониста витамина К и клопидогрела в дозе 75 мг/сут (или ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонного насоса, блокатором H ₂ -рецепторов или антацидом).	IIa	C	
После планового чрескожного коронарного вмешательства применение тройной антитромботической терапии (антагонист витамина К [варфарин], ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) следует рассматривать по крайней мере в течение 1 месяца в случае имплантации голометаллического стента и в течение более длительного времени после установки стентов, выделяющих лекарства (≥ 3 месяцев для выделяющих сиролимус, ≥ 6 месяцев для выделяющих паклитаксел). В дальнейшем при необходимости продолжают терапию комбинацией антагонистом витамина К с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут (или ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонного насоса, блокатором H ₂ -рецепторов или антацидом).	IIa	C	
Больному с ФП, перенесшему ОКС, независимо от того проводилось ли ему чрескожное коронарное вмешательство или нет, следует рассмотреть целесообразность тройной антитромботической терапии (антагонист витамина К [варфарин], ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) на короткий срок (3-6 мес) или на более длительное время у больных с низким риском кровотечений. ^a В последующем продолжают терапию антагонистом витамина К [варфарин] с клопидогрелом в дозе 75 мг/сут (или ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонного насоса, блокатором H ₂ -рецепторов или антацидом).	IIa	C	

У пациентов с ФП и очень высоким риском тромбоэмболических осложнений, во время чрескожного коронарного вмешательства предпочтительней не прерывать антитромботическое лечение антагонистами витамина К и использовать лучевой доступ на фоне терапевтических значений МНО (2,0-3,0).	IIa	C	
Если антагонист витамина К (варфарин) используется в комбинации с клопидогрелом или малыми дозами ацетилсалициловой кислоты, стоит рассмотреть целесообразно тщательного контроля интенсивности антикоагуляции и уменьшения целевых значений МНО до нижнего предела терапевтического диапазона (2,0-2,5)	IIb	C	
После хирургической реваскуляризации миокарда у больных с ФП можно рассмотреть целесообразность комбинации антагониста витамина К (варфарина) с одним антитромбоцитарным препаратом в течение 12 месяцев. Однако эта стратегия тщательно не изучалась и ассоциируется с повышенным риском кровотечений.	IIb	C	
У больных со стабильным течением сердечно-сосудистого заболевания (отсутствие обострения более 1 года) можно рассматривать возможность монотерапии антагонистом витамина К (варфарином). При отсутствии новых эпизодов утяжеления болезни назначать антитромбоцитарные препараты не следует.	IIb	C	

Примечание: а при принятии решения следует учитывать, что целесообразность длительной тройной антитромботической терапии в случаях, когда больные с острым коронарным синдромом не подвергались коронарному стентированию, недостаточно изучена.

Рекомендации по антикоагуляции до и после кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Если длительность приступа ФП составляет ≥ 48 часов, или не известна, в течение по крайней мере 3-х недель до кардиоверсии и 4-х недель после нее необходимо проводить терапию антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0, независимо от способа восстановления синусового ритма (электрическая или медикаментозная кардиоверсия).	I	B	74
Если у больного с ФП нарушена гемодинамика и требуется немедленная кардиоверсия, рекомендуется использовать гепарин (нефракционированный внутривенно болюсом + инфузия или низкомолекулярный в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов).	I	C	
Если длительность приступа ФП составляет ≥ 48 часов или не известна, после неотложной кардиоверсии рекомендуется назначить пероральные антикоагулянты по крайней мере на 4 недели (также как и после плановой кардиоверсии).	I	B	74
Пациентам с длительностью приступа ФП < 48 часов и высоким риском инсульта до и после кардиоверсии рекомендуется внутривенное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов, а затем длительная терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0.	I	B	53,60,74
Если длительность приступа ФП составляет ≥ 48 часов или не известна, лечение пероральными антикоагулянтами следует продолжать по крайней мере 4 недели после плановой кардиоверсии.	I	B	74
У больных с высоким риском инсульта терапию антагонистом витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0 рекомендуется продолжать длительное (неопределенно долгое) время.	I	B	53,60,74
Альтернативой длительной антикоагуляции перед кардиоверсией служит исключение наличия тромба в левом предсердии и его ушке с помощью чреспищеводной эхокардиографии на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции (например, с помощью гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов).	I	B	48
При отсутствии тромба в левом предсердии и его ушке по результатам чреспищеводной эхокардиографии необходимо немедленно провести кардиоверсию на фоне продолжающегося использования гепарина. Одновременно необходимо назначить антагонисты витамина К (варфарин) и отменить гепарин при достижении целевых значений МНО. Пероральные антикоагулянты следует продолжать, по меньшей мере, в течение 4 недель после кардиоверсии.	I	B	48

Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб, в течение по меньшей мере 3 недель рекомендуется проводить лечение антагонистом витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0 и затем повторить чреспищеводную эхокардиографию, чтобы убедиться в растворении тромба. По мнению Российских экспертов у больных с низким риском кровотечений, при отсутствии почечной недостаточности в качестве антикоагулянта может быть также использован низкомолекулярный гепарин в дозе для лечения венозных тромбозов (эноксапарин под кожу живота в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки).	I	C	
При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий рекомендуемая схема антикоагуляции аналогична таковой у больных с ФП	I	C	
У больных с факторами риска инсульта терапию пероральными антикоагулянтами следует продолжать пожизненно, даже в случае стойкого сохранения синусового ритма после кардиоверсии.	IIa	B	74
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии выявлено растворение тромба, следует провести кардиоверсию и продолжить прием пероральных антикоагулянтов в течение 4 недель или пожизненно (при наличии факторов риска).	IIa	C	
Если по данным повторной чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, можно рассмотреть вопрос об альтернативной стратегии лечения (контроль частоты сердечных сокращений).	IIb	C	
Если длительность ФП составляет <48 ч и у больного отсутствуют факторы риска тромбоэмболических осложнений, до и после кардиоверсии могут быть использованы внутривенное введение нефракционированного гепарина или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина в дозах, рекомендуемых для лечения венозных тромбозов. В подобных случаях пероральная антикоагуляция после восстановления синусового ритма не требуется.	IIb	C	

низкомолекулярного гепарина. Если при чреспищеводной эхокардиографии тромб в левом предсердии и ушке левого предсердия не обнаружен, может быть проведена кардиоверсия. В последующем следует продолжать использование антагониста витамина К (если доза была подобрана до кардиоверсии) или вводить гепарин до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО на фоне начатого приема антагонистов витамина К.

При наличии тромба в левом предсердии или его ушке следует проводить лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0) и повторить чреспищеводную эхокардиографию. Ограниченные исследования и личный опыт экспертов указывает на возможность применения эноксапарина (в дозах используемых для лечения венозных тромбозов) с целью скорейшего разрешения тромбоза ушка левого предсердия [71,72].

В случае растворения тромба может быть проведена кардиоверсия, после которой назначают пожизненную терапию пероральными антикоагулянтами. Если тромб сохраняется, учитывая высокий риск тромбоэмболий на фоне кардиоверсии, можно отказаться от восстановления синусового ритма в пользу контроля частоты сокращений желудочков, особенно если удастся контролировать симптомы ФП (рис. 6).

4.1.8. Нефармакологические методы профилактики инсульта

Тромбы у больных с ФП чаще всего образуются в ушке левого предсердия. Механическое закрытие ушка левого предсердия у больных с ФП может препятствовать развитию артериальных тромбоэмболий и инсульта. Следует отметить, что после процедуры закрытия ушка довольно часто (до 40%) не удаётся достичь полной окклюзии.

Неполное закрытие ушка левого предсердия считается фактором риска развития инсульта. По мнению экспертов процедуру закрытия ушка левого предсердия следует рассматривать лишь у больных с противопоказаниями к длительной антикоагулянтной терапии.

В исследование PROTECT AF [73] были рандомизированы 707 пациентов, которым проводили чрескожное (катетерное) закрытие ушка левого предсердия (с помощью устройства WATCHMAN) с последующей отменой варфарина (основная группа; n=463). В контрольной группе (n=244) проводили терапию антагонистом витамина К, поддерживая МНО в диапазоне 2-3. По эффективности в профилактике инсульта, сердечно-сосудистой смерти или системных эмболий чрескатетерное вмешательство не уступало антикоагулянтной терапии (отношение частот 0,62; 95% ДИ 0,35-1,25), хотя частота осложнений связанных с использованием окклюдировочного устройства, была выше, чем в контрольной группе. В настоящее время FDA рекомендовало продолжить исследования до 2014 года с последующей выработкой окончательных рекомендаций.

4.2. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца.

4.2.1. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца при оказании неотложной помощи.

Целями неотложной помощи больным с ФП являются профилактика тромбоэмболических осложнений и улучшение функции сердца. Решение о неотложном восстановлении синусового ритма (у больных с выраженными нарушениями гемоди-

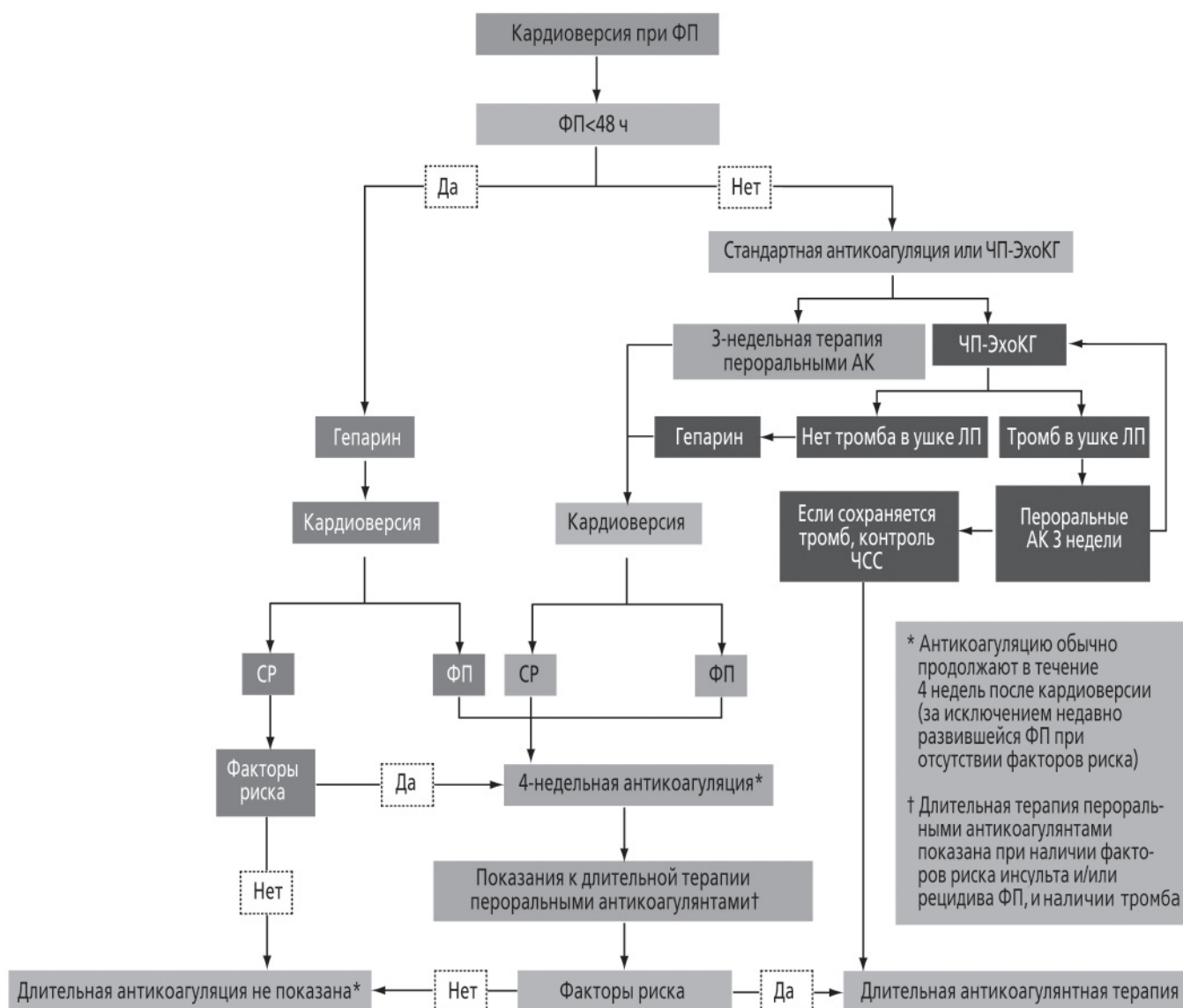
намики) или о быстром снижении частоты желудочкового ритма (у большинства остальных пациентов) зависит от тяжести симптомов ФП.

4.2.1.1. Контроль частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи.

Высокая частота и нерегулярность ритма желудочков могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у пациентов с ФП. Больные с тахисистолией желудочков нуждаются в быстром снижении ЧСС. Если состояние пациента достаточно стабильно, возможно пероральное применение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. У больных с тяжелыми симптомами внутривенное введение верапамила или метопролола позволяет добиться быстрого угнетения проведения через атрио-

вентрикулярный узел. В острой ситуации целевая частота желудочкового ритма обычно должна составлять 80-100 в минуту. У отдельных больных с этой же целью может применяться амиодарон, особенно в случаях со значительным снижением функции ЛЖ. При ФП, протекающей с низкой частотой ритма желудочков, положительный результат может быть достигнут при внутривенном введении атропина (0,5-2 мг), но многим больным с симптомами брадикардии может потребоваться экстренное восстановление синусового ритма или временная электрокардиостимуляция с введением электрода в правый желудочек. Контроль ЧСС в рамках оказания неотложной помощи должен сопровождаться переходом к длительной терапии с целью контроля частоты сокращений сердца; информация о препаратах и их дозах содержится в разделе 4.3.2.

Рис. 6. Кардиоверсия у больных с фибрилляцией предсердий и стабильной гемодинамикой; значение кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) и стратегия последующей антикоагуляции.



Примечание. ЛП – левое предсердие, СР – синусовый ритм, АК – антикоагулянты

4.2.1.2. Медикаментозная кардиоверсия

Во многих случаях синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение первых нескольких часов или дней. При наличии тяжелых проявлениях заболевания, сохранении симптомов, несмотря на адекватный контроль ЧСС, а также в случаях, когда планируется дальнейшая антиаритмическая терапия с целью сохранения синусового ритма, может быть проведена медикаментозная кардиоверсия путем введения антиаритмических средств в виде болюса.

Частота восстановления синусового ритма с помощью большинства антиаритмических препаратов ниже, чем при электрической кардиоверсии, однако для лекарственной кардиоверсии не требуется применение седативных препаратов или наркоза. Кроме того, облегчается выбор последующей медикаментозной антиаритмической терапии для профилактики рецидивов ФП. Большинство больных, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, нуждаются в непрерывном медицинском наблюдении и мониторинге ЭКГ во время введения препарата и после его завершения (обычно в течение половины периода полувыведения), чтобы обеспечить своевременное выявление проаритмического действия (например, желудочковые аритмогенные эффекты), остановку синусового узла или атрио-вентрикулярную блокаду.

Ишемическая болезнь сердца, рубцовые изменения миокарда после перенесенного инфаркта, снижение насосной функции сердца с симптомами хронической сердечной недостаточности и/или снижением величины фракции выброса ЛЖ по данным эхокардиографии или других методов, а также гипертрофия миокарда, как отражения органического поражения сердца, существенно повышают риск аритмогенного действия противоаритмических препаратов и вносят значимые ограничения в выбор средств антиаритмической терапии. Прокаинамид, пропафенон, флекаинид, ибутилид, вернакалант не должны применяться, как средства лекарственной кардиоверсии у больных с органическим поражением сердца. У этой же категории больных лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®), мораизина гидрохлорид (Этмозин®), диэтиламиновый аналог этмозина (Этализин®), пропафенон, флекаинид должны быть исключены из применения, как средства профилактики рецидивов ФП после лекарственной или электрической кардиоверсии и как средства длительной антиаритмической терапии пациентов с ФП (см. ниже разделы 4.2.1.4. и 4.3.5.). Кардиоверсия с помощью пероральных антиаритмических средств (как повторяющийся способ самопомощи пациентов по принципу "таблетка в кармане") [78] возможна лишь у отдельных амбулаторных больных, если безопасность подобного спо-

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

Препарат	Доза	Последующая доза	Риски и осложнения
Амиодарон	5 мг/кг в/в в течение 1 ч	50 мг/ч	Флебит, гипотония. Снижает частоту ритма желудочков сердца. Отсроченное во времени восстановление синусового ритма.
Вернакалант (Не зарегистрирован в Российской Федерации)	3 мг/кг в/в в течение 10 мин	Через 15 мин повторная инфузия 2 мг/кг в/в в течение 10	Изучался только в клинических исследованиях. Недавно разрешен к применению в Европе.
Ибутилид (Не зарегистрирован в Российской Федерации)	1 мг в/в в течение 10 мин	Через 10 мин повторное введение 1 мг в/в в течение 10 мин	Может вызвать удлинение QT и развитие желудочковой тахикардии типа torsade de pointes (tdp). Контролировать появление аномальных волн T-U или удлинение QT. Снижает частоту ритма желудочков.
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®)	0,065-0,125 мг/кг в/в в течение 3-5 мин	При отсутствии эффекта повторные инфузии в той же дозе с интервалом 15 мин (до общей дозы 0,25 мг/кг)	Удлиняет интервал QT с появлением волны U, существует вероятность развития полиморфной желудочковой тахикардии типа tdp (недопустимо превышение рекомендуемой дозы). Введение прекращается при восстановлении синусового ритма, при развитии аритмогенного действия или удлинении интервала QT >500 мс. Применение возможно только в условиях палаты интенсивной терапии с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после введения препарата.

Прокаинамид	500-1000 мг однократно в/в медленно (20-30 мг/мин)		Замедляет АВ- и внутрижелудочковую проводимость, может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа tdp, фибрилляцию желудочков, асистолию.
Пропафенон	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 450-600 мг внутрь		Нельзя назначать пациентам с выраженным органическим заболеванием сердца. Может вызвать удлинение QRS. Несколько снижает частоту ритма желудочков, но может вызвать ее увеличение вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1.
Флекаинид (Не зарегистрирован в Российской Федерации)	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 200-300 мг внутрь	Не применяется	Нельзя назначать пациентам с выраженным органическим заболеванием сердца. Вызывает удлинения продолжительности QRS и, соответственно, интервала QT. Может повышать частоту ритма желудочков вследствие трансформации в трепетание предсердий с проведением 1:1.

Примечания. Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке. Место вернакаланта в клинической практике пока не установлено. Скорее всего он будет применяться для быстрого восстановления синусового ритма у больных с недавно развившейся идиопатической ФП или ФП, на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, легкой или умеренной сердечной недостаточности (I-II функциональных классов по NYHA) [79-81].

соба устранения аритмии была установлена ранее в условиях стационара. Эффективность использования большинства антиаритмических препаратов для лекарственной кардиоверсии доказана у больных с недавно развившейся ФП, продолжительностью менее 48 часов. Исключение составляет отечественный препарат III класса нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®), способный восстанавливать синусовый ритм у больных с персистирующей ФП продолжительностью несколько месяцев и даже более 1 года. Для медикаментозной кардиоверсии могут быть использованы различные препараты (табл. 12).

После введения **амиодарона** восстановление синусового ритма происходит на несколько часов позднее, чем после применения флекаинида и пропафенона. К 24 часам частота кардиоверсии в группах плацебо составляла примерно 40-60%, а в группах амиодарона она увеличивалась до 80-90%. После введения амиодарона быстрого восстановления ритма не происходит. Через 24 эффективность применения амиодарона была выше эффективности плацебо, но не во всех рандомизированных исследованиях.

Ибутилид не зарегистрирован в Российской Федерации. У больных с недавно развившимся эпизодом ФП инфузия ибутилида (однократная или повторная с интервалом 10 мин) в дозе 1 мг (в течение 10 минут) обеспечивала восстановление синусового ритма в течение 90 минут примерно у 50% случаев (по данным нескольких рандомизированных исследований). Время до восстановления синусового ритма составляло приблизительно 30 минут. Наиболее важным побочным эффектом является полиморфная желудочковая тахикардия типа torsade de pointes (tdp), преимущественно неустойчивая, однако может потребоваться электрическая дефибрилляция. Ожидаемый прирост длительности интервала QTc после введения ибутилида составляет приблизительно 60 мс. У боль-

ных с трепетанием предсердий эффективность ибутилида выше, чем при ФП.

Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®) – первый отечественный антиаритмический препарат III класса. Эффективность его применения для восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП изучалась в небольших и немногочисленных исследованиях без сравнения с плацебо [82,85]. Однако в этих исследованиях участвовали пациенты с персистирующей ФП длительностью до 1 года и даже более, у которых медикаментозная кардиоверсия с помощью других антиаритмических препаратов, практически не дает эффекта и лишь электрическая кардиоверсия позволяет нормализовать сердечный ритм. Другими словами препарат исследовался при той форме течения аритмии, при которой вероятность плацебо-эффекта или спонтанного восстановления синусового ритма приближается к нулю. По данным одной из этих работ, эффективность кардиоверсии с помощью нибентана (0,125-0,25 мг/кг) при персистирующей ФП составляет 77% [83]. В другом исследовании у аналогичной категории больных, при использовании средней дозы 0,16 мг/кг, восстановление синусового ритма достигалось при ФП в 57% случаев, при трепетании предсердий – в 80% [84]. Еще в одной работе при персистирующем течении ФП или трепетания предсердий использовались менее высокие дозы препарата (от 0,065 до 0,125 мг/кг) [85]. Важно отметить, что в нее включались пациенты с органическим заболеванием сердца при величине фракции выброса ЛЖ >40%, в том числе с гипертонической болезнью, с постинфарктным кардиосклерозом, с пороками сердца после их хирургической коррекции и др. Эффективность дозы 0,065 мг/кг составила 29,7%, а дозы 0,125 мг/кг – 72%: 100% при трепетании предсердий и 68% при ФП. Риск аритмогенного действия, в виде тахикардии типа tdp, для нибентана,

как и других препаратов III класса, носит дозозависимый характер. В первой из указанных выше работ при использовании доз 0,125-0,25 мг/кг частота этого явления составила 9,7% [83]. В другой работе, при средней дозе 0,16 мг/кг тахикардия типа tdp наблюдалась в 12% случаев [84]. В последнем из упоминавшихся исследований использование дозы 0,065 мг/кг не сопровождалось аритмогенным действием, а при введении нибентана в дозе 0,125 мг/кг полиморфная тахикардия типа tdp зарегистрирована у 3% пациентов. Все это подчеркивает необходимость строгого соблюдения рекомендуемого режима дозирования с использованием дробного введения препарата, начиная с минимальной дозы 0,065 мг/кг. Препарат разрешен к применению только в условиях палаты интенсивного наблюдения с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после введения препарата. Отсутствуют данные о применении нибентана у больных с тяжелым органическим заболеванием сердца и при сердечной недостаточности.

Прокаинамид – антиаритмический препарат IA подкласса по классификации E.M.Vaughan-Williams. В Европейских рекомендациях 2010 г. он впервые исключен из числа антиаритмических препаратов, которые могут использоваться для восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме ФП. Однако в силу исторически сложившихся традиций, а также благодаря невысокой стоимости до сих пор является одним из самых распространенных в Российской Федерации. Для парентерального введения выпускается в ампулах, как правило, по 500 мг. Обычно используется внутривенное медленное струйное или капельное введение препарата в дозе 500-1000 мг (на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы). Несмотря на длительное клиническое использование прокаинамида во всем мире, крупных многоцентровых плацебоконтролируемых слепых исследований с новокаиномидом не проводилось. Однако по результатам небольших исследований эффективность прокаинамида при устранении недавно возникшего приступа ФП была относительно не высока, составляя примерно 40-50% в первые 8-12 часов после его введения при пароксизмальной форме ФП, и достоверно не отличалась от плацебо, эффективность которого составляла около 40% [86]. Так, в одном из исследований синусовый ритм был восстановлен у 15 из 26 больных [87]. В более масштабных исследованиях эффективность прокаинамида оказалась несколько меньшей. В одном из немногих слепых плацебоконтролируемых исследований синусовый ритм в течение часа после введения прокаинамида был восстановлен у 50,9% больных, спонтанно (введение плацебо) – у 28,1% [88]. В другом исследовании той же группы авторов в течение 24 часов синусовый ритм восстанавливался спонтанно (плацебо) у 61,1% больных, при введении прокаинамида – у 68,5% [87]. В открытом исследовании эффективность прокаинамида составила 52,2% [88]. Побочные действия препарата включают артериальную гипотензию, диспептические явления, слабость, головную боль, головокружение, депрессию, бессонницу, галлюцинации, агранулоцитоз, эозинофилию, волчаночноподобный синдром. Проаритмическое действие заключается в возникновении нарушений атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, полиморфной

желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии [90,91].

В нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях была установлена способность **пропафенона** восстанавливать синусовый ритм у больных с недавно развившимся эпизодом ФП. После внутривенного введения препарата в дозе 2 мг/кг в течение 10-20 минут частота восстановления ритма составляла от 41 до 91%, а у пациентов группы плацебо – 10-29%. Пропафенон мало эффективен при персистирующей ФП и трепетании предсердий. Как и флекаинид, пропафенон не следует назначать пациентам с нарушенной функцией ЛЖ и ишемией миокарда. Кроме того, пропафенон обладает слабой бета-адреноблокирующей активностью, поэтому целесообразно избегать его применения у пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких. Ритм восстанавливается в течение периода времени от 30 минут до 2 ч. Пропафенон может быть эффективен также при приеме внутрь (восстановление ритма через 2-6 ч; см. также раздел «таблетка в кармане»).

Внутривенное введение **флекаинида** (не зарегистрирован в Российской Федерации) характеризуется доказанной эффективностью (67-92% через 6 ч) у больных с непродолжительным (главным образом <24 ч) эпизодом ФП. Обычная доза составляет 2 мг/кг в течение 10 минут. У большинства пациентов синусовый ритм восстанавливается в течение первого часа после внутривенного введения. Препарат мало эффективен при персистирующей ФП и трепетании предсердий.

При недавно развившемся эпизоде ФП может быть эффективным пероральное применение флекаинида. Рекомендуемые дозы составляют 200-400 мг (см. также раздел «таблетка в кармане»). Флекаинид не следует назначать больным с заболеванием сердца, сопровождающимся нарушением функции ЛЖ и ишемией.

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

Только в одном исследовании сравнивалась эффективность плацебо и соталола в двух дозах. Частота восстановления ритма составила 14% (2/14), 11% (2/11) и 13% (2/16), соответственно (различия недостоверны).

В одном исследовании в группе из 79 пациентов с ФП (нет контрольной группы) после внутривенного введения **бета-адреноблокатора** (метопролола) синусовый ритм восстановился в 13% случаев. Сообщений об эффективности атенолола, карведилола, бисопролола, пропранолола, тимолола или эсмолола не опубликовано.

Ни одного крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с использованием **верапамила** не опубликовано. В сравнительных исследованиях с флекаинидом, эсмололом или пропафеноном частота восстановления синусового ритма при введении верапамила составила 6%, 12% и 14% в небольших группах из 17, 24 и 29 больных, соответственно.

Дигоксин как средство устранения ФП не эффективен. В исследовании с участием 239 больных с ФП длительностью менее 7 дней частота восстановления синусового ритма через 16 ч составила 46% в группе плацебо и 51% в группе применения дигоксина. В двух других исследова-

ниях с участием 40 и 82 пациентов, частота восстановления синусового ритма (плацебо и дигоксин) составила 40% против 47% и 14% против 32%, соответственно.

Таким образом, имеются убедительные данные о том, что дигоксин не восстанавливает синусовый ритм. При меньшей полноте информации относительно верапамила, имеющиеся сообщения указывают на отсутствие у него значимого эффекта. По данным лишь одного исследования соталол не оказывает какого-либо эффекта. Сведения об эффективности аймалина отсутствуют. По результатам одного исследования метопролол не эффективен, и отсутствуют данные относительно других бета-адреноблокаторов.

Проведен ряд сравнительных исследований флекаинида и пропафенона, но только в одном из них была продемонстрирована более высокая частота кардиоверсии после введения флекаинида (90 и 64%, соответственно). Применение ибутилида и пропафенона привело к восстановлению синусового ритма в 71% и 49%, случаев соответственно, однако у 10% больных группы ибутилида развилась неустойчивая желудочковая тахикардия. На основании этих исследований нельзя сделать определенные выводы по поводу различной частоты кардиоверсии при применении данных препаратов. Поэтому выбор между ними должен основываться на учете противопоказаний, побочных эффектов и/или стоимости.

Таким образом, у больных с недавно развившейся ФП (обычно длительностью <48 ч) возможна медикаментозная кардиоверсия: при отсутствии органического заболевания сердца с помощью внутривенного введения флекаинида, пропафенона (возможен его пероральный прием), прокаинамида или нитрофенилдиэтиламинопентилбензамида (Нибентана®); при наличии органического поражения сердца – амиодарона либо нибентана (рис. 7 и 8). Ожидаемая частота кардиоверсии составляет ≥50% в течение 15-120 минут.

Эффективно применение ибутилида [7], однако при этом необходимо помнить о вероятности развития полиморфной желудочковой тахикардии на фоне удлинения интервала QT, что в полной мере относится и к нибентану. Поэтому необходимо строго соблюдать режим дозирования нибентана (см. табл. 12) и применять его только в палатах интенсивной терапии. Нибентан может применяться как средство медикаментозной кардиоверсии, в том числе при наличии органического заболевания сердца, если фракция выброса ЛЖ >40%, не только в случаях недавнего развития ФП, но и при персистирующем течении аритмии. Его ожидаемая эффективность превышает 70%.

Безопасность купирования недавно возникшей ФП на фоне постоянного приема антиаритмических препаратов не изучена, поэтому по мнению экспертов в таких ситуациях следует применять стратегию контроля ЧСС.

4.2.1.3. “Таблетка в кармане”

В течение 3 часов после перорального приема пропафенона в условиях стационара ритм удавалось восстановить у 55 из 119 больных (45%), а после приема плацебо – у 22 из 121 пациента (18%). В небольших исследованиях пропафенон и флекаинид демонстрировали сходную эффективность.

По данным одного исследования, самостоятельное пероральное применение больным пропафенона (450-600 мг) или флекаинида (200-300 мг) может быть безопасным (в 1 из 569 случаев развилось трепетание предсердий с высокой кратностью проведения на желудочки) и эффективным (94%; 534 из 569 случаев) способом устранения ФП в амбулаторных условиях [78].

Этот подход может использоваться у отдельных больных с нечастыми рецидивами ФП (от 1 раз в месяц до 1 раза в год), сопровождаю-

Рис. 7. Электрическая и медикаментозная кардиоверсия у больных с недавно развившейся фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе



Примечание: Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

Рис. 8. Электрическая и медикаментозная кардиоверсия у больных с недавно развившейся фибрилляцией предсердий в условиях стационара



Примечание: Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

Рекомендации по медикаментозной кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Если принимается решение о проведении медикаментозной кардиоверсии у больного с недавно развившейся ФП, при отсутствии органического заболевания сердца рекомендуется внутривенное введение флекаинида (А), пропафенона (А), ибутилида (А), нитрофенилдиэтиламинопентилбензамида (Нибентана®) (С) или прокаинамида (С)	I	A/C	82-94
Больным с недавно развившейся ФП и имеющим органическим заболеванием сердца рекомендуется внутривенное введение амиодарона	I	A	93-97
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (Нибентан®) может применяться как средство медикаментозной кардиоверсии, в том числе при наличии органического заболевания сердца, если фракция выброса ЛЖ > 40%, не только в случаях недавнего развития ФП, но и при персистирующем течении аритмии. Сывороточные уровни электролитов и интервал QTc должны быть в пределах нормы. Препарат может применяться только в условиях палаты интенсивного наблюдения с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 часов после его введения.	I	C	82-85
У отдельных больных с недавно развившейся ФП, при отсутствии значимого органического заболевания сердца, следует рассмотреть целесообразность приема флекаинида или пропафенона внутрь в высокой дозе ("таблетка в кармане"), если безопасность этого подхода была ранее подтверждена в стационаре.	IIa	B	78
У больных с недавно развившимся эпизодом ФП и органическим заболеванием сердца, при отсутствии гипотонии и проявлений застойной сердечной недостаточности можно рассмотреть целесообразность применения ибутилида. При этом сывороточные уровни электролитов и длительность интервала QTc должны быть в пределах нормы. Учитывая риск аритмогенного действия, пациенты должны находиться под постоянным мониторным наблюдением во время инфузии и в течение 4 ч после ее завершения.	IIb	A	72,98

Для медикаментозной кардиоверсии у больных с недавно развившейся ФП при отсутствии значимого органического заболевания сердца можно рассмотреть возможность применения прокаинамида. Введение препарата должно осуществляться только под контролем ЭКГ и АД.	IIb	C	86-90
Дигоксин (уровень доказательств A), верапамил, соталол, метопролол (уровень доказательств B), другие бета-адреноблокаторы и аймалин (уровень доказательств C) не эффективны в восстановлении синусового ритма при недавно развившейся ФП и не рекомендуются для применения в этих целях.	III	A/B/C	

Примечание: Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

щимися выраженными симптомами. Прежде чем рекомендовать подобную тактику лечения, следует оценить показания и противопоказания, а также дать оценку эффективности и безопасности перорального приема препаратов в условиях стационара. Пациентам должны быть проинструктированы о целесообразности приема флекаинида или пропафенона при появлении симптомов ФП.

4.2.1.4. Электрическая кардиоверсия

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – эффективный метод восстановления синусового ритма у больных с ФП.

Процедура электрической кардиоверсии

При длительности ФП более 48 часов и отсутствии адекватной антикоагулянтной терапии в течение последних 3 недель, перед восстановлением синусового ритма с помощью ЭКВ, для исключения внутрипредсердного тромбоза необходимо предварительное проведение чреспищеводной эхокардиографии (рис. 6). В случае развития асистолии или брадикардии после ЭКВ может возникнуть необходимость в проведении эндокардиальной или наружной кардиостимуляции.

Успех ЭКВ заключается в прекращении ФП, что подтверждается наличием по крайней мере двух последовательных зубцов Р после нанесения электрического разряда. Имеющиеся данные указывают на преимущества наружных дефибрилляторов с двухфазным (биполярным) импульсом разряда, требующим для достижения эффекта меньшего количества энергии (обычно не более 150-200 Дж) по сравнению с монофазным (монополярным) импульсом, при котором энергия разряда может достигать 360 Дж. Исследованиями показан существенно более высокий успех ЭКВ после первого разряда, если используется биполярный импульс. Применение биполярных импульсов различных видов, по сравнению с монополярными, привело к увеличению успеха ЭКВ персистирующей ФП в среднем с 83 до 94% [99]. Следует отметить, что квазисинусоидальный импульс, получивший название импульс Гурвича-Венина, используется только в России и ряде стран СНГ с 1971 г. По критерию пороговой энергии дефибрилляции классический импульс Гурвича-Венина является одним из самых эффективных биполярных импульсов. Так, у больных без тяжелой сердечной недостаточности успех низкоэнергетических разрядов энергией ≤90 Дж в зависимости от длительности ФП находится в диапазоне от 94% до 76% [91].

Проведение ЭКВ требует нанесения электрического импульса, синхронизированного с комплексом QRS, чтобы не допустить попадания разряда в «уязвимый период» сердечного цикла. Такое попадание сопряжено с высокой вероятностью раз-

вития фибрилляции желудочков. Синхронизация снижает вероятность фибрилляции желудочков но не исключает ее полностью.

В настоящее время существуют два стандартных варианта наложения электродов. В нескольких исследованиях было показано, что при передне-заднем их наложении эффективность кардиоверсии выше, чем при передне-боковом [100]. Если первые разряды не устраняют аритмию, следует изменить положение электродов и повторить кардиоверсию.

В стационарных условиях ЭКВ может быть проведена у гемодинамически стабильных пациентов, не имеющих тяжелого органического заболевания сердца. Не менее 3 часов после процедуры необходимо мониторировать ЭКГ и показатели гемодинамики, прежде чем позволить пациенту покинуть клинику.

Эндокардиальная кардиоверсия может быть полезной и обоснованной в особых ситуациях, например, во время инвазивных процедур, когда введение катетера для кардиоверсии не требует дополнительного сосудистого доступа. Однако этот метод кардиоверсии практически не используется, за исключением тех случаев, когда имеется имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

Осложнения

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

Электрическая кардиоверсия у больных с имплантированными водителями ритма сердца и дефибриллятором

Электрод для проведения наружной кардиоверсии должен находиться на расстоянии более 6-8 см от места имплантации водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора. Рекомендуется передне-заднее наложение электродов. Предпочтительно использование двухфазного дефибриллятора, так как в этом случае для купирования ФП требуется разряд меньшей энергии. У пейсмекер-

зависимых пациентов необходимо учитывать возможное возрастание порога стимуляции. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. После кардиоверсии следует проверить имплантированное устройство с помощью наружного программатора.

Рецидив ФП после электрической кардиоверсии

Рецидивы ФП после ЭКВ возникают в три временных интервала:

(1) Немедленный рецидив - в течение первых нескольких минут после ЭКВ.

(2) Ранний рецидив - в первые 5 дней после ЭКВ.

(3) Поздний рецидив, возникающий через 5 и более дней после ЭКВ.

Факторы, предрасполагающие к рецидивированию ФП, включают в себя возраст, длительность ФП перед кардиоверсией, число предыдущих рецидивов, увеличение размеров левого предсердия или снижение его функции, наличие ишемической болезни сердца, заболевания легких или митрального порока сердца. Предсердная экстрасистолия с изменяющимися интервалами сцепления и так называемые ранние экстрасистолы "Р" на "Т", синусовая тахикардия, нарушения внутрипредсердной и межпредсердной проводимости, также повышают риск рецидива ФП.

Амиодарон, ибутилид, соталол, флекаинид или пропафенон, назначенные перед кардиоверсией, увеличивают вероятность восстановления синусового ритма и снижают риск немедленных и ранних рецидивов [101-103]. Для профилактики поздних рецидивов необходим постоянный длительный прием антиаритмических препаратов. Наиболее действенным средством такой профилактики является амиодарон, превосходящий по своей эффективно-

сти все другие средства антиаритмической терапии. 69% больных сохраняют синусовый ритм в течение года применения амиодарона. Для соталола и пропафенона этот показатель составляет 39% [104]. Длительное применение после кардиоверсии отечественных препаратов лаппаконитина гидробромида (Аллапинина®) и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (Этагизина®) характеризуется результатами немногочисленных и небольших открытых исследований. В условиях постоянного приема аллапинина 57% больных сохраняют синусовый ритм в течение 1 года после кардиоверсии [105]. Такой показатель эффективности убеждает в целесообразности использования аллапинина в этих целях, а его назначение перед ЭКВ потенциально способно снизить риск немедленных и ранних рецидивов. Имеющиеся данные указывают на то, что этагизин менее эффективен чем пропафенон, как средство удержания синусового ритма после ЭКВ [106], чем и объясняется его редкое применение у данной категории больных. Некоторые пациенты, у которых эпизоды ФП, протекают с выраженной клинической симптоматикой, но возобновляются не часто (1-2 раза в год), предпочитают повторные кардиоверсии длительной противорецидивной антиаритмической терапии или лечению, направленному на снижение ЧСС в условиях сохраняющейся аритмии.

4.3. Длительная терапия

Общие подходы

Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП:

(1) Профилактика тромбоэмболических осложнений.

(2) Облегчение симптомов.

Рекомендации по электрической кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Проведение неотложной кардиоверсии рекомендуется, если высокая частота ритма желудочков не поддается медикаментозному контролю и при этом сохраняются стенокардия или другие проявления ишемии миокарда, или выраженная гипотензия, или проявления сердечной недостаточности.	I	C	
Проведение неотложной кардиоверсии рекомендуется пациентам с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков при наличии высокой частоты ритма желудочков и нестабильной гемодинамики.	I	B	88
Перед назначением длительной антиаритмической терапии, направленной на профилактику рецидивов ФП, целесообразно проведение плановой электрической кардиоверсии.	IIa	B	51,84,89
Перед выполнением электрической кардиоверсии для повышения ее эффективности и предупреждения рецидивов ФП целесообразно назначение амиодарона(B), флекаинида(B), пропафенона(B), ибутилида(B), соталола(B) или лаппаконитина гидробромида (Аллапинина®) (C).	IIa	B/C	85-87
Проведение повторных электрических кардиоверсий может быть целесообразным в тех случаях, когда ФП сопровождается выраженной симптоматикой и при этом рефрактерна к другим методам лечения.	IIb	C	
Для контроля частоты сердечных сокращений перед электрической кардиоверсией могут применяться бета-адреноблокаторы, дилтиазем или верапамил, хотя их способность положительно влиять на успех кардиоверсии и предупреждать ранние рецидивы ФП не установлена.	IIb	C	
Электрическая кардиоверсия противопоказана пациентам с интоксикацией сердечными гликозидами.	III	C	

(3) Оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

(4) Контроль ЧСС.

(5) Коррекция нарушения ритма.

Эти цели не являются взаимоисключающими. Начальная стратегия лечения может отли-

чаться от отдаленной цели ведения пациента. У больных с ФП, сопровождающейся клиническими симптомами и сохраняющейся в течение нескольких недель, на первом этапе могут быть использованы антикоагулянты и средства, урежающие ритм, в то время как в более

Таблица 13. **Исследования, в которых изучались стратегии контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий [90-96]**

Исследование	Источник	Число пациентов	Средний возраст (лет)	Средняя длит. наблюдения (лет)	Критерии включения	Первичный критерий эффективности
PIAF (2000)	117	252	61,0	1,0	Персистирующая ФП (7-360 дней)	Симптоматический эффект
AFFIRM (2002)	111	4060	69.7	3,5	Пароксизмальная или персистирующая ФП, возраст >65 лет или риск инсульта или смерти	Общая смертность
RACE (2002)	112	522	68.0	2,3	Персистирующие ФП или трепетание в течение <1 года и 1-2 кардиоверсии в течение 2 лет + пероральная антикоагуляция	Комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, сердечная недостаточность, тяжелое кровотечение, имплантация водителя ритма, тромбоэмболические осложнения, тяжелые нежелательные эффекты антиаритмических препаратов
STAF (2003)	113	200	66.0	1,6	Персистирующая ФП (>4 недель и менее 2 лет), размер левого предсердия >45 мм, сердечная недостаточность II-IV, фракция выброса <45%	Комбинированная конечная точка: общая смертность, цереброваскулярные осложнения, сердечно-легочная реанимация, эмболические осложнения
HOT CAFÉ (2004)	114	205	60.8	1,7	Впервые выявленная персистирующая ФП (≥7 дней и <2 лет), возраст 50-75 лет	Комбинированная конечная точка: смерть, тромбоэмболические осложнения, внутричерепное/большое кровотечение
AF-CHF (2008)	115	1376	66	3,1	Фракция выброса ≤35%, сердечная недостаточность, ФП (≥6 ч и дефибрилляция в течение предыдущих 6 мес)	Сердечно-сосудистая смертность
J-RHYTHM (2009)	116	823	64.7	1,6	Пароксизмальная ФП	Комбинированная конечная точка: общая смертность, церебральный инфаркт, системные эмболии, большое кровотечение, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или инвалидизация (физическая или психологическая)

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

поздние сроки целью будет восстановление синусового ритма. Если контроль ЧСС не позволяет добиться адекватного симптоматического эффекта, очевидно, что целью лечения должно стать восстановление синусового ритма. Быстрая кардиоверсия обоснована, если ФП вызывает артериальную гипотонию или нарастание сердечной недостаточности. Напротив, уменьшение симптомов на фоне контроля частоты желудочкового ритма у пожилого пациента может служить основанием для отказа от попыток восстановления синусового ритма.

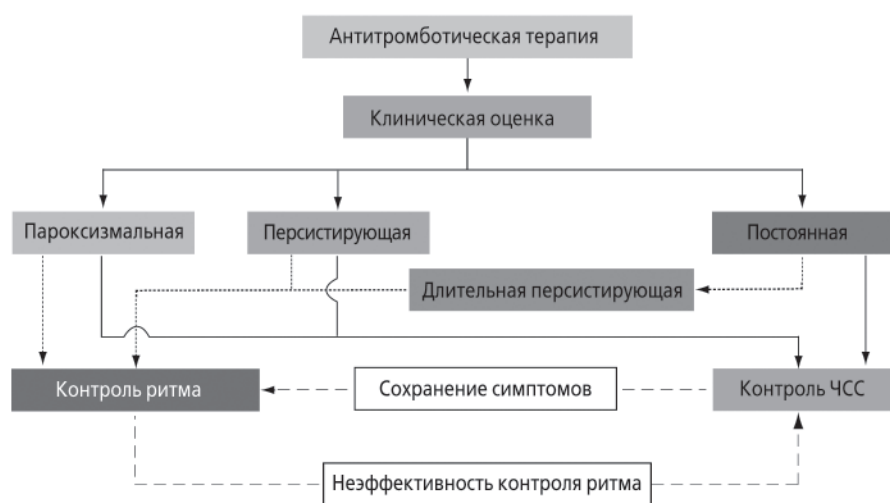
4.3.1. Контроль ритма сердца или частоты сердечных сокращений

На первом этапе больным с ФП следует всегда назначать антитромботические препараты и средства, урежающие желудочковый ритм. Если конечной целью лечения является восстановле-

ние и удержание синусового ритма, целесообразно продолжать прием средств, урежающих желудочковый ритм, за исключением случаев, когда у больного постоянно сохраняется синусовый ритм. Эти средства применяют для того, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты сокращений желудочков сердца при рецидиве ФП.

В зависимости от течения заболевания первоначально выбранная стратегия может оказаться недостаточной, поэтому она может быть заменена антиаритмическими средствами или вмешательствами. Если ФП сохраняется в течение длительного срока, то стойкое восстановление синусового ритма может оказаться затруднительным [28,107,108]. Клинические данные, подтверждающие пользу раннего контроля ритма сердца, отсутствуют. Тем не менее, вероятно, что на раннем этапе развития ФП можно добиться сохранения синусового ритма.

Рис. 9. Выбор стратегии контроля частоты сердечных сокращений или ритма сердца.



Примечания.

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

Таблица 14. Сравнение нежелательных исходов в клинических исследованиях, в которых сравнивали стратегии контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий

Исследование	Источник	Общая смертность (контроль ЧСС/ритма)	Сердечно-сосудистая смертность	Смертность от других причин	Инсульт	Тромбоэмболические осложнения	Кровотечения
PIAF (2000)	117	4	1/1	1 ^a	ND	ND	ND
AFFIRM (2002)	111	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96
RACE (2002)	112	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9
STAF (2003)	113	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11
HOT CAFÉ (2004)	114	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8
AF-CHF (2008)	115	228/217	175/182	53/35	11/9	ND	ND

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

Результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивали исходы стратегий контроля ритма и ЧСС у больных с ФП приведены в табл. 13 и 14 [111-117]. В исследовании AFFIRM не было выявлено достоверной разницы по общей смертности (первичная конечная точка) или частоте инсульта между двумя стратегиями ведения больных [111]. В исследовании RACE стратегия контроля частоты желудочкового ритма не уступала стратегии контроля ритма сердца по эффективности в профилактике сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости (комбинированная конечная точка) [112]. В исследовании AF-CHF у больных с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$, симптомами застойной сердечной недостаточности и ФП в анамнезе, сердечно-сосудистая смертность (первичная конечная точка) не отличалась при контроле ЧСС и контроле ритма сердца. Частота вторичных исходов, включая общую смертность или нарастание сердечной недостаточности, также была сопоставимой [115].

Индивидуализированная терапия

Возможность контролировать ритм сердца необходимо оценивать индивидуально и обсуждать с пациентом перед началом лечения ФП. Прежде чем выбрать контроль ЧСС как единственную долгосрочную стратегию ведения больного с ФП, врач должен определить, какое влияние постоянная аритмия может оказать на пациента в будущем и насколько успешными представляются усилия по поддержанию синусового ритма (рис. 9). Симптомы ФП имеют важное значение для выбора стратегии ведения (их можно оценить с помощью индекса EHRA; табл. 6); они дополняют факторы, оказывающие влияние на успех антиаритмической терапии. Последние включают длительный анамнез ФП, пожилой возраст, более тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, другие сопутствующие заболевания, а также увеличенные размеры левого предсердия

Влияние на качество жизни

В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF и STAF не было выявлено разницы качества жизни при сравнении стратегий контроля ритма сердца и

ЧСС. Качество жизни значительно ухудшается у больных с ФП по сравнению со здоровыми людьми. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что удержание синусового ритма может улучшить качество жизни и выживаемость пациентов.

Методы оценки качества жизни у больных с ФП далеки от идеала. Чаще всего применяют вопросник SF-36, который позволяет измерить общее качество жизни, но не симптомы, связанные с ФП. Разработаны новые инструменты, более специфичные для ФП (шкала тяжести ФП Университета Торонто и шкала тяжести ФП Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний; последняя очень напоминает индекс EHRA) [8,47]. В клинических исследованиях изучаются и другие методы оценки качества жизни при ФП. Эти методы могут оказаться более информативными, однако они еще не использовались в крупных исследованиях.

Влияние на сердечную недостаточность и функцию левого желудочка

Частота развития сердечной недостаточности не отличалась при выборе стратегий контроля ЧСС или ритма сердца в исследованиях AFFIRM, RACE или AF-CHF [111, 112, 115]. Результаты подисследования, проводившихся в рамках исследования RACE, а также эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью, которым проводилась катетерная абляция по поводу ФП, показали, что функция ЛЖ ухудшается в меньшей степени или даже улучшается на фоне контроля ритма сердца [118, 119]. Однако этот эффект не был подтвержден при анализе результатов эхокардиографии в исследовании AFFIRM. Сердечная недостаточность может развиваться или нарастает на фоне любой стратегии лечения ФП из-за прогрессирования основного заболевания сердца, неадекватного контроля частоты желудочкового ритма при рецидиве ФП или токсичности антиаритмических препаратов. Соответственно, хотя у части больных возможно улучшение функции ЛЖ при стратегии контроля ритма сердца, учитывать это обстоятельство при решении вопроса о целесообразности удержания синусового ритма следует индивидуально.

Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений и ритма у больных с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У пожилых больных с ФП и мало выраженными симптомами лечение следует начинать с контроля ЧСС (индекс EHRA=1).	I	A	111, 112, 115
На фоне вмешательств для удержания синусового ритма следует продолжать прием средств, урежающих ЧСС, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты желудочкового ритма при рецидивах ФП.	I	A	110
Контроль ритма сердца рекомендуется, если симптомы ФП (индекс EHRA ≥ 2) сохраняются несмотря на адекватный контроль ЧСС.	I	B	8, 52, 118, 119, 122
Если ФП сопровождается сердечной недостаточностью, следует рассмотреть целесообразность стратегии контроля ритма сердца для уменьшения симптомов.	IIa	B	118, 119, 122
У молодых больных с симптомами ФП, у которых не исключается возможность катетерной абляции, следует рассмотреть целесообразность начала лечения с контроля ритма сердца.	IIa	C	
Целесообразность стратегии контроля ритма сердца следует рассмотреть у больных со вторичной ФП, у которых удалось устранить пусковой фактор или субстрат аритмии (например, ишемия, гипертиреоз).	IIa	C	

Влияние на смертность и частоту госпитализаций

Ни в одном сравнительном исследовании не было подтверждено уменьшения смертности на фоне контроля ритма сердца у больных с

ФП, хотя этот эффект ожидался перед началом исследований [111, 112, 115]. При ретроспективном анализе исследования AFFIRM было высказано предположение, что неблагоприятные эффекты антиаритмических препаратов

Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений при оказании неотложной помощи

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
В острой ситуации при отсутствии синдрома преждевременного возбуждения желудочков для замедления желудочкового ритма у больных с ФП рекомендуется внутривенное введение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция; необходимо соблюдать осторожность у пациентов с артериальной гипотонией или сердечной недостаточностью.	I	A	125
Для контроля ЧСС в острой ситуации у больных с ФП и сердечной недостаточностью или артериальной гипотонией рекомендуется внутривенное введение сердечных гликозидов или амиодарона.	I	B	126
У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков средствами выбора являются антиаритмические препараты I класса или амиодарон	I	C	
При наличии синдрома преждевременного возбуждения желудочков и ФП бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин и аденозин противопоказаны.	III	C	

Рекомендации по длительному контролю частоты сердечных сокращений

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Контроль ЧСС (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, сердечные гликозиды или их комбинация) рекомендуется больным с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП. Препарат выбирают индивидуально. Дозу следует подбирать таким образом, чтобы избежать брадикардии.	I	B	125
Если симптомы ФП возникают при физической нагрузке, необходимо оценить адекватность контроля ЧСС с помощью пробы с физической нагрузкой. Целесообразно модифицировать терапию таким образом, чтобы обеспечить физиологический хронотропный ответ и избежать брадикардии.	I	C	
У больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков для контроля ЧСС предпочтительно применение пропафенона или амиодарона.	I	C	
На начальном этапе лечения разумно добиваться "мягкого" контроля ЧСС (<110 в минуту в покое).	IIa	B	123
Если симптомы сохраняются или развивается тахикардиомиопатия, несмотря на "мягкий" контроль ЧСС, разумно уменьшить ЧСС до более низких значений (<80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке). Когда будет достигнут такой жесткий контроль ЧСС, для оценки безопасности следует провести суточное мониторирование ЭКГ.	IIa	B	123
Для контроля ЧСС у больных с непостоянной ФП можно применять дронедазон (за исключением пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA или нестабильной сердечной недостаточностью).	IIa	B	120,124, 128
Дигоксин показан больным с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ, а также людям, ведущим малоподвижный образ жизни.	IIa	C	
Если другие средства не эффективны или противопоказаны, для контроля ЧСС можно применять амиодарон внутрь.	IIb	C	
У больных с пароксизмальной ФП не следует применять сердечные гликозиды в качестве единственного средства для контроля ЧСС.	III	B	129

(увеличение смертности на 49%) нивелируют пользу восстановления синусового ритма (снижение смертности на 53%), в то время как анализ базы данных исследования RACE дает основания полагать, что основное заболевание сердца влияет на прогноз в большей степени, чем сама ФП.

Значение результатов исследований по сравнению стратегий контроля ритма сердца и частоты сердечных сокращений

Существует очевидное несоответствие между неблагоприятностью прогноза у больных с ФП по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом и предполагаемой пользой удержания синусового ритма, с одной стороны (см. раздел 2.1), и результатами фактически всех сравнительных исследований стратегий контроля ЧСС и ритма сердца, с другой [111,112,115]. Результаты исследования ATHENA (см. раздел 4.3.5.1) впервые показали, что безопасное удержание синусового ритма позволяет предупредить неблагоприятные исходы у больных с ФП [120], однако данные только этого одного исследования не позволяют устранить существующее противоречие.

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

4.3.2. Длительный контроль частоты желудочкового ритма

Нерегулярный ритм и высокая ЧСС у больных с ФП могут вызвать сердцебиение, одышку, утомляемость и головокружение. Адекватный контроль частоты желудочкового ритма позволяет уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику за счет увеличения времени наполнения желудочков и профилактики тахиаритмической кардиомиопатии.

Интенсивность контроля частоты сердечных сокращений

Оптимальный уровень контроля частоты желудочкового ритма с точки зрения уменьшения заболеваемости, смертности, улучшения качества жизни и симптомов не установлен. В предыдущих рекомендациях предлагалось добиваться жесткого контроля частоты желудочкового ритма (ЧСС 60-80 в минуту в покое и 90-115 в минуту при умеренной физической нагрузке) с учетом результатов исследования AFFIRM [111]. В этом исследовании для жесткого контроля ЧСС 147 (7,3%) пациентам пришлось имплантировать водитель ритма сердца из-за брадикардии, в то время как более высокая ЧСС в покое не сопровождалась ухудшением прогноза. В недавно опубликованном исследовании RACE II жесткий контроль частоты желудочкового ритма не имел преимуществ перед менее строгим

контролем ЧСС у 614 рандомизированных пациентов [123]. Критерием менее строгого контроля частоты желудочкового ритма была ЧСС в покое <110 в минуту, а более жесткого контроля – ЧСС в покое <80 в минуту и ее адекватное увеличение при умеренной физической нагрузке [123]. Первичная комбинированная конечная точка была достигнута у 81 пациента (38 – менее строгий контроль частоты желудочкового ритма и 43 – строгий контроль). Симптомы, нежелательные явления и качество жизни были сходными в двух группах. На фоне менее строгого контроля частоты желудочкового ритма было отмечено снижение частоты госпитализаций. Исследование RACE II показало, что менее строгий контроль частоты желудочкового ритма рационально использовать у изученного контингента больных (в основном без выраженных симптомов, связанных с высокой ЧСС).

4.3.3 Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма

Препараты, используемые для контроля частоты желудочкового ритма

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

Средства для урежения желудочкового ритма (табл. 15):

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

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

- Дигоксин и дигитоксин эффективно контролируют частоту желудочкового ритма в покое, но не при физической нагрузке. В комбинации с бета-адреноблокатором они могут быть эффективными у пациентов, страдающих и не страдающих сердечной недостаточностью. Дигоксин может вызвать (угрожающие жизни) нежелатель-

ные эффекты, поэтому его следует применять с осторожностью. Возможно взаимодействие с другими препаратами.

- Дронедрон достоверно снижает ЧСС при рецидивах аритмии у больных с непостоянной формой ФП [122]. Он также оказывает аддитивное действие при сочетании с другими средствами, урежающими сердечный ритм. Дронедарон не рекомендован для применения у больных с постоянной формой ФП.

- Амиодарон – эффективный препарат, урежающий сердечный ритм. Внутривенное введение амиодарона эффективно и хорошо переносится при нарушениях гемодинамики. Амиодарон можно применять длительно при неэффективности других лекарственных средств,

Рис. 10. Оптимальный контроль частоты сердечных сокращений



Рис. 11. Контроль частоты сердечных сокращений.

Выбор препарата зависит от образа жизни и основного заболевания



Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

*Если недигидропиридиновые антагонисты кальция и дигоксин не обеспечивают адекватного контроля ЧСС, могут быть назначены селективные бета₁-адреноблокаторы в небольших дозах. У больных, не ответивших на сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция, применяют также амиодарон. Дронедарон также может применяться для контроля ЧСС у пациентов с рецидивирующими эпизодами ФП. Лекарственные средства перечислены в алфавитном порядке.

Таблица 15. Средства для контроля частоты сердечных сокращений

	Внутривенно	Обычная поддерживающая пероральная доза
Бета-адреноблокаторы		
Атенолол	N/A	25-100 мг один раз в день
Бисопролол	N/A	2,5-10 мг один раз в день
Карведилол	N/A	3,125 – 25 мг два раза в день
Метопролол	2,5-5 мг болюсно в течение 2 мин; до 3 доз	100-200 мг один раз в день (пролонг. форма)
Пропранолол	0,15 мг/кг в течение 1 мин	10-40 мг три раза в день
Эсмолол	50-200 мкг/кг/мин	N/A
Недигидропиридиновые антагонисты кальция		
Верапамил	0,0375 – 0,15 мг/кг в течение 2 мин	40 мг два раза в день – 360 мг один раз в день (пролонг. форма)
Дилтиазем	N/A	60 мг три раза в день – 360 мг один раз в день (пролонг. форма)
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	0,4–0,6 мг	0,05-0,1 мг один раз в день
Дигоксин	0,5–1 мг	0,125-0,5 мг один раз в день
Другие		
Амиодарон	5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день
Дронедарон ^а	N/A	400 мг два раза в день

Примечание: а Только у больных с непостоянной формой ФП

однако он может вызвать тяжелые экстракардиальные эффекты, включая дисфункцию щитовидной железы и брадикардию. Амиодарон, который обычно сначала используют для контроля ритма сердца, может применяться для контроля ЧСС при трансформации ФП в постоянную форму. Показанием к лечению амиодароном является неэффективность других более безопасных препаратов.

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

Как добиться контроля частоты желудочкового ритма

Исследование RACE II и предыдущие нерандомизированные исследования свидетельствуют, что на начальном этапе следует добиваться снижения частоты желудочкового

ритма в покое менее 110 в минуту. При необходимости можно увеличить дозы средств, урежающих ритм, или назначить комбинированную терапию. При сохранении симптомов, особенно если они связаны с высокой частотой или нерегулярностью желудочкового ритма, целесообразно обеспечить более жесткий контроль ЧСС. Ее следует снижать до тех пор, пока симптомы не исчезнут или не станут переносимыми или не выяснится, что они связаны в первую очередь с основным заболеванием, а не нарушением ритма. Если планируется жесткий контроль частоты желудочкового ритма сердца (ЧСС <80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке), необходимо провести суточное мониторирование ЭКГ, чтобы оценить наличие пауз и брадикардии. Если симптомы связаны с физической активностью, может быть выполнена проба с физической нагрузкой (рис. 10). Выбор средств, урежающих ритм, зависит

Рекомендации по абляции атрио-вентрикулярного узла у больных с фибрилляцией предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла для контроля ЧСС следует рассматривать, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами и не удается предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута.	IIa	B	131,132
Абляция атрио-вентрикулярного узла возможна у больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$, продолжительность комплекса QRS ≥ 130 мс).	IIa	B	130,133-135
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла следует рассматривать у больных, не ответивших на ресинхронизацию, у которых ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон не эффективен или противопоказан.	IIa	C	
У пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 35\%$) и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональных классов по NYHA) после абляции атрио-вентрикулярного узла следует рассмотреть целесообразность бивентрикулярной стимуляции.	IIa	C	
Абляция атрио-вентрикулярного узла для контроля ЧСС может быть проведена, если предполагается тахикардиомиопатия и частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, а прямая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута.	IIb	C	
Целесообразность абляции атрио-вентрикулярного узла с последующей ресинхронизацией может быть рассмотрена у больных с постоянной ФП, фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и сердечной недостаточностью I-II функциональных классов по NYHA на фоне оптимальной лекарственной терапии по контролю ЧСС, если медикаментозное лечение недостаточно эффективно или вызывают побочные реакции.	IIb	C	
Не следует проводить катетерную абляцию атрио-вентрикулярного узла без предшествующих попыток медикаментозного лечения или катетерной абляции ФП для контроля ФП и/или частоты сокращений желудочков сердца у больных с ФП.	III	C	

Рекомендации по имплантации водителя ритма после аблации атрио-вентрикулярного узла

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У больных с любым типом ФП, умеренно сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 45\%$) и не выраженными симптомами сердечной недостаточности (II функциональный класс по NYHA) после аблации атрио-вентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации ресинхронизирующего водителя ритма сердца.	IIb	C	
У больных с пароксизмальной ФП и нормальной функцией ЛЖ после аблации атрио-вентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации двухкамерного водителя ритма сердца с функцией переключения режима стимуляции (DDDR).	IIb	C	
У больных с персистирующей или постоянной ФП и нормальной функцией ЛЖ после аблации атрио-вентрикулярного узла можно рассмотреть целесообразность имплантации однокамерного водителя ритма сердца (VVIR).	IIb	C	

от возраста, заболевания сердца и цели терапии (рис. 11). Если на фоне жесткого контроля частоты желудочкового ритма сохраняются симптомы, можно обсудить целесообразность лечения для контроля ритма сердца.

4.3.4. Аблация или модификация атрио-вентрикулярного узлового проведения

Аблация атрио-вентрикулярного узла обеспечивает высокоэффективный контроль желудочкового ритма у больных с ФП. Полную поперечную блокаду вызывают за счет катетерной деструкции атрио-вентрикулярного узла или пучка Гиса с помощью радиочастотного тока. Аблация атрио-вентрикулярного узла – это паллиативное вмешательство, однако эффект его необратимый. Соответственно, вмешательство обосновано в тех случаях, когда оказались неэффективными лекарственные средства, урежающие ритм (в том числе комбинированная терапия), или попытки сохранения синусового ритма с помощью антиаритмической терапии и/или катетерной аблации области устьев легочных вен и левого предсердия. У таких больных аблация атрио-вентрикулярного узла улучшает качество жизни, в то время как смертность после вмешательства сопоставима с таковой в общей популяции. Выбор имплантируемого устройства (водителя ритма сердца VVI-VVIR, DDD-DDDR, ресинхронизирующие имплантируемые устройства или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор) зависит от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы), наличия и тяжести сердечно-сосудистого заболевания, фракции выброса ЛЖ и степени выраженности сердечной недостаточности. Разумно предположить, что больные со сниженной функцией ЛЖ после аблации атрио-вентрикулярного узла могут нуждаться в бивентрикулярной кардиостимуляции (ресинхронизирующей терапии), чтобы предупредить усугубление сократительной дисфункции ЛЖ. У пациентов без дисфункции ЛЖ целесообразность бивентрикулярной кардиостимуляции не определена. Результаты

некоторых исследований свидетельствуют о возможном благоприятном эффекте данного вмешательства [128], в то время как другие данные указывают на сопоставимую пользу стимуляции только правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Модификация атрио-вентрикулярного узла

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

4.3.5. Длительный контроль ритма сердца

4.3.5.1. Антиаритмические средства, используемые для удержания синусового ритма

Основным доводом в пользу стратегии контроля ритма сердца является уменьшение симптомов ФП. Наоборот, при отсутствии симптомов (в том числе на фоне адекватного контроля ЧСС) больным обычно не следует назначать антиаритмические средства. Ниже перечислены основные принципы применения лекарственных средств для удержания синусового ритма при ФП:

(1) Основанием для антиаритмической терапии является уменьшение симптомов ФП.

(2) Эффективность антиаритмических средств, которые используют для контроля синусового ритма, небольшая.

(3) Эффективная антиаритмическая терапия обычно приводит к урежению, а не к полному прекращению рецидивов ФП.

(4) Если один антиаритмический препарат оказывается неэффективным, клинически приемлемый ответ может быть достигнут при помощи другого препарата.

(5) Часто отмечаются аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты препаратов.

Таблица 16. Предполагаемые дозы и основные нежелательные эффекты антиаритмических препаратов

Препараты	Доза	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены	Замедление атриовентрикулярного проведения
Амиодарон	В период насыщения от 600 мг до 1,8 г в день в 2-3 приема до достижения суммарной дозы 10 г. В поддерживающий период суточная доза 200-400 мг.	Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT, при сердечной недостаточности. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина/дигитоксина	Интервал QT > 500 мс	10-12 в минуту у пациентов с ФП
Дизопирамид	100-250 мг 3 раза в день	Противопоказан при систолической сердечной недостаточности. Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT	Интервал QT > 500 мс	Нет
Диэтиламинопропионил-этокси-карбонил-амино-фенотиазин (Этацизин®)	100-200 (чаще 150) мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка	Увеличение длительности QRS > 25% по сравнению с исходной	Да
Дронедарон	400 мг 2 раза в день	Противопоказан при сердечной недостаточности III-IV функционального класса по NYHA и нестабильной сердечной недостаточности II функционального класса по NYHA, терапии средствами, удлиняющими QT, мощными ингибиторами CYP 3A4, при клиренсе креатинина < 30 мг/мл. Дозу дигоксина/дигитоксина следует снизить. Часто отмечается повышение сывороточного креатинина на 0,1-0,2 мг/дл, которое не указывает на снижение функции почек	Интервал QT > 500 мс	10-12 в минуту у пациентов с ФП
Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®)	25-50 мг 3 раза в день	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка	Увеличение длительности QRS > 25% по сравнению с исходной	Небольшое
Морацизина гидрохлорид (Морицизин, Этмозин®)	300-600 мг в сутки, трехкратный прием	Противопоказан при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка	Увеличение длительности QRS > 25% по сравнению с исходной	Да
Пропафенон Пропафенон SR	150-300 мг три раза в день 225-425 мг 2 раза в день	Противопоказан при ишемической болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости и нарушении функции почек	Увеличение длительности QRS > 25% по сравнению с исходной	Небольшое
d,l-Соталол	80-160 мг два раза в день	Противопоказан при выраженной гипертрофии ЛЖ, систолической сердечной недостаточности, удлинении QT, гипокалиемии, клиренсе креатинина < 50 мг/мл. При умеренной дисфункции почек следует тщательно подбирать дозу	Интервал QT > 500 мс	Сходный эффект с бета-блокаторами в больших дозах
Флекаинид Флекаинид XL	100-200 мг 2 раза в день 200 мг 1 раз в день	Противопоказан при клиренсе креатинина < 50 мл/мин, ишемической болезни сердца, сниженной фракции выброса ЛЖ. Соблюдать осторожность при нарушении проводимости	Увеличение длительности QRS > 25% по сравнению с исходной	Нет

Примечание: Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

Рекомендации по выбору антиаритмических препаратов для контроля синусового ритма

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Следующие антиаритмические препараты рекомендуется применять для контроля ритма у больных с ФП с учетом заболевания сердца, лежащего в основе аритмии:			
• Амiodарон	I	A	53,136,169
• Дронедарон	I	A	120, 124
• Пропафенон	I	A	136, 169
• d,l-сotalол	I	A	52,108,136
• Флекаинид	I	A	136, 171
• Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этализин®)	IIa	C	144-148
• Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®)	IIa	C	138-143
• Морацизина гидрохлорид (Морицизин, Этмозин®)	IIb	C	149-155
Амiodарон более эффективно удерживает синусовый ритм, чем сotalол, пропафенон, флекаинид (по аналогии) или дронедарон (уровень доказательств A), однако из-за токсичности его обычно следует применять, если другие средства оказались неэффективными или противопоказаны (уровень доказательств C).	I	A/C	52, 136, 165, 167
У больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональных классов по NYHA) или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса по NYHA (декомпенсация в течение предыдущего месяца) амiodарон является препаратом выбора.	I	B	170
У больных без серьезного органического заболевания сердца антиаритмическую терапию следует начинать с дронедарона, флекаинида, пропафенона и сotalола.	I	A	120, 124, 136, 169-171
У больных без серьезного органического заболевания сердца для удержания синусового ритма следует рассмотреть целесообразность применения лаппаконитина гидробромида (Аллапинина®) и диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (Этализина®) класс рекомендации IIa, уровень доказательств C), а также морацизина гидрохлорида (Морицизина, Этмозина®) (класс рекомендации IIb, уровень доказательств C)	IIa/ IIb	C/C	138-148 149-155
Бета-адреноблокаторы рекомендуется применять для профилактики адренергической ФП.	I	C	
Если один антиаритмический препарат не снижает частоту рецидивов ФП до клинически приемлемого уровня, следует рассмотреть целесообразность использования другого антиаритмического препарата.	IIa	C	
Для снижения частоты сердечно-сосудистых госпитализаций у больных с непостоянной ФП и сердечно-сосудистыми факторами риска следует рассмотреть целесообразность применения дронедарона.	IIa	B	120,124
У пациентов с первым эпизодом ФП для контроля ритма сердца (и ЧСС) следует рассмотреть целесообразность применения бета-адреноблокаторов.	IIa	C	
У больных с ФП, обусловленной повышенной активностью блуждающего нерва, может быть рассмотрена целесообразность применения дизопирамида (класс рекомендации IIb, уровень доказательств B), лаппаконитина гидробромида (Аллапинина®) или диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (Этализина®) (класс рекомендации IIa, уровень доказательств C)	IIa/b	B/C	136, 137-148, 161-163
Дронедарон не рекомендуется назначать больным с сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по NYHA или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса по NYHA (декомпенсация в течение предыдущего месяца)	III	B	160, 166
Антиаритмические препараты не рекомендуется применять для удержания синусового ритма у больных с выраженной дисфункцией синусового или атрио-вентрикулярного узла, если им не имплантирован функционирующий постоянный водитель ритма сердца.	III	C	

(6) Выбор антиаритмического препарата должен в первую очередь определяться безопасностью, а не эффективностью.

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

Эффективность антиаритмических препаратов в профилактике рецидивов ФП

Бета-адреноблокаторы малоэффективны в профилактике рецидивов ФП (исключением являются тиреотоксикоз и ФП, возникающая при физической нагрузке). В рандомизированном исследовании у 394 больных частота рецидивов ФП при лечении метопрололом составила 47,7%, а в контрольной группе – 59,9% ($p=0,005$). “Антиаритмический эффект” может также объясняться улучшением контроля ЧСС, на фоне которого рецидивы ФП становятся “немыми” (см. раздел 3.5).

По данным мета-анализа 44 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению антиаритмических препаратов с плацебо или отсутствием лечения [136], быстро (дизопирамид, хинидин) или медленно (флекаинид, пропафенон) диссоциирующие блокаторы натриевых каналов, “чистые” блокаторы калиевых каналов (дофетилид), препараты, блокирующие калиевые каналы и бета-адренорецепторы (сotalол), и блокаторы различных ионных каналов, обладающие антиадренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП. В целом вероятность удержания синусового ритма при применении антиаритмических средств увеличивается примерно в 2 раза [137]. Амиодарон по эффективности превосходил препараты I класса и сotalол. Число пациентов, которых необходимо пролечить в течение 1 года (NNT), составило 2-9. Частота прекращения лечения из-за нежелательных эффектов была невысокой (1 из 9-27 пациентов). Все препараты, за исключением амиодарона и пропафенона, оказывали аритмогенное действие [136]. Число больных, которых необходимо пролечить, чтобы развился неблагоприятный эффект (NNH), составило 17-119. В большинство исследований включали пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний сердца. Хотя смертность во всех исследованиях была низкой (0-4,4%), лечение быстро диссоциирующими блокаторами натриевых каналов ассоциировалось с увеличением смертности (ОР 2,39; 95% ДИ 1,03-5,59; $p=0,04$; NNH = 109).

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

Амиодарон превосходит пропафенон и сotalол по эффективности в профилактике рецидивов ФП. NNT составило 3 при применении амиодарона, 4 – флекаинида, 5 – дофетилида и пропафенона и 8

– сotalола [136]. Амиодарон может быть с успехом использован у больных с частыми рецидивами ФП, возникающими несмотря на терапию другими антиаритмическими препаратами. В отличие от большинства других антиаритмических средств, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая сердечную недостаточность [156]. Риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *tdp* при лечении амиодароном ниже, чем при применении “чистых” блокаторов калиевых каналов, что возможно связано с блокадой различных ионных каналов. Однако при лечении амиодароном отмечали аритмогенный эффект [157], поэтому рекомендуется контролировать длительность интервала QT.

Диэтиламиновый аналог этмозина (морацизина) диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацинин®) – отечественный антиаритмический препарат фенотиазинового ряда, блокатор быстрых Na-каналов (IC класс по классификации E.M.Vaughan-Williams). Обладает также свойствами кальциевого блокатора [144,145]. Применяется для сохранения синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей ФП. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 2,5-3 часа, длительность действия составляет около 6-9 часов, чем требует не менее, чем трехкратного в сутки приема препарата [146]. Эффективность этацизина при пароксизмальной и персистирующей ФП изучалась в основном в открытых не плацебо-контролируемых, иногда параллельных исследованиях. Так, в небольшом открытом исследовании с включением 28 пациентов с частыми пароксизмами ФП эффективность препарата составила 68% [147]. Этацинин может быть использован для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у больных с артериальной гипертонией без гипертрофии левого желудочка. Не должен назначаться при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии с гипертрофией левого желудочка в связи с риском проаритмического действия. Обладает умеренным холинолитическим эффектом. Возможное проаритмическое действие: угнетение внутрипредсердного, атрио-вентрикулярного и внутрижелудочкового проведения возбуждения, желудочковые тахикардии, включая, фибрилляцию желудочков. Наиболее частые побочные действия – головокружение, головная боль, расстройства зрения [145,148].

Дронедарон – блокатор натриевых, калиевых и кальциевых каналов, обладающий неконкурентной антиадренергической активностью. Как и сotalол, пропафенон и флекаинид, по эффективности в профилактике рецидивов ФП он уступает амиодарону [159]. В исследовании рандомизированное двойное слепое исследование DIONYSOS у 504 пациентов с персистирующей ФП дронедарон в дозе 400 мг два раза в день был менее эффективен, чем амиодарон в дозе 600 мг/сут в течение 28 дней, а затем 200 мг/сут в течение по крайней мере 6 мес, но реже вызывал нежелательные явления. Частота комбинированной первичной конечной точки (рецидив ФП и отмена исследуемого препарата) составила 75% и 59% в группах дронедарона и амиодарона, соответственно (ОР 1,59; 95% ДИ 1,28-1,98; $p<0,0001$). Рецидивы ФП при лечении дронедаро-

ном развивались чаще, чем при применении амиодарона (36,5% против 24,3%). Однако частота досрочного прекращения лечения была несколько ниже в группе дронедаарона (10,4% против 13,3%, соответственно). Частота нежелательных явлений, предусмотренных протоколом, составила 39,3% и 44,5% в группах дронедаарона и амиодарона, соответственно (ОР 0,80; 95% ДИ 0,60–1,07; $p=0,13$). В группе дронедаарона реже встречались нежелательные явления со стороны щитовидной железы, нервной системы, кожи и глаз.

Безопасность дронедаарона имеет важное значение для больных без органического заболевания сердца и со стабильным заболеванием сердца. Дронедаарон оказывает слабое аритмогенное действие [120,124]. В двух крупных исследованиях дронедаарон превосходил плацебо по эффективности в профилактике рецидивов ФП [124]. По данным мета-анализа двух исследований, медиана времени до первого эпизода ФП составила 53 дня в группе плацебо и 116 дней в группе дронедаарона (ОР 0,75; ДИ 0,65–0,87; $p<0,0001$). Дронедаарон значительно снижал частоту желудочкового ритма при первом рецидиве ФП или трепетания предсердий.

Исследование ANDROMEDA у больных с синусовым ритмом и тяжелой сердечной недостаточностью было прекращено досрочно из-за увеличения смертности в группе дронедаарона [160]. В этом исследовании изучали эффективность дронедаарона у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональными классами по NYHA, у которых имелась тяжелая дисфункция ЛЖ и по крайней мере один эпизод сердечной недостаточности III-IV функциональных классов по NYHA, потребовавший госпитализации, в ближайший месяц. Случаи смерти в группе дронедаарона были в основном следствием нарастания сердечной недостаточности; признаков аритмогенного эффекта и увеличения частоты внезапной смерти не было выявлено.

В исследовании плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование ATHENA [120] были включены 4628 больных с пароксизмальной или персистирующей ФП или трепетанием предсердий в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска, которым назначали дронедаарон в дозе 400 мг два раза в день или плацебо. Частота первичной конечной точки (смерть от любых причин или сердечно-сосудистая госпитализация) составила 31,9% в группе дронедаарона и 39,4% в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,69–0,84; $p<0,0001$). Лечение дронедаароном привело к достоверному снижению смертности (ОР 0,84; 95% ДИ 0,66–1,08; $p=0,18$). Сердечно-сосудистая смертность также была ниже в группе дронедаарона (2,7% против 3,9%; ОР 0,71; 95% ДИ 0,51–0,98). Смертность от сердечной недостаточности не отличалась между группами (ОР 0,95; 95% ДИ 0,49–1,85; $p=0,89$). При ретроспективном анализе отмечалось снижение риска инсульта у больных, получавших дронедаарон, которое не зависело от сопутствующей антитромботической терапии. Результаты лечения в ряде подгрупп (например, у пациентов с сердечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца) были сходными с таковыми во всей выборке.

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®) – отечественный антиаритмический препарат, является блокатором быстрых Na-каналов (IC подкласс по классификации E.M.Vaughan-Williams) [137]. При

приеме внутрь достигает максимума концентрации через 1-2 часа, длительность действия составляет около 8 часов, чем обусловлена необходимость не менее, чем трехкратного приема препарата в сутки [139,140]. В сравнительно немногочисленных нерандомизированных исследованиях при пароксизмальной ФП аллапинин оказался весьма эффективным. Так, в одном из небольших открытых сравнительных исследований [141] его эффективность составила 48% и оказалась более высокой, чем у амиодарона и соталола. Препарат может быть использован для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у больных с артериальной гипертензией без выраженной (менее 14 мм) гипертрофии ЛЖ. Не должен назначаться при ишемической болезни сердца, клинически значимой хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с выраженной гипертрофией ЛЖ (14 мм и более) в связи с риском проаритмического действия. Способен угнетать атрио-вентрикулярное и внутрижелудочковое проведение возбуждения. Не влияет существенно на автоматизм синусового узла (обладает положительным хронотропным, возможно, адреностимулирующим действием), несколько замедляет сино-атриальное проведение. Как и некоторые другие препараты IC класса (флекаинид, пропафенон) может вызвать трансформацию ФП в трепетание предсердий с быстрым проведением возбуждения на желудочки. Наиболее частые побочные действия – головокружение, головная боль, нарушение фиксации зрения [91,142,143].

Морацизина гидрохлорид (Этмозин®) – отечественный антиаритмический препарат, производное фенотиазина. В настоящее время не зарегистрирован в России. Блокатор быстрых Na-каналов (IC класс по классификации E.M.Vaughan-Williams) [149]. Может быть использован для сохранения синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей ФП. По данным разных авторов при приеме внутрь достигает максимума концентрации через 1-2 часа, период полувыведения составляет 2,5-10 часов, что требует трехкратного в сутки приема препарата [91,142,150,151]. В подавляющем большинстве крупных плацебоконтролируемых и параллельных исследований с морацизином изучалась его эффективность при желудочковых аритмиях [152,153]. Сведения об использовании препарата при пароксизмальной и персистирующей ФП весьма ограничены. Известно, что морацизин по эффективности при ФП существенно уступает своему диэтиламиновому аналогу этацизину, однако в сравнении с последним обладает менее выраженным проаритмическим действием [154,155]. Морацизин может быть использован для профилактики рецидивов ФП у пациентов без органического заболевания сердца и у больных с артериальной гипертензией без гипертрофии левого желудочка. Не должен назначаться при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в связи с риском проаритмического действия. Не влияет существенно на автоматизм СУ. Возможное проаритмическое действие: угнетение АВ- и внутрижелудочкового проведения возбуждения, желудочковые тахикардии, включая фибрилляцию желудочков. Наиболее частые побочные действия – диспептические явления, головокружение, головная боль, расстройства зрения [91,142,153].

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

Соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП оказался сопоставимым с комбинацией хинидина и верапамила в фиксированных дозах [108], но уступал амиодарону. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у больных с ишемической болезнью сердца ($p=0,53$) [52]. Аритмогенное действие соталола связано с

удлинением интервала QT [150] и/или брадикардией. Необходимо тщательное мониторирование длительности интервала QT [150] и патологических зубцов TU [157]. Если интервал QT увеличивается более 500 мс, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск аритмогенного действия повышен у женщин, пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой брадикардией, желудочковыми аритмиями, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомagneмией [51].

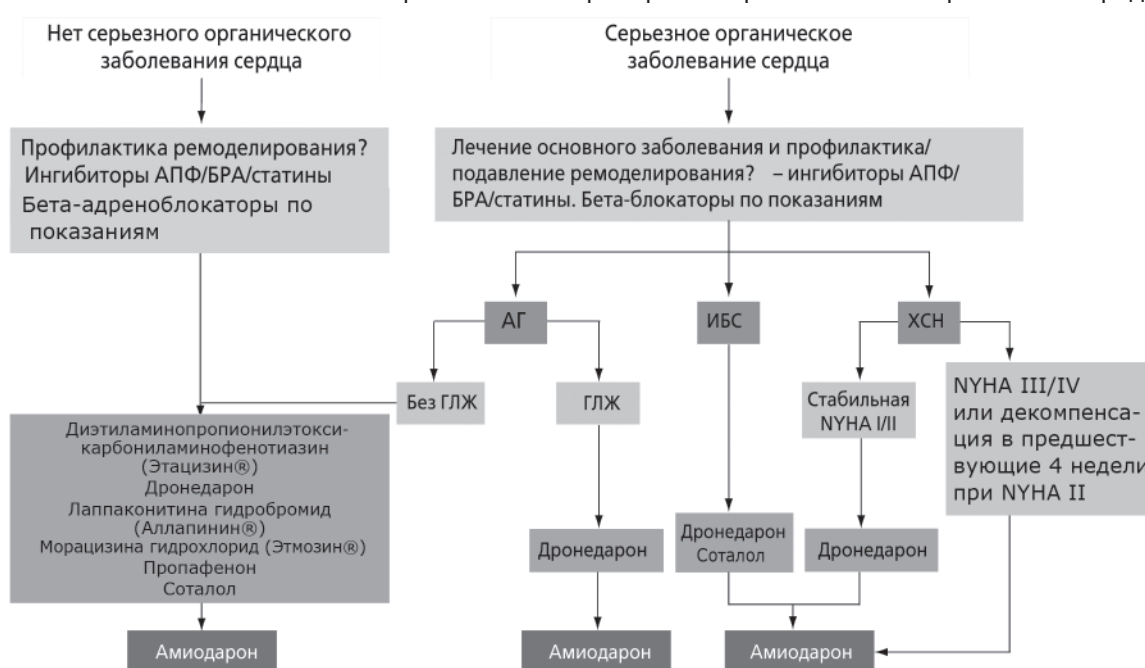
Флекаинид примерно вдвое увеличивает вероятность удержания синусового ритма. Его эффективность первоначально изучали при пароксизмальной ФП, однако препарат также можно применять для контроля синусового ритма после ЭКВ. Флекаинид безопасен у больных без серьезного органического заболевания сердца, однако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

Рис. 12. Выбор антиаритмического препарата у пациентов, не страдающих серьезным органическим заболеванием сердца.



Рис. 13. Выбор антиаритмического препарата с учетом основного заболевания.

Примечания. АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.



Примечания. АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

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

Выбор антиаритмических препаратов

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

Больные с изолированной ФП. Если заболевание сердца отсутствует или легко выражено, профилактику рецидивов ФП логично начинать с бета-адреноблокаторов, особенно когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП). Поскольку бета-адреноблокаторы менее эффективны у многих других больных с изолированной ФП, им обычно назначают флекаинид, пропафенон, лапаконитина гидробромид (Аллапинин®), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинотиазин (Этацизин®), соталол или дронедазон. Дизопирамид, обладающий выраженной антихолинергической активностью, может применяться при ФП, опосредованной повышенной активностью блуждающего нерва (рис. 12) [161,162]. Кроме того, у этой категории больных могут быть использованы этацизин, обладающий холинолитическим эффектом, и аллапинин, оказывающий положительное хронотропное действие [163].

Препарат первой линии можно выбрать с учетом характера аритмии (адренергическая или обусловленная активностью блуждающего нерва).

Больные с заболеванием сердца. Выделяют различные патофизиологические варианты поражения сердца: гипертрофия, ишемия и застойная сердечная недостаточность (рис. 13). В каждом из этих случаев рекомендуется избегать применения определенных препаратов. В клинических исследованиях у больных с ФП и другими аритмиями продемонстрирована достаточно высокая токсичность флекаинида и пропафенона, которую связывали с аритмогенным действием и/или отрицательными инотропными эффектами. Соталол удлиняет интервал QT и может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа *tdp* у чувствительных пациентов, в том числе с выраженной гипертрофией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Результаты исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показали относительно безопасную соталолу при ишемической

болезни сердца. У большинства больных с серьезными органическим заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью и гипертрофией ЛЖ, в Европе было разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид). Высказываются сомнения в безопасности длительной терапии амиодароном у больных с сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA [164].

Дать рекомендации по выбору между амиодароном и дронедазоном у больных с органическим заболеванием сердца сложно. Преимуществом амиодарона является многолетний опыт применения, который подтвердил отсутствие у препарата заметной кардиотоксичности. С другой стороны, амиодарон в высоких дозах часто вызывает другие токсические эффекты, хотя они возникают реже при применении препарата в дозе ≤ 200 мг/сут. Амиодарон не изучался в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, сходных с ATHENA, однако в нескольких мета-анализах [136,156,165,166] и с помощью моделирования [167] не был подтвержден его благоприятный эффект на сердечно-сосудистые исходы. Учитывая преимущества в безопасности и возможность улучшения исходов заболевания, дронедазон представляется предпочтительным в качестве препарата первой линии, по крайней мере у пациентов с ФП и сердечно-сосудистым заболеванием. При неэффективности дронедазона может потребоваться назначение амиодарона.

Дронедазон может безопасно применяться у больных с ОКС, хронической стабильной стенокардией, гипертоническим поражением сердца и стабильной сердечной недостаточностью I-II функциональных классов по NYHA. Его не следует использовать у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по NYHA или нестабильной сердечной недостаточностью. В клинических исследованиях эффективность и безопасность дронедазона у больных с гипертрофией ЛЖ или гипертрофической кардиомиопатией специально не изучались.

Больные с гипертрофией левого желудочка.

У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако существуют опасения относительно их аритмогенного действия, особенно у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ $\geq 1,4$ см в соответствии с предыдущими рекомендациями) и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Поскольку безопасность и хорошая переносимость дронедазона были установлены в крупном исследовании, включавшем больных с гипертонией и возможной гипертрофией ЛЖ, этот препарат можно использовать у подобных пациентов, однако более определенные данные отсутствуют. Целесообразность применения амиодарона следует рассматривать, когда рецидивы ФП продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни больных.

Больные с ишемической болезнью сердца.

Пациентам с ишемической болезнью сердца не следует назначать флекаинид [166] или пропафенон. Препаратами первой линии являются соталол и дронедазон. Дронедазон может быть предпочтителен, учитывая его безопасность. Амиодарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

Больные с сердечной недостаточностью. Дронедарон и амиодарон являются единственными лекарственными средствами, доступными в Европе, которые могут безопасно применяться у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью I-II функциональных классов по NYHA. Дронедарон противопоказан больным сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по NYHA и пациентам, которых в течение предыдущих 4 недель госпитализировали по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [160]. У таких больных следует использовать амиодарон.

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

4.3.5.2. Катетерная абляция левого предсердия

Целью разработки методов абляции было "излечение" от ФП определенной группы пациентов. Результаты отдаленного наблюдения за такими больными свидетельствуют о том, что после радиочастотной абляции (РЧА) удается чаще добиться стабильного синусового ритма, чем на фоне антиаритмической терапии, хотя поздние рецидивы тоже нередки [172]. В большинстве исследований были включены пациенты с симптомами пароксизмальной ФП и минимальными признаками органического поражения сердца.

Показания

В целом катетерная абляция показана пациентам, у которых клинические симптомы сохраняются несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, включающую средства для контроля ЧСС и ритма сердца. При оценке целесообразности абляции следует принимать во внимание следующие обстоятельства:

- (1) функциональная (электрофизиологическая) и транспортная функция левого предсердия (тип ФП, размер левого предсердия, анамнез аритмии);
- (2) наличие и тяжесть основного заболевания сердца;
- (3) возможные альтернативы (антиаритмические средства, контроль ЧСС);
- (4) предпочтения больного.

Сложная процедура РЧА, которая может привести к тяжелым осложнениям, должна быть адекватно обоснована у конкретного пациента с ФП.

Важное значение при выборе этого метода лечения имеет опыт врача, проводящего процедуру. В опубликованных исследованиях РЧА практически всегда проводилась высококвалифицированными специалистами, работающими в специализированных лечебных учреждениях, в то время как в обычной клинической практике она может выполняться менее квалифицированными врачами в учреждениях разного профиля.

Катетерную РЧА обычно проводят больным с пароксизмальной ФП, которая резистентна по крайней мере к одному антиаритмическому препарату. Подобная практика обосновывается результатами многочисленных рандомизированных исследований, проводившихся в одном центре, и многоцентровых проспективных исследований, в которых абляция приводила к улучшению контроля ритма сердца по сравнению с антиаритмическими средствами (табл. 18). При мета-анализе исследований, выполненных преимущественно на больных с пароксизмальной ФП, также было продемонстрировано явное преимущество катетерной абляции перед антиаритмической терапией [121,175-180]. Однако в большинство исследований с использованием метода РЧА включали пациентов, резистентных к антиаритмическим препаратам, а длительность наблюдения была относительно короткой, как правило, не превышая одного года после проведения процедуры. Важно подчеркнуть, что в высоко специализированных учреждениях, проводящих более 100 РЧА процедур в год при ФП [39], данный способ лечения может быть методом выбора при пароксизмальной ФП, неэффективности одного антиаритмического препарата и нормальных размерах ЛП по данным эхокардиографии.

Результаты исследований, в которых напрямую сопоставляли антиаритмические средства или катетерную РЧА в качестве методов первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП, ограничены [178], однако имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность абляции [165]. Учитывая высокую вероятность контроля ритма сердца с помощью катетерной абляции у больных с пароксизмальной ФП и минимальными признаками поражения сердца, а также относительную безопасность этого метода (если процедура выполняется опытным специалистом), абляция может рассматриваться как метод лечения первого ряда у некоторых больных (рис. 14).

У больных с персистирующей или длительно существующей персистирующей ФП, не страдающих серьезным органическим заболеванием сердца, стратегия лечения и соотношение пользы и риска катетерной РЧА окончательно не установлены. Таким пациентам может потребоваться расширенная (линейная) или повторная РЧА. Возможность этого вмешательства следует обсуждать только при неэффективности антиаритмических препаратов.

Поскольку амиодарон достаточно часто дает серьезные побочные эффекты, особенно при длительном лечении, рационально рассматривать катетерную РЧА в качестве альтернативы приему амиодарона у больных молодого возраста.

У пациентов с симптомами пароксизмальной и персистирующей ФП и серьезными органическим заболеванием сердца перед РЧА рекомендуется проводить антиаритмическую терапию. В

Таблица 18. Рандомизированные исследования, в которых сравнивали катетерную абляцию и антиаритмическую терапию или отсутствие лечения у больных с фибрилляцией предсердий

Исследование	Источник	n	Возраст, лет	Тип ФП	Предшествующее применение ААП	Предшествующее применение ААП	Повторная абляция	Проведена абляция в группе ААП	Отсутствие ФП через 1 год	
									Абляция	ААП
Krittayaphong et al. 2003	Online	30	55±10 (абляция) 47±15 (ААП)	Пароксизмальная, персистирующая	≥1 ^a		Не указано	Не указано	79%	40%
Wazni et al. 2005 (RAAFT)	178	70	53±8 (абляция) 54±8 (ААП)	В основном пароксизмальная	Нет		12% ^b	49% ^c	87%	37%
Stabile et al. 2005 (CACAF) ^d	Online	245	62±0 (абляция) 62±10 (ААП)	Пароксизмальная, персистирующая	≥2		Нет данных	57%	56%	9%
Oral et al. 2006 ^e	Online	245	57±9	Персистирующая	≥1 (2,1±1,2)		26% для ФП и 6% для трепетания	77%	74%	4%
Parrone et al. 2006 (APAF)	179	198	55±10 (абляция) 57±10 (ААП)	Пароксизмальная	≥2 (2±1)		6% для ФП и 3% для предсердной тахикардии	42%	86%	22%
Jais et al. 2008 (исследование A4)	177	112	51±11	Пароксизмальная	≥1		1,8±0,2, медиана 2 на пациента	63%	89%	23%
Forleo et al. 2008 ^f	Online	70	63±9 (абляция) 65±6 (ААП)	Пароксизмальная, персистирующая	≥1		Не указано	Не указано	80%	43%
Wilber et al. 2010 (Thermocool) ^g	121	167	55,5 (абляция) 56,1 (ААП)	Пароксизмальная	≥1 (в среднем 1,3) ^h		12,6% в течение 80 дней после первой процедуры	59% ^c	66%	16%
Packer et al. 2010 (STOP-AF) ⁱ	Online	245	56,7 (абляция) 56,4 (ААП)	Пароксизмальная	≥1 ^b		19% в течение 90 дней после первой процедуры	79%	69,9%	7,3%

Примечания.

а Амiodарон не применялся, однако пациенты получали бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и сердечные гликозиды помимо препаратов IA и IC классов.

б Исключая амiodарон.

с Через 1 год; не допускалось в течение 1 года наблюдения

d Все пациенты, которым проводилась абляция, получали антиаритмические препараты

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

f Сахарный диабет 2 типа

g Наблюдение в течение 9 мес

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

i Считали признаком неэффективности лечения

j Представлено на конференции Американской коллегии кардиологов в 2010 году

A4 – Atrial Fibrillation Ablation versus Antiarrhythmic Drugs; APAF – Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation study; CACAF – Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study; RAAFT 1- Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial; STOP-AF – Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation.

Online – доступно в интернет по адресу: www.escardio.org/guidelines.

ААП – антиаритмические препараты, ИЛВ – изоляция легочных вен, КТП – кавотрикуспидальный перешеек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие.



Рис. 14. Выбор абляции или антиаритмической терапии у больных с органическим заболеванием сердца и без него.

Примечания.

†Может потребоваться более распространенная абляция ЛП.

*Обычно проводят изоляцию легочных вен. АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. Антиаритмические препараты перечислены в алфавитном порядке.

Абляция ЛП – метод выбора (пунктирная линия; рекомендация IIb класса) при пароксизмальной ФП и сохранении выраженных симптомов несмотря на адекватный контроль ЧСС у больных без серьезного заболевания сердца, которые отказываются от антиаритмической терапии.

таких случаях добиться эффективной РЧА сложнее. Основанием для вмешательства должны быть выраженные симптомы, связанные с аритмией. Результаты абляции при персистирующей и длительно существующей персистирующей ФП были не совсем однозначными, но обнадеживающими, однако в таких случаях часто приходится предпринимать несколько процедур РЧА. Эти вмешательства технически сложные и ассоциируются с более высоким риском осложнений, чем радиочастотная изоляция легочных вен. Вопрос о том, следует ли назначать амиодарон или проводить катетерную абляцию при неэффективности менее токсичных антиаритмических препаратов, следует решать индивидуально. При этом следует учитывать возраст пациента, тип и тяжесть поражения сердца, размер левого предсердия, сопутствующие заболевания и предпочтения больного. Имеются данные в пользу первичной абляции у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями; например, у больных с сердечной недостаточностью. У такой группы пациентов после РЧА было отмечено повышение фракции выбора ЛЖ и толерантности к физической нагрузке [118,119]. При бессимптомном течении ФП польза РЧА не установлена.

Обследование больных перед РЧА

Перед РЧА всем пациентам следует провести регистрацию ЭКГ в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование, а также эхокардиографию для исключения органического заболевания сердца. Дополнительные методы исследования, такие как магнитно-резонансная и компьютерная томография, позволяют изучить трехмерную геометрию предсердий и количественно оценить степень фиброза предсердий. Чтобы снизить риск тромбоэмболических осложнений во время абляции, следует исключить тромбоз левого предсердия (чаще всего в ушке). После исключения тромбоза левого предсердия при чреспищеводной эхокардиографии до процедуры абляции (рекомендуемое время ≤48 ч) следует проводить адекватную антикоагулянтную терапию, чтобы не допустить образования тромба.

Устранение триггерной активности путем радиочастотной изоляции легочных вен

Изучение роли очаговой активности в области устьев легочных вен в развитии эпизодов ФП по-

служило основой для разработки метода электрической изоляции этих триггеров от окружающей стенки левого предсердия методом РЧА. Для выполнения данной процедуры в устья легочных вен вводят циркулярный картирующий катетер, а с помощью, так называемого холододового абляционного электрода производится сегментарная абляция в области устьев легочных вен. Характерный потенциал в легочных венах определяется также при наличии синусового ритма, поэтому процедура абляции может быть выполнена при отсутствии триггерной активности. Сегментарную абляцию волокон, соединяющих левое предсердие и легочные вены, производят вблизи устьев легочных вен, что повышает риск развития их стеноза и/или окклюзии. Причиной рецидивов ФП, могут быть как восстановление проведения возбуждения между предсердием и легочными венами, так и очаги триггерной активности в области устьев легочных вен, в случае их более дистальной радиочастотной изоляции.

Линейная радиочастотная изоляция легочных вен и циркулярная абляция легочных вен

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

Циркулярная РЧА легочных вен – чисто анатомический подход, который не предполагает оценку нарушения электрической связи легочных вен с левым предсердием. Регистрация электрической активности муфт легочных вен как правило не проводится, поэтому достаточна пункция межпредсердной перегородки и введение одного картирующего абляционного электрода. При использовании данно-

го метода до 45% периметра легочной вены электрически не изолируется, проведение между легочной веной и левым предсердием полностью не блокируется, а легочная вена сохраняет потенциальную аритмогенность. Кроме того, после такой РЧА чаще встречаются предсердные или эктопические аритмии по механизму re-entry. Недавно было показано, что неполная электрическая изоляция легочных вен позволяет предсказать формирование послеоперационных предсердных тахикардий. Данные прове-

денных исследований служат основанием для проведения полной электрической изоляции легочных вен, даже при условии проведения антральной или линейной РЧА в левом предсердии.

Критерии эффективности радиочастотной изоляции легочных вен

По мнению экспертов, методы абляции, предполагающие радиочастотную изоляцию легочных вен и/или устья легочных вен, являются основой большинства подобных вмешательств. Целью процеду-

Таблица 17. Осложнения катетерной абляции фибрилляции предсердий

Тип	Типичные симптомы	Частота	Методы лечения и исходы	Как снизить риск?
Тромбоэмболии ТИА Инсульт	Неврологический дефицит, зависящий от локализации поражения	0,93% 0,2% (0,6%) 0,3% (0,28%)	Обсудить возможность лизиса	Использовать катетер с промываемым кончиком. Контролировать АВС каждые 30 мин и корректировать путем в/в введения гепарина
Стеноз/окклюзия легочной вены	Кашель, одышка при нагрузке, пневмония, кровохарканье	В зависимости от места абляции по отношению к устью легочной вены. До 10% при фокальной абляции легочной вены, <5% при сегментарной абляции	Дилатация/реканализация легочной вены и имплантация стента. Часто развивается рестеноз стента	Избегать абляции внутри легочной вены
Образование предсердно-пищеводного свища	Необъяснимая лихорадка, дисфагия, судороги	<1%	Немедленная операция	Избегать повреждения задней стенки левого предсердия
Тампонада В остром периоде Поздняя (через несколько дней)	Гипотония, остановка сердца	0,8% до 6% Не известна	Немедленный перикардиоцентез	Избегать механического повреждения во время пункции перегородки и чрезмерного надавливания
Повреждение диафрагмального нерва (в основном справа)	Паралич диафрагмы с одышкой при нагрузке и в покое	Может быть преходящим	Выжидание	Установить локализацию повреждения диафрагмального нерва по отношению к устью легочной вены путем стимуляции. Избегать растяжения устья легочной вены (в основном при использовании баллонного катетера)
Повреждение пищевода	Кишечные симптомы (вздутие и т.д.)	Может быть преходящим. Развивается через несколько часов или дней после вмешательства. 1% у 367 пациентов	При необходимости дилатация привратника, введение ботулина	Не известны
Артериовенозная фистула	Боль в месте пункции	0,43%	Компрессия. Хирургическое вмешательство требуется редко	Осторожно выполнять пункцию
Формирование аневризмы	Боль в месте пункции	0,5-0,53%	Выжидание. Введение тромбина	Осторожно выполнять пункцию

Лучевое повреждение	Боль и покраснение в месте облучения	Развивается в отдаленном периоде. Острое поражение отмечается очень редко	Лечение как при ожогах	Избегать излишнего облучения и использовать технику ALARA. Применение 3D картирования и пульсфлюороскопии. Выбор оптимальной длительности флюороскопии
Повреждение митрального клапана	Образование избыточной рубцовой ткани после абляции ткани клапана	Очень редко	Осторожное удаление катетера. Хирургическое вмешательство	Определение анатомии левого предсердия/легочной вены в 3D режиме. Мониторирование сигналов при манипуляции катетером
Острое поражение коронарной артерии	Боль в груди, подъем сегмента ST, гипотония	Очень редко. У 1 из 356 пациентов	Стандартное чрескожное вмешательство по поводу острой коронарной окклюзии	Избегать чрезмерного воздействия разряда на коронарные артерии. По возможности избегать абляции интракоронарного синуса
Воздушная эмболия	Острая ишемия, гипотония, атрио-вентрикулярная блокада, остановка сердца		Аспирация воздуха, наблюдение и выжидание, стимуляция, при необходимости сердечно-легочная реанимация	Тщательная аспирация всех проводников. Постоянное положительное давление в области транссептального проводника
Гематома в месте пункции	Боль, опухание, изменение цвета кожи	Часто	Компрессия. В редких случаях оперативное вмешательство. Удаление проводника после нормализации ABC	Осторожная компрессия. Удаление проводника после нормализации ABC
Смертность	0,05-0,7%			

Примечание: ABC – активированное время свертывания крови, ALARA = как можно ниже

ры должна быть полная электрическая изоляция легочных вен [39]. Общепринятым критерием успеха вмешательства считают полную электрическую изоляцию всех легочных вен. Дополнительным обоснованием целесообразности изоляции легочных вен служат исследования, в которых изучались рецидивы ФП после абляции. Было установлено, что они развиваются в случае восстановления проведения между предсердием и легочной веной. Эффективность повторной изоляции легочных вен в ближайшем и более отдаленном периоде достигала 90% у определенной группы пациентов с ФП.

Несмотря на устранение триггеров ФП, большинству пациентов с персистирующей или длительно существующей персистирующей ФП может потребоваться дополнительная модификация субстрата. Концептуальной основой этого подхода является теория множественных мелких волн re-entry (см. раздел 2.2.2). Данной группе пациентов проводят линейную РЧ абляцию, чтобы предупредить появление зон циркуляции возбуждения (макро-re-entry). Изучались различные конфигурации линейной РЧА в левом предсердии, однако выбор соответствующей линии РЧА у

конкретного пациента остается трудной задачей. Чтобы добиться полной блокады проведения, линейная абляция должна быть трансмуральной, однако обеспечить подобный трасмуральный эффект радиочастотного воздействия довольно сложно.

Альтернативные методы абляции при ФП

Чтобы преодолеть ограничения последовательной абляции и избежать риска неполной изоляции легочных вен или участков левого предсердия, разработаны устройства, позволяющие изолировать легочные вены с помощью одного (или нескольких) воздействий. Возможность применения данных устройств изучалось преимущественно у больных с пароксизмальной ФП, не страдающих органическим заболеванием сердца или выраженной дилатацией левого предсердия. Для данных вмешательств в основном используются радиочастотные волны, хотя существуют и альтернативные источники энергии, такие как криотермия, ультразвук и лазерное излучение. Рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились, что не позволяет судить о преимуществах этих методов перед стандартной последовательной РЧА. Учитывая воз-

возможность чрезмерного повреждения окружающих тканей, например, формирования свища между предсердием и пищеводом, необходимо доказать, что новые устройства являются простыми в клиническом применении и безопасными.

Альтернативные методы модификации субстрата

Предпринимались попытки абляции предсердной ткани, генерирующей сложные фракционированные электрограммы, без изоляции легочных вен. Хотя результаты, полученные в отдельных центрах, оказались обнадеживающими, в проспективных рандомизированных исследованиях эффективность вмешательства не была подтверждена. Интересно отметить, что рецидивы аритмии после подобных процедур связаны в основном с активностью легочных вен. Некоторые авторы проводили радиочастотную абляцию ганглионарных сплетений в дополнение к радиочастотной изоляции легочных вен. Преимуществ применения данного подхода в настоящее время не установлено.

Осложнения

Катетерная РЧА сопровождается различными осложнениями (табл. 17) [173-175, 180].

Наиболее серьезными считают осложнения, которые приводят к необратимым изменениям или смерти, требуют вмешательства или госпитализации (или увеличения ее длительности). Следует отметить возможность более редких осложнений с серьезными последствиями, особенно если вместо РЧА используются другие источники энергии.

Ведение больных после РЧА устьев легочных и/или левого предсердия

После проведения РЧА больные должны наблюдаться совместно кардиологом и врачом-электрофизиологом в центрах, где эта процедура была выполнена.

Антикоагуляция. Непосредственно после абляции применяют низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин внутривенно, чтобы создать "мост" к восстановлению терапевтического уровня антикоагуляции с использованием антагонистов витамина К, которые продолжают принимать по крайней мере в течение 3 месяцев [181]. Вместе с тем, в некоторых лечебных учреждениях на время процедуры антагонисты витамина К не отменяют. Целесообразность дальнейшей терапии антикоагулянтами оценивают с учетом риска

Рекомендации по катетерной абляции левого предсердия

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Катетерная абляция трепетания предсердия рекомендуется в рамках процедуры абляции ФП, если трепетание было выявлено до абляции или появилось во время абляции ФП	I	B	40
Катетерная абляция в центрах, выполняющих более 100 процедур радиочастотной абляции в год, показана больным с пароксизмальной ФП (класс симптомов более 2-х баллов по шкале EHRA), когда симптомы сохраняются несмотря на антиаритмическую терапию, при условии нормальных размеров левого предсердия и нормальной, либо минимально сниженной функции ЛЖ.	I	A	121, 175, 177, 182, 183, 188-193
Возможность абляции следует рассмотреть при симптомной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, включая амиодарон.	IIa	A	40, 52, 194, 198-210
После абляции в качестве "моста" перед возобновлением терапии пероральными антикоагулянтами (которую следует продолжать как минимум 3 мес) следует рассмотреть целесообразность использования лечебных доз гепарина (низкомолекулярного подкожно или нефракционированного в/в). При оценке целесообразности последующего использования антикоагулянтов следует учитывать наличие факторов риска инсульта у конкретного больного.	IIa	C	
Продолжение антикоагулянтной терапии рекомендуется больным с 1 "большим" риска или ≥ 2 "клинически значимыми не большими" факторами риска (сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2).	IIa	B	181
Целесообразность катетерной абляции у больных с симптомной пароксизмальной ФП и умеренно увеличенным размером ЛП или сердечной недостаточностью можно рассматривать в случаях, когда антиаритмическая терапия, включая амиодарон, не способны контролировать симптомы	IIb	A	118, 119, 188, 194, 198-209
У больных с симптомной пароксизмальной ФП, не страдающих серьезным заболеванием сердца, целесообразность катетерной абляции перед началом антиаритмической терапии можно рассматривать в случаях, когда симптомы сохраняются несмотря на адекватный контроль ЧСС	IIb	B	175
Целесообразность катетерной абляции можно рассмотреть у пациентов с длительной симптомной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам, включая амиодарон.	IIb	C	

инсульта (см. раздел 4.1). У больных с высоким риском инсульта отменять антагонисты витамина К после абляции обычно не рекомендуют (см. раздел 4.1), поскольку ФП – это хроническая и прогрессирующая аритмия, особенно у больных с повышенным риском инсульта (см. раздел 3).

Мониторирование рецидивов ФП. Методы оценки среднесрочных и долгосрочных результатов абляции ФП продолжают обсуждаться. Может быть достаточным контроль симптомов, уменьшение которых является основной целью абляции ФП. Чтобы сопоставить эффективность различных вмешательств и улучшить технику абляции, необходимо проводить систематическое стандартизированное мониторирование ЭКГ [8]. По мнению экспертов, пациента следует обследовать через 3 месяца после вмешательства, а затем каждые 6 месяцев в течение по крайней мере 2-х лет [34]. Истинная частота рецидивов будет, вероятно, оставаться значительно заниженной (см. раздел 3.4).

Результаты мета-анализа и рандомизированных исследований, в которых сопоставлялись РЧА и антиаритмические препараты

Хотя антиаритмические препараты остаются основой лечения ФП, в последние годы возрастает роль катетерной абляции. По данным недавно проведенного мета-анализа, эффективность катетерной абляции и антиаритмической терапии составила 77% и 52%, соответственно [134]. Сходные результаты были получены в других мета-анализах [171, 178, 179], в одном из которых изоляция легочных вен у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП сопровождалась значительным увеличением вероятности отсутствия приступов аритмии через 1 год (отношение шансов [ОШ] 9,74; 95% ДИ 3,98–23,87; $p < 0,001$) [179]. В нескольких проспективных многоцентровых исследованиях была подтверждена более высокая эффективность катетерной абляции по сравнению с антиаритмической терапией. Многим пациентам проводили повторные вмешательства, что указывает на ограничения этого метода лечения. Помимо восстановления проведения импульса между изолированными легочными венами и левым предсердием, основной причиной аритмий, возникающих после абляции, является ятрогенная предсердная тахикардия по механизму *re-entry*. В случае развития аритмии может потребоваться повторная РЧА. В ближайшие годы будут получены результаты продолжающихся многоцентровых исследований в определенных подгруппах больных, например, с ФП и застойной сердечной недостаточностью (CASTLE-AF, AMICA). В настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность успешной абляции ФП в снижении смертности, однако этот вопрос изучается в крупном проспективном международном исследовании CABANA. Можно предположить, что абляция ФП в рамках стратегии контроля ритма сердца наиболее эффективна и полезна на раннем этапе развития заболевания [29]. Клиническая эффективность раннего контроля ритма сердца изучается в исследовании EAST. Результаты обоих исследований ожидаются в 2015 году.

довании CABANA. Можно предположить, что абляция ФП в рамках стратегии контроля ритма сердца наиболее эффективна и полезна на раннем этапе развития заболевания [29]. Клиническая эффективность раннего контроля ритма сердца изучается в исследовании EAST. Результаты обоих исследований ожидаются в 2015 году.

4.3.5.3. Хирургическая абляция

ФП – независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операций на сердце. Она ассоциируется с более высокой периоперационной смертностью, особенно у пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 40% [184]. Наличие ФП перед реконструктивной операцией на митральном клапане свидетельствует о повышенном риске оперативного вмешательства и позволяет прогнозировать развитие поздних осложнений со стороны сердца и инсульта. Хотя независимое влияние ФП на выживаемость в отдаленном периоде не установлено, восстановление синусового ритма улучшает исходы [184]. Хирургическая абляция по сравнению с катетерной позволяет добиться полной изоляции очагов триггерной активности, а также ушка левого предсердия.

Техника операции

Метод хирургической абляции – это прежде всего операция “лабиринт”. Эффективность оперативного вмешательства (т.е. отсутствие ФП) в течение 15 лет достигает 75–95%. У больных с пороком митрального клапана операция на клапане сама по себе не снижает риск развития рецидивов ФП или инсульта, однако операция “лабиринт” приводит к улучшению исходов и способствует восстановлению сократительной функции предсердий. Операция технически сложно выполнима и сопровождается повышенным риском смерти и серьезных осложнений, поэтому она проводится редко [187]. Хирургическая изоляция легочных вен эффективно восстанавливает синусовый ритм у больных с длительно существующей ФП на фоне порока митрального клапана.

Альтернативные источники энергии

Использование альтернативных источников энергии позволяет вызвать блокаду внутрисердечного проведения без хирургического разреза. Подобное вмешательство более кратковременное и менее инвазивное и не требует остановки сердца. В небольших рандомизированных исследованиях эти методы абляции приводили к увеличению частоты восстановления синусового ритма, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению концентраций мозгового натрийуретического пептида в плазме и риска инсульта [185].

При применении РЧА синусовый ритм сохраняется примерно в 85% случаев через 1 год и в 52%

Рекомендации по хирургической абляции фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность хирургической абляции ФП следует рассмотреть у больных, которым проводятся операции на сердце.	IIa	A	184, 186, 187
Хирургическая абляция возможна при бессимптомной ФП, когда проводится операция на сердце, а риск процедуры минимальный.	IIb	C	
Если не проводится операция на сердце, минимально инвазивная хирургическая абляция ФП возможна у больных с ФП, сопровождающейся симптомами, при неэффективности катетерной абляции.	IIb	C	

случаев через 5 лет. Длительность аритмии и размер левого предсердия позволяют предсказать развитие рецидивов ФП.

Эффективность криоабляции через 1 год составляла 87%.

Высоко интенсивный направленный ультразвук вызывает нагревание ткани, коагуляционный некроз и блокаду проведения. Через 18 месяцев эффективность вмешательства достигала 86%. Факторами, ухудшавшими результаты вмешательства, были значительное увеличение размеров левого предсердия, пожилой возраст, длительно существующая персистентная ФП, артериальная гипертензия и апноэ во время сна [39].

Представляется перспективным применение других методов, в частности торакокопии и видеонаблюдения, однако данные миниинвазивные хирургические подходы пока специально не сравнивали со стандартными хирургическими методами лечения ФП.

Роль абляции вегетативной нервной системы

Абляция ганглионарных нервных сплетений или пересечение блуждающего нерва используются для контроля или лечения пароксизмальной ФП. Отдаленные результаты вмешательства пока не известны. Первые исследования не подтвердили его преимущество перед радиочастотной изоляцией легочных вен.

Послеоперационное ведение больных

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

4.4. Дополнительная терапия

Предупреждение или замедление ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертензии, сердечной недостаточности или воспаления (например, после хирургического вмешательства) позволяет избежать развития ФП (первичная профилактика) или снизить частоту рецидивов аритмии или ее трансформации в постоянную форму (вторичная профилактика) [211]. С этой целью обычно применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона, статины и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

4.4.1. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы АПФ и БРА подавляют аритмогенное действие ангиотензина II, который стимулирует развития фиброза и гипертрофии предсердий из-за нарушения утилизации кальция, изменения функции ионных каналов, активации медиаторов окислительного стресса и усиления воспаления. В экспериментальных условиях убедительно доказаны антиаритмические и противofiброзные свойства ингибиторов АПФ и БРА при ФП [212, 213].

Первичная профилактика

Застойная сердечная недостаточность. При ретроспективных анализах результатов крупных рандомизированных исследований у больных с дис-

функцией ЛЖ и сердечной недостаточностью было выявлено снижение частоты развития ФП при лечении ингибиторами АПФ и БРА по сравнению с плацебо. По данным нескольких мета-анализов применение этих лекарственных средств достоверно снижает риск ФП на 30-48% [213-216]. Благоприятный эффект был менее очевиден у больных с сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией ЛЖ [217].

Артериальная гипертензия. При мета-анализах отмечалась тенденция к преимуществу терапии, основанной на ингибиторах АПФ или БРА, однако только в одном из них было выявлено статистически значимое снижение ОР ФП на 25% [215]. Эта тенденция в основном отражала значительное снижение частоты впервые выявленной ФП (на 33%) при лечении лозартаном по сравнению с ателололом (6,8 против 10,1 на 1000 человеко-лет, соответственно) в исследовании LIFE, в которое включали пациентов с гипертрофией ЛЖ [218]. Тем не менее, результаты последующего исследования VALUE [219] и двух ретроспективных анализов административных баз данных в США и Великобритании дают основания предполагать, что терапия артериальной гипертензии, основанная на ингибиторах АПФ или БРА, может задержать развитие ФП у больных с артериальной гипертензией, в том числе в обычной клинической практике.

Сердечно-сосудистые факторы риска. Эффективность ингибиторов АПФ и БРА в профилактике ФП менее очевидна у пациентов с множественными факторами риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь, заболевание периферических артерий, гиперхолестеринемию и т.п., которые принимали участие в исследованиях HOPE и TRANSCEND [211]. В этих исследованиях рамиприл и телмисартан, соответственно, не снижали риск развития ФП по сравнению с плацебо.

Вторичная профилактика

В нескольких относительно небольших проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что ингибиторы АПФ или БРА в сочетании с антиаритмическими средствами, обычно амиодароном, оказывают дополнительное благоприятное влияние на риск рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с антиаритмической терапией [220, 221]. При мета-анализе этих исследований было выявлено достоверное снижение ОР развития рецидивов ФП на 45-50% [213-216]. Однако в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CAPRAF не был продемонстрирован способности кандесартана благоприятствовать сохранению синусового ритма после кардиоверсии у больных, не получавших антиаритмические препараты [222].

Данные, обосновывающие применение ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, которым не проводится электрическая кардиоверсия, остаются противоречивыми. В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных артериальной гипертензией было выявлено снижение частоты рецидивов пароксизмальной ФП на фоне терапии, основанной на БРА или ингибиторах АПФ, по сравнению с ателололом или амлодипином, а также при их добавлении к амиодарону по сравнению с монотерапией амиодароном [213]. В нескольких относительно

небольших исследованиях был отмечен некоторый благоприятный эффект ингибиторов АПФ/БРА у пациентов с незначительными изменениями сердца (в основном артериальная гипертензия без гипертрофии ЛЖ) и пароксизмальной или недавно развившейся персистирующей ФП [213, 224].

Однако в самом крупном исследовании GISSI-AF у 1442 больных с сердечно-сосудистыми факторами риска (у 85% артериальная гипертензия) и пароксизмальной или персистирующей ФП присоединение валсартана к оптимальной медикаментозной терапии (включая антиаритмические средства и ингибиторы АПФ) в течение 1 года не привело к изменению времени до первого рецидива ФП (ОР 0,99; 95% ДИ 0,85–1,15; $p=0,84$) и числа пациентов, у которых наблюдалось более 1 рецидива ФП по сравнению с плацебо на протяжении ближайшего года (26,9% против 27,9%, соответственно) [135]. Валсартан не давал также дополнительного эффекта у небольшого числа больных без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, но с дилатацией левого предсердия.

Предварительные результаты японского исследования J-RHYTHM II у 318 больных с артериальной гипертензией и пароксизмальной ФП не подтвердили благоприятное влияние кандесартана по сравнению с амлодипином на частоту и длительность рецидивов ФП, выявляемых при ежедневном мониторинге ЭКГ по телефону, или частоту трансформации ФП в постоянную форму в течение 1 года (8% против 14%, соответственно). По данным ретроспективных анализов ингибиторы АПФ и БРА не снижали частоту рецидивов ФП после абляции легочных вен.

Эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов

В исследовании LIFE лечение, основанное на лозартане, уменьшало риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с atenололом у больных с ФП. Так, частота первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт и инфаркт миокарда) снизилась на 42%, сердечно-сосудистая смертность – на 42%, частота инсульта – на 45%. Была отмечена также тенденция к снижению общей смертности. Однако ни в исследовании VALUE [219], ни в исследовании GISSI-AF [228] не было выявлено улучшение исходов на фоне терапии, основанной на БРА, по сравнению с амлодипином или плацебо. В исследовании ACTIVE I у 9016 пациентов с ФП и факторами риска лечение ирбесартаном не привело к снижению суммарной частоты инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти, но достоверно уменьшило частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Таким образом, у больных с существенным заболеванием сердца (например, дисфункцией и гипертрофией ЛЖ) выявлено устойчивое снижение частоты впервые выявленной ФП при лечении ингибиторами АПФ или БРА, однако их польза менее очевидна у пациентов с умеренным органическим поражением сердца и рецидивирующей ФП. Преимущества одного класса ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы над другим не установлено [214, 215, 223]. Антиаритмический эффект ингибиторов АПФ и БРА у больных с ФП изучается в нескольких специально спланированных исследованиях, а также в рамках нескольких более крупных клинических испытаний.

4.4.2. Антагонисты альдостерона

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

4.4.3. Статины

Воспаление может быть ключевым механизмом развития некоторых форм ФП. В эпидемиологических и наблюдательных исследованиях у пациентов с впервые развившейся и рецидивирующей ФП отмечали увеличение уровней С-реактивного белка и воспалительных цитокинов (интерлейкинов 1b и 6 и фактора некроза опухоли α). Профилактический эффект статинов при ФП связывают с улучшением обмена липидов и профилактикой прогрессирования атеросклероза, противовоспалительным и антиоксидантным действием, улучшением эндотелиальной функции и подавлением активации нейрогуморальных систем, изменением текучести мембран и проводимости ионных каналов [226]. Статины принимают участие в регуляции активности различных металлопротеиназ; этот эффект может играть роль в регуляции структурного ремоделирования при ФП (дилатация и фиброз). На животных моделях ФП статины подавляли электрическое и структурное ремоделирование предсердий и препятствовали развитию ФП [227].

Первичная профилактика

Высококачественные исследования у больных с ФП были единичными, а базу данных в основном составляют результаты наблюдательных и ретроспективных исследований [227]. В некоторых исследованиях, особенно у пациентов с дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью, было выявлено снижение частоты развития впервые выявленной ФП на 20-50%. Результаты лечения у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и ОКС менее однозначны, хотя имеется общая тенденция в пользу статинов [228]. Есть свидетельства, что статины могут снижать частоту развития ФП у больных с постоянным водителем ритма на 57%, однако исследования были ретроспективными и слишком небольшими, чтобы поддерживать применение статинов для профилактики ФП после имплантации постоянного водителя ритма сердца [229].

Послеоперационная ФП. В нескольких ретроспективных, наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследованиях [228], включая ARMYDA-3 [227], а также в систематизированном обзоре [230] было выявлено более низкая частота послеоперационной ФП на фоне терапии статинами. Однако в нескольких крупных ретро-

спективных исследованиях не было отмечено снижение частоты развития ФП после операций; более того, указывали даже на их аритмогенные свойства. Тем не менее, по данным мета-анализа всех исследований в хирургической практике (3 рандомизированных контролируемых исследования и 10 наблюдательных исследований в совокупности у 17643 пациентов), ОШ развития любой ФП при лечении статинами составило 0,78 (95% ДИ 0,67–0,90; $p < 0,001$), а впервые выявленной – 0,66 (95% ДИ 0,51–0,84; $p < 0,001$) [179]. Пр продемонстрирована зависимость эффекта статинов от дозы.

Вторичная профилактика

Сообщалось, что эффективность статинов в профилактике пароксизмальной или недавно развившейся ФП выше, чем в профилактике рецидивирующей персистирующей ФП или ФП после абляции левого предсердия [227]. Рандомизированные контролируемые исследования не подтвердили пользу статинов после кардиоверсии [231]. По данным мета-анализа, эффективность статинов в профилактике ФП зависела от типа исследования и выборки больных [232,233]. Более выраженный эффект наблюдался в более ранних, наблюдательных исследованиях.

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

4.4.4. Полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3, или n-3 ПНЖК (в основном эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) – универсальные компоненты биологических мембран. Эти кислоты оказывают стабилизирующее действие на мембраны, подавляя вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода сердца, снижают флюоресцентную анизотропию мембран и окислительный стресс [229]. Кроме того, ПНЖК оказывают прямое электрофизиологическое действие на

некоторые ионные каналы, включая натриевые и ультрабыстрые калиевые каналы, и обмен натрия и кальция. В экспериментах ПНЖК уменьшали электрическое ремоделирование предсердий и их структурные изменения [227].

Первичная профилактика

Общая популяция. Результаты эпидемиологических исследований оказались противоречивыми [227]. Хотя в исследованиях Cardiovascular Health Study и Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study было выявлено достоверное снижение риска развития ФП на 30-35% на фоне увеличения потребления ПНЖК, другие крупные популяционные исследования не подтвердили эти данные. Более высокая эффективность в профилактике ФП определенной кислоты, например, докозагексаеновой, не доказана.

Послеоперационная ФП. Хотя в двух открытых исследованиях использование ПНЖК привело к достоверному снижению частоты ФП после операции коронарного шунтирования, эти результаты не были подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях [234,235]. Различий между группами по времени, в течение которого продолжалась ФП, и длительности госпитализации не было.

Вторичная профилактика

Данные об эффективности ПНЖК во вторичной профилактике ФП ограничены и противоречивы. В одном ретроспективном исследовании применение добавок, содержащих ПНЖК, ассоциировалось со снижением частоты рецидивов ФП после изоляции легочных вен. Предварительные результаты двух небольших рандомизированных контролируемых исследований показали, что лечение ПНЖК, начатое за 1-4 недели до ЭКВ, не влияло на частоту рецидивов аритмии в течение от 6 месяцев до 2 года. Продолжаются несколько проспективных рандомизированных клинических исследований. В настоящее время нет надежных фактов, позволяющих дать какие-либо рекомендации по применению ПНЖК для первичной или вторичной профилактики ФП.

Рекомендации по первичной профилактике фибрилляции предсердий с помощью дополнительных средств

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Целесообразность применения ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ.	IIa	A	213-217
Целесообразность использования ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у пациентов с артериальной гипертензией, особенно гипертрофией ЛЖ	IIa	B	217, 218, 219
Следует рассмотреть целесообразность использования статинов для первичной профилактики ФП после операции аорто-коронарного шунтирования (изолированной или сочетающейся вмешательствами на клапанах сердца)	IIa	B	219, 220
Вопрос о применении статинов для первичной профилактики ФП может рассматриваться у пациентов с заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью	IIb	B	232,233
Лечение ингибиторами АПФ, БРА и статинами не рекомендуется для первичной профилактики ФП у больных без сердечно-сосудистых заболеваний	III	C	

Рекомендации по вторичной профилактике фибрилляции предсердий с помощью дополнительных средств

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Возможность лечения ингибиторами АПФ и БРА может рассматриваться у больных с рецидивирующей ФП, которые получают антиаритмическую терапию	IIb	B	213-215, 220, 221
БРА и ингибиторы АПФ могут быть полезными для профилактики повторных пароксизмов ФП, а также у больных с персистирующей ФП без серьезного заболевания сердца, которым проводится электрическая кардиоверсия, если имеются другие показания к назначению препаратов этих групп (например, артериальная гипертензия)	IIb	B	212, 223, 224

5. Особые группы больных

5.1. Сердечная недостаточность

Некоторые механизмы развития сердечной недостаточности могут способствовать появлению ФП, так как они создают субстрат или пусковой механизм для возникновения аритмии [50,236]. ФП – мощный и независимый фактор риска развития сердечной недостаточности. Эти состояния часто сочетаются друг с другом [45], частично вследствие общности факторов риска. Развитие ФП у больного с сердечной недостаточностью часто приводит к ухудшению его состояния, предрасполагает к развитию эпизодов декомпенсации, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и ухудшает отдаленный прогноз. При начале лечения пациентов с сер-

дечной недостаточностью и ФП следует учитывать следующие аспекты [51]:

(1) Необходимо выявлять и по возможности устранять потенциальные предрасполагающие и вторичные причины.

(2) Следует оптимизировать терапию сердечной недостаточности.

Как и при других состояниях, для контроля частоты желудочкового ритма предпочтительно применение бета-адреноблокаторов, а не сердечных гликозидов, так как первые снижают ЧСС не только в покое, но и при физической нагрузке. Комбинация дигоксина и бета-адреноблокатора может контролировать частоту желудочкового ритма в покое более эффективно, чем монотерапия.

Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Препаратами первой линии для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса ЛЖ являются бета-адреноблокаторы	I	A	237, 240
Если монотерапия не обеспечивает адекватный контроль ЧСС, следует добавить дигоксин	I	B	240, 241
У гемодинамически нестабильных больных с острой сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса ЛЖ лечение рекомендуется начинать с амиодарона	I	B	242
При отсутствии дополнительных проводящих путей для контроля ЧСС у больных с ФП и острой систолической сердечной недостаточностью альтернативой амиодарону является дигоксин	I	C	
У больных с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (функциональный класс III-IV по NYHA, фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и продолжительность QRS ≥ 130 мс) для контроля ЧСС следует рассмотреть целесообразность аблации атрио-вентрикулярного узла, если другие меры не эффективны или противопоказаны	IIa	B	130, 134, 135, 243
У больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса ЛЖ можно рассмотреть возможность назначения недигидропиридинового антагониста кальция	IIb	C	
У больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса ЛЖ в качестве альтернативы недигидропиридиновому антагонисту кальция можно рассматривать бета-адреноблокатор	IIb	C	
Недигидропиридиновые антагонисты кальция не рекомендуется применять для контроля ЧСС у больных с систолической сердечной недостаточностью	III	C	

Рекомендации по контролю ритма у больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
ЭКВ рекомендуется больным с ФП и сохраняющимися ишемией миокарда, артериальной гипотонией и застоем в легких, если высокая частота желудочкового ритма не снижается под влиянием лекарственных средств	I	C	
У больных с ФП и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональные классы по NYHA) или нестабильной сердечной недостаточностью (≤ 4 недель) для удержания синусового ритма следует применять только амиодарон	I	C	
Применение амиодарона целесообразно для медикаментозной кардиоверсии или улучшения результатов ЭКВ у больных с ФП	IIa	B	52, 95, 102, 244
У больных с ФП и стабильной сердечной недостаточностью (I-II функциональные классы по NYHA) для профилактики сердечно-сосудистых госпитализаций следует рассмотреть целесообразность применения дронедарона	IIa	C	
У больных с сердечной недостаточностью и персистирующей ФП, сопровождающейся симптомами, которые сохраняются несмотря на адекватный контроль ЧСС, может рассматриваться целесообразность ЭКВ и контроля ритма сердца	IIb	B	115, 117, 119, 122, 245
Целесообразность катетерной аблации (изоляции легочных вен) может быть рассмотрена у больных с сердечной недостаточностью и рефрактерными симптомами ФП	IIb	B	118, 119

Терапия бета-адреноблокаторами по отдельности или в комбинации с дигоксином ассоциировалась с более низкой смертностью по сравнению с лечением одним дигоксином [237]. Бета-адреноблокаторы оказывают благоприятное влияние на смертность и заболеваемость у больных с систолической сердечной недостаточностью. Недавно при мета-анализе было выявлено снижение частоты развития ФП на 27% у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, получавших бета-адреноблокаторы [238].

Хотя дилтиазем эффективно уменьшает ЧСС при физической нагрузке, он подавляет сократимость миокарда и увеличивает риск сердечной недостаточности. Тем не менее, у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фрак-

цией выброса ЛЖ дилтиазем в комбинации с дигоксином более эффективно контролирует ЧСС в течение 24 ч и при нагрузке, чем монотерапия дигоксином или недигидропиридиновым антагонистом кальция.

Стратегия контроля ритма не имела преимуществ перед стратегией контроля ЧСС у больных с ФП [115]. Катетерная аблация левого предсердия у больных с сердечной недостаточностью в отдельных случаях может привести к улучшению функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и качества жизни (см. раздел 4.3.5.3) [118, 119].

Профилактика тромбоэмболических осложнений рассматривается в разделе 4.1, однако сердечная недостаточность на фоне систолической дисфунк-

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у спортсменов

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

ции ЛЖ сама по себе является фактором риска инсульта и тромбоэмболий, а при наличии ФП обычно показана терапия пероральными антикоагулянтами. Применение ацетилсалициловой кислоты в сочетании с пероральными антикоагулянтами не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений, а также имеющихся данных о повышении частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении ацетилсалициловой кислотой.

5.2. Спортсмены

В популяционных исследованиях выявлена U-образная зависимость между интенсивностью физической активности и частотой ФП. Она может свидетельствовать о том, что положительные антиаритмические эффекты физических нагрузок могут нивелироваться при резком увеличении физической активности [245, 246]. У профессиональных спортсменов, в том числе бывших, и людей, активно занимающихся видами спорта на выносливость ради развлечения, частота ФП увеличивается в 2-10 раз [247, 248]. Причины выявленной зависимости, вероятно, имеют как функциональное (повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, нагрузка объемом при физическом усилии, ваготония в покое), так и структурное (гипертрофия и дилатация предсердий) происхождение. Роль препаратов, увеличивающих работоспособность, не установлена.

Добиться снижения ЧСС до целевых значений у спортсменов трудно. Бета-адреноблокаторы плохо переносятся (или их применение даже запрещено в некоторых соревновательных видах спорта), а дигоксин и недигидропиридиновые антагонисты кальция не способны адекватно снизить ЧСС при ФП во время физической нагрузки. Если ЧСС во время ФП при максимальном физическом усилии у данного спортсмена приемлема и при этом отсутствуют гемодинамические нарушения (головокружение, обморок, внезапная усталость), занятия спортом можно возобновить.

Использовать монотерапию блокаторами калиевых каналов для лечения ФП у спортсменов следует с осторожностью [249]. Эти препараты могут

вызвать развитие трепетания предсердий с проведением 1:1 при высокой симпатической активности. Поэтому у спортсменов с документированным трепетанием предсердий может потребоваться абляция. После успешной абляции по поводу ФП часто требуется продолжать медикаментозное лечение ("гибридная" терапия).

У некоторых спортсменов с пароксизмальной ФП для неотложного восстановления синусового ритма можно применять флекаинид или пропафенон (подход "таблетка в кармане"; см. раздел 4.2.1.2) [78]. Такие больные не должны заниматься спортом до тех пор, пока сохраняется аритмия, и в течение 1-2 периодов полувыведения антиаритмического препарата. В некоторых случаях может рассматриваться целесообразность немедикаментозных методов лечения, таких как катетерная абляция [250].

Целесообразность антикоагулянтной терапии определяют с учетом наличия факторов риска тромбоэмболических осложнений (см. раздел 4.1). Однако антикоагулянты нельзя применять у спортсменов, если существует угроза ударов и столкновений.

5.3. Пороки клапанов сердца

ФП часто развивается у больных с пороками клапанов сердца. Увеличение размера левого предсердия отмечается на раннем этапе прогрессирующего митрального порока сердца и развитие пароксизмальной или постоянной ФП считают показанием к раннему чрескожному или хирургическому вмешательству на митральном клапане [75]. ФП часто развивается также на поздних стадиях порока аортального клапана, когда дилатация ЛЖ и увеличение конечного диастолического давления отражаются на функции левого предсердия.

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

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий больных с пороками клапанов сердца

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с митральным стенозом и ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0	I	C	
Больным с ФП и клинически значимой митральной регургитацией показана терапия антагонистами витамина К (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0	I	C	
При впервые возникшей ФП у больных с бессимптомным средне-тяжелым или тяжелым митральным стенозом следует рассмотреть целесообразность чрескожной баллонной дилатации митрального отверстия, если отсутствует тромб в левом предсердии	IIa	C	
Целесообразность раннего оперативного вмешательства на митральном клапане следует рассматривать у больных с тяжелой митральной регургитацией, сохранной функцией ЛЖ и впервые возникшей ФП даже при отсутствии симптомов, особенно если может быть выполнена реконструктивная операция	IIa	C	

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с ОКС и ФП следует провести ЭКВ, если отмечаются тяжелое нарушение гемодинамики, рефрактерная ишемия или не удается добиться адекватного контроля ЧСС с помощью лекарственных средств.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение амиодарона.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение бета-адреноблокаторов.	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС следует рассмотреть возможность внутривенного введения недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема), если отсутствуют клинические признаки сердечной недостаточности.	IIa	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у больных с ФП и ОКС, сопровождающейся сердечной недостаточностью, можно рассмотреть возможность внутривенного введения дигоксина.	IIb	C	
Применение флекаинида или пропафенона у больных с ФП и ОКС не рекомендуется.	III	B	168

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У больных с ФП и сахарным диабетом рекомендуется контролировать все сердечно-сосудистые факторы риска, включая АД, уровень липидов в крови и др.	I	C	

5.4. Острый коронарный синдром

ФП развивается у 2-21% больных с ОКС [50]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях, особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП. Лечение ингибиторами АПФ, БРА или бета-адреноблокаторами, начатое на ранние сроки инфаркта миокарда, также, вероятно, способствует снижению частоты ФП [55]. ФП чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также у больных с сердечной недостаточностью, более высокой ЧСС при поступлении в стационар и дисфункцией ЛЖ. Ее частота не зависит от способа реперфузионного лечения (тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство или отсутствие реперфузионной терапии) [55]. ФП у больных с острым коронарным синдромом ассоциируется с увеличением госпитальной летальности и поздней смертности и повышенным риском ишемического инсульта во время госпитализации и после выписки. Рекомендации по ведению пациентов с ОКС и ФП основываются преимущественно на мнении экспертов, так поскольку соответствующие клинические исследования не проводились.

Больным с острым коронарным синдромом может быть проведена неотложная ЭКВ, если ФП

сочетается с рефрактерной ишемией или нарушением гемодинамики. Для уменьшения ЧСС и снижения потребности миокарда в кислороде может быть показано внутривенное введение бета-адреноблокатора или недигидропиридинового антагониста кальция. Внутривенное введение дигоксина и/или амиодарона является альтернативой для больных с тяжелой дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Информацию об антикоагулянтной терапии у больных с ФП и острым коронарным синдромом см. в разделе 4.1.

5.5. Сахарный диабет

Сахарный диабет и ФП часто сочетаются друг с другом, так как ассоциируются с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и дисфункцией ЛЖ, а также дисфункцией вегетативной нервной системы и нарушением функции ионных каналов. По данным популяционных исследований, частота сахарного диабета у больных с ФП составляет 13%. Сахарный диабет – независимый фактор риска развития ФП (ОР 1,4-1,8). Наличие сахарного диабета ухудшает прогноз с увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП. Целесообразно устранить имеющиеся факторы риска, включая контроль АД, использование статинов и т.д. Важное значение сахарного диабета отмечается во всех схемах стратифи-

Рекомендации по лечению ФП у пожилых

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У всех больных в возрасте 65 лет и старше, обращающихся к врачам общей практики, следует проводить скрининг ФП (оценить пульс и зарегистрировать ЭКГ при его нерегулярности).	I	B	49

кации риска инсульта, и у больных сахарным диабетом рекомендуется антитромботическая терапия (см. раздел 4.1).

5.6. Пожилые

Распространенность ФП у больных в возрасте 80 лет составляет около 10%, а в возрасте ≥ 85 лет достигает 18%. В исследовании SAFE, проводившемся в условиях общей практики [49], было показано, что эффективным методом скрининга ФП являются осмотр врача и выполнение ЭКГ при наличии нерегулярного пульса. У всех пациентов в возрасте >75 лет ежегодный риск тромбоэмболических осложнений превышает 4%, что является основанием для предпочтительного использования антагонистов витамина К, если риск кровотечений не слишком высокий. Среди отдельных компонентов индекса CHADS₂ возраст ≥ 75 лет ассоциируется с более высоким риском инсульта и смерти, чем артериальная гипертензия, сахарный диабет или сердечная недостаточность

(см. индекс CHA₂DS₂-VASc в разделе 4.1.1). В целом переносимость антагонистов витамина К у пожилых людей приемлема [62].

В рандомизированных контролируемых исследованиях применение препаратов этой группы у больных с ФП приводило к устойчивому снижению частоты ишемического инсульта и сердечно-сосудистых осложнений и сопровождалось небольшим увеличением риска серьезных кровотечений. Поэтому антагонисты витамина К у пожилых людей по совокупному эффекту имели явное преимущество перед ацетилсалициловой кислотой. Напротив, эффективность антитромботических средств в профилактике ишемического инсульта, как оказалось, уменьшается с возрастом, и фактически отсутствовала в возрасте 77 лет (см. раздел 4.1).

Пожилым редко проводят ЭКВ, поскольку удерживать синусовый ритм часто бывает трудно [249]. Для контроля ЧСС эффективны бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Бета-адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пожилых больных с ХОБЛ.

Рекомендации по лечению ФП у беременных

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
ЭКВ может быть выполнена во всех триместрах беременности. Она рекомендуется при нестабильной гемодинамике на фоне ФП и высоком риске, связанном с аритмией, для матери или плода.	I	C	
Больным с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений рекомендуется антитромботическая профилактика на протяжении всей беременности. Препарат (гепарин или антагонисты витамина К) выбирают с учетом триместра беременности.	I	C	
Антагонисты витамина К рекомендуется применять со II триместра беременности. Их следует отменить за 1 мес. до предполагаемых родов.	I	B	253
Подкожное введение низкомолекулярного гепарина в терапевтических дозах, подобранных с учетом массы тела, рекомендуется в первом триместре и на последнем месяце беременности. Альтернативой может быть нефракционированный гепарин (следует добиться увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5 раза по сравнению с контрольной величиной).	I	B	253
Для контроля ЧСС следует рассмотреть возможность применения бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. В первом триместре беременности необходимо соотносить пользу от бета-адреноблокаторов и потенциальный риск для плода.	IIa	C	
Для устранения недавно развившейся ФП (если необходимо восстановление синусового ритма, а ЭКВ неприемлема) у беременных со стабильной гемодинамикой, не страдающих заболеванием сердца, можно рассмотреть целесообразность внутривенного введения флекаинида или ибутилида.	IIb	C	
Если показан контроль ЧСС, а бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция противопоказаны, можно рассмотреть возможность использования дигоксина.	IIb	C	

Пожилые больные с ФП значительно отличаются от пациентов более молодого возраста. Эти различия включают:

- Уязвимость, многочисленные сопутствующие заболевания, как сердечно-сосудистые, так и несердечные.
- Высокая заболеваемость и распространенность ФП.
- Более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений.
- Более частое наличие постоянной, а не рецидивирующей (пароксизмальной и/или персистирующей) ФП.
- Частое наличие атипичных симптомов и жалоб.
- Меньшая чувствительность частоты желудочкового ритма к действию симпатического отдела вегетативной нервной системы ("старая" проводящая система).
- Выше вероятность аритмогенного действия лекарств (сниженная функция почек и печени).
- Большая частота недиагностированной ФП.

5.7. Беременность

ФП редко возникает во время беременности у женщин без ФП и заболевания сердца в анамнезе. У пациенток с ранее диагностированной ФП во время беременности в 52% случаев развиваются рецидивы аритмии. При ФП во время беременности чаще возникают осложнения у плода. У пациенток без врожденных или приобретенных пороков сердца ФП обычно хорошо переносится во время беременности.

Средства, урежающие сердечный ритм

Бета-адреноблокаторы проникают через плаценту и вызывают различные нежелательные эффекты, включая задержку внутриутробного развития, подавление функции системы дыхания у новорожденного, брадикардию и гипогликемию, особенно если лечение начинают на ранних сроках беременности (в частности, в первые 12-24 недели). У детей беременных женщин с артериальной гипертонией, получавших пропранолол, не было отмечено врожденных пороков [252], однако сообщалось о задержке роста. Применение атенолола в первом триместре, но не в более поздние сроки беременности, сопровождалось задержкой роста плода. При мета-анализе исследований, в которых оценивался риск применения бета-адреноблокаторов у беременных с артериальной гипертонией, было выявлено пограничное увеличение числа новорожденных, которые оказались "меньше, чем гестационный возраст".

Дигоксин свободно проникает через плаценту, а интоксикация сердечными гликозидами у матери сопровождалась смертью плода. Опыт применения верапамила и дилтиазема ограничен, однако их пероральное применение для контроля ЧСС обычно безопасно.

Восстановление синусового ритма

Флекаинид применяли для купирования аритмий у плода; при этом он не вызывал нежелательных эффектов. Амiodарон оказывал негативное влияние на плод при использовании у беременных, поэтому его следует применять только

в неотложных ситуациях. Назначения любых лекарственных средств следует по возможности избегать в первом триместре беременности, когда происходит органогенез.

Электрическая кардиоверсия

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

Антикоагуляция

Антагонисты витамина К могут быть тератогенными и во многих случаях в первом триместре их следует заменить на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [253]. По данным одного систематизированного обзора, врожденные пороки отмечались в 6,4% случаев, когда варфарин применяли на протяжении всей беременности, и отсутствовали, когда его заменяли на гепарин между 6-й по 12-й неделями беременности. Варфарин легко проникает через плаценту, а у плода может наблюдаться передозировка даже при терапевтическом значении МНО у женщины.

Низкомолекулярные гепарины не проникают через плаценту. Они широко применялись для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности без негативного влияния на плод. Чтобы поддерживать адекватную антикоагуляцию, в третьем триместре советуют регулярно проводить лабораторные тесты (например, каждые 10-14 дней), при необходимости корректируя дозу препаратов, поскольку у некоторых женщин для сохранения адекватного антикоагулянтного эффекта могут потребоваться высокие дозы антагонистов витамина К и гепарина.

Если у женщины с ФП и искусственным клапаном сердца решено прекратить прием антагонистов витамина К на 6-12-й неделях беременности, необходимо осуществлять постоянную внутривенную инфузию лечебной дозы нефракционированного гепарина или подкожно вводить индивидуально подобранную дозу нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. Лечение антагонистами витамина К может быть возобновлено во втором триместре; при этом ожидается небольшое увеличение тератогенного риска.

5.8. Послеоперационная фибрилляция предсердий

ФП – наиболее часто осложнение операций на сердце (30% после операции коронарного шунтирования, 40% после операций на клапанах сердца и 50% при сочетании этих вмешательств). Ее частота достигает пика на 2-4-й день после операции. По данным анализа 58 исследований, включавших в совокупности 8565 больных, было показано, что профилактика и/или лечение послеоперационной ФП бета-адреноблокаторами, соталолом или амиодароном, а также, менее убедительно предсердная стимуляция, снижают риск неблагоприятных исходов (ФП, инсульт и длительность госпитализации) (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,37–0,51) [254].

Профилактика послеоперационной ФП

Бета-адреноблокаторы наиболее эффективны, если их применять и до и после операции на сердце по сравнению с только до- или послеопераци-

онным использованием [254, 255, 264]. Отмена бета-адреноадреноблокатора – достоверный фактор риска развития послеоперационной ФП, поэтому ее следует избегать. По крайней мере за 1 неделю до вмешательства следует начать лечение бета₁-адреноблокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью.

Профилактическое применение амиодарона снижало частоту послеоперационной ФП (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,42–0,59), существенно сокращало длительность госпитализации, снижало частоту инсульта и послеоперационных желудочковых тахикардий, но не влияло на послеоперационную смертность [256]. Частота ФП в группе амиодарона была ниже, чем в группе плацебо (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34–0,69), в том числе у больных в возрасте <65 лет и ≥65 лет, больных, перенесших коронарное шунтирование или операцию на клапане сердца с коронарным шунтированием или без него, а также пациентов, получавших и не получавших бета-адреноблокаторы перед операцией. Нежелательные эффекты периоперационного профилактического внутривенного введения амиодарона включают в себя увеличенную вероятность развития брадикардии и гипотонии после вмешательства [257]. При мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований не была подтверждена связь между снижением ри-

ска развития ФП после операции и суммарной дозой амиодарона [258]. Благоприятный эффект амиодарона был также подтвержден результатами другого мета-анализа [254].

Соталол снижал частоту послеоперационной ФП на 64% по сравнению с плацебо, однако он не влиял на длительность госпитализации, риск инсульта или смертность [254]. Применение соталола повышает риск развития брадикардии и желудочковой тахикардии типа tdp, особенно при наличии электролитных нарушений, поэтому в хирургической практике его применяют редко.

Гипомагниемия – независимый фактор риска послеоперационной ФП. При мета-анализе 20 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 2490 больных, было показано, что профилактическое внутривенное введение магния снижает вероятность развития послеоперационной ФП (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,38–0,75) [259]. Клиническое значение этого метода лечения недостаточно хорошо установлено.

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

В нескольких ретроспективных исследованиях ингибиторы АПФ и БРА не оказывали влияние

Рекомендации по лечению послеоперационной фибрилляции предсердий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для профилактики ФП после операций на сердце рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы внутрь, если нет противопоказаний.	I	A	254, 255
У больных, получающих бета-адреноблокаторы (или другие пероральные антиаритмические препараты для контроля ФП), лечение рекомендуется продолжать до дня операции.	I	B	255, 264
Пациентам с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма	I	B	264
У пациентов с послеоперационной ФП и нестабильной гемодинамикой рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью ЭКВ.	I	C	
У больных с высоким риском послеоперационной ФП следует рассмотреть целесообразность профилактического применения амиодарона перед операцией.	IIa	A	254-256
Если послеоперационная ФП сохраняется ≥48 ч, то при отсутствии противопоказаний следует рассмотреть возможность антикоагулянтной терапии	IIa	A	263
Если восстановлен синусовый ритм, продолжительность применения антикоагулянтов должна составлять как минимум 4 недели или дольше при наличии факторов риска инсульта.	IIa	B	263
Для удержания синусового ритма у больных с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП следует рассмотреть целесообразность применения антиаритмических препаратов.	IIa	C	
Для профилактики ФП после операций на сердце может рассматриваться целесообразность применения соталола, хотя он способен оказывать аритмогенное действие.	IIb	A	254
Для профилактики ФП после операций на сердце можно рассмотреть целесообразность биатриальной стимуляции.	IIb	A	254
Для снижения частоты возникновения ФП после операций на сердце может рассматриваться целесообразность применения кортикостероидов, однако они могут давать нежелательные эффекты.	IIb	B	260

на частоту ФП после операций на сердце. Кроме того, при их применении существует потенциальный риск ухудшения функции почек в ранние сроки после операции.

Кортикостероиды обладают мощными противовоспалительными свойствами. Их эффективность в профилактике ФП изучалась в кардиоторакальной хирургии. По данным мета-анализа, лечение кортикостероидами сопровождалось снижением частоты послеоперационной ФП на 26-45% и уменьшением длительности госпитализации [260]. Эффект был более выраженным при использовании средних доз кортикостероидов (50-210 мг эквивалента дексаметазона), чем у больных с более низкими или высокими дозами. Учитывая возможное неблагоприятное влияние кортикостероидов на метаболизм глюкозы и заживление раны, а также повышенный риск инфекций, целесообразность их применения для профилактики ФП представляется спорным.

При мета-анализе 8 исследований было показано, что профилактическая стимуляция предсердий снижает частоту послеоперационной ФП независимо от места или алгоритма стимуляции (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,38–0,84) [254], однако в других исследованиях эффективность этого метода подтверждена не была [261]. Нарушение функции предсердных электродов или неадекватная чувствительность может способствовать нанесению проаритмических экстрасимулов на предсердия, что повышает вероятность развития ФП.

Другие средства

В небольших исследованиях изучались дигоксин, верапамил, дилтиазем и напроксен. Полученные результаты противоречивы.

Лечение послеоперационной ФП

У большинства больных со стабильной гемодинамикой синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение 24 ч. В первую очередь следует по возможности устранить предрасполагающие факторы (обезболивание, улучшение гемодинамики, отмена внутривенных средств инотропного действия, коррекция электролитных и метаболических нарушений, анемии и гипоксии) [262].

При наличии выраженных симптомов или невозможности адекватного контроля ЧСС может быть выполнена кардиоверсия. ЭКВ эффективна в 95% случаев, однако чаще проводят медикаментозную кардиоверсию. Было показано, что амиодарон и ибутилид по эффективности превосходят плацебо в восстановлении синусового ритма у больных с послеоперационной ФП (раздел 4.2.1.3).

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

Препараты, применяемые для контроля ЧСС у больных с послеоперационной ФП, перечислены в табл. 15.

В ряде исследований было отмечено увеличение риска инсульта после операций на сердце. Антикоагуляция гепарином или антагонистами витамина К обоснована, если ФП сохраняется более 48 ч [263]. Перед кардиоверсией следует соблюдать стандартные меры предосторожности, касающиеся использования антикоагулянтов (см. раздел 4.1).

5.9. Гипертиреоз

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

Бета-адреноблокаторы могут эффективно снизить ЧСС. В случае тиреоидного шторма возмож-

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных гипертиреозом

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

но их внутривенное введение; при этом могут потребоваться высокие дозы. Альтернативой могут служить недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил.

Несмотря на отсутствие доказательств, при наличии факторов риска инсульта рекомендуется использовать пероральные антикоагулянты для профилактики системных тромбоэмболий. Остается неясным, повышена ли вероятность тромбоэмболий у больных с ФП, ассоциирующейся с тиреотоксикозом в анамнезе (леченным), при отсутствии факторов риска.

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

5.10. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

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

Внезапная смерть и стратификация риска

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

Наджелудочковые аритмии, такие как предсердная тахикардия или трепетание предсердий, у больных с дополнительными проводящими путями могут сопровождаться проведением 1:1 с быстрой активации желудочков и развитием фибрилляции желудочков.

Поскольку эффективность катетерной аблации дополнительных путей составляет около 95%, это вмешательство ситают методом выбора у больных с признаками антероградного проведения [35]. Больным, перенесшим внезапную сердечную смерть, при наличии явных дополнительных проводящих путей необходимо провести неотложную аблацию. В этих случаях успешная катетерная аблация позволяет устранить риск внезапной сердечной смерти, поэтому после успешного вмешательства имплантация кардиовертера-дефибриллятора не требуется. Целесообразность аблации следует обсуждать у пациентов с явным синдромом преждевременного возбуждения желудочков и высоким риском ФП, а также у представителей опасных профессий, таких как водители общественного транспорта, пилоты, а также у спортсменов, занимающихся соревновательными видами спорта.

Показания к катетерной аблации явных дополнительных проводящих путей при отсутствии клинических симптомов остаются спорными (особенно у детей) [265]. У большинства больных с бессимптомным синдромом преждевременного возбуждения желудочков прогноз благоприятный; внезапная сердечная смерть редко оказывается первым проявлением заболевания. Примерно у

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для профилактики внезапной сердечной смерти у больных с ФП рекомендуется катетерная аблация дополнительных проводящих путей.	I	A	36
После перенесенной внезапной сердечной смерти пациентов с проведением по дополнительным путям необходимо немедленно направить в специализированный центр для катетерной аблации.	I	C	
Представителям рискованных профессий (пилоты, водители общественного транспорта), у которых на ЭКГ определяются признаки проведения по дополнительным путям, рекомендуется катетерная аблация, даже если этот феномен бессимптомен.	I	B	36
Пациентам с явным, но бессимптомным проведением по дополнительным путям по данным ЭКГ и высоким риском развития ФП показана катетерная аблация.	I	B	266
При отсутствии симптомов катетерная аблация дополнительных проводящих путей может быть выполнена только после обсуждения с пациентом пользы и риска вмешательства.	IIa	B	266

20% таких пациентов наблюдается частый желудочковый ритм при ФП, вызванной во время электрофизиологического тестирования. В динамике у отдельных пациентов развиваются клинически явные аритмии или внезапная сердечная смерть. Предсказующее значение положительных результатов инвазивного электрофизиологического теста считают низким и недостаточным для широкого применения этого исследования при отсутствии клинической симптоматики. Решение о катетерной абляции дополнительных проводящих путей при бессимптомном течении синдрома преждевременного возбуждения желудочков следует принимать индивидуально после детального обсуждения с больным (и его родственниками) естественного течения заболевания и риска внезапной сердечной смерти по сравнению с осложнениями самой абляции.

5.11. Гипертрофическая кардиомиопатия

У больных с гипертрофической кардиомиопатией риск развития ФП выше, чем в общей популяции (около 20-25%; ежегодная заболеваемость 2%). ФП – важнейший фактор клинического ухудшения при гипертрофической кардиомиопатии. При отсутствии тромба в левом предсердии пациентам с острым приступом ФП показана электрическая или медикаментозная кардиоверсия. Наиболее эффективным средством профилактики пароксизмальной ФП и рецидивов аритмии может быть амиодарон. Роль дронедарона не установлена. Дизопирамид в сочетании с бета-адреноблокатором вызывает снижение градиента давления в выносящем тракте левого желудочка. При хронической ФП контроль ЧСС обычно можно обеспечить с помощью бета-адреноблокаторов и верапамила. В отдельных случаях может быть полезной абляция атрио-вентрикулярного узла и имплантация постоянного водителя ритма, чтобы способствовать поздней активации межжелудочковой перегородки. При отсутствии противопоказаний больным гипертрофической кардиомиопатией и пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП показана терапия пероральными антикоагулянтами.

Исходы абляции ФП у больных гипертрофической кардиомиопатией благоприятные, однако вмешательство менее эффективно, чем в общей популяции пациентов с ФП. Абляция левого предсердия при пароксизмальной ФП значительно более эффективна, чем при персистирующей аритмии. Риск рецидива высокий у пациентов с выраженной дилатацией предсердий и тяжелой диастолической дисфункцией. Частота восстановления синусового ритма

после РЧА у больных с гипертрофической кардиомиопатией и рефрактерной ФП, сохранявшейся несмотря на лечение различными антиаритмическими препаратами, включая амиодарон, составила 67%. Вмешательство привело к значительному улучшению функционального класса сердечной недостаточности по NYHA в течение 3 лет.

Опыт хирургической абляции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией ограничен. В самой большой серии наблюдений 10 пациентов перенесли операцию лабиринт-III в сочетании с миоэктомией при наличии обструкции выносящего тракта ЛЖ. Увеличения послеоперационной летальности отмечено не было. В течение в среднем 15 месяцев у значительной доли пациентов сохранялся синусовый ритм [267]. Хотя имеющиеся данные противоречивы, представляется, что миоэктомия в целом дает благоприятный эффект у больных гипертрофической кардиомиопатией.

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

5.12. Заболевания легких

ФП часто встречается у больных с хроническими заболеваниями легких и имеет неблагоприятное прогностическое значение (развитие гипоксии на фоне обострений). Ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, поскольку антиаритмические средства и ЭКВ скорее всего будут не эффективны при сохранении нарушенной функции легких. При тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП.

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

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных гипертрофической кардиомиопатией

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Больным с гипертрофической кардиомиопатией и впервые возникшей ФП рекомендуется электрическая или медикаментозная кардиоверсия.	I	B	268
При отсутствии противопоказаний больным с гипертрофической кардиомиопатией и ФП рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0), если не противопоказаний.	I	B	268
Для восстановления и удержания синусового ритма у больных с гипертрофической кардиомиопатией следует рассмотреть целесообразность применения амиодарона (или дизопирамида в сочетании с бета-адреноблокатором).	IIa	C	
Если ФП сопровождается симптомами и рефрактерна к лекарственным средствам, следует рассмотреть целесообразность катетерной абляции.	IIa	C	
У больных с гипертрофической кардиомиопатией и рефрактерной ФП может быть рассмотрена возможность абляции (в сочетании с миоэктомией перегородки при наличии показаний).	IIa	C	

Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у больных с заболеванием легких

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У больных с ФП, развившейся во время острого заболевания легких или обострения хронической болезни легких, лечение следует начинать с коррекции гипоксемии и ацидоза.	I	C	
Если у больного с заболеванием легких ФП вызывает нарушение гемодинамики, следует провести ЭКВ.	I	C	
Для контроля частоты желудочкового ритма при ФП у пациентов с обструктивной болезнью легких следует рассмотреть целесообразность использования недигидропиридиновых антагонистов кальция (дилтиазема или верапамила).	IIa	C	
В качестве альтернативы для контроля ЧСС при ФП следует рассмотреть возможность применения селективных бета ₁ -адреноблокаторов (например, биспролола) в небольших дозах.	IIa	C	
Пациентам с бронхоспастическим синдромом, у которых развилась ФП, не рекомендуется назначать теофиллин и бета-адреномиметики.	III	C	
Неселективные бета-адреноблокаторы, соталол, пропafenон и аденозин не рекомендуется использовать у больных с обструктивной болезнью легких, у которых развилась ФП.	III	C	

Список литературы

1. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2006; 48: 854-906.
2. Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2010; №59: 53-77.
3. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429.
4. Wann S., Curtis A.B., January C.T., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 104-123.
5. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 1144-1150.
6. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001; 86: 516-521.
7. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370-2375.
8. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007; 28: 2803-2817.
9. Lip G.Y., Golding D.J., Nazir M., et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997; 47: 285-289.
10. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006; 114: 119-125.
11. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27: 949-953.
12. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009; 104: 1534-1539.
13. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042-1046.
14. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002; 113: 359-364.
15. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med 2003; 349: 1019-1026.
16. Knecht S., Oelschlaeger C., Duning T., et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008; 29: 2125-2132.
17. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 967-975.
18. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2006; 119: 448 e1-e19.
19. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005; 26: 2422-2434.
20. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009; 11: 423-434.
21. Sanchez P.L., Fernandez-Aviles F. Structural heart disease: a new chapter in cardiovascular disease. ESC Monographic issue: Structural Heart Disease. Ed. Ruiz C.E. Eur Heart J 2010; 31 (suppl. E): e1.
22. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113: 1807-1816.
23. Goette A., Bukowska A., Dobrev D., et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. Eur Heart J 2009; 30: 1411-1420.
24. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. Physiol Rev 2010; in press.
25. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R., et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996; 94: 1600-1606.

26. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180–1184.
27. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666.
28. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–2855.
29. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: p2969–2977c.
30. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V., et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158–165.
31. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D., et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 447–454.
32. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S., et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299: 251–254.
33. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S., et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41: 876–878.
34. Packer D.L., Bardy G.H., Worley S.J., et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563–570.
35. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155–166.
36. Blomstrom-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M., et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *JACC* 2003; 42: 1493–14531.
37. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9:iii–iv, ix–x, 1–74.
38. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115:3050–3056.
39. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9: 335–379.
40. Jabaudon D., Sztajzel J., Sievert K., et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647–1651.
41. Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112: 307–313.
42. Israel C.W., Gronefeld G., Ehrlich J.R., et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47–52.
43. Ziegler P.D., Koehler J.L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1445–1452.
44. Binici Z., Intzilakis T., Nielsen O.W., et al. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904–1911.
45. Brignole M., Vardas P., Hoffman E., et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009; 11: 671–687.
46. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation—results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 141–147.
47. Dorian P., Guerra P.G., Kerr C.R., et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 218–224.
48. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., et al. Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–1420.
49. Fitzmaurice D.A., Hobbs F.D., Jowett S., et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 383.
50. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and

- Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
51. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J., et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216–1231.
 52. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J., et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
 53. Hughes M., Lip G.Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
 54. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–554.
 55. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–1045.
 56. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
 57. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y., et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685–2692.
 58. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.
 59. Lip G.Y., Frison L., Halperin J., Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010; in press.
 60. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
 61. Sato H., Ishikawa K., Kitabatake A., et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447–451.
 62. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
 63. Connolly S.J., Pogue J., Hart R., et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
 64. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G., et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–2078.
 65. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
 66. O'Riordan M. Offorbit? ROCKET AF: Rivaroxaban noninferior to warfarin, but superiority analyses at odds. Доступно в Интернет по адресу: <http://www.theheart.org/article/1148785.do>
 67. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al., for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
 68. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
 69. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13–28.
 70. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J., et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
 71. Murray R.D., Deitcher S.R., Shah A., et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 200–208.
 72. Stellbrink C., Nixdorff U., Hofmann T., et al.; on Behalf of the ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and Efficacy of Enoxaparin Compared With Unfractionated Heparin and Oral Anticoagulants for Prevention of Thromboembolic Complications in Cardioversion of Nonvalvular Atrial Fibrillation. The Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) Trial. *Circulation* 2004; 109: 997–1003.
 73. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534–542.
 74. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 546S–592S.
 75. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–268.
 76. Fang M.C., Go A.S., Hylek E.M., et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1231–1236.
 77. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., et al. Guidelines for pre-operative cardiac

- risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 92–137.
78. Alboni P., Botto G.L., Baldi N., et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–2391.
79. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B., et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 652–659.
80. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C., et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518–1525.
81. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S., et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *JACC* 2010; in press.
82. Сулимов В. А., Гиляров М. Ю. Применение нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана для устранения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал* 2002; № 6: 49–55.
83. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ривин А.Е. Нибентан: препарат для фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме фибрилляции предсердий. *Кардиология* 2005; №2: 19–24.
84. Попов С.В., Аубакирова Г.А., Антонченко И.В. и др. Эффективность антиаритмического препарата III класса нибентана у больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии* 2003; 31: 10–14.
85. Бреговдзе И.Н., Майков Е.Б., Бильдинов О.А. и др. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата. *Кардиология* 2007; 3: 48–55.
86. Halpern S.W., Ellroot G., Singh B.N., Mandel W.J. Efficacy of intravenous procainamide infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation to left atrium size. *Brit Heart J* 1980; 44: 589–595.
87. Fenster P.E., Comess K.A., Marsh A., et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983; 106: 501–504.
88. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Solomou M.C., et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 75–81.
89. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.E., et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1721–1725.
90. Stiell I.G., Clement C.M., Symington C., et al. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 1158–1164.
91. Чазов Е.И., Голицын С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. ГЭОТАР-Медиа, 2008.
92. Reisinger J., Gatterer E., Lang W., et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004; 25: 1318–1324.
93. Khan I.A. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *JACC* 2001; 37: 542–547.
94. Martinez-Marcos F.J., Garcia-Garmendia J.L., Ortega-Carpio A., et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000; 86: 950–953.
95. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H., et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC* 2003; 41: 255–262.
96. Vardas P.E., Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 117: 1538–1545.
97. Bianconi L., Castro A., Dinelli M., et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1265–1273.
98. Stambler B.S., Wood M.A., Ellenbogen K.A. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997; 96: 4298–4306.
99. Востриков В.А. Эффективность и безопасность электроимпульсной терапии фибрилляции предсердий. В кн.: Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии. Под редакцией Р.З. Назирова. Из-во Университет книжный дом, 2010, стр. 73–79.
100. Kirchhof P., Eckardt L., Loh P., et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1275–1279.
101. Oral H., Souza J.J., Michaud G.F., et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849–1854.
102. Manios E.G., Mavrikas H.E., Kanoupakis E.M., et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 31–39.
103. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V., et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *JACC* 1996; 28: 700–706.

104. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-920.
105. Кадырова М.М. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Антиаритмические и гемодинамические эффекты аллапинина у больных с мерцательной аритмией до и после восстановления синусового ритма в сравнении с хинидином бисульфатом». Москва, 1990.
106. Бунин Ю.А., Фирстова М.И., Енукашвили Р.Р. Поддерживающая антиаритмическая терапия после восстановления синусового ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Материалы 5-го Всероссийского съезда кардиологов. Челябинск, 1996: 28.
107. Gulamhusein S., Ko P., Carruthers S.G., Klein G.J. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome after verapamil. *Circulation* 1982; 65: 348-354.
108. Fetsch T., Bauer P., Engberding R., et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385-1394.
109. Cosio F.G., Aliot E., Botto G.L., et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008; 10: 21-27.
110. Kirchhof P. Can we improve outcomes in atrial fibrillation patients by early therapy? *BMC Med* 2009; 7: 72.
111. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
112. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.
113. Carlsson J., Miketic S., Windeler J., et al., and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696.
114. Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A., et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476-486.
115. 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: 2667-2677.
116. Ogawa S., Yamashita T., Yamazaki T., et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73: 242-248.
117. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
118. Hsu L.F., Jais P., Sanders P., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383.
119. Khan M.N., Jais P., Cummings J., et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778-1785.
120. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M., et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-678.
121. Wilber D.J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333-340.
122. Talajic M., Khairy P., Levesque S., et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *JACC* 2010; 55: 1796-1802.
123. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-1373.
124. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J., et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-999.
125. Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R., et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49: 47-59.
126. Hou Z.Y., Chang M.S., Chen C.Y., et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995; 16: 521-528.
127. Redfearn D.P., Krahn A.D., Skanes A.C., et al. Use of medications in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 955-963.
128. Davy J.M., Herold M., Hognlund C., et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008; 156: 527.e1-527.e9.
129. Murgatroyd F.D., Gibson S.M., Baiyan X., et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2765-2770.
130. Gasparini M., Auricchio A., Metra M., et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1644-1652.
131. Ozcan C., Jahangir A., Friedman P.A., et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-1051.
132. Weerasooriya R., Davis M., Powell A., et al. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *JACC* 2003; 41: 1697-1702.
133. Upadhyay G.A., Choudhry N.K., Auricchio A., et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *JACC* 2008; 52: 1239-1246.

134. Auricchio A., Metra M., Gasparini M., et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 232–238.
135. Dong K., Shen W.K., Powell B.D., et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010; Feb 17 [Epub ahead of print].
136. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005049.
137. McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R., et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment). In: Agency for Healthcare Research and Quality. 2001, Publication No. AHRQ 01-E026.
138. Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения. *Кардиология* 2002; №7: 96–102.
139. Абдалла Аднан, Рулин В.А., Мазур Н.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового отечественного антиаритмического препарата аллапинина. *Фармакол. и токсикол.* 1988; №5: 47–49.
140. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца. *Клин. Мед.* 1988; №10: 52–55.
141. Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С. и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2010; №4: 84–87.
142. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА, 2005.
143. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И. и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца. *Кардиология* 1988; №11: 90–95.
144. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения. *Кардиология* 1984; №5: 52–57.
145. Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2009; №4: 62–68.
146. Кукес В.Г., Шугушев Х.Х., Гнеушев Е.Т. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата этацизина при приеме внутрь. *Сов. медицина* 1985; №4: 81–82.
147. Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. и др. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином. *Кардиология* 1989; №7: 37–40.
148. Шугушев Х.Х., Сметнев А.С., Розенштраух Л.В. и др. Первый опыт клинического применения нового отечественного антиаритмического препарата – диэтиламинового аналога этмозина – у больных с различными нарушениями ритма сердца. *Кардиология* 1982; №5: 71–75.
149. Юрвичус И.А., Розенштраух Л.В., Ундровинас А.И. и др. Действие нового антиаритмического препарата этмозина на силу сокращения, трансмембранный потенциал действия и быстрый входящий натриевый ток предсердной мышцы лягушки. *Кардиология* 1978; 9: 118–125.
150. Suddoway L.A., Schwartz S.L., Barbey J.T., Woosley R.L. Clinical pharmacokinetics of moricizine. *Am J Cardiol* 1990; 65: 21D–25D; discussion 68D–71D.
151. Woosley R.L., Morganroth J., Fogoros R.N., et al. Pharmacokinetics of moricizine HCl. *Am J Cardiol.* 1987; 60: 35F–39F.
152. Mahler S.A., Borland R.M. Clinical development of moricizine as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1990; 65:11D–14D; discussion 68D–71D.
153. Morganroth J., Pratt C.M., Kennedy H.L., et al. Efficacy and tolerance of Ethmozine (moricizine HCl) in placebo-controlled trials. *Am J Cardiol* 1987; 60: 48F–51F.
154. Попова Е.П., Лысковцев В.В., Каверина Н.В. Электрофизиологические эффекты и антиаритмическое действие препаратов I класса этмозина и этацизина в условиях активации парасимпатической нервной системы. *Вестник аритмологии* 2004; 37: 57–61.
155. Шугушев Х.Х., Малахов В.И., Шестакова Н.В. Первые результаты клинического использования этацизина у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. *Тер. Арх.* 1986; 58 (3): 49–52.
156. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025–2034.
157. Kirchhof P., Franz M.R., Bardai A., Wilde A.M. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *JACC* 2009; 54: 143–149.
158. Kaab S., Hinterseer M., Nabauer M., Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003; 24: 649–657.
159. Le Heuzey J., De Ferrari G.M., Radzik D., et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597–605.
160. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J., et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–2687.
161. Karlson B.W., Torstensson I., Abjorn C., et al. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J* 1988; 9: 284–290.
162. Crijns H.J., Gosselink A.T., Lie K.I. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. *PRODIS Study Group. Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 145–152.

163. 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: 20–26.
164. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237.
165. 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. *JACC* 2009; 54: 1089–1095.
166. Singh D., Cingolani E., Diamon G.A., Kaul S. Dronedarone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium. *JACC* 2010; 55: 1569–1576.
167. Freemantle N., Mitchell S., Orme M., et al. Morbidity and mortality associated with anti-arrhythmic drugs in atrial fibrillation: a systematic review and mixed treatment meta-analysis (abstract). *Circulation* 2009; 120: S691–S692.
168. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., et al., Investigators and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–788.
169. Roy D., Talajic M., Dorian P., et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–920.
170. Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G., et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Anti-arrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77–82.
171. Van Gelder I.C., Crijns H.J., Van Gilst W.H., et al. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1317–1321.
172. Shah A.N., Mittal S., Sichrovsky T.C., et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 661–667.
173. Cappato R., Calkins H., Chen S.A., et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100–1105.
174. Cappato R., Calkins H., Chen S.A., et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC* 2009; 53: 1798–1803.
175. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349–361.
176. Noheria A., Kumar A., Wylie J.V. Jr, Josephson M.E. Catheter ablation vs anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581–586.
177. Jais P., Cauchemez B., Macle L., et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498–2505.
178. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640.
179. Pappone C., Augello G., Sala S., et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *JACC* 2006; 48: 2340–2347.
180. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Оганов Р.Г. и др. Клинические рекомендации (ВНОА, ВНОК, АССХ) по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применения имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, 2009, «Асконлайн», 237–303.
181. Blanc J.J., Almendral J., Brignole M., et al. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. *Europace* 2008; 10: 513–527.
182. Piccini J.P., Lopes R.D., Kong M.H., et al. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 626–633.
183. Nair G.M., Nery P.B., Diwakaramenon S., et al. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 138–144.
184. Ngaage D.L., Schaff H.V., Mullany C.J., et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 434–442; discussion 442–443.
185. Gaita F., Riccardi R., Caponi D., et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005; 111: 136–142.
186. Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B., et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991; 266: 1976–1980.
187. Gaita F., Riccardi R., Gallotti R. Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 401–405.
188. Bertaglia E., Tondo C., De Simone A., et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace*. 2010; 12: 181–177.
189. Cappato R., Calkins H., Chen S.A., et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32–38.
190. Oral H., Scharf C., Chugh A., et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation

- versus left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108: 2355-2360.
191. Pappone C., Rosanio S., Oreto G., et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619-2628.
192. Pappone C., Rosanio S., Augello G., et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *JACC* 2003; 42: 185-197.
193. Reynolds M.R., Zimetbaum P., Josephson M.E., et al. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 362-369.
194. Stabile G., Bertaglia E., Senatore G., et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216-221.
195. Terasawa T., Balk E.M., Chung M., et al. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 191-202.
196. Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640.
197. Wilber D.J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333-340.
198. Calo L., Lamberti F., Loricchio M.L., et al. Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2504-2512.
199. Chen M.S., Marrouche N.F., Khaykin Y., et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1004-1009.
200. Gentlesk P.J., Sauer W.H., Gerstenfeld E.P., et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 9-14.
201. Haissaguerre M., Hocini M., Sanders P., et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1138-1347.
202. Hsu L.F., Jais P., Sanders P., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383.
203. Khan M.N., Jais P., Cummings J., et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778-1785.
204. Lang C.C., Santinelli V., Augello G., et al. Transcatheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral valve prostheses and enlarged atria: safety, feasibility, and efficacy. *JACC* 2005; 45: 868-872.
205. Oral H., Pappone C., Chugh A., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934-941.
206. Takahashi Y., O'Neill M.D., Hocini M., et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *JACC* 2007; 49: 1306-1314.
207. Tondo C., Mantica M., Russo G., et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 962-970.
209. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 816-861.
209. Al-Khatib S.M., Calkins H., Eloff B.C., et al. Planning the Safety of Atrial Fibrillation Ablation Registry Initiative (SAFARI) as a Collaborative Pan- Stakeholder Critical Path Registry Model: a Cardiac Safety Research Consortium "Incubator" Think Tank. *Am Heart J* 2010; 159: 17-24.
210. Wann L.S., Curtis A.B., Januaru C.T., et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). *Heart Rhythm* 2011; 8: 158-176.
211. Savelieva I., Camm A.J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007; 154: 403-406.
212. Goette A., Staack T., Rocken C., et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669-1677.
213. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M., et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *JACC* 2010; 55: 2299-2307.
214. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E., et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *JACC* 2005; 45: 1832-1839.
215. Jibrini M.B., Molnar J., Arora R.R. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36-43.
216. Anand K., Mooss A.N., Hee T.T., Mohiuddin S.M. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217-222.
217. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A., et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985-991.

218. Wachtell K., Lehto M., Gerdts E., et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *JACC* 2005; 45: 712–719.
219. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S., et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403–411.
220. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M., et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–336.
221. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C., et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–2098.
222. Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I., et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1544–1548.
223. Yin Y., Dalal D., Liu Z., et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841–1846.
224. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P., et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 24–29.
225. Disertori M., Latini R., Barlera S., et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–1617.
226. Savelieva I., Camm A.J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 30–41.
227. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010; 381: 1–13.
228. Santangeli P., Ferrante G., Pelargonio G., et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010; 12: 649–654.
229. Patti G., Chello M., Candura D., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455–1461.
230. Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Kuhn E.W., et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 678–686 e1.
231. Almroth H., Hoglund N., Boman K., et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009; 30: 827–833.
232. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A., et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC* 2008; 51: 828–835.
233. Liu T., Li L., Korantzopoulos P., et al. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008; 126: 160–170.
234. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L., et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 3: 46–53.
235. Heidarsdottir R., Arnar D.O., Skuladottir G.V., et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010; 12: 356–363.
236. Bertini M., Borleffs J.W., Delgado V., et al. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; in press.
237. Fauchier L., Grimard C., Pierre B., et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 248–254.
238. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S., et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457–462.
239. Khand A.U., Rankin A.C., Martin W., et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *JACC* 2003; 42: 1944–1951.
240. Farshi R., Kistner D., Sarma J.S., et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *JACC* 1999; 33: 304–310.
241. Kumar A. Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation and flutter in critically ill patients with severely depressed left ventricular function. *South Med J* 1996; 89: 779–785.
242. Gasparini M., Regoli F., Galimberti P., et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11, Suppl 5: v82–v86.
243. Deedwania P.C., Singh B.N., 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: 2574–2579.
244. Shelton R.J., Clark A.L., Goode K., et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009; 95: 924–930.
245. Eliahou H.E., Silverberg D.S., Reisin E., et al. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 431–436.

246. Aizer A., Gaziano J.M., Cook N.R., et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1572–1577.
247. Mozaffarian D., Furberg C.D., Psaty B.M., Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008; 118: 800–807.
248. Mont L., Sambola A., Brugada J., et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 477–482.
249. Heidbuchel H., Anne W., Willems R., et al. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006; 107: 67–72.
250. Heidbuchel H., Panhuyzen-Goedkoop N., Corrado D., et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 475–484.
251. Calvo N., Mont L., Tamborero D., et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010; 12: 30–36.
252. Wyse D.G. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25: 25–29.
253. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S–886S.
254. Crystal E., Garfinkle M.S., Connolly S.S., et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003611.
255. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2846–2857.
256. Bagshaw S.M., Galbraith P.D., Mitchell L.B., et al. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1927–1937.
257. Patel A.A., White C.M., Gillespie E.L., et al. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 829–837.
258. Buckley M.S., Nolan P.E. Jr, Slack M.K., et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 360–368.
259. Miller S., Crystal E., Garfinkle M., et al. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart* 2005; 91: 618–623.
260. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009; 119: 1853–1866.
261. Daoud E.G., Snow R., Hummel J.D., et al. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 127–132.
262. Dunning J., Treasure T., Versteegh M., Nashef S.A. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 852–872.
263. Daoud E.G. Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. *Cardiol Clin* 2004; 22: 159–166.
264. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 1720–1729.
265. Wellens H.J. Should catheter ablation be performed in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome? When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Circulation* 2005; 112: 2201–2297; discussion 2216.
266. Pappone C., Santinelli V., Manguso F., et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1803–1811.
267. Chen M.S., McCarthy P.M., Lever H.M., et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 373–375.
268. Maron B.J., Olivetto I., Bellone P., Conte et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2002; 39: 301–307.