Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий

Рабочая группа Европейского общества кардиологов 3

1. Преамбула.....4
2. Введение 4
2.1. Эпидемиология 5
2.1.1. Сердечно-сосудистые исходы, связанные с фибрилляцией предсердий (ФП).....5
2.1.2. Сердечно-сосудистые и другие состояния, связанные с ФП 6
2.2. Механизмы ФП 7
2.2.1. Предсердные факторы.....7
2.2.2. Электрофизиологические механизмы 7
2.2.3. Генетическая предрасположенность.....7
2.2.4. Клинические корреляции 8
3. Диагностика, естественное течение и лечение.....8
3.1. Определение.....8
3.2. Выявление 9
3.3. Естественное течение 9
3.4. ЭКГ методы диагностики и мониторирования ФП 10
3.5. Типы ФП 10
3.6. Начальное ведение пациентов 11
3.7. Наблюдение.....12
4. Лечение ФП.....12
4.1. Антитромботическая терапия.....12
4.1.1. Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий 15
4.1.2. Антитромботическая терапия 16
4.1.2.1. Антагонисты витамина К.....16
4.1.2.2. Антитромбоцитарные препараты.....17
4.1.2.3. Сравнение антагонистов витамина К и антитромбоцитарных средств.....17
4.1.2.4. Другие антитромботические препараты 17
4.1.2.5. Новые препараты.....18
4.1.3. Современные рекомендации по антитромботической терапии 18
4.1.4. Риск кровотечений 19
4.1.5. Оптимальное международное нормализованное отношение 20
4.1.6. Особые ситуации 20
4.1.6.1. Пароксизмальная ФП 20
4.1.6.2. Периоперационная антикоагуляция 20
4.1.6.3. Стабильное заболевание сосудов 21
4.1.6.4. Острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вмешательство 21
4.1.6.5. Плановое чрескожное коронарное вмешательство 22
4.1.6.6. Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST 22
4.1.6.7. Первичное чрескожное вмешательство при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.....22
4.1.6.8. Острый инсульт.....23
4.1.6.9. Трепетание предсердий.....23
4.1.7. Кардиоверсия.....23
4.1.7.1. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии 23
4.1.8. Нефармакологические методы профилактики инсульта 26
4.2. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма 26
4.2.1. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма в острую фазу.....26
4.2.1.1. Контроль частоты желудочкового ритма.....26
4.2.1.2. Медикаментозная кардиоверсия.....27
4.2.1.3. «Таблетка в кармане».....30
4.2.1.4. Кардиоверсия прямым электрическим током 30
4.3. Длительная терапия.....31
4.3.1. Контроль ритма или частоты сердечных сокращений 32
4.3.2. Длительный контроль частоты желудочкового ритма.....35
4.3.3. Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма.....36
4.3.4. Абляция и модификация атриовентрикулярного узла 37
4.3.5. Длительный контроль ритма 38
4.3.5.1. Антиаритмические средства, использующиеся для удержания синусового ритма 38
4.3.5.2. Катетерная абляция левого предсердия 44
4.3.5.3. Хирургическая абляция 49
4.4. Дополнительная терапия.....50
4.4.1. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.....50
4.4.2. Антагонисты альдостерона 51
4.4.3. Статины 52
4.4.4. Полиненасыщенные жирные кислоты 52
5. Особые группы 53
5.1. Сердечная недостаточность 53
5.2. Спортсмены.....54
5.3. Пороки клапанов сердца 55
5.4. Острый коронарный синдром 55
5.5. Сахарный диабет.....56
5.6. Пожилые люди.....56
5.7. Беременность 57
5.8. Послеоперационная ФП.....58
5.9. Гипертиреоз.....60
5.10. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.....60
5.11. Гипертрофическая кардиомиопатия 61
5.12. Заболевание легких.....62
Литература 63

Комментарии к рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2010 года

В.А. Сулимов 67

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC)

Рекомендации разработаны в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA) и одобрены Европейской ассоциацией по кардио-торакальной хирургии (EACTS)

Авторы/члены рабочей группы: A. John Camm* (председатель) (Великобритания)*, Paulus Kirchhof (Германия), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Ulrich Schotten (Нидерланды), Irene Savelieva (Великобритания), Sabine Ernst (Великобритания), Isabelle C.Van Gelder (Нидерланды), Nawwar Al-Attar (Франция), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Prendergast (Великобритания), Hein Heidbuchel (Бельгия), Ottavio Alfieri (Италия), Annalisa Angelini (Италия), Dan Atar (Норвегия), Paolo Colonna (Италия), Raffaele De Caterina (Италия), Johan De Sutter (Бельгия), Andreas Goette (Германия), Bulent Gorenek (Турция), Magnus Heldal (Норвегия), Stefan H.Hohloser (Германия), Philippe Kolh (Бельгия), Jean-Yves Le Heuzey (Франция), Piotr Ponikowski (Польша), Frans H. Rutten (Нидерланды).

Комитет по практическим рекомендациям: Alec Vahanian (председатель) (Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Bax (Нидерланды), ClaudioCeconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Richard Hobbs (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Theresa McDonagh (Великобритания), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Panos E. Vardas (Греция), Petr Widimsky (Чехия).

Рецензенты: Panos E.Vardas (координатор CPG) (Греция), Vazha Agladze (Грузия), Etienne Aliot (Франция), Tosho Balabanski (Болгария), Carina Blomstrom-Lundqvist (Швеция), Alessandro Capucci (Италия), Harry Crijns (Нидерланды), Bjorn Dahlo F. (Швеция), Thierry Folliguet (Франция), Michael Glikson (Израиль), Marnix Goethals (Бельгия), Dietrich C.Gulba (Германия), Siew Yen Ho (Великобритания), Robert J. M.Klautz (Нидерланды), Sedat Kose (Турция), John McMurray (Великобритания), Pasquale Perrone Filardi (Италия), Pekka Raatikainen (Финляндия), Maria Jesus Salvador (Испания), Martin J.Schalij (Нидерланды), Alexander Shpektor (Россия), Joao Sousa (Португалия), Janina Stepinska (Польша), Hasso Uuetoa (Эстония), Jose Luis Zamorano (Испания), Igor Zupan (Словения).

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org/guidelines

* Автор, ответственный за переписку: A. John Camm, St George's University of London, Cranmer Terrace. London SW17 ORE, UK. Tel: +44 20 8725 3414, Fax: +44 20 8725 3416. Email: jcamm@sgul.ac.uk

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal 2010;31(19),2369–2429, doi:10.1093/eurheartj/ehq278

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессионалам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.

© Европейское общество кардиологов 2010. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: Сергеев М.В.

1. Преамбула

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

Европейским обществом кардиологов (ESC) и другими организациями в последние годы опубликовано большое число рекомендаций. С учетом их влияния на клиническую практику предлагаются правила разработки и критерии оценки качества рекомендаций, которые делают прозрачным процесс принятия решений. Соответствующую информацию см. на сайте ESC (http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules). На первом этапе выбирают экспертов в соответствующей области, которые проводят обзор и критический анализ опубликованных данных о лечении или профилактике того или иного состояния (включая оценку коэффициента польза/риск). Если возможно, оценивают исходы для общества в целом. Уровень доказательности и силу доказательств классифицируют по специальным шкалам (табл. 1 и 2).

Комитет ESC по практическим рекомендациям контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций рабочими группами, группами экспертов или консультативными советами. Комитет несет также ответственность за одобрение рекомендаций. Когда документ подготовлен и утвержден всеми членами рабочей группы, он направляется на рецензию внешним специалистам. В последующем документ редактируется, окончательно утверждается комитетом по практическим рекомендациям и публикуется.

Таблица 1. Классы рекомендаций

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

Таблица 2. Уровни доказательности

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

2. Введение

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

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

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

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

Проблему раннего распознавания ФП значительно

осложняют бессимптомные нарушения ритма, что встречается весьма часто. Примерно у трети пациентов ФП протекает бессимптомно. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно назначить лекарственные средства, позволяющие предотвратить не только последствия аритмии, но и прогрессирование ФП с развитием рефрактерной аритмии. Важную роль могут иметь мониторирование и скрининг, которые предлагают проводить авторы рекомендаций.

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

Различия систем организации медицинской помощи затрудняют разработку рекомендаций, которые могли бы полностью выполняться в различных странах Европы. Эти различия могут касаться доступности лекарственных средств, системы оказания медицинской помощи и популяции пациентов. Соответственно, настоящие Европейские рекомендации, которые подготовлены на основании исследований, проводившихся в разных странах мира, могут быть адаптированы с учетом реальной ситуации.

2.1. Эпидемиология

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 3. Неблагоприятные исходы ФП

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

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

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

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

2.1.2. Сердечно-сосудистые и другие состояния, связанные с ФП

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

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

Артериальная гипертония — фактор риска развития впервые диагностированной ФП и ее осложнений, таких как инсульт и системные тромбоэмболии.

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

Тахикардиомиопатию следует предполагать при дисфункции ЛЖ у больных с тахикардией без органического заболевания сердца. Диагноз подтверждается, если функция ЛЖ нормализуется или улучшается на фоне адекватного контроля частоты сердечных сокращений или восстановления синусового ритма.

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

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

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

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

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

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

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

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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) встречается у 10-15% пациентов с ФП и, скорее, является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, а не специфическим предрасполагающим фактором.

Апноэ во время сна, особенно в сочетании с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и органическим заболеванием сердца, может быть патогенетическим фактором ФП, так как увеличивает давление в предсердиях и их размеры и меняет активность вегетативной нервной системы.

Хроническая болезнь почек отмечается у 10-15% пациентов с ФП. Почечная недостаточность повышает риск сердечно-сосудистых осложнений ФП, хотя контролируемые исследования этого вопроса ограниченны.

2.2. Механизмы ФП

2.2.1. Предсердные факторы

Патофизиологические изменения, предшествующие развитию ФП

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

Таблица 4. Структурные изменения, связанные с ФП

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

Патофизиологические изменения, развивающиеся вследствие ФП

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

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

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

2.2.2. Электрофизиологические механизмы

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

Очаговые механизмы

Большое внимание привлекают к себе очаговые механизмы, лежащие в основе развития и сохранения ФП [21]. К клеточным механизмам очаговой активности относят триггерную активность и циркуляцию возбуждения (re-entry). Важную роль в развитии предсердных тахиаритмий играют легочные вены, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом, а также быстрыми изменениями ориентации миофибрилл. Абляция очагов повышенной активности, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП. В то же время у пациентов с персистирующей ФП очаги повышенной активности распределяются по всем предсердиям, и поэтому абляция или восстановление синусового ритма представляют собой более трудную задачу.

Множественные мелкие волны

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

2.2.3. Генетическая предрасположенность

ФП, особенно развивающаяся в относительно молодом возрасте, характеризуется наследственной предрасположенностью [22]. В последние годы описаны многочисленные наследственные заболевания сердца, сопровождающиеся развитием ФП. Наджелудочковые аритмии, включая ФП, могут наблюдаться при синдромах короткого и удлиненного интервала QT и синдроме Бругада [23]. ФП часто встречается при гипертрофической кардиомиопатии, семейной форме синдрома преждевременного возбуждения и гипертрофии ЛЖ,

ассоциирующейся с мутациями гена PRKAG. Другие семейные формы ФП могут наблюдаться при мутациях гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид [24], мутациях гена SCN5A, связанных с нарушением функции натриевых каналов сердца [25], или мутациях, сопровождающихся усилением функции натриевых каналов [26]. В крупных исследованиях выявлена ассоциация нескольких локусов в области генов PITX2 и ZFHX3 с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [27]. Патофизиологическая роль других генетических дефектов в развитии и сохранении ФП не установлена [23].

2.2.4. Клинические корреляции

Атриовентрикулярное проведение

У пациентов с ФП и нормальной проводящей системой (в отсутствие дополнительных проводящих пучков или дисфункции пучка Гиса и волокон Пуркинье) атриовентрикулярный узел выступает в роли фильтра, препятствующего значительному увеличению частоты желудочкового ритма. Основными механизмами, ограничивающими атриовентрикулярное проведение, являются рефрактерность атриовентрикулярного узла и скрытое проведение. Электрические импульсы, достигающие атриовентрикулярного узла, не всегда проводятся в желудочки, но могут изменять рефрактерность атриовентрикулярного узла, замедляя или блокируя последующие сокращения предсердий.

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

Гемодинамические изменения

Факторы, влияющие на гемодинамику у пациентов с ФП, включают отсутствие координированных сокращений предсердий, высокую частоту и нерегулярность желудочкового ритма, снижение кровоснабжения миокарда, а также такие стойкие изменения, как предсердная и желудочковая кардиомиопатия.

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

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

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

Тромбоэмболии

Риск инсульта и системных эмболий у больных с ФП определяется различными патофизиологическими механизмами [29]. Нарушения кровотока при ФП характеризуются стазом крови в левом предсердии, снижением скорости кровотока в ушке левого предсердия и наличием спонтанных эхосигналов при чреспищеводной эхокардиографии. Изменения эндокарда включают нарастающую дилатацию предсердий, повреждение эндокарда и отек/фиброэластическую инфильтрацию внеклеточного матрикса. Ушко левого предсердия является основным источником тромбоэмболий (⩾90%) у пациентов с неклапанной ФП [29]. Изменения крови при ФП хорошо известны и включают активацию гемостаза и тромбоцитов, а также воспаление и нарушение продукции и действия факторов роста [29].

3. Диагностика, естественное течение и лечение

3.1. Определение

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

(1) абсолютно нерегулярные интервалы RR (соответственно, ФП иногда называют «абсолютной» аритмией), т.е. интервалы RR не повторяются;

(2) отсутствие зубцов Р на ЭКГ. В некоторых отведениях, чаще всего V1, иногда определяется электрическая активность предсердий;

(3) длительность предсердного цикла (т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий) – если определяется; обычно вариабельна и составляет <200 мс (>300 в мин).

Дифференциальный диагноз

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

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

3.2. Выявление

При нерегулярном пульсе следует всегда подозревать ФП, однако для подтверждения диагноза необходимо регистрировать ЭКГ. Если аритмия имеет характерные для ФП признаки и сохраняется достаточно долго, чтобы зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях, или, по крайней мере, в течение 30 с, диагностируют ФП [3,31]. Частоту сердечных сокращений при ФП можно рассчитать на основании стандартной ЭКГ в 12 отведениях. Для этого умножают число интервалов RR в течение 10 с (при скорости записи 25 мм/с) на 6.

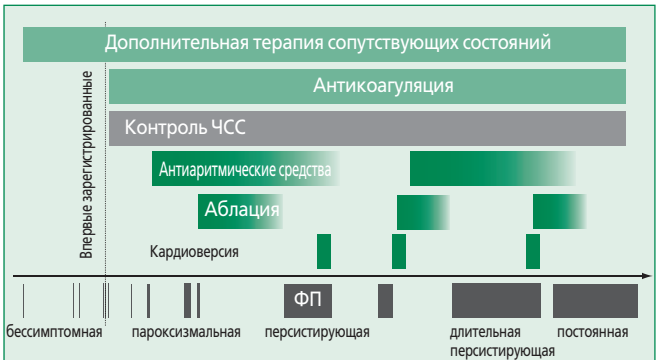
Риск осложнений ФП не отличается при коротких эпизодах аритмии и стойких ее формах [12]. В связи с этим важно выявлять пароксизмальную ФП, чтобы предупредить неблагоприятные исходы (например, инсульт). Однако короткие эпизоды предсердной тахикардии, выявленные с помощью водителя ритма, дефибриллятора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

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

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

3.3. Естественное течение

ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми. Со временем у многих пациентов развиваются стойкие формы ФП (рис. 1). Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов, у которых отсутствуют факторы, способствующие прогрессированию ФП (см. раздел 2.1.2.) (2-3% пациентов) [32]. Рецидивы пароксизмальной ФП возникают группами [3]. Число эпизодов аритмии может колебаться в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет [3]. У пациентов с клинически явной ФП часто наблюдаются бессимптомные эпизоды ФП независимо от того, каким был первый эпизод аритмии (персистирующая или пароксизмальная ФП). Это необходимо учитывать при обсуждении целесообразности прекращения или продолжения терапии, направленной на профилактику осложнений ФП.



Внизу темно-серые прямоугольники иллюстрируют прогрессирование ФП (бессимптомная–пароксизмальная–персистирующая–длительная персистирующая–постоянная). Выше перечислены возможные подходы к лечению (лечение сопутствующих заболеваний–антикоагуляция–контроль частоты сердечных сокращений–антиаритмические средства–аблация–кардиоверсия). Светло-зелёным цветом выделены вмешательства, которые обладают доказанной эффективностью в профилактике «твердых конечных точек», таких как инсульт или острая сердечная недостаточность, тёмно-зелёным цветом – методы лечения, которые в настоящее время используются для купирования симптомов, но могут вносить вклад в профилактику осложнений ФП. Контроль частоты сердечных сокращений (выделен серым цветом) имеет большое значение для уменьшения симптомов аритмии и может улучшать сердечно-сосудистые исходы

Рис. 1. Естественное течение ФП

3.4. ЭКГ методы диагностики и мониторирования фибрилляции предсердий

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

Пациенты с предполагаемым, но не установленным диагнозом ФП

Если предполагается наличие ФП, то в первую очередь следует зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях. Клинические симптомы, такие как сердцебиение и одышка, являются основанием для мониторирования ЭКГ с целью диагностики ФП и оценки корреляции между симптомами и ритмом. Результаты сравнения различных стратегий мониторирования ограниченны [3,34-37].

Более активное и длительное мониторирование обоснованно при наличии выраженных симптомов [класс IV по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA IV)—см. раздел 3.6.], повторных обмороков и возможных показаний к антикоагуляции (особенно после криптогенного инсульта) [34,38]. У части пациентов возможна имплантация безэлектродных петлевых регистраторов для подтверждения диагноза [39].

Пациенты с установленным диагнозом ФП

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

Методы мониторирования ЭКГ

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

Методы непрерывного мониторирования ЭКГ

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

3.5. Типы фибрилляции предсердий

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

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

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

(3) При **персистирующей ФП** длительность эпизода ФП превышает 7 дней, при этом для восстановления ритма необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия.

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

(5) **Постоянную ФП** диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение

аритмии. Соответственно, кардиоверсия у таких пациентов по определению не проводится. Если предполагается восстановление ритма, то аритмию называют «длительной персистирующей ФП».

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

3.6. Начальное ведение пациентов

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

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

Каким является сердечный ритм при приступе ФП – регулярным или нерегулярным?
Какие факторы провоцируют развитие ФП, например: физические нагрузки, эмоциональное напряжение или прием алкоголя?
Испытываете Вы умеренные или выраженные симптомы при эпизодах ФП? (Тяжесть можно оценить с помощью индекса EHRA [3], который сходен с индексом CCS-SAF [41].)
Возникают приступы 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?

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

Таблица 6. Индекс симптомов ФП (EHRA)

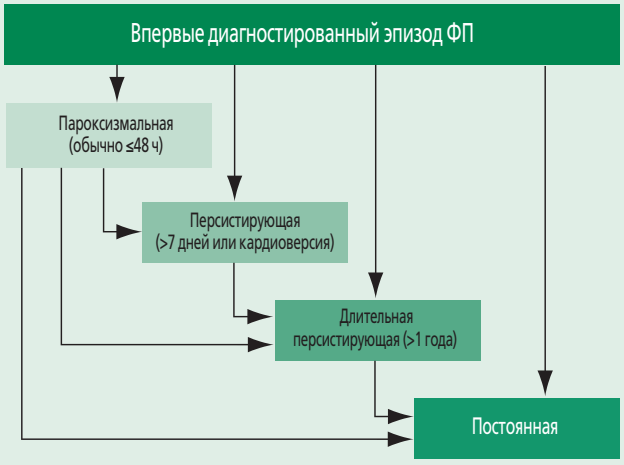
Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет
II	Легкие симптомы; обычная жизнедеятельность не нарушена
III	Выраженные симптомы; изменена повседневная активность
IV	Инвалидизирующие симптомы; нормальная повседневная активность невозможна

EHRA — European Heart Rhythm Association

Диагностическое обследование

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

План начального диагностического обследования зависит от клинической картины аритмии. Чтобы определить тип ФП, необходимо выяснить, когда развился эпизод аритмии (рис. 2). У большинства пациентов с ФП длительностью менее 48 ч возможна кардиоверсия (см. раздел 4.1.7.) на фоне введения низкомолекулярного гепарина. При этом риск инсульта не увеличивается. Если ФП сохраняется более 48 ч или длительность ее неизвестна, то перед кардиоверсией следует провести чреспищеводную эхокардиографию, чтобы исключить внутрисердечный тромб [42], хотя приме-



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

Рис. 2. Различные типы ФП

нение этого метода может оказаться затруднительным при наличии острого дистресса или невозможным в неотложных ситуациях. Трансторакальная эхокардиография позволяет получить важную информацию, которая помогает выбрать тактику ведения, однако она не дает возможности исключить наличие тромба в ушке левого предсердия. У пациентов с ФП и признаками острой сердечной недостаточности необходимо срочно добиться урежения ритма; в таких случаях часто требуется кардиоверсия. При нарушении гемодинамики следует быстро провести эхокардиографию, чтобы оценить функцию левого желудочка и клапанов и давление в правом желудочке.

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

На следующем этапе необходимо выяснить причины ФП. Эхокардиография позволяет выявить поражение желудочков, клапанов и предсердий, а также редкие врожденные пороки сердца. Определяют функцию щитовидной железы (обычно измеряют уровень тиреотропного гормона в сыворотке), проводят развернутый общий анализ крови, определяют содержание креатинина в сыворотке и белка в моче, АД, уровень глюкозы в крови натощак. В части случаев целесообразно проводить печеночные пробы. Проба с нагрузкой обоснованна у пациентов с признаками или факторами риска ишемической болезни сердца. При сохранении дисфункции ЛЖ и/или наличии признаков ишемии миокарда пациенты являются кандидатами на коронарную ангиографию.

3.7. Наблюдение

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

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

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

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

4. Лечение фибрилляции предсердий

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

4.1. Антитромботическая терапия

Когортные исследования, а также наблюдение за пациентами контрольных групп в клинических исследованиях варфарина позволили установить клинические и эхокардиографические факторы риска инсульта у пациентов с ФП [47,48]. Однако многие другие факторы риска систематически не изучались. Недавно в двух систематизированных обзорах были изучены факторы риска инсульта у больных с ФП [47,48]. Был сделан вывод, что перенесенные инсульт/ТИА/тромбоэмболии, возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и

Рекомендации по диагностике и начальному лечению

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Наличие ФП необходимо подтвердить с помощью ЭКГ	I	B	3,31
У пациентов с предполагаемым диагнозом ФП необходимо попытаться зарегистрировать ЭКГ при появлении соответствующих симптомов	I	B	3,43
Для количественной оценки симптомов ФП рекомендуется использовать простой индекс (EHRA)	I	B	3,41
Всем больным с ФП следует проводить тщательное физическое обследование. Рекомендуется собрать анамнез заболевания сердца и аритмии	I	C	
У больных с тяжелыми симптомами, документированными или предполагаемыми заболеваниями сердца или сердечно-сосудистыми факторами риска рекомендуется эхокардиография	I	B	3,23,44
У больных, получающих антиаритмические средства, рекомендуется регулярно проводить ЭКГ в 12 отведениях	I	C	
Для подтверждения диагноза ФП может потребоваться дополнительное мониторирование ЭКГ	IIa	B	3,33
Для диагностики бессимптомной ФП у пациентов с возможными осложнениями аритмии может быть выполнено мониторирование ЭКГ	IIa	B	3,34
При применении средств, урежающих ритм, у пациентов с ФП может проводиться холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки эффективности контроля ритма и выявления брадикардии	IIa	C	
При применении средств, урежающих ритм, у молодых и активных пациентов с ФП показана проба с физической нагрузкой для оценки эффективности контроля частоты сердечных сокращений	IIa	C	
Больным с установленным или предполагаемым диагнозом ФП рекомендуется провести эхокардиографию	IIa	C	
Если ФП сопровождается симптомами или осложнениями, пациента следует направить на консультацию к кардиологу	IIa	C	
Специалист должен разработать структурированный план наблюдения за пациентом для врача общей практики	IIa	C	
У пациентов, получающих антиаритмические средства, рекомендуется регулярно контролировать ЭКГ для оценки эффективности лечения	IIb	B	3,45,46
У большинства пациентов с ФП обоснованны консультации специалиста с регулярными интервалами	IIb	C	

EHRA — European Heart Rhythm Association

органическое поражение сердца являются важными факторами риска. По данным многофакторного анализа, наличие умеренной или тяжелой систолической дисфункции ЛЖ – единственный независимый эхокардиографический фактор риска инсульта. Независимыми предикторами инсульта и тромбоэмболий при чреспищеводной эхокардиографии являются тромб в левом предсердии (относительный риск [ОР] 2,5; p=0,04),

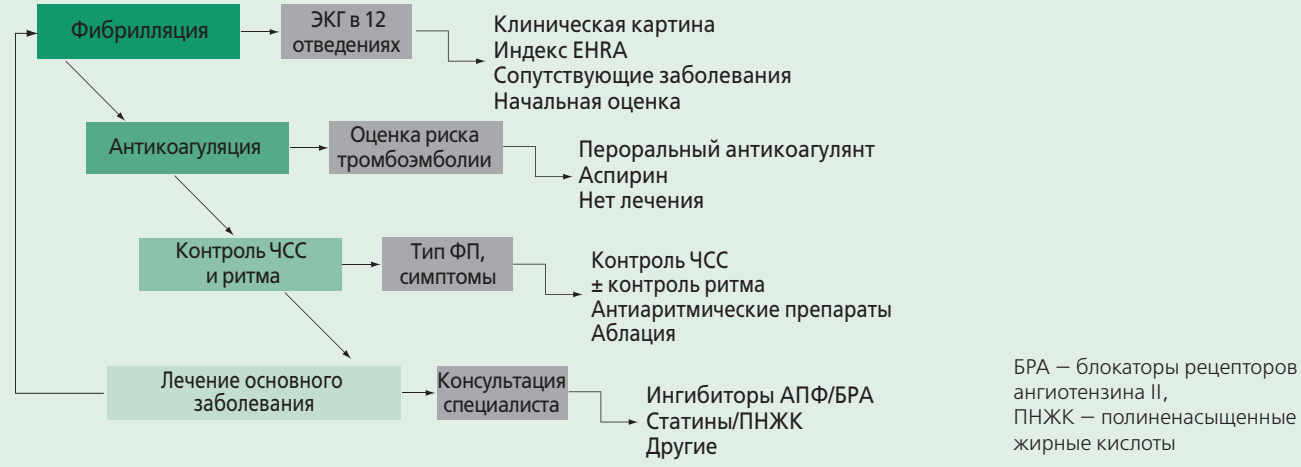


Рис. 3. Тактика ведения пациентов с ФП

бляшки в аорте (ОР 2,1; p<0,001), спонтанные эхосигналы (ОР 3,7; p<0,001) и низкая скорость кровотока в ушке левого предсердия (⩽20 см/с; ОР 1,7; p<0,01). У пациентов с пароксизмальной ФП риск инсульта сопоставим с таковым у пациентов с персистирующей или постоянной ФП (при наличии факторов риска).

У пациентов в возрасте <60 лет с изолированной ФП (т.е. в отсутствие клинических или эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого заболевания) кумулятивный риск инсульта очень низкий и составляет 1,3% в течение 15 лет. У молодых людей с изолированной ФП вероятность инсульта увеличивается с возрастом или на фоне развития артериальной гипертонии, что указывает на важность периодической переоценки факторов риска инсульта.

Предосторожности и несоответствия

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

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

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

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

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

По данным недавно проведенного анализа, протеинурия увеличивает риск тромбоэмболий на 54% (ОР 1,54; 95% ДИ 1,29–1,85). Риск инсульта выше при расчетной скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин. Таким образом, хроническая болезнь почек может ассоциироваться с повышенным риском тромбоэмболий у больных с ФП, хотя у таких пациентов одновременно выше смертность и риск кровотечений. Эти пациенты не изучались в проспективных контролируемых исследованиях.

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

Таблица 7. Индекс $CHADS_2$ и частота инсульта

Индекс $CHADS_2$	Число пациентов (n=1733)	Частота инсульта, % в год[a] (95% ДИ)
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)

[a] Скорректированную частоту инсульта рассчитывали на основании многофакторного анализа (предполагали, что пациенты не получают аспирин) у госпитализированных пациентов с ФП (публикация 2001 г). Низкое число пациентов с индексом $CHADS_2$ 5 и 6 не позволяет точно оценить риск инсульта у таких больных. Частота инсульта в популяции постепенно снижается, поэтому фактический риск инсульта у амбулаторных пациентов может отличаться от расчетных показателей [50]

4.1.1. Стратификация риска инсульта и тромбоэмболий

Идентификация клинических факторов риска инсульта привела к разработке различных схем оценки риска его развития. В большинстве случаев пациентов искусственно распределяли на группы высокого, среднего и низкого риска. Самый простой метод – это индекс $CHADS_2$ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled) [сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст, сахарный диабет, инсульт (удвоение риска)] (табл. 7), который был предложен на основании результатов исследования SPAF. При расчете индекса $CHADS_2$ перенесенным инсульту или ТИА присваивают 2 балла, а возрасту ⩾75 лет, артериальной гипертонии, сахарному диабету или сердечной недостаточности – по 1 баллу [50]. Индекс $CHADS_2$ может применяться для быстрой начальной оценки риска инсульта. Если индекс $CHADS_2$ составляет ⩾2, показана постоянная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (целевое МНО 2,5; диапазон 2,0-3,0) при отсутствии противопоказаний. Подобный подход позволяет улучшить исходы у больных с ФП в обычной клинической практике [10,51]. Как видно из табл. 7, имеется четкая связь между индексом $CHADS_2$ и частотой инсульта [50]. Риск инсульта считают низким, средним и высоким, если индекс $CHADS_2$ составляет 0, 1-2 и >2, соответственно.

Рабочая группа Stroke in AF сравнила 12 опубликованных схем оценки риска у пациентов с неклапанной ФП. Был сделан вывод о том, что существующие схемы имеют существенные и клинически значимые различия. Большинство из них характеризовались умеренной точностью в предсказании инсульта (показатель с

Таблица 8. Индекс CHA_2DS_2VASc и частота инсульта

(а) Факторы риска инсульта и тромбоэмболий у больных с неклапанной ФП

Основные факторы риска	Клинически значимые неосновные факторы риска
Инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе, возраст ⩾75 лет	Сердечная недостаточность или умеренная/ выраженная систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ ⩽40%), артериальная гипертония, сахарный диабет, женский пол, возраст 65-74 года, заболевание сосудов[a]

(б) Расчет индекса риска в баллах (CHA_2DS_2VASc)

Фактор риска	Баллы
Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ⩾75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов[a]	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	**9**

(в) Индекс CHA_2DS_S-VAS_C и частота инсульта

Индекс CHA_2DS_S-VAS_C	Число пациентов (n=7329)	Частота инсульта, % в год [53]
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%

[a] Инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, бляшка в аорте. Фактическая частота инсульта в современных когортных исследованиях может отличаться от расчетных показателей

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

– около 0,6). Кроме того, процент пациентов, которые были отнесены к разным группам риска с помощью различных схем, варьировался в широких пределах. На основании индекса $CHADS_2$ большинство пациентов были отнесены к категории среднего риска, а во всей когорте показатель с составил 0,58.

Авторы настоящих рекомендаций предлагают отказаться от использования категорий «низкий», «средний» и «высокий» риск (учитывая их низкое предсказательное значение) и считают целесообразным рассматривать риск как континуум. Мы рекомендуем проводить более детальный анализ факторов риска инсульта и решать вопрос об антитромботической терапии на основании их наличия или отсутствия. Такой подход обосновывается результатами опубликованных исследований, в которых пероральные антикоагулянты имели преимущество перед аспирином даже у пациентов со средним риском (индекс $CHADS_2$=1, т.е. при наличии одного фактора риска) и редко вызывали большие кровотечения. Важно подчеркнуть, что применение антитромбоцитарных препаратов не сопровождалось снижением риска нежелательных явлений. Кроме того, индекс $CHADS_2$ не включает многие факторы риска инсульта, а при всесторонней оценке вероятности его развития следует учитывать другие факторы, модифицирующие риск (табл. 8).

Основными факторами риска (ранее их называли факторами высокого риска) являются инсульт или ТИА в анамнезе, тромбоэмболии и старческий возраст (⩾75 лет). Наличие некоторых клапанных пороков сердца (например, митрального стеноза или протезированных клапанов сердца) также указывает на высокий риск инсульта. Клинически значимыми неосновными факторами риска (ранее называли факторами среднего риска) являются сердечная недостаточность (особенно умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, характеризующаяся снижением фракции выброса до ⩽40%), артериальная гипертония или сахарный диабет. К другим факторами риска (ранее их считали менее валидированными) относят женский пол, возраст 65-74 года и заболевания сосудов (инфаркт миокарда, бляшка в аорте и заболевание периферических сосудов). Факторы риска являются кумулятивными, поэтому при наличии, по меньшей мере, двух клинически значимых неосновных факторов риска оправданна антикоагулянтная терапия.

Для оценки риска у пациентов с неклапанной ФП можно использовать акроним CHA_2DS_2-VAS_c = congestive heart failure, hypertension, age ⩾75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65–74, and sex category (female) [застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ⩾75 лет (удвоение риска), сахарный диабет, инсульт (удвоение риска), сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет и женский пол] [52]. При применении этой схемы 2 балла присваиваются инсульту и ТИА в анамнезе и возрасту ⩾75 лет, а по 1 баллу – возрасту 65-74 года, артериальной гипертонии, сахарному диабету, сердечной недостаточности, сосудистым заболеваниям (инфаркт миокарда, бляшка в аорте и заболевание периферических артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические изменения) и женскому полу (табл. 8). Таким образом, по сравнению с индексом $CHADS_2$ предложенная схема предполагает анализ дополнительных факторов риска инсульта, которые могут повлиять на решение о назначении антикоагулянтной терапии (см. раздел 4.1.1.).

4.1.2. Антитромботическая терапия

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

4.1.2.1. Антагонисты витамина К

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

Четыре исследования были плацебо-контролируемыми; одно двойное слепое исследование было прекращено досрочно, учитывая явное преимущество пероральных антикоагулянтов перед плацебо. В одном исследовании не принимали участия женщины. В трех исследованиях дозы антагонистов витамина К подбирали с учетом протромбинового времени, а в двух исследованиях – на основании международного нормализованного отношения (МНО; целевой диапазон 2,5-4,0 и 2,0-3,0).

На основании результатов указанных исследований лечение антагонистами витамина К рекомендуется пациентам с ФП, у которых имеется по крайней мере 1

фактор риска инсульта и отсутствуют противопоказания. При обсуждении целесообразности антикоагуляции следует тщательно оценивать коэффициент польза/риск и учитывать предпочтения пациентов.

4.1.2.2. Антитромбоцитарные препараты

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

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

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

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

Степень снижения риска инсульта при применении аспирина по сравнению с плацебо, установленная при мета-анализе (на 19%), была в целом сопоставимой с таковой при назначении препарата пациентам с сосудистыми заболеваниями. Последние часто сочетаются с ФП, поэтому умеренный благоприятный эффект аспирина при ФП, скорее всего, отражает эффективность препарата у больных с сосудистыми заболеваниями. В последних исследованиях у пациентов без ФП не была подтверждена эффективность аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов.

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

4.1.2.3. Сравнение антагонистов витамина K с антитромбоцитарными средствами

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

4.1.2.4. Другие антитромботические препараты

В исследовании ACTIVE W антикоагулянтная терапия по эффективности превосходила комбинацию клопидогрела и аспирина (снижение ОР на 40%; 95% ДИ 18-56), а частота кровотечений была сопоставимой в двух группах [57]. В исследовании (ACTIVE A) риск основных сосудистых исходов при лечении аспирином/клопидогрелом снизился по сравнению с монотерапией аспирином (ОР 0,89; 95% ДИ 0,81-0,98; p=0,01), в основном за счет снижения ОР инсульта на 28% [58]. Частота больших кровотечений значительно увеличилась (2,0% и 1,3% в год, соответственно; ОР 1,57; 95% ДИ 1,29-1,92; p<0,001) и была в целом сопоставимой с таковой при лечении антагонистами витамина K. Следу-

ет отметить, что 50% больных были включены в исследование, так как, по мнению врача, они не были кандидатами на лечение антагонистами витамина К, а у 23% пациентов исходно имелись факторы риска кровотечений. Таким образом, аспирин в комбинации с клопидогрелом может использоваться в тех случаях, когда терапия антагонистами витамина К неприемлема, однако два препарата не могут служить альтернативой последним при высоком риске кровотечений.

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

4.1.2.5. Новые препараты

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

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

4.1.3. Современные рекомендации по антитромботической терапии

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

Индекс $CHADS_2$ (см. раздел 4.1.1.) следует использовать для первоначальной оценки риска инсульта; эта схема особенно удобна для врачей общей практики и неспециалистов. Если индекс $CHADS_2$ составляет по крайней мере 2, рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (целевой диапазон МНО 2,0-3,0), если нет противопоказаний. У пациентов с индексом $CHADS_2$ 0-1 рекомендуется проводить более детальную оценку риска инсульта с учетом других факторов

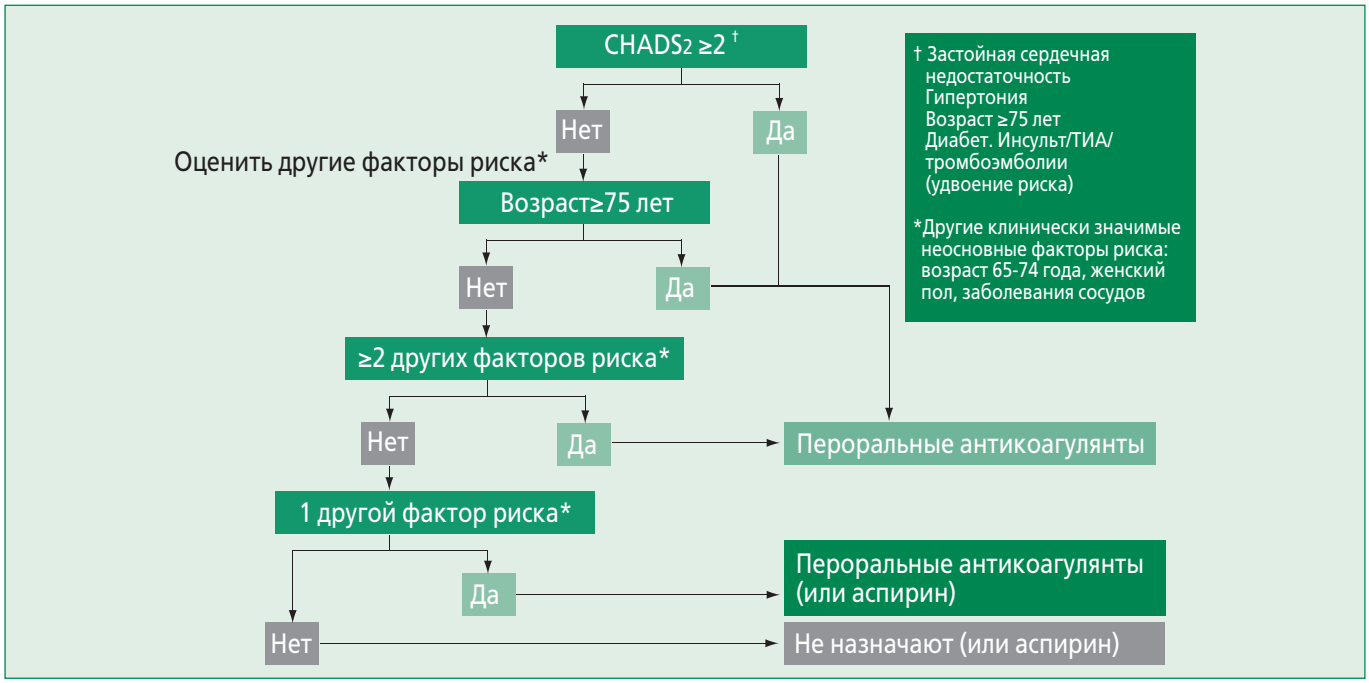


Рис. 4. Схема применения пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП

Таблица 9. Подходы к тромбопрофилактике у пациентов с ФП

Категория риска	Индекс CHA_2DS_2-VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один основной фактор риска или ⩾2 клинически значимых неосновных факторов риска	⩾2	Пероральные антикоагулянты[a]
Один клинически значимый неосновной фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты[a] или аспирин 75-325 мг/сут. Пероральные антикоагулянты имеют преимущество перед аспирином
Нет факторов риска	0	Аспирин 75-325 мг/сут или не назначать антитромботические средства. Предпочтительно не применять антитромботические препараты

CHA_2DS_2-VASc: сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ⩾75 лет (удвоенный риск), сахарный диабет, инсульт (удвоенный риск) – заболевания сосудов, возраст 65-74 года и женский пол. МНО – международное нормализованное отношение

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

(a) Если необходима пероральная антикоагуляция, то дабигатран может быть альтернативой стандартным антагонистам витамина К. (1) Пациентам с низким риском кровотечений (индекс HAS-BLED 0–2; см. табл. 10) дабигатран назначают в дозе 150 мг два раза в день, учитывая более высокую эффективность в профилактике инсульта и системных эмболий (и более низкую частоту внутричерепных кровотечений и сходную частоту больших кровотечений по сравнению с варфарином); (2) пациентам с более высоким риском кровотечения (HAS-BLED ⩾3) дабигатран этексилат может быть назначен в дозе 110 мг два раза в день, учитывая сопоставимую с антагонистами витамина К эффективность в профилактике инсульта и системных эмболий и более низкую частоту внутричерепных кровотечений и больших кровотечений

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

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

риска тромбоэмболий (табл. 9 и рис. 4) – схема CHA_2DS_2-VASc [52] (см. табл. 8). Во многих современных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность профилактики инсульта у больных с ФП, некоторые дополнительные факторы риска служили критериями включения [57-59]. Во всех случаях, когда обсуждается антикоагулянтная терапия, следует информировать пациента о достоинствах и недостатках подобных препаратов, оценить риск геморрагических осложнений, способность пациента контролировать результаты терапии и его предпочтения. В некоторых случаях, например у женщин в возрасте ⩾65 лет без других факторов риска (индекс CHA_2DS_2-VASc 1), может быть использован аспирин, а не пероральные антикоагулянты.

4.1.4. Риск кровотечений

Перед началом антикоагуляции необходимо оценить риск кровотечений. Несмотря на антикоагуляцию, у пациентов пожилого возраста частота внутричерепного кровотечения значительно ниже, чем в прошлом, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может отражать пониженную интенсивность антикоагуляции, более тщательный подбор дозы или улучшение контроля артериальной гипертонии. Частота внутричерепных кровотечений увеличивается при МНО >3,5-4,0, тогда как при МНО 2,0-3,0 их риск дополнительно увеличивается по сравнению с таковым при более низких значениях МНО.

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

На основании обследования когорты из 3978 европейцев с ФП, принимавших участие в EuroHeart Survey, был разработан новый простой индекс риска кровотечения – HAS-BLED=hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly [артериальная гипертония, нарушение функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарств/алкоголя] (табл. 10) [60]. Этот индекс целесообразно использовать для оценки риска кровотечения у пациентов с ФП. Значение индекса ⩾3 указывает на высокий риск. Однако необходимо соблюдать

Таблица 10. Индекс риска кровотечений HAS-BLED

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

*Первые буквы английских слов

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

осторожность и регулярно контролировать состояние пациентов, получающих антитромботические средства (антагонисты витамина K или аспирин).

4.1.5. Оптимальное международное нормализованное отношение

В настоящее время уровень антикоагуляции оценивают на основании МНО – отношения фактического протромбинового времени и протромбинового времени стандартизированной контрольной сыворотки. При профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП оптимальное МНО составляет 2,0-3,0. Оно обеспечивает баланс между снижением эффективности гипокоагуляции при низком МНО и увеличением риска кровотечения при высоком значении показателя.

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

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

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

Самостоятельное мониторирование антикоагуляции

Самостоятельное мониторирование возможно, если пациент способен выполнять необходимые тесты (или это может сделать его родственник). Важное значение имеют адекватное обучение и постоянный контакт с врачом. Приборы для самостоятельного мониторирования должны иметь адекватное качество и быть калиброванными.

4.1.6. Особые ситуации

4.1.6.1. Пароксизмальная фибрилляция предсердий

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

4.1.6.2. Периоперационная антикоагуляция

У пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, следует на время прервать лечение антагонистом витамина K перед операцией или инвазивным вмешательством. Многие хирурги проводят операцию, только если МНО составляет <1,5 или даже нормализуется. Риск клинически значимых кровотечений, даже у амбулаторных пациентов, которым проводятся неболь-

шие вмешательства, необходимо соотносить с риском инсульта или тромбоэмболий.

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

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

4.1.6.3. Стабильное заболевание сосудов

У многих пациентов с ФП, получающих антикоагулянты, имеются стабильный атеросклероз коронарных или сонных артерий и/или поражение периферических артерий. Таким пациентам антагонисты витамина К обычно назначают в сочетании с антитромбоцитарным препаратом, чаще всего аспирином. Присоединение аспирина к антагонисту витамина К не приводит к снижению риска инсульта или сосудистых осложнений (включая инфаркт миокарда), но значительно увеличивает частоту кровотечений.

4.1.6.4. Острый коронарный синдром и/или чрескожное интракоронарное вмешательство

В современных рекомендациях предлагается применять аспирин в комбинации с клопидогрелом после

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

Риск кровотечения	Вмешательство	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний (HAS-BLED 0-2)	Плановое	Без покрытия	1 мес: тройная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирин ⩽100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут Пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0) в виде монотерапии
	Плановое	С лекарственным покрытием	3 (-олимус[a]) – 6 (паклитаксел) мес: тройная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирин ⩽100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) и клопидогрел 75 мг/сут[b] (или аспирин 100 мг/сут) Пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)
	ОКС	С покрытием или без покрытия	6 мес: тройная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирин ⩽100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут До 12 мес: комбинированная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) и клопидогрел 75 мг/сут[b] (или аспирин 100 мг/сут) Пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)
Высокий (HAS-BLED ⩾3)	Плановое	Без покрытия[c]	2-4 нед: тройная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирин ⩽100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут Пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)
	ОКС	Без покрытия[c]	4 нед: тройная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) + аспирин ⩽100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут До 12 мес: комбинированная терапия – антагонист витамина К (МНО 2,0-2,5) и клопидогрел 75 мг/сут[b] (или аспирин 100 мг/сут) Пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0)

ОКС – острый коронарный синдром. При необходимости следует проводить гастропротекцию с помощью ингибитора протонной помпы
[a] Сиролимус, эверолимус, такролимус. [b] Альтернативой может быть комбинированная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0-3,0) и аспирин ⩽100 мг/сут (при необходимости в сочетании с ингибитором протонной помпы). [c] По возможности следует избегать имплантации стентов с лекарственным покрытием; если установлен подобный стент, то обоснованна более длительная (3-6 мес) тройная антитромботическая терапия [61]

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

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

4.1.6.5. Плановое чрескожное вмешательство на коронарных артериях

При плановом чрескожном вмешательстве на коронарных артериях стенты с лекарственным покрытием следует применять только в определенных клинических и/или анатомических ситуациях (протяженный стеноз, поражение мелких сосудов, сахарный диабет и др.), когда они имеют доказанные преимущества перед металлическими стентами. После имплантации стента с лекарственным покрытием в течение 4 нед проводят тройную терапию антагонистом витамина K, аспирином и клопидогрелом. После имплантации металлического стента без покрытия пациентам с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца показана длительная терапия (12 мес) пероральным антикоагулянтом в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут или аспирином 75-100 мг/сут. Одновременно с аспирином назначают ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или антациды. Тройную терапию следует продолжать минимум 1 мес после имплантации стента без покрытия и значительно дольше — после установки стента с лекарственным покрытием (⩾3 мес после имплантации стента, покрытого сиролимусом, эверолимусом или такролимусом, и в течение ⩾6 мес после установки стента с паклитакселом). В дальнейшем продолжают лечение пероральным антикоагулянтом в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут или аспирином 75-100 мг/сут, а также ингибиторами протонной помпы, блокаторами H_2-рецепторов или антацидами.

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

4.1.6.6. Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

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

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

4.1.6.7. Первичное чрескожное вмешательство при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

В острую фазу таким пациентам часто назначают аспирин, клопидогрел и гепарин. При наличии большого тромба могут быть использованы бивалирудин или блокаторы гликопротеиновых рецепторов. Рекомендуется механическое удаление тромба (аспирация). Учитывая высокий риск кровотечений на фоне комбинированной терапии, блокаторы гликопротеиновых рецепторов и бивалирудин не применяют, если МНО >2.

Тройную терапию антагонистом витамина К, аспирином и клопидогрелом у пациентов с низким риском кровотечения продолжают в течение 3-6 мес или в течение более длительного срока. В последующем проводят терапию (до 12 мес) антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут на фоне гастропротекции).

4.1.6.8. Острый инсульт

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

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

Скрытый инсульт

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

4.1.6.9. Трепетание предсердий

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

4.1.7. Кардиоверсия

Повышенный риск тромбоэмболий после кардиоверсии хорошо известен. В связи с этим антикоагуляцию считают обязательной перед плановой кардиоверсией, если ФП сохраняется более 48 ч или длительность ее неизвестна. На основании результатов когортных исследований лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0) следует продолжать в течение по крайней мере 3 нед до кардиоверсии. Тромбопрофилактика рекомендуется перед электрической или медикаментозной кардиоверсией у пациентов с длительностью ФП >48 ч. Терапию антагонистами витамина К следует продолжать по крайней мере в течение 4 нед после кардиоверсии, учитывая риск тромбоэмболий, связанный с дисфункцией левого предсердия и его ушка (так называемое «оглушение предсердий»). При наличии факторов риска инсульта или рецидива ФП лечение антагонистами витамина К проводят пожизненно даже при сохранении синусового ритма после кардиоверсии.

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

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

4.1.7.1. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии

Обязательная 3-недельная антикоагуляция перед кардиоверсией может быть сокращена, если при чреспищеводной эхокардиографии не будет выявлен тромб в левом предсердии или ушке левого предсердия. С помощью этого метода можно выявить не только тромб в ушке левого предсердия или в других участках этой камеры сердца, но и спонтанные эхосигналы или бляшку в аорте. Кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии может служить альтернативой 3-недельной антикоагуляции перед восстановлением ритма, когда имеются опытный персонал и технические возможности, а также тогда, когда необходима ранняя кардиоверсия, антикоагуляция невозможна (отказ пациента или высокий риск кровотечений) или имеется высокая вероятность тромба в левом предсердии или его ушке [42]. Если при чреспищеводной эхокардиографии тромб в левом предсердии не вы-

Рекомендации по профилактике тромбоэмболий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Всем больным с ФП рекомендуется антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболий; исключение составляют пациенты группы низкого риска (изолированная ФП, возраст <65 лет или противопоказания)	I	A	47,48,63
Антитромботическую терапию выбирают с учетом абсолютного риска инсульта/тромбоэмболий и кровотечения и коэффициента польза/риск	I	A	47,48,50
Для начальной оценки риска инсульта у пациентов с неклапанной ФП рекомендуется применение легко запоминаемого индекса $CHADS_2$ [сердечная недостаточность, гипертония, возраст, диабет, инсульт (удвоенный риск)]	I	A	50
• У пациентов с индексом $CHADS_2$ ⩾2 рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (при отсутствии противопоказаний); целевой диапазон МНО составляет 2,0-3,0 (2,5)	I	A	47,48,54
Для более детальной оценки риска инсульта у больных с ФП (например, индекс $CHADS_2$ 0-1) необходимо учитывать основные и клинически значимые неосновные факторы риска*	I	A	52
• У пациентов с 1 основным и ⩾2 клинически значимыми неосновными факторами риска имеется высокий риск, поэтому при отсутствии противопоказаний им рекомендуется антикоагулянтная терапия (при назначении антагонистов витамина К целевое МНО составляет 2,0-3,0)	I	A	52
• У пациентов с 1 клинически значимым неосновным фактором риска имеется средний риск, поэтому им рекомендуется антитромботическая терапия	I	A/B	52
1. Пероральные антикоагулянты (например, антагонисты витамина К) или	I	A	52
2. Аспирин 75-325 мг/сут	I	B	48
• При отсутствии факторов риска (в основном пациенты в возрасте <65 лет с изолированной ФП без каких-либо факторов риска) имеется низкий риск, поэтому в таких случаях применяют аспирин в дозе 75-325 мг/сут или не назначают антитромботическую терапию	I	B	52
У пациентов с ФП и искусственными клапанами сердца целевую интенсивность антикоагуляции выбирают с учетом типа и локализации протеза; при наличии протеза митрального клапана целевое МНО составляет по крайней мере 2,5, аортального клапана – по крайней мере 2,0	I	B	63,64
Пациентам с трепетанием предсердий, как и ФП, показана антитромботическая терапия	I	C	
Антитромботическую терапию выбирают на основании одинаковых критериев независимо от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная)	IIa	A	47,48
Большинству пациентов с 1 (одним) клинически значимым неосновным фактором риска показана терапия пероральными антикоагулянтами (например, антагонистом витамина К), а не аспирином, с учетом риска геморрагических осложнений, возможности безопасной хронической антикоагуляции и предпочтений пациента	IIa	A	47,48
У пациентов с низким риском (в основном пациенты в возрасте <65 лет с изолированной ФП без факторов риска) лучше отказаться от антитромботической терапии, а не назначать аспирин	IIa	B	47,48
Если пациент отказывается от приема пероральных антикоагулянтов или имеются очевидные противопоказания к их назначению (например, неспособность адекватно контролировать антикоагуляцию), а риск кровотечений низкий, показана комбинированная терапия аспирином 75-100 мг и клопидогрелом 75 мг/сут	IIa	B	58
Перед назначением антитромботических средств (как антагонистов витамина К, так и аспирина) необходимо оценивать риск кровотечений; его следует считать сходным при лечении аспирином и антагонистом витамина К, особенно у пожилых людей	IIa	A	56,60,65
Для расчета риска кровотечения используют индекс HAS-BLED (гипертония, нарушение функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровотечению, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием лекарств/алкоголя); значение индекса ⩾3 указывает на высокий риск кровотечения. В таких случаях после назначения пероральных антикоагулянтов или аспирина следует соблюдать осторожность и регулярно наблюдать пациента	IIa	B	60
У пациентов с ФП, у которых отсутствует искусственный клапан сердца или высокий риск тромбоэмболий, при хирургических и диагностических вмешательствах, сопровождающихся угрозой кровотечения, целесообразно прервать терапию пероральными антикоагулянтами (субтерапевтическая антикоагуляция в течение 48 ч) и не назначать гепарин	IIa	C	
У пациентов с ФП и искусственным клапаном сердца или высоким риском тромбоэмболий при хирургических или диагностических вмешательствах целесообразно прервать терапию пероральными антикоагулянтами и назначить НМГ или нефракционированный гепарин	IIa	C	
После оперативных вмешательств терапию пероральными антикоагулянтами возобновляют в обычной поддерживающей дозе (без нагрузочной дозы) вечером в день операции (или на следующий день) при условии адекватного гемостаза	IIa	B	
Необходимо регулярно оценивать пользу, риск и необходимость дальнейшей антитромботической терапии	IIa	C	
У пациентов с ФП и острым инсультом или ТИА перед назначением антитромботической терапии целесообразно добиться контроля артериальной гипертонии и провести компьютерную или магнитно-резонансную томографию для исключения кровоизлияния в головной мозг	IIa	C	
При отсутствии кровотечения терапию пероральными антикоагулянтами проводят в течение примерно 2 нед после инсульта, однако при наличии кровотечения назначать антикоагулянты не следует	IIa	C	

Продолжение на следующей странице

Продолжение

При наличии крупного мозгового инфаркта целесообразно отложить антикоагуляцию, учитывая риск геморрагической трансформации	IIa	C
У пациентов с ФП и острой ТИА терапию пероральными антикоагулянтами следует начинать как можно раньше при отсутствии церебрального инфаркта или кровотечения	IIa	C
Некоторым пациентам с 1 клинически значимым неосновным фактором риска, например женщинам в возрасте <65 лет без других факторов риска, вместо пероральных антикоагулянтов может быть назначен аспирин	IIb	C
Если во время хирургического вмешательства приходится прерывать терапию антикоагулянтами более чем на 48 ч, у пациентов высокого риска возможно применение НФГ или подкожно НМГ	IIb	C
Если у пациента с ФН на фоне обычной антикоагулянтной терапии (МНО 2,0-3,0) развивается ишемический инсульт или системная эмболия, то возможно увеличение интенсивности антикоагуляции (МНО 3,0-3,5), а не присоединение антитромбоцитарного препарата	IIb	C

* Основными 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 неосновные факторы риска включают артериальную гипертонию, сердечную недостаточность или умеренную/выраженную дисфункцию ЛЖ (фракция выброса ⩽40%) и сахарный диабет (уровень доказательности А). Другими клинически значимыми неосновными факторами риска считают женский пол, возраст 65-74 года, заболевания сосудов (инфаркт миокарда, бляшка аорты, поражение сонных и периферических артерий). Эту схему оценки риска у пациентов с неклапанной ФП обозначают акронимом CHA_2DS_2-VASc [сердечная недостаточность, гипертония, возраст ⩾75 лет (удвоение риска), диабет, инсульт (удвоение риска), заболевание сосудов, возраст 65-74 года и женский пол]. Инсульту/ТИА в анамнезе и возрасту ⩾75 лет присваивают 2 балла, а возрасту 65-74 года, артериальной гипертонии, диабету, сердечной недостаточности, заболеванию сосудов (инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, бляшка в аорте) или женскому полу – по 1 баллу

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

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
При плановом ЧКВ у пациентов с ФП и стабильной ишемической болезнью сердца целесообразно имплантировать стент без лекарственного покрытия. Применения стентов с лекарственным покрытием следует избегать. Их целесообразно имплантировать в определенных клинических и/или анатомических ситуациях (например, стеноз большой протяженности, поражение мелких сосудов, диабет и т.д.), когда они имеют значительные преимущества перед стентами без покрытия	IIa	C	
После планового ЧКВ на короткий срок назначают тройную терапию (антагонист витамина К, аспирин и клопидогрел), а затем продолжают (до 1 года) лечение антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонной помпы, блокатором H_2-рецепторов или антацидом)	IIa	C	
После планового ЧКВ клопидогрел в комбинации с антагонистом витамина К и аспирином целесообразно применять в течение по крайней мере 1 мес после имплантации стента без лекарственного покрытия и в течение более длительного срока после установки стента с лекарственным покрытием (по крайней мере 3 мес после имплантации стента с покрытием сиролимусом и по крайней мере 6 мес после имплантации стента с покрытием паклитакселом); в последующем при необходимости продолжают терапию антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонной помпы, блокатором H_2-рецепторов или антацидом)	IIa	C	
После ОКС ± ЧКВ больным с ФП назначают тройную терапию (антагонистом витамина К, аспирином, клопидогрелом) на короткий срок (3-6 мес) или более длительное время при низком риске тромбоэмболии; в последующем продолжают терапию антагонистом витамина К и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 75-100 мг/сут в сочетании с ингибитором протонной помпы, блокатором H_2-рецепторов или антацидом)	IIa	C	
У пациентов с очень высоким риском тромбоэмболий, получающих антикоагулянтную терапию, предпочтительно не прерывать лечение антагонистом витамина К во время ЧКВ и использовать лучевой доступ даже на фоне терапевтической антикоагуляции (МНО 2-3)	IIa	C	
Если антагонист витамина К назначают в комбинации с клопидогрелом или аспирином в низкой дозе, необходимо тщательно контролировать интенсивность антикоагуляции (МНО 2,0-2,5)	IIb	C	
После реваскуляризации у пациентов с ФП в течение 12 мес может применяться антагонист витамина К в сочетании с одним антитромбоцитарным препаратом, однако эта стратегия тщательно не изучалась и ассоциируется с повышенным риском кровотечений	IIb	C	
У пациентов со стабильным заболеванием сосудов (отсутствие острых событий в течение >1 года) возможна монотерапия антагонистом витамина К; если в последующем не развиваются сердечно-сосудистые события, назначать антитромбоцитарные препараты не следует	IIb	C	

явлен, то перед кардиоверсией назначают НФГ или НМГ, введение которых продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто целевое МНО на фоне приема пероральных антикоагулянтов.

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

Рекомендации по антикоагуляции перед кардиоверсией и после нее

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Если длительность приступа ФП ⩾48 ч или неизвестна, то в течение по крайней мере 3 нед перед кардиоверсией и 4 нед после вмешательства необходимо проводить терапию пероральными антикоагулянтами независимо от метода восстановления ритма (дефибрилляция или пероральное/внутривенное введение антиаритмических средств)	I	B	63
Если пациенту с ФП и нарушенной гемодинамикой требуется немедленная кардиоверсия, то рекомендуется применение гепарина (внутривенное введение в виде болюса и последующая инфузия) или НМГ в терапевтической дозе	I	C	
Если длительность приступа ФП ⩾48 ч или неизвестна, то после неотложной кардиоверсии рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами в течение по крайней мере 4 нед (как и после планового восстановления синусового ритма)	I	B	63
Пациентам с длительностью приступа ФП <48 ч и высоким риском инсульта при кардиоверсии рекомендуется внутривенное введение гепарина или применение НМГ в терапевтической дозе, а затем длительная терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0)	I	B	47,54,63
Если длительность приступа ФП ⩾48 ч, то терапию пероральными антикоагулянтами продолжают в течение по крайней мере 4 нед после неотложной кардиоверсии (как и при плановом восстановлении синусового ритма)	I	B	63
У пациентов с высоким риском инсульта рекомендуется длительная терапия антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0)	I	B	47,54,63
Альтернативой антикоагуляции перед восстановлением ритма является кардиоверсия под контролем чреспищеводной эхокардиографии, которая позволяет исключить тромб в левом предсердии или его ушке	I	B	42
Если при чреспищеводной эхокардиографии не выявлен тромб, то кардиоверсию можно провести немедленно после начала антикоагуляции гепарином. В течение по крайней мере 4 нед после антикоагуляции проводят терапию пероральными антикоагулянтами (гепарин отменяют, когда будет достигнуто целевое МНО)	I	B	42
Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб, то в течение по крайней мере 3 нед проводят лечение антагонистом витамина К (МНО 2,0-3,0); затем повторяют эхокардиографию, чтобы подтвердить растворение тромба	I	C	
При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий рекомендуемая схема антикоагуляции соответствует таковой у больных с ФП	I	C	
У пациентов с факторами риска инсульта или рецидива ФП терапию пероральными антикоагулянтами продолжают пожизненно, даже если стойко сохраняется синусовый ритм	IIa	B	63
Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии выявлено растворение тромба, то следует провести кардиоверсию и продолжить прием пероральных антикоагулянтов в течение 4 нед или пожизненно (при наличии факторов риска)	IIa	C	
Если по данным чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, то можно выбрать альтернативную стратегию лечения (контроль частоты сердечных сокращений)	IIb	C	
Если длительность ФП <48 ч и отсутствуют факторы риска тромбоэмболий, то до и после кардиоверсии могут быть использованы гепарин в/в или НМГ в терапевтической дозе (пероральная антикоагуляция после восстановления синусового ритма не требуется)	IIb	C	

4.1.8. Нефармакологические методы профилактики инсульта

Тромбообразование в предсердиях чаще всего происходит в ушке левого предсердия. Окклюзия его отверстия может препятствовать образованию тромба и развитию инсульта у больных с ФП. Следует отметить, что частота неполной окклюзии может достигать 40%. Неполную окклюзию считают фактором риска инсульта. Кандидатами на окклюзию ушка левого предсердия могут быть пациенты, у которых имеются противопоказания к хронической антикоагуляции. В исследовании PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation) [62] были рандомизированы 707 пациентов, которым проводили чрескожное закрытие ушка левого предсердия (с помощью устройства WATCHMAN) с последующей отменой варфарина (основная группа; n=463) или терапию антагонистом витамина К (МНО 2-3; контрольная группа; n=244). По эффективности профилактики инсульта, сердечно-сосудистой смерти и системных эмболий вмешательство не уступало антикоагулянтной терапии (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35-1,25). Частота нежелательных явлений (в основном осложнений вмешательства) была выше в основной группе.

4.2. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма

4.2.1. Контроль частоты сердечных сокращений и ритма сердца в качестве неотложных лечебных мероприятий

Целями неотложных лечебных мероприятий у больных с ФП являются профилактика тромбоэмболий и улучшение функции сердца. Решение о неотложном восстановлении синусового ритма (у пациентов с выраженными нарушениями гемодинамики) или снижении частоты желудочкового ритма (у большинства остальных пациентов) зависит от выраженности симптомов ФП.

4.2.1.1. Контроль частоты желудочкового ритма

Высокая частота и нерегулярность желудочкового ритма могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у пациентов с ФП. У пациентов с тахисистолией обычно необходимо быстро снизить ча-

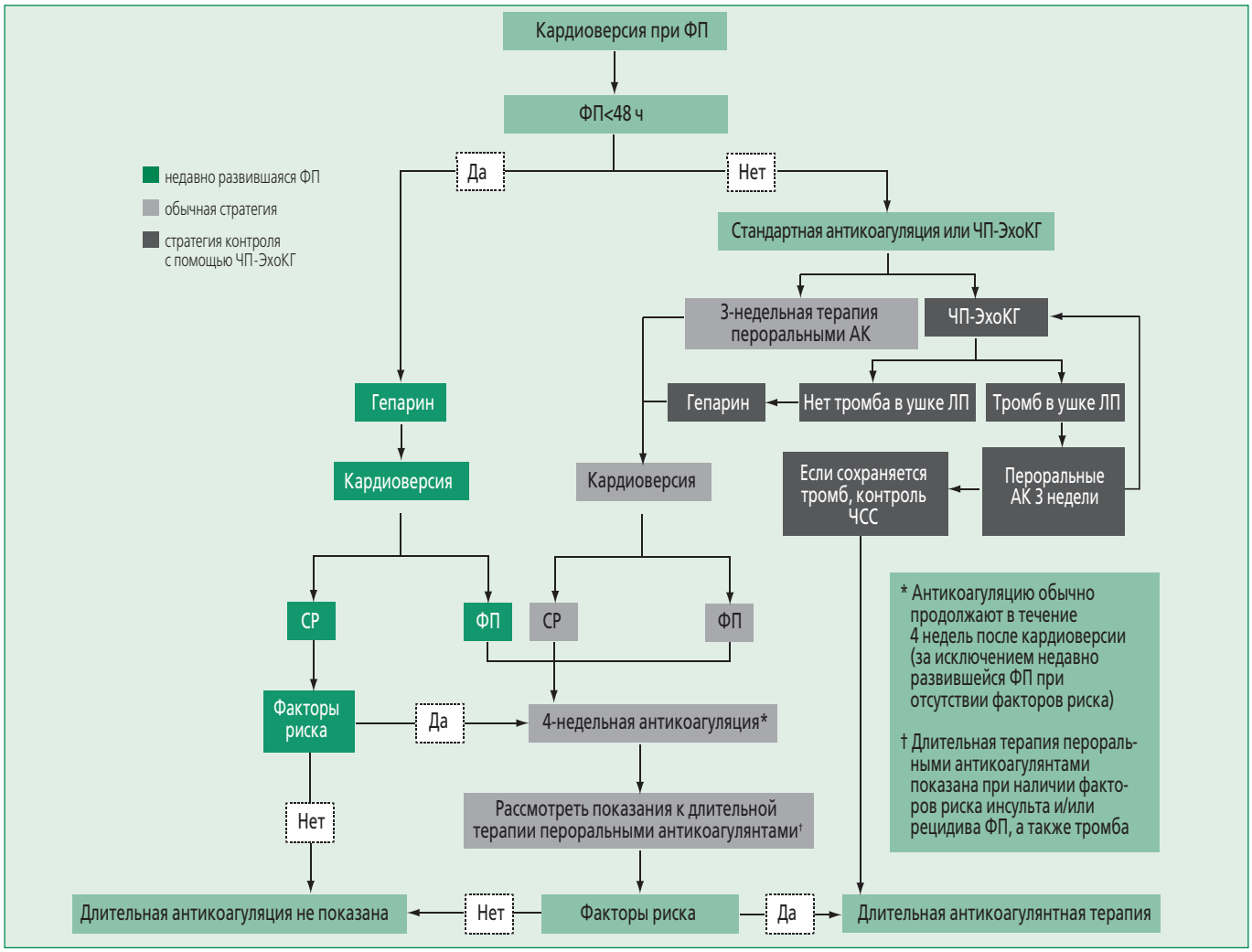


Рис. 5. Кардиоверсия у больных с ФП и стабильной гемодинамикой. Роль кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) и стратегия последующей антикоагуляции. СР — синусовый ритм, АК — антикоагулянты

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

4.2.1.2. Медикаментозная кардиоверсия

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

Частота восстановления синусового ритма при применении антиаритмических препаратов ниже, чем при дефибрилляции, однако в первом случае не требуются седация или анестезия и облегчается выбор антиаритмического препарата для длительной профилактики рецидивов ФП. Большинство пациентов, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, должны находиться под наблюдением (включая мониторирование ЭКГ) во время и после введения препарата (обычно в течение половины периода полувыведения),

чтобы своевременно выявить аритмогенное действие (например, желудочковые аритмии), остановку синусового узла или атриовентрикулярную блокаду. Самостоятельная кардиоверсия с помощью пероральных антиаритмических средств («таблетка в кармане») [67] возможна у части амбулаторных пациентов, если безопасность подобного вмешательства была установлена ранее. Для медикаментозной кардиоверсии могут быть использованы различные препараты (табл. 12).

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

При недавно развившемся эпизоде ФП может быть эффективным пероральное применение флекаинида. Рекомендуемые дозы составляют 200-400 мг (см. ниже). Флекаинид не следует назначать пациентам с заболеванием сердца, сопровождающимся нарушением функции ЛЖ и ишемией.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Адекватные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования верапамила не опубликованы. В сравнительных исследованиях с флекаинидом, эсмололом или пропафеноном частота восстановления синусового ритма при введении верапамила составила 6%, 12% и 14% у 17, 24 и 29 пациентов, соответственно.

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

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

Сравнительные исследования

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

Таким образом, у пациентов с недавно развившейся ФП (обычно длительностью <48 ч) возможна медикаментозная кардиоверсия с помощью внутривен-

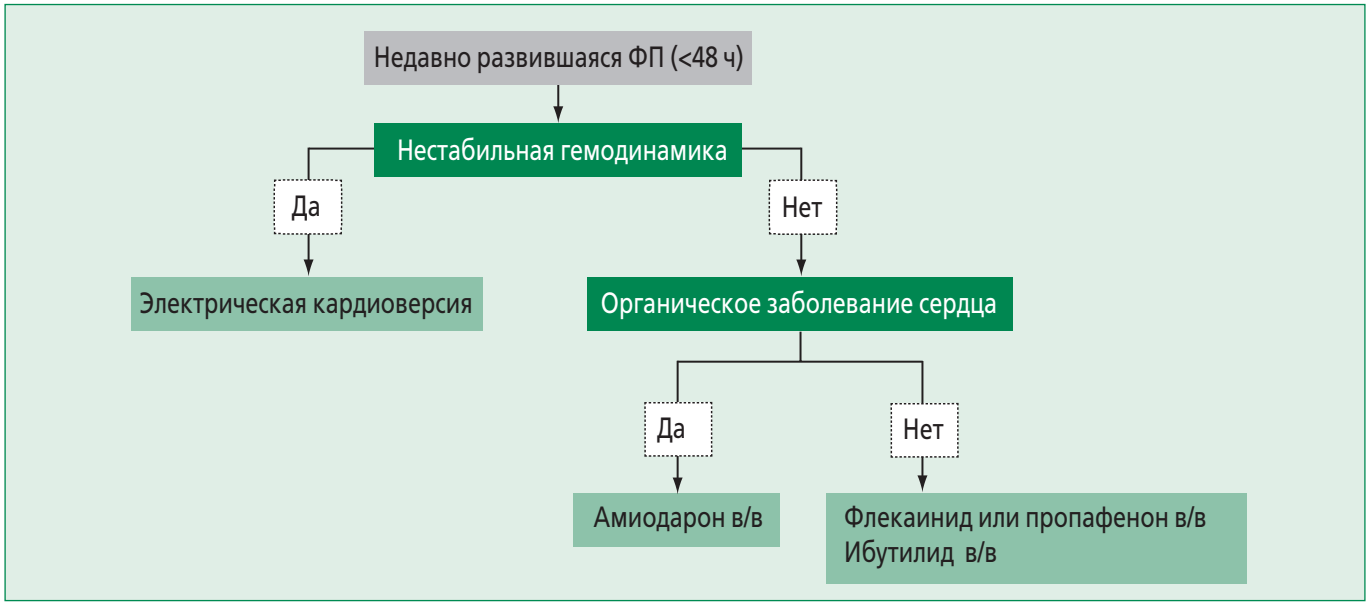


Рис. 6. Электрическая и медикаментозная кардиоверсия у пациентов с недавно развившейся ФП

Рекомендации по медикаментозной кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Если планируется медикаментозная кардиоверсия при отсутствии серьезного заболевания сердца у пациента с недавно развившимся приступом ФП, предпочтительно внутривенное введение флекаинида или пропафенона	I	A	71-73
Пациентам с недавно развившимся приступом ФП и органическим заболеванием сердца рекомендуется внутривенное введение амиодарона	I	A	74-76
У подобранных пациентов с недавно развившимся эпизодом ФП, не страдающих серьезным заболеванием сердца, возможен прием флекаинида или пропафенона внутрь в высокой дозе («таблетка в кармане»), если безопасность этого подхода была ранее подтверждена в стационаре	IIa	B	67
У пациентов с недавно развившимся эпизодом ФП и органическим заболеванием сердца, но без гипотонии или застойной сердечной недостаточности возможно применение ибутилида. Уровни электролитов в сыворотке и интервал QT должны быть в пределах нормы. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением во время и в течение 4 ч после инфузии, учитывая риск аритмогенного действия	IIb	A	71,77
Дигоксин (уровень доказательности A), верапамил, соталол, метопролол (уровень доказательности B), другие бета-блокаторы и аймалин (уровень доказательности C) неэффективны, поэтому их не рекомендуется применять для восстановления синусового ритма у пациентов с недавно развившейся ФП	III	A B C	

ного введения флекаинида и пропафенона (при отсутствии серьезного органического заболевания сердца) или амиодарона (при наличии поражения сердца) (рис. 6). Ожидаемая частота кардиоверсии составляет ⩾50% в течение 15-120 мин. Ибутилид также эффективен, однако необходимо учитывать риск аритмогенного действия [2].

4.2.1.3. «Таблетка в кармане»

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

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

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

4.2.1.4. Кардиоверсия прямым электрическим током

Дефибрилляция – эффективный метод восстановления ритма у пациентов с ФП.

Процедура

Если пациенту не проводилась адекватная антикоагуляция в течение 3 недель или длительность ФП не превышает 48 ч, то перед кардиоверсией следует провести чреспищеводную эхокардиографию для исключения тромба в левом предсердии (рис. 5). В случае развития асистолии или брадикардии может потребоваться электрокардиостимуляция. Критерием эффективности дефибрилляции считают прекращение ФП, подтверждающееся наличием, по крайней мере, двух последовательных зубцов P. Двухфазные внешние дефибрилляторы более эффективны, чем монофазные. Исследования показали более высокую частоту восстановления синусового ритма при применении двухфазного разряда.

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

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

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

Осложнения

Кардиоверсия может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями; кроме того, могут наблюдаться осложнения общей анестезии. Частота тромбоэмболий после дефибрилляции составляет 1-2%. Ее можно снизить с помощью адекватной антикоагуляции перед плановой кардиоверсией или путем исключения тромбоза левого предсердия. Частым осложнением являются ожоги кожи. У пациентов с дисфункцией синусового узла, особенно у пожилых людей с органическим

заболеванием сердца, может развиться длительная остановка синусового узла. Опасные аритмии, такие как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, могут наблюдаться при наличии гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами или неадекватной синхронизации. Седация может сопровождаться гипоксией или гиповентиляцией, однако артериальная гипертония и отек легких встречаются редко.

Кардиоверсия у пациентов с имплантированными водителями ритма и дефибриллятором

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

Рецидив после кардиоверсии

Рецидивы после электрической кардиоверсии возникают в 3 фазы:

(1) Немедленный рецидив, развивающийся в течение первых нескольких минут после дефибрилляции.

(2) Ранний рецидив, возникающий в первые 5 дней после кардиоверсии.

(3) Поздний рецидив, развивающийся более чем через 5 дней.

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

Лечение антиаритмическими препаратами, такими как амиодарон, ибутилид, соталол, флекаинид и пропафенон, перед кардиоверсией увеличивает вероятность восстановления синусового ритма [79-81]. Некоторые пациенты с редкими приступами ФП (например, 1-2 раза в год), сопровождающимися выраженными симптомами, предпочитают повторную кардиоверсию длительной антиаритмической терапии и терапии, направленной на контроль частоты желудочкового ритма.

4.3. Длительная терапия

Общие подходы

Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП:

(1) профилактика тромбоэмболий;

(2) купирование симптомов;

(3) оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;

(4) контроль частоты сердечных сокращений;

(5) коррекция нарушения ритма.

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

Рекомендации по электрической кардиоверсии

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Неотложная дефибрилляция рекомендуется, если медикаментозные средства неэффективны у пациента с тахисистолической ФП и сохраняющейся ишемией миокарда, артериальной гипотонией, стенокардией или сердечной недостаточностью	I	C	
Неотложная дефибрилляция рекомендуется пациентам с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков при наличии выраженной тахикардии или нестабильной гемодинамики	IIa	B	82
Плановая дефибрилляция может быть выполнена перед длительной антиаритмической терапией у пациентов с ФП	IIa	B	46,78,83
Чтобы повысить эффективность электрической кардиоверсии и предупредить рецидивы ФП, перед вмешательством могут применяться амиодарон, флекаинид, пропафенон, ибутилид или соталол	IIa	B	79-81
При наличии выраженных симптомов, которые сохраняются, несмотря на лечение, может проводиться повторная дефибрилляция	IIb	C	
Для контроля частоты сердечных сокращений перед дефибрилляцией могут применяться бета-блокаторы, дилтиазем или верапамил, хотя их способность улучшать результаты кардиоверсии или эффективность в профилактике ранних рецидивов ФП не установлена	IIb	C	
Дефибрилляция противопоказана пациентам с интоксикацией сердечными гликозидами	III	C	

уменьшение симптомов на фоне контроля частоты желудочкового ритма у пожилого пациента может служить основанием для отказа от попыток восстановления синусового ритма.

4.3.1. Контроль ритма или частоты сердечных сокращений

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

В зависимости от течения заболевания первоначально выбранная стратегия может оказаться недостаточной, поэтому она может быть заменена антиаритмическими средствами или вмешательствами. Если ФП сохра-

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

Исследование	Источник	Число пациентов	Средний возраст (лет)	Средняя длительность наблюдения (лет)	Критерии включения	Первичный критерий эффективности	Число пациентов, достигших первичной конечной точки		
							Контроль ЧСС	Контроль ритма	p
PIAF (2000)	92	252	61,0	1,0	Персистирующая ФП (7-360 дней)	Симптоматический эффект	76/125 (60,8%)	70/127 (55,1%)	0,32
AFFIRM (2002)	86	4060	69,7	3,5	Пароксизмальная или персистирующая ФП, возраст >65 лет или риск инсульта или смерти	Общая смертность	310/2027 (25,9%)	356/2033 (26,7%)	0,08
RACE (2002)	87	522	68,0	2,3	Персистирующая ФП или трепетание в течение <1 года и 1-2 кардиоверсии в течение 2 лет + пероральная антикоагуляция	Комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, сердечная недостаточность, тяжелое кровотечение, имплантация водителя ритма, тромбоэмболические осложнения, тяжелые нежелательные эффекты антиаритмических препаратов	44/256 (17,2%)	60/266 (22,6%)	0,11
STAF (2003)	88	200	66,0	1,6	Персистирующая ФП (>4 нед и <2 лет), размер левого предсердия >45 мм, сердечная недостаточность II–IV, фракция выброса <45%	Комбинированная конечная точка: общая смертность, цереброваскулярные осложнения, сердечно-легочная реанимация, эмболические осложнения	10/100 (10,0%)	9/100 (9,0%)	0,99
HOT CAFÉ (2004)	89	205	60,8	1,7	Впервые выявленная персистирующая ФП (⩾7 дней и <2 лет), возраст 50-75 лет	Комбинированная конечная точка: смерть, тромбоэмболические осложнения, внутричерепное/ большое кровотечение	1/101 (1,0%)	4/104 (3,9%)	>0,71
AF-CHF (2008)	90	1376	66	3,1	Фракция выброса ⩽35%, сердечная недостаточность, ФП (⩾6 ч и дефибрилляция в течение предыдущих 6 мес)	Сердечно-сосудистая смертность	175/1376 (25%)	182/1376 (27%)	0,59
J-RHYTHM (2009)	91	823	64,7	1,6	Пароксизмальная ФП	Комбинированная конечная точка: общая смертность, церебральный инфаркт, системные эмболии, большое кровотечение, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или инвалидизация (физическая или психологическая)	89/405 (22,0%)	64/418 (15,3%)	0,012

PIAF – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; RACE – RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation; HOT CAFE´ – How to Treat Chronic Atrial Fibrillation; AF-CHF – Atrial Fibrillation – Congestive Heart Failure; J-RHYTHM – Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation

Таблица 14. Сравнение нежелательных исходов в клинических исследованиях, в которых сравнивали стратегии контроля ритма и частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП

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

[a] Общее число пациентов не указано. НО – не определяли.

PIAF – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation; AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; RACE – RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation; HOT CAFÉ – How to Treat Chronic Atrial Fibrillation; AF-CHF – Arterial Fibrillation Congestive Heart Failure

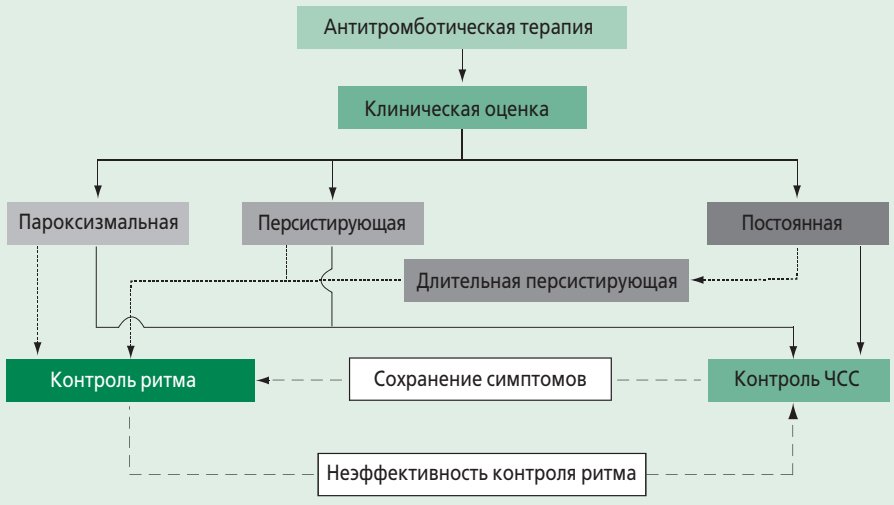
няется в течение длительного срока, то стойкое восстановление синусового ритма может оказаться затруднительным [23,84-85], однако клинические данные, подтверждающие пользу раннего контроля ритма, отсутствуют. Тем не менее, очевидно, что на раннем этапе развития ФП существует «окно возможности», когда можно добиться стойкого восстановления синусового ритма.

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

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

Индивидуализированная терапия

Возможность присоединения антиаритмических препаратов необходимо оценивать индивидуально и обсуждать с пациентом перед началом лечения ФП. Прежде чем выбрать контроль частоты сердечных сокращений как единственную стратегию ведения пациентов с ФП, врач должен определить, какое влияние постоянная аритмия может оказать на пациента в будущем



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 частоты сердечных сокращений, или выбрана стратегия контроля ритма с учетом выраженных симптомов, более молодого возраста или высокой физической активности. При постоянной ФП применяют средства, урежающие ритм. Если принято решение восстановить синусовый ритм, то ФП называют длительной персистирующей. При пароксизмальной ФП чаще выбирают стратегию контроля ритма, особенно если аритмия сопровождается выраженными симптомами и отсутствует серьезное заболевание сердца. Сплошными линиями обозначены методы первой линии, сплошными линиями с точками – альтернативные методы. Пунктирные линии – тактика лечения при неэффективности выбранного метода

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

и какова вероятная эффективность стратегии контроля ритма (рис. 7). Симптомы ФП имеют 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 и размер левого предсердия.

Влияние на качество жизни

В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF и STAF не было выявлено разницы в качестве жизни при сравнении стратегий контроля ритма и частоты сердечных сокращений. Качество жизни у пациентов с ФП значительно снижено. Результаты анализа post hoc свидетельствуют о том, что удержание синусового ритма может улучшать качество жизни и выживаемость пациентов.

Методы оценки качества жизни у больных с ФП далеки от идеала. Чаще всего применяют вопросник SF-36, который позволяет оценивать общее качество жизни, но не симптомы, связанные с ФП. Разработаны и более специфичные для ФП шкалы оценки (шкала тяжести ФП Университета Торонто и шкала тяжести ФП Канадского общества сердечно-сосудистых болезней, сходная с индексом EHRA [3,41]). Изучаются и другие методы оценки качества жизни и тяжести симптомов ФП.

Сердечная недостаточность и функция левого желудочка

В исследованиях AFFIRM, RACE или AF-CHF [86-87,90] не было выявлено различий в частоте развития сердечной недостаточности при использовании стратегий контроля частоты сердечных сокращений или ритма. По данным эхокардиографии у пациентов с сердечной недостаточностью, которым проводилась катетерная аблация по поводу ФП, при использовании стратегии контроля ритма [93,94] функция ЛЖ ухудшается в меньшей степени или даже улучшается. Однако это не было подтверждено в исследовании AFFIRM. При любой стратегии лечения ФП сердечная недостаточность может развиться или нарастать из-за прогрессирования основного заболевания сердца, неадекватного контроля частоты желудочкового ритма или токсичности антиаритмических препаратов. Поэтому, несмотря на возможность улучшения функции ЛЖ при антиаритмической терапии, выбирать стратегию лечения следует индивидуально.

Смертность и частота госпитализаций

Ни в одном сравнительном исследовании не было подтверждено уменьшение смертности при контроле ритма у больных с ФП [86-87,90]. Анализ результатов исследования AFFIRM post hoc позволил предположить, что неблагоприятные эффекты антиаритмических препаратов (увеличение смертности на 49%) нивелируют пользу восстановления синусового ритма (снижение смертности на 53%), тогда как анализ базы данных RACE свидетельствует о том, что основное заболевание сердца ухудшает прогноз в большей степени, чем сама ФП.

Значение результатов сравнения стратегий контроля ритма и частоты сердечных сокращений

Худший прогноз у пациентов с ФП при удержании синусового ритма, чем у больных с синусовым ритмом (см. раздел 2.1.), явно не соответствует результатам сравнительных исследований стратегий контроля частоты сердечных сокращений и ритма [86,87,90]. Данные плацебо-контролируемого двойного слепого исследования ATHENA, в котором изучалась эффективность дронедарона (400 мг два раза в день) в профилактике сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти от любых причин у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий (см. раздел 4.3.5.1.) впервые показали, что удержание синусового ритма предотвращает неблагоприятные исходы у больных с ФП [95].

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

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Лечение следует начинать с контроля частоты сердечных сокращений у пожилых пациентов с ФП и легко выраженными симптомами (индекс EHRA=1)	I	A	86-87,90
На фоне антиаритмической терапии следует продолжать прием средств, урежающих частоту сердечных сокращений, чтобы обеспечить адекватный контроль частоты желудочкового ритма при рецидивах ФП	I	A	86
Контроль ритма рекомендуется, если симптомы ФП (индекс EHRA ⩾2) сохраняются, несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений	I	B	3,46,93-94,96
Если ФП сопровождается сердечной недостаточностью, обоснованна стратегия контроля ритма для купирования симптомов	IIa	B	93,94,97
Лечение следует начинать с контроля ритма у молодых пациентов, у которых не исключается возможность катетерной аблации	IIa	C	
Стратегия контроля ритма обоснованна у пациентов с вторичной ФП, у которых удалось устранить триггер или субстрат аритмии (например, ишемия, гипертиреоз)	IIa	C	

Рекомендации по контролю частоты сердечных сокращений в качестве неотложных лечебных мероприятий

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
В острой ситуации в отсутствие синдрома преждевременного возбуждения для замедления желудочкового ритма у пациентов с ФП рекомендуется внутривенное введение бета-блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция; необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гипотонией и сердечной недостаточностью	I	A	100
Для контроля частоты сердечных сокращений в острой ситуации у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью или артериальной гипотонией рекомендуется внутривенное введение сердечных гликозидов или амиодарона	I	B	101
У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения препаратами выбора являются антиаритмические препараты I класса или амиодарон	I	C	
При наличии синдрома преждевременного возбуждения и ФП бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин и аденозин противопоказаны	III	C	

Рекомендации по длительному контролю частоты сердечных сокращений

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Контроль частоты сердечных сокращений (бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, сердечные гликозиды или их комбинация) рекомендуется пациентам с пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП. Препарат выбирают индивидуально. Дозу следует подбирать, чтобы избежать брадикардии	I	B	100
Если симптомы ФП возникают при физической нагрузке, необходимо оценить адекватность контроля частоты сердечных сокращений с помощью пробы с физической нагрузкой. Целесообразно модифицировать терапию, чтобы обеспечить физиологический хронотропный ответ и избежать брадикардии	I	C	
У пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения для контроля частоты сердечных сокращений предпочтительно применение пропафенона или амиодарона	I	C	
На начальном этапе лечения следует добиваться менее жесткого контроля частоты сердечных сокращений (<110 в мин)	IIa	B	98
Если симптомы сохраняются или развивается тахикардиомиопатия, следует снижать частоту сердечных сокращений до более низких значений (<80 в мин в покое и <110 в мин при физической нагрузке). Когда будет достигнут контроль частоты сердечных сокращений, следует провести суточное мониторирование ЭКГ	IIa	B	98
Для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с непостоянной ФП можно применять дронедарон (за исключением пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса или нестабильной сердечной недостаточностью)	IIa	B	95,99, 103
Дигоксин показан пациентам с сердечной недостаточностью и дисфункцией ЛЖ, а также больным, ведущим малоподвижный образ жизни	IIa	C	
Если другие средства неэффективны или противопоказаны, для контроля частоты сердечных сокращений можно применять амиодарон внутрь	IIb	C	
У пациентов с пароксизмальной ФП не следует применять одни сердечные гликозиды для контроля частоты сердечных сокращений	III	B	104

Можно сделать вывод, что контроль частоты желудочкового ритма – обоснованная стратегия ведения пожилых больных в отсутствие тяжелых симптомов ФП (индекс EHRA=1). Контроль ритма позволяет купировать симптомы, но не является основанием для прекращения антитромботической терапии, контроля частоты сердечных сокращений или лечения основного заболевания сердца. Очевидна необходимость 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 частота сердечных сокращений у больных с ФП могут вызвать сердцебиения, одышку, утомляемость и головокружение. Адекватный контроль частоты желудочкового ритма позволяет уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику вследствие увеличения времени наполнения желудочков и профилактики тахикардиомиопатии.

Интенсивность контроля частоты сердечных сокращений

Оптимальный уровень контроля частоты желудочкового ритма с точки зрения уменьшения заболеваемости, смертности, улучшения качества жизни и симптомов не установлен. В предыдущих рекомендациях предлагалось добиваться жесткого контроля частоты желудочкового ритма (частота сердечных сокращений 60-80 в мин в покое и 90-115 в мин при умеренной физической нагрузке) с учетом результатов исследования AFFIRM [86]. В этом исследовании для жесткого контроля частоты сердечных сокращений 147 (7,3%) па-

циентам из-за брадикардии пришлось имплантировать водитель ритма, тогда как более высокая частота сердечных сокращений в покое не сопровождалась ухудшением прогноза. В недавно опубликованном исследовании RACE II жесткий контроль частоты желудочкового ритма не имел преимуществ перед менее строгим контролем у 614 рандомизированных пациентов [98]. Критерием менее строгого контроля была частота сердечных сокращений в покое <110 в мин, а более жесткого контроля – <80 в мин и адекватное ее увеличение при умеренной физической нагрузке [98]. Первичная конечная точка была достигнута у 81 пациента (38 – менее строгий контроль частоты и 43 – строгий контроль). Симптомы, нежелательные явления и качество жизни были сходными в двух группах. На фоне менее строгого контроля отмечено снижение частоты госпитализаций. Исследование показало, что менее строгий контроль частоты желудочкового ритма обоснован у пациентов в отсутствие выраженных симптомов, связанных с высокой частотой сердечных сокращений.

4.3.3. Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма

Препараты, использующиеся для контроля частоты желудочкового ритма

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

Средства для урежения желудочкового ритма представлены в табл. 15.

• Применение бета-блокаторов наиболее оправданно при повышенном тонусе адренергической системы и ишемии миокарда на фоне ФП. Эффективность и безопасность длительной терапии бета-блокаторами установлены в нескольких сравнительных исследованиях. В исследовании AFFIRM бета-блокаторы часто применяли для жесткого контроля частоты желудочкового ритма. Дозы бета-блокаторов указаны в табл. 15.

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

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

• Длительная терапия дронедароном значительно снижает частоту сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке. Действие дронедарона суммируется с эффектами других средств, урежающих сердечный ритм. Он эффективно снижает частоту сердечных сокращений при рецидивах ФП [99], но пока не зарегистрирован для лечения постоянной ФП.

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

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

Как добиться контроля частоты желудочкового ритма

Исследование RACE II и более ранние нерандомизированные исследования свидетельствуют о том, что на начальном этапе следует добиваться снижения частоты желудочкового ритма в покое до менее 110 в минуту. При необходимости можно увеличить дозы средств, урежающих ритм, или назначить комбинированную терапию. При сохранении симптомов, особенно если они связаны с высокой частотой или нерегулярностью желудочкового ритма, целесообразно обеспечить более жесткий контроль частоты желудочкового ритма. Последнюю нужно снижать до тех пор, пока симптомы не исчезнут или существенно не уменьшатся или выяснится, что они в большей степени связаны с основным заболеванием, а не нарушением ритма. Если

Таблица 15. Средства для контроля частоты сердечных сокращений

	Внутривенно	Поддерживающая пероральная доза
Бета-блокаторы		
Метопролол CR/XL	2,5-5 мг болюсно в течение 2 мин; до 3 доз	100-200 мг один раз в день (МВ)
Бисопролол	НП	2,5-10 мг один раз в день
Атенолол	НП	25-100 мг один раз в день
Эсмолол	50-200 мкг/кг/мин	НП
Пропранолол	0,15 мг/кг в течение 1 мин	10-40 мг три раза в день
Карведилол	НП	3-25 мг два раза в день
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 (МВ)
Дилтиазем	НП	60 мг три раза в день/360 мг один раз в день (МВ)
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	0,5-1 мг	0,125–0,5 мг один раз в день
Дигитоксин	0,4-0,6 мг	0,05-0,1 мг один раз в день
Другие		
Амиодарон	5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день
Дронедарон[a]	НП	400 мг два раза в день

[a] Только у пациентов с непостоянной формой ФП
НП – не применимо
МВ – лекарственная форма медленного высвобождения

планируется жесткий контроль частоты желудочкового ритма (частота сердечных сокращений <80 в мин в покое и <110 в мин при умеренной физической нагрузке), необходимо провести суточное мониторирование ЭКГ, чтобы оценить наличие пауз и брадикардии. Если симптомы связаны с физической активностью, может быть выполнена проба с физической нагрузкой (рис. 8). Выбор средств, урежающих ритм, зависит от возраста, заболевания сердца и цели терапии (рис. 9). Если на фоне контроля частоты желудочкового ритма сохраняются симптомы, может быть назначена антиаритмическая терапия.

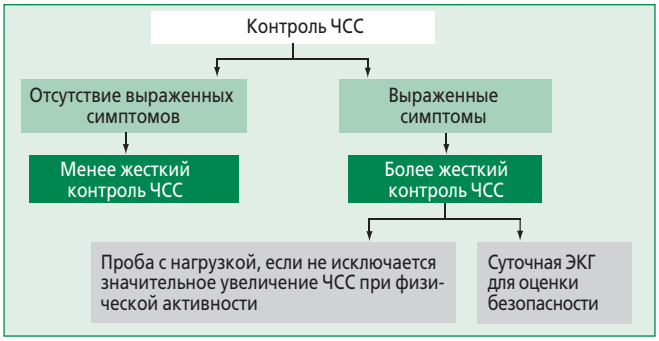


Рис. 8. Оптимальный контроль частоты сердечных сокращений



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

Рис. 9. Контроль частоты сердечных сокращений

4.3.4. Абляция и модификация атриовентрикулярного узла

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

Рекомендации по аблации атриовентрикулярного узла у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Аблация атриовентрикулярного узла для контроля частоты сердечных сокращений может быть выполнена, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами и не удается предупредить рецидивы ФП с помощью антиаритмических препаратов или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая аблация ФП не показана или оказалась неэффективной	IIa	B	106,107
Аблация атриовентрикулярного узла возможна у пациентов с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (сердечная недостаточность III-IV функционального класса, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса ⩽35%, QRS⩾130 мс)	IIa	B	105,108-110
Аблация атриовентрикулярного узла возможна у пациентов, не ответивших на ресинхронизацию, у которых ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон неэффективен или противопоказан	IIa	C	
У пациентов с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса ⩽35%) и тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса) после аблации атриовентрикулярного узла показана бивентрикулярная стимуляция	IIa	C	
Аблация атриовентрикулярного узла для контроля частоты сердечных сокращений может быть проведена, если предполагается тахикардиомиопатия, частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, а прямая аблация ФП не показана или оказалась неэффективной	IIb	C	
Аблация атриовентрикулярного узла с последующей ресинхронизацией обоснованна у пациентов с постоянной ФП, фракцией выброса ⩽35% и сердечной недостаточностью I-II функционального класса на фоне оптимальной терапии, если лекарственные средства, урежающие ритм, недостаточно эффективны или вызывают побочные реакции	IIb	C	
Катетерную аблацию атриовентрикулярного узла для контроля ФП и/или частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП следует проводить только при неэффективности медикаментозной терапии или неэффективности или невозможности катетерной аблации ФП	III	C	

Рекомендации по имплантации водителя ритма после аблации атриовентрикулярного узла

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

Модификация атриовентрикулярного узла

Небольшие предварительные исследования показали, что катетерная радиочастотная модификация атриовентрикулярного узла уменьшает частоту желудочкового ритма и симптомы ФП. Однако критерии успеха вмешательства не определены, а аблация атриовентрикулярного узла и имплантация водителя ритма представляются более эффективными методами лечения. В связи с этим модификация атриовентрикулярного узла без имплантации постоянного водителя ритма проводится редко.

4.3.5. Длительный контроль ритма

4.3.5.1. Антиаритмические средства, использующиеся для удержания синусового ритма

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

(1) Целью антиаритмической терапии является уменьшение симптомов ФП.

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

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

(4) Если один антиаритмический препарат неэффективен, то пациент может реагировать на другой препарат.

(5) Часто отмечаются аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты.

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

Таблица 16. Рекомендуемые дозы и основные недостатки антиаритмических препаратов

Препараты	Доза	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены	Замедление атриовентрикулярного проведения
Дизопирамид	100-250 мг 3 раза в день	Противопоказан при систолической сердечной недостаточности. Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT	Интервал QT >500 мс	Нет
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
Пропафенон Пропафенон SR	150-300 мг 3 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 2 раза в день	Противопоказан при выраженной гипертрофии ЛЖ, систолической сердечной недостаточности, удлинении QT, гипокалиемии, клиренсе креатинина <50 мл/мин. При умеренной дисфункции почек следует тщательно подбирать дозу	Интервал QT>500 мс	Сходный эффект с бета-блокаторами в больших дозах
Амиодарон	600 мг/сут 4 нед, 400 мг/сут 4 нед, затем 200 мг 1 раз в день	Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT, при сердечной недостаточности. Следует снизить дозы антагонистов витамина К и дигоксина/ дигитоксина	Интервал QR>500 мс	10-12 в минуту у пациентов с ФП
Дронедарон	400 мг 2 раза в день	Противопоказан при сердечной недостаточности III-IV функционального класса и нестабильной сердечной недостаточности, терапии средствами, удлиняющими QT, мощными ингибиторами CYP 3A4, при клиренсе креатинина <30 мл/мин. Дозу дигитоксина/дигоксина следует снизить. Часто отмечается повышение уровня креатинина в сыворотке на 0,1-0,2 мг%, которое не указывает на снижение функции почек	Интервал QR>500 мс	10-12 в минуту у пациентов с ФП

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

Эффективность антиаритмических препаратов в профилактике рецидивов ФП

Бета-блокаторы обладают ограниченной эффективностью в профилактике рецидивов ФП (исключением являются тиреотоксикоз и ФП, возникающая при физической нагрузке). В рандомизированном исследовании у 394 пациентов частота рецидивов ФП при лечении метопрололом составила 47,7%, а в контрольной группе – 59,9% (p=0,005). «Антиаритмический эффект» может также объясняться улучшением контроля частоты сердечных сокращений, на фоне которого развиваются бессимптомные рецидивы ФП (см. раздел 3.5).

По данным мета-анализа 44 рандомизированных контролируемых исследований, в которых антиаритмические препараты сравнивали с плацебо или отсутствием лечения [111], быстро (дизопирамид, хинидин) или медленно (флекаинид, пропафенон) диссоциирующие блокаторы натриевых каналов, «чистые» блокаторы калиевых каналов (дофетилид), препараты, блокирующие калиевые каналы, и бета-адренорецепторы (соталол), и блокаторы различных ионных каналов, обладающие антиадренергической активностью (амиодарон), снижали частоту рецидивов ФП. В целом, вероятность удержания синусового ритма при применении антиаритмических средств увеличивалась примерно в 2 раза [112]. Амиодарон по эффективности превосходил препараты I класса и соталол. Число пациентов, которых необходимо пролечить в течение 1 года для достижения достоверного эффекта (NNT), составило 2-9. Частота прекращения лечения вследствие нежелательных эффектов была невысокой (1 из 9-27 пациентов). Все препараты за исключением амиодарона и пропафенона оказывали аритмогенное действие [111]. Число пациентов, которых необходимо пролечить для получения достоверного неблагоприятного эффекта (NNH), составило 17-119. В большинство исследований включали пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний сердца. Хотя смертность во всех исследованиях

Рекомендации по выбору антиаритмических препаратов для контроля ФП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Следующие антиаритмические препараты рекомендуется применять для контроля ритма у пациентов с ФП с учетом наличия заболевания сердца:			
• Амиодарон	I	A	46,111,125
• Дронедарон	I	A	95,99
• Флекаинид	I	A	111,127
• Пропафенон	I	A	111,125
• d,l-соталол	I	A	46,83,111
Амиодарон более эффективно удерживает синусовый ритм, чем соталол, пропафенон, флекаинид (по аналогии) или дронедарон (уровень доказательности А), однако из-за токсичности его следует применять, только если другие средства оказались неэффективными или противопоказаны (уровень доказательности С)	I	A/C	46,111,121,125
У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса) или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса (декомпенсация в течение предыдущего месяца) амиодарон является препаратом выбора	I	B	126
У пациентов без серьезного органического заболевания сердца антиаритмическую терапию следует начинать с дронедарона, флекаинида, пропафенона и соталола	I	A	95,99,111, 125-127
Бета-блокаторы рекомендуется применять для профилактики адренергической ФП	I	C	
Если один антиаритмический препарат не снижает частоту рецидивов ФП до приемлемого уровня, следует назначить другой антиаритмический препарат	IIa	C	
Дронедарон может применяться для снижения частоты сердечно-сосудистых госпитализаций у пациентов с непостоянной ФП и сердечно-сосудистыми факторами риска	IIa	B	95,99
У пациентов с первым эпизодом ФП для контроля ритма (и частоты сердечных сокращений) можно попытаться применять бета-блокаторы	IIa	C	
Пациентам с ФП, обусловленной активностью блуждающего нерва, может быть назначен дизопирамид	IIb	B	111,118,119
Дронедарон не рекомендуется назначать пациентам с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса или нестабильной сердечной недостаточностью II функционального класса (декомпенсация в течение предыдущего месяца)	III	B	117,122
Антиаритмические препараты не рекомендуется применять для удержания синусового ритма у пациентов с выраженной дисфункцией синусового или атриовентрикулярного узла, если им не имплантирован водитель ритма	III	C	

была низкой (0-4,4%), лечение быстро диссоциирующими блокаторами натриевых каналов сопровождалось увеличением смертности (отношение шансов 2,39; 95% ДИ 1,03–5,59; p=0,04; NNH =109].

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

Флекаинид примерно вдвое увеличивает вероятность удержания синусового ритма. Его эффективность первоначально изучали при пароксизмальной ФП, однако препарат также можно применять для контроля синусового ритма после дефибрилляции. Он безопасен у пациентов 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 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 атриовентрикулярного узла (см. раздел 4.3.1.), так как флекаинид и пропафенон могут вызвать трансформацию ФП в трепетание предсердий с быстрым проведением возбуждения на желудочки.

Пропафенон предупреждает рецидивы ФП. Кроме того, он обладает слабыми бета-блокирующими свойствами. Препарат безопасен у пациентов без серьезного органического заболевания сердца. По аналогии с флекаинидом его не следует назначать пациентам с ко-

ронарной болезнью сердца или сниженной фракцией выброса ЛЖ. При лечении пропафеноном целесообразно соблюдать те же меры предосторожности, что и при применении флекаинида.

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

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

Соталол по эффективности в профилактике рецидивов ФП сопоставим с комбинацией хинидина и верапамила в фиксированных дозах [83], но уступает амиодарону. В исследовании SAFE-T эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП была сопоставимой у пациентов с ишемической болезнью сердца (p=0,53) [46]. Аритмогенное действие соталола связано с удлинением интервала QR [115] и/или брадикардией. Необходимо тщательное мониторирование длительности интервала QT [115] и патологических зубцов T, U [114]. Если интервал QT увеличивается до более чем 500 мс, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск аритмогенного действия повышен у женщин, пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, тяжелой брадикардией, желудочковыми аритмиями, дисфункцией почек или гипокалиемией и гипомагниемией [45].

Дронедарон – блокатор натриевых, калиевых и кальциевых каналов, обладающий неконкурентной антиадренергической активностью. Как соталол, пропафенон и флекаинид, по эффективности в профилактике рецидивов ФП он уступает амиодарону [116]. В исследовании DIONYSOS (рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивали эффективность и безопасность дронедарона в дозе 400 мг два раза в день и амиодарона в дозе 600 мг/сут в течение 28 дней, а затем 200 мг/сут в течение, по крайней мере, 6 мес) у 504 пациентов с персистирующей ФП дронедарон был менее эффективен, чем амиодарон, но реже вызывал нежелательные явления. Частота комбинированной первичной конечной точки (рецидив ФП и отмена исследуемого препарата) составила 75% и 59% в группах дронедарона и амиодарона, соответственно (отношение шансов 1,59; 95% ДИ 1,28–1,98; p<0,0001]. Рецидивы ФП при лечении дронедароном развивались чаще, чем при применении амиодарона (36,5% против 24,3%). Однако частота досрочного прекращения лечения была несколько ниже в группе дронедарона (10,4% против 13,3%). Частота некоторых нежелательных явлений, предусмотренных протоколом, составила 39,3% и 44,5% в группах дронедарона и амиодарона, соответственно (отношение шансов 0,80; 95% ДИ 0,60–1,07; p=0,129). В группе дронедарона реже встречались нежелательные явления со стороны щитовидной железы, нервной системы, кожи и глаз.

Безопасность дронедарона имеет значение для пациентов без органического заболевания сердца и больных со стабильным заболеванием сердца. Дронедарон оказывает слабое аритмогенное действие [95,99]. В двух крупных исследованиях дронедарон превосходил плацебо по эффективности в профилактике рецидивов ФП [99]. По данным мета-анализа двух исследований, медиана времени до первого эпизода ФП составила 53 дня в группе плацебо и 116 дней в группе дронедарона (отношение шансов 0,75; ДИ 0,65–0,87; p<0,0001). Дронедарон значительно снижал частоту желудочкового ритма при первом рецидиве ФП или трепетания предсердий.

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

В исследование ATHENA (плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, в котором изучалась эффективность дронедарона в дозе 400 мг два раза в день в профилактике сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти от любых причин у пациентов с



Рис. 10. Выбор антиаритмического препарата у пациентов без серьезных органических заболеваний сердца. Препарат первой линии можно выбрать с учетом характера аритмии (адренергическая или обусловленная активностью блуждающего нерва)

фибрилляцией/трепетанием предсердий) [95] были включены 4628 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП или трепетанием предсердий в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска. Частота первичной конечной точки (смерть от любых причин или сердечно-сосудистая госпитализация) составила 31,9% (734) в группе дронедарона и 39,4% (917) в группе плацебо (отношение шансов 0,76; 95% ДИ 0,69–0,84; p<0,0001). Лечение дронедароном привело к недостоверному снижению смертности (отношение шансов 0,84; 95% ДИ 0,66–1,08; p=0,18). Сердечно-сосудистая смертность также была ниже в группе дронедарона (2,7% против 3,9%; отношение шансов 0,71; 95% ДИ 0,51–0,98). Смертность от сердечной недостаточности не различалась между группами (отношение шансов 0,95; 95% ДИ 0,49–1,85; p=0,89). При анализе post hoc было выявлено снижение риска инсульта у больных, получавших дронедарон, которое не зависело от сопутствующей антитромботической терапии. Результаты лечения в нескольких подгруппах (например, у пациентов с сердечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца) были сходными с таковыми во всей выборке.

Выбор антиаритмических препаратов

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

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

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

Дать рекомендации по поводу выбора между амиодароном и дронедароном у пациентов с органическим заболеванием сердца сложно. Преимуществом амиодарона является многолетний опыт применения, который подтвердил отсутствие у препарата явной кардиотоксичности. С другой стороны, амиодарон в высоких дозах часто вызывает другие токсические эффекты, хотя частота их ниже при применении препарата в дозах ⩽200 мг/сут. Амиодарон не изучался в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, сходных с ATHENA, однако в нескольких мета-анализах [111,113,121,122] и с помощью моделирования [123] не был подтвержден его благоприятный эф-

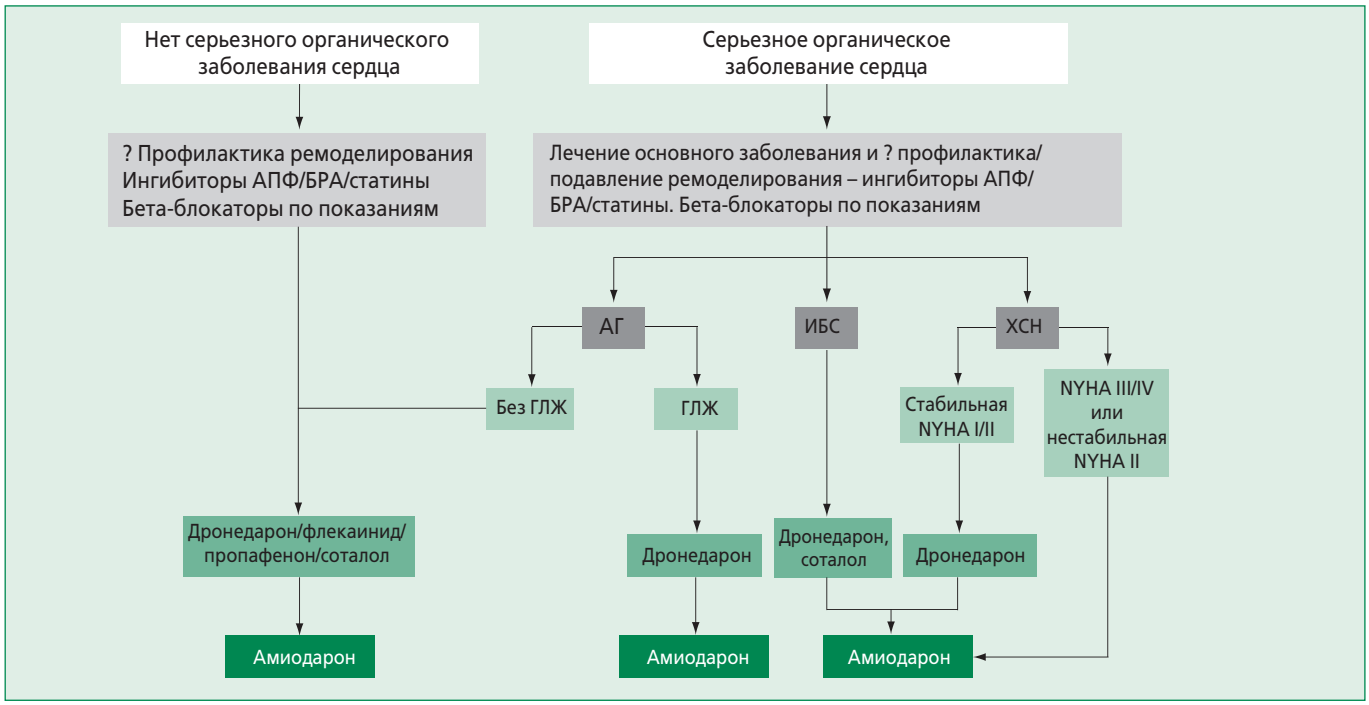


Рис. 11. Выбор антиаритмического препарата с учетом основного заболевания. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертония; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка. Нестабильная — декомпенсация в течение предыдущих 4 недель. ? — эффективность дополнительных средств в профилактике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

фект на сердечно-сосудистые исходы. Учитывая более высокую безопасность и возможность улучшения исходов, дронедарон представляется предпочтительным в качестве препарата первой линии, по крайней мере у пациентов с ФП и сердечно-сосудистым заболеванием. При неэффективности дронедарона может потребоваться назначение амиодарона.

Дронедарон безопасен у пациентов с ОКС, хронической стабильной стенокардией, гипертоническим поражением сердца и стабильной сердечной недостаточностью I-II функционального класса. Его не следует назначать пациентам с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса или нестабильной сердечной недостаточностью. В клинических исследованиях эффективность и безопасность дронедарона у больных с гипертрофией ЛЖ или гипертрофической кардиомиопатией специально не изучались.

Пациенты с гипертрофией левого желудочка. У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако возможно аритмогенное действие этих препаратов, особенно у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ⩾1,4 см) и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Безопасность и хорошая переносимость дронедарона были установлены в крупном исследовании, включавшем пациентов с гипертонией и возможной гипертрофией ЛЖ, поэтому препарат можно назначать таким пациентам. Применение амиодарона целесообразно, если рецидивы ФП продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов.

Пациенты с ишемической болезнью сердца. Пациентам с ишемической болезнью сердца не следует назначать флекаинид [124] или пропафенон. Препаратами первой линии являются соталол и дронедарон. Дронедарон более безопасен. Амиодарон в таких случаях применяют на последнем этапе лечения, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов.

Пациенты с сердечной недостаточностью. Дронедарон и амиодарон в Европе считают единственными средствами, которые могут безопасно применяться у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью I-II функционального класса. Дронедарон противопоказан больным сердечной недостаточностью III-IV функционального класса и пациентам, которых в течение предыдущих 4 недель госпитализировали по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [117]. Таким больным назначают амиодарон.

Результаты последних исследований, особенно ATHENA, привели к появлению новой парадигмы лечения больных с ФП. В исследовании ATHENA было показано, что профилактика повторных госпитализаций может быть более важной для пациента и врача, чем удержание синусового ритма, особенно если параллельно проводится другая терапия (антикоагулянты, контроль частоты сердечных сокращений, лечение сопутствующих заболеваний), имеющая значение с прогностической точки зрения. Наличие симптомов ФП не было

обязательным критерием включения в исследование ATHENA, однако они, вероятно, имелись у многих пациентов. Исследование не позволяет судить об эффективности дронедарона при отсутствии симптомов. Дронедарон не сравнивали с другими антиаритмическими препаратами или средствами, урежающими ритм у бессимптомных пациентов, поэтому имеющиеся данные не позволяют рекомендовать его широкое применение у таких больных.

4.3.5.2. Катетерная аблация левого предсердия

Целью разработки методов аблации было «излечение» ФП в определенных выборках пациентов. Результаты длительного наблюдения свидетельствуют о том, что аблация обеспечивает более стойкий синусовый ритм, чем антиаритмическая терапия, хотя поздние рецидивы развиваются нередко [128]. В большинство исследований включали пациентов с пароксизмальной ФП и минимальными признаками органического поражения сердца.

Показания

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

(1) стадию заболевания предсердий (тип ФП, размер левого предсердия, анамнез аритмии);

(2) наличие и тяжесть основного заболевания сердца;

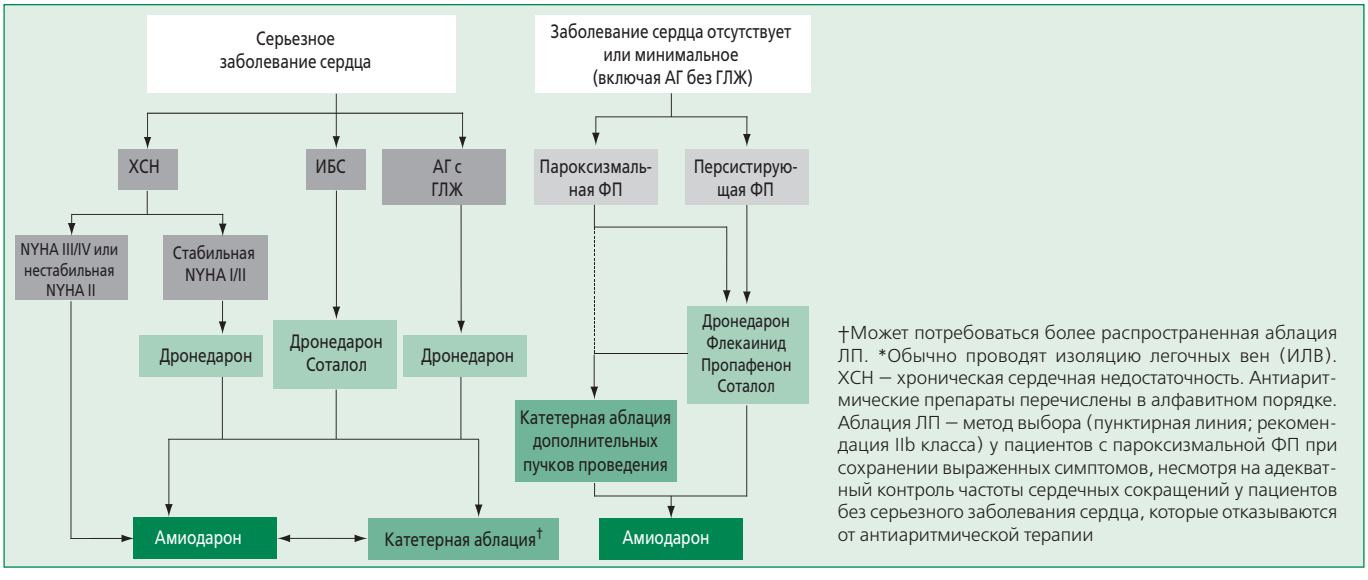
(3) возможные альтернативы (антиаритмические средства, контроль частоты сердечных сокращений);

(4) предпочтения пациента.

Сложная процедура аблации, которая может привести к тяжелым осложнениям, должна быть адекватно обоснована у конкретного пациента с ФП. При выборе этого метода лечения имеет значение опыт врача, производящего процедуру. В опубликованных исследованиях аблация практически всегда проводилась высококвалифицированным персоналом, работающим в специализированных лечебных учреждениях.

Катетерную аблацию 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 аблация позволяла добиться лучшего контроля ритма, чем антиаритмические средства (табл. 18). При мета-анализе исследований (в основном у пациентов с пароксизмальной ФП) также были продемонстрированы преимущества катетерной аблации перед антиаритмической терапией [96,131-135]. Однако в большинство исследований включали пациентов, резистентных к антиаритмическим препаратам, а длительность наблюдения была относительно короткой.

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



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

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

Таблица 17. Осложнения катетерной аблации ФП

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 аблации по отношению к устью легочной вены. До 10% при фокальной аблации легочной вены, <5% при сегментарной аблации	Дилатация/реканализация легочной вены и имплантация стента. Часто развивается рестеноз стента	Избегать аблации внутри легочной вены
Образование предсердно-пищеводного свища	Необъяснимая лихорадка, дисфагия, судороги	<1%	Немедленная операция	Избегать повреждения задней стенки левого предсердия
Тампонада В остром периоде Поздняя (через несколько дней)	Гипотония, остановка сердца	0,8% до 6% Неизвестна	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	Неизвестны
Артерио-венозная фистула	Боль в месте пункции	0,43%	Компрессия. Хирургическое вмешательство требуется редко	Осторожно выполнять пункцию
Формирование аневризмы	Боль в месте пункции	0,5-0,53%	Выжидание. Введение тромбина	Осторожно выполнять пункцию
Лучевое повреждение	Боль и покраснение в месте облучения	Развивается в отдаленном периоде. Острое поражение отмечается очень редко	Лечение как при ожогах	Избегать излишнего облучения и использовать технику ALARA. Применение 3D картирования и пульс-флюороскопии. Выбор оптимальной длительности флюороскопии
Повреждение митрального клапана	Образование избыточной рубцовой ткани после аблации ткани клапана	Очень редко	Осторожное удаление катетера. Хирургическое вмешательство	Определение анатомии левого предсердия/легочной вены в 3D режиме. Мониторирование сигналов при манипуляции катетером
Острое поражение коронарной артерии	Боль в груди, подъем сегмента ST, гипотония	Очень редко. У 1 из 356 пациентов	Стандартное чрескожное вмешательство по поводу острой коронарной окклюзии	Избегать чрезмерного воздействия разряда на коронарные артерии. По возможности избегать аблации интракоронарного синуса
Воздушная эмболия	Острая ишемия, гипотония, атриовен-трикулярная блокада, остановка сердца		Аспирация воздуха, наблюде-ние и выжидание, стимуляция, при необходимости сердечно-легочная реанимация	Тщательная аспирация всех проводников. Постоянное положительное давление в области трансептального проводника
Гематома в месте пункции	Боль, опухание, изменение цвета кожи	Часто	Компрессия. В редких случаях оперативное вмешательство. Удаление проводника после нормализации АВС	Осторожная компрессия. Удаление проводника после нормализации АВС
Смертность	0,7%			

АВС – активированное время свертывания, ALARA = как можно ниже

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

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

[a] Амиодарон не применялся, однако пациенты получали бета-блокаторы, антагонисты кальция и сердечные гликозиды помимо препаратов IA и IC классов.
[b] Исключая амиодарон
[c] Через 1 год; не допускалось в течение 1 года наблюдения
[d] Все пациенты, которым проводилась аблация, получали антиаритмические препараты
[e] Пациенты контрольной группы получали амиодарон; при необходимости им могли быть выполнены две электрические кардиоверсии в течение первых 3 мес. Амиодарон отменяли, если через 3 мес сохранялся синусовый ритм
[f] Сахарный диабет 2 типа
[g] Наблюдение в течение 9 мес
[h] Пациентов, получавших амиодарон в течение предыдущих 6 мес, исключали
[i] Считали признаком неэффективности лечения
[j] Представлено на конференции Американской коллегии кардиологов в 2010 году
A4 – Atrial Fibrillation Ablation versus Antiarrhythmic Drugs; APAF – Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation study; CACAF – Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study; RAAFT – Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial; STOP-AF – Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation.
Online – ссылки доступны на сайте Европейского общества кардиологов: www.escardio.org/guidelines. ИЛВ – изоляция легочных вен. ЛВ – легочные вены. ЛП – левое предсердие. ПП – правое предсердие, КТП – кавотрикуспидальный перешеек

У пациентов с персистирующей ФП в отсутствие серьезных органических заболеваний сердца стратегия лечения и коэффициент польза/риск катетерной абляции окончательно не установлены. Таким пациентам может потребоваться распространенная или повторная аблация. Возможность этого вмешательства следует обсуждать только при неэффективности антиаритмических средств.

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

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП и серьезными органическим заболеванием сердца перед аблацией рекомендуется проводить антиаритмическую терапию. В таких случаях добиться эффективной аблации труднее. Основанием для вмешательства

должны быть выраженные симптомы, связанные с аритмией. Результаты аблации при персистирующей и длительной персистирующей ФП были вариабельными, но обнадеживающими, однако в таких случаях часто приходится предпринимать несколько попыток аблации. Эти вмешательства технически сложны и ассоциируются с более высоким риском осложнений, чем изоляция легочных вен. Вопрос о том, следует ли назначить амиодарон или провести катетерную аблацию при неэффективности менее токсичных антиаритмических препаратов, следует решать индивидуально. При этом учитывают возраст пациента, тип и тяжесть поражения сердца, размер левого предсердия, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента. Имеются данные, подтверждающие эффективность первичной аблации у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями: например, у пациентов с сердечной недостаточностью после аблации было отмечено увеличение фракции выбора и толерантности к физической нагрузке [93,94]. При бессимптомном течении ФП польза аблации не установлена.

Обследование перед аблацией

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

Элиминация триггера путем изоляции легочных вен

Изучение роли очаговой активности в области устьев легочных вен в развитии эпизодов ФП послужило основой для разработки метода электрической изоляции этих триггеров от ткани предсердий. Для этого в устья легочных вен вводят циркулярный картирующий катетер, с помощью которого производится сегментарная аблация соединяющих волокон. Характерный потенциал в легочных венах определяется также при наличии синусового ритма, поэтому процедура аблации может быть выполнена при отсутствии триггерной активности. Сегментарную аблацию волокон, соединяющих левое предсердие и легочные вены, производят вблизи устьев сосудов, что повышает риск развития их стеноза и/или окклюзии. Причинами рецидивов ФП могут быть как восстановление проведения возбуждения между предсердием и легочными венами, так и очаги триггерной активности при более дистальной изоляции легочных вен.

Линейная изоляция легочных вен и циркулярная аблация легочных вен

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

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

Критерии эффективности изоляции легочных вен

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

Несмотря на устранение триггеров ФП, большинству пациентов с персистирующей или длительной персистирующей ФП может потребоваться дополнительная модификация субстрата. Концептуальной основой этого подхода является теория множественных мелких волн

(см. раздел 2.2.2.). Пациентам проводят линейную абляцию, чтобы предупредить появление очагов циркуляции возбуждения. Изучались различные конфигурации линейной абляции, однако выбор соответствующей линии у конкретного пациента остается трудной задачей. Чтобы добиться полной блокады проведения, линейная абляция должна быть трансмуральной, однако обеспечить такую абляцию часто сложно.

Альтернативные методы аблации

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

Альтернативные методы модификации субстрата

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

Осложнения

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

Наблюдение

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

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

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

Хотя лекарственные средства остаются основой лечения ФП, в последние годы возрастает роль катетерной аблации. По данным недавно проведенного мета-анализа, эффективность катетерной аблации и антиаритмической терапии составила 77% и 52%, соответственно [131]. Сходные результаты были получены в других мета-анализах [134,140,141], в одном из которых изоляция легочных вен у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП сопровождалась значительным увеличением вероятности исключения приступов аритмии через 1 год (отношение шансов 9,74; 95% ДИ 3,98–23,87; $p<0,001$) [140]. В нескольких проспективных многоцентровых исследованиях была подтверждена более высокая эффективность катетерной аблации по сравнению с антиаритмической терапией. Многим пациентам проводили повторные вмешательства, что указывает на ограничения этого метода лечения. Помимо восстановления связи между изолированными легочными венами с тканью предсердий основной причиной аритмий, возникающих после аблации, является ятрогенная предсердная тахикардия по механизму re-entry. В случае развития аритмии может потребоваться повторная аблация. Ожидаются результаты продолжающихся многоцентровых исследований в определенных подгруппах пациентов, например с ФП и застойной сердечной недо-

Рекомендации по аблации левого предсердия

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Аблация трепетания предсердия рекомендуется в рамках процедуры аблации ФП, если трепетание было выявлено до аблации или появилось во время аблации ФП	I	B	33
Катетерная аблация пароксизмальной ФП обоснованна, если симптомы сохраняются, несмотря на антиаритмическую терапию	IIa	A	96,131,132, 133,135,137,138
Аблация возможна при персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии	IIa	B	33
Перед возобновлением терапии пероральными антикоагулянтами (продолжают минимум в течение 3 мес) после аблации возможно назначение НМГ или в/в введение НФГ. При оценке целесообразности дальнейшей антикоагуляции учитывают индивидуальные факторы риска инсульта	IIa	C	
Продолжение антикоагулянтной терапии рекомендуется пациентам с 1 основным фактором риска или ⩾2 клинически значимыми неосновными факторами риска (CHA_2DS_2-VAS ⩾2)	IIa	B	136
Катетерная аблация у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью возможна, если антиаритмическая терапия, включая амиодарон, не уменьшает симптомы	IIb	B	93,94
У пациентов с пароксизмальной ФП, не страдающих серьезным заболеванием сердца, катетерная аблация перед антиаритмической терапией возможна, если симптомы сохраняются, несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений	IIb	B	131
Катетерная аблация возможна у пациентов с длительной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмическим препаратам	IIb	C	

статочностью (CASTLE-AF, AMICA). Пока нет данных, подтверждающих эффективность успешной аблации ФП в профилактике смертности, однако этот вопрос изучается в крупном проспективном международном исследовании CABANA. Можно предположить, что аблация ФП в рамках стратегии контроля ритма наиболее эффективна и полезна на раннем этапе развития заболевания [23]. Клиническая эффективность раннего контроля ритма изучается в исследовании EAST. Ожидается, что оба исследования будут завершены в 2015 г.

4.3.5.3. Хирургическая аблация

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

Техника операции

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

Альтернативные источники энергии

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

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

Эффективность криоаблации через 1 год составляла 87%.

Высокоинтенсивный направленный ультразвук вызывает нагревание ткани, коагуляционный некроз и блокаду проведения. Через 18 мес эффективность вмешательства достигла 86%. Факторами, ухудшавшими результаты вмешательства, были значительное увеличение размера левого предсердия, пожилой возраст,

Рекомендации по хирургической аблации ФП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Хирургическая аблация ФП возможна у пациентов, которым проводятся операции на сердце	IIa	A	139,141,142
Хирургическая аблация возможна при бессимптомной ФП, если проводится хирургическое вмешательство, а риск минимальный	IIb	C	
Минимально инвазивная хирургическая аблация ФП возможна, если не проводится хирургическое вмешательство. Ее выполняют при неэффективности катетерной аблации	IIb	C	

длительное сохранение ФП, артериальная гипертония и апноэ во время сна [33].

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

Роль вегетативной нервной системы

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

Лечение после хирургической аблации

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

4.4. Дополнительная терапия

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

4.4.1. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

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

Первичная профилактика

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

Артериальная гипертония. При мета-анализах было отмечено преимущество лечения ингибиторами АПФ или БРА, однако только в одном мета-анализе было выявлено статистически значимое снижение относительного риска ФП на 25% [147]. Эта тенденция в основном отражала значительное снижение частоты впервые выявленной ФП (на 33%) при лечении лозартаном по сравнению с атенололом (6,8 против 10,1 на 1000 пациенто-лет, соответственно) в исследовании LIFE, в которое включали пациентов с гипертрофией ЛЖ [150]. Тем не менее, результаты последующего исследования VALUE [151] и ретроспективных исследований в США и Великобритании (на основании баз данных) показали, что терапия на основе ингибиторов АПФ или БРА позволяет задержать развитие ФП у пациентов с артериальной гипертонией, в том числе в обычной клинической практике.

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

Вторичная профилактика

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

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

Однако в самом крупном исследовании GISSI-AF у 1442 пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (у 85% артериальная гипертония) и пароксизмальной или персистирующей ФП (вскоре после кардиоверсии) присоединение валсартана к оптимальной медикаментозной терапии (включая антиаритмические средства и ингибиторы АПФ) в течение 1 года не привело к снижению времени до первого рецидива ФП (отношение шансов 0,99; 95% ДИ 0,85–1,15; p=0,84) и числа пациентов, у которых наблюдалось более 1 рецидива ФП (26,9% против 27,9%) [157]. Валсартан не давал также дополнительного эффекта у небольшого числа пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, но с дилатацией левого предсердия.

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

Эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов

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

Таким образом, у больных с дисфункцией и гипертрофией ЛЖ выявлено значительное снижение частоты развития ФП при лечении ингибиторами АПФ или БРА, однако польза этих препаратов у пациентов с умеренным органическим поражением сердца и рецидивирующей ФП убедительно не доказана. Преимущество одного класса ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы над другим не установлено [146,147,155].

Антиаритмический эффект ингибиторов АПФ и БРА у больных с ФП изучается в нескольких специальных исследованиях, а также в рамках более крупных исследований.

4.4.2. Антагонисты альдостерона

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

4.4.3. Статины

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

Первичная профилактика

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

Послеоперационная ФП. В нескольких ретроспективных, наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследованиях [159], включая ARMYDA-3 [161], а также в систематизированном обзоре [161] было выявлено снижение частоты послеоперационной ФП на фоне терапии статинами. Однако в ряде крупных ретроспективных исследований не отмечали снижения частоты развития ФП после операций; более того, указывали даже на аритмогенные свойства статинов. Тем не менее, по данным мета-анализа всех исследований в хирургической практике (3 рандомизированных контролируемых исследования и 10 наблюдательных исследований в целом у 17643 пациентов), ОР любой ФП при лечении статинами составил 0,78 (95% ДИ 0,67–0,90; p<0,001), а впервые выявленной – 0,66 (95% ДИ 0,51-0,84; p<0,001). Продемонстрирована зависимость эффекта статинов от дозы.

Вторичная профилактика

Эффективность статинов в профилактике пароксизмальной или недавно развившейся ФП была выше, чем в профилактике рецидивирующей персистирующей ФП или ФП после аблации левого предсердия [159]. Рандомизированные исследования не подтвердили пользу статинов после кардиоверсии [163]. По данным мета-анализа, эффективность статинов в профилактике ФП зависела от типа исследования и выборки пациентов [164,165]. Более выраженный эффект можно видеть в ранних наблюдательных исследованиях.

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

4.4.4. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)

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

Первичная профилактика

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

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

Вторичная профилактика

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

5. Особые группы

5.1. Сердечная недостаточность

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

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

(2) Следует оптимизировать терапию сердечной недостаточности.

Как и при других состояниях, для контроля частоты желудочкового ритма предпочтительно применение бета-блокаторов, а не сердечных гликозидов, так как первые снижают частоту сердечных сокращений не только в покое, но и при физической нагрузке. Комбинация дигоксина и бета-блокатора способствует более эффективному контролю частоты желудочкового ритма в покое, чем монотерапия.

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

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

Стратегия контроля ритма не имела преимуществ перед стратегией контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП [90]. Катетерная аблация левого предсердия у больных сердечной недостаточностью

Рекомендации по первичной профилактике ФП с помощью дополнительных средств

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Ингибиторы АПФ и БРА можно применять для первичной профилактики ФП у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса	IIa	A	145-149
Ингибиторы АПФ и БРА могут применяться для первичной профилактики ФП у пациентов с артериальной гипертонией, особенно с гипертрофией ЛЖ	IIa	B	147,150,151
Статины можно применять для первичной профилактики ФП после аортокоронарного шунтирования (по отдельности или в комбинации с вмешательствами на клапанах)	IIa	B	161,162
Статины могут применяться для первичной профилактики ФП у пациентов с заболеванием сердца, особенно сердечной недостаточностью	IIb	B	164,165
Лечение ингибиторами АПФ, БРА и статинами не рекомендуется для первичной профилактики ФП у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний	III	C	

Рекомендации по вторичной профилактике ФП с помощью дополнительных средств

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Лечение ингибиторами АПФ и БРА возможно у пациентов с рецидивирующей ФП, которые получают антиаритмическую терапию	IIb	B	145-147, 152-153
БРА и ингибиторы АПФ могут применяться для профилактики пароксизмальной ФП, а также у пациентов с персистирующей ФП без серьезного заболевания сердца, которым проводится электрическая кардиоверсия, если имеются другие показания к назначению препаратов этих классов (например, артериальная гипертония)	IIb	B	145,155-156

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

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Препаратами первой линии для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса являются бета-блокаторы	I	A	169,171
Если монотерапия не обеспечивает адекватный контроль частоты сердечных сокращений, следует добавить дигоксин	I	B	171,172
У гемодинамически нестабильных больных с острой сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса лечение рекомендуется начинать с амиодарона	I	B	173
При отсутствии дополнительных проводящих путей для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов ФП и острой систолической сердечной недостаточностью альтернативой амиодарону является дигоксин	I	C	
У пациентов с постоянной ФП и показаниями к ресинхронизации сердца (функциональный класс III-IV по NYHA, фракция выброса ⩽35% и QRS⩾130 мс) для контроля частоты сердечных сокращений может быть выполнена аблация атриовентрикулярного узла, если другие меры неэффективны или противопоказаны	IIa	B	105,109,110,174
Пациентам с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса может быть назначен недигидропиридиновый антагонист кальция	IIb	C	
Бета-блокатор может быть альтернативой недигидропиридиновому антагонисту кальция у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса	IIb	C	
Недигидропиридиновые антагонисты кальция не рекомендуется применять для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с систолической сердечной недостаточностью	III	C	

Рекомендации по контролю ритма у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Дефибрилляция рекомендуется пациентам с ФП и сохраняющимися ишемией миокарда, гипотонией и отеком легких, если высокая частота желудочкового ритма не снижается под влиянием лекарственных средств	I	C	
У пациентов с ФП и тяжелой сердечной недостаточностью (функциональный класс III-IV по NYHA) или нестабильной сердечной недостаточностью (⩽4 недель) для удержания синусового ритма можно применять только амиодарон	I	C	
Применение амиодарона целесообразно для медикаментозной кардиоверсии или улучшения результатов электрической кардиоверсии у пациентов с ФП	IIa	B	46,74,80,175
У пациентов с ФП и стабильной сердечной недостаточностью (I-II функциональный класс по NYHA) для профилактики сердечно-сосудистых госпитализаций может применяться дронедарон	IIa	C	
У пациентов с сердечной недостаточностью и персистирующей ФП, сопровождающейся симптомами, которые сохраняются, несмотря на адекватный контроль частоты сердечных сокращений, возможны электрическая кардиоверсия и контроль ритма	IIb	B	90, 93,94, 97,176
Катетерная аблация (изоляция легочных вен) возможна у пациентов с сердечной недостаточностью и рефрактерной ФП	IIb	B	93,94

может привести к улучшению функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке и качества жизни у (см. раздел 4.3.5.3.) [93,94].

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

5.2. Спортсмены

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

Добиться снижения частоты сердечных сокращений до целевых уровней у спортсменов трудно. Бета-блокаторы плохо переносятся (или их применение даже запрещено, если пациент участвует в соревнованиях по определенным дисциплинам), а дигоксин и недигидропиридиновые антагонисты кальция недостаточно

Рекомендации по лечению ФП у спортсменов

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

Рекомендации по лечение ФП у пациентов с пороком клапана сердца

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

снижают частоту сердечных сокращений при ФП, связанной с физической нагрузкой. Если частота сердечных сокращений при приступе ФП является приемлемой для спортсмена, а гемодинамические нарушения (головокружение, обморок, внезапная усталость) отсутствуют, то занятия спортом можно возобновить. Назначать монотерапию блокаторами калиевых каналов для лечения ФП у спортсменов следует осторожно [181]. Эти препараты могут вызвать трепетание предсердий с проведением 1:1 при высокой активности симпатической системы. Пациентам с трепетанием предсердий может потребоваться абляция, после которой обычно приходится продолжать медикаментозную терапию («гибридная» терапия).

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

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

5.3. Пороки клапанов сердца

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

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

5.4. Острый коронарный синдром

ФП развивается у 2-21% пациентов с ОКС [49]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях, особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП. Лечение ингибиторами АПФ, БРА или бета-блокаторами, начатое на раннем этапе после инфаркта миокарда, также, вероятно, способствовало снижению частоты ФП [49]. ФП

Рекомендации по лечению ФП у больных с острым коронарным синдромом

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Пациентам с ОКС и ФП следует провести дефибрилляцию, если отмечаются тяжелое нарушение гемодинамики или рефрактерная ишемия или не удается добиться адекватного контроля частоты сердечных сокращений с помощью лекарственных средств	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение амиодарона	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение бета-блокаторов	I	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ФП и ОКС возможно внутривенное введение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема), если отсутствуют клинические признаки сердечной недостаточности	IIa	C	
Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ОКС и ФП, сопровождающейся сердечной недостаточностью, возможно внутривенное введение дигоксина	IIb	C	
Применение флекаинида или пропафенона у пациентов с ФП на фоне ОКС не рекомендуется	III	B	124

чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также у больных с сердечной недостаточностью, более высокой частотой сердечных сокращений при поступлении и дисфункцией ЛЖ. Ее частота не зависит от типа реперфузионной терапии [49]. ФП у больных с ОКС ассоциируется с увеличением госпитальной летальности и поздней смертности и повышением риска ишемического инсульта во время госпитализации и после выписки. Рекомендации по ведению пациентов с ОКС и ФП основываются преимущественно на мнениях экспертов, так как соответствующие клинические исследования не проводились.

Пациентам с ОКС может быть проведена неотложная электрическая кардиоверсия, если ФП сочетается с рефрактерной ишемией или нарушением гемодинамики. Для уменьшения частоты сердечных сокращений и потребности миокарда в кислороде внутривенно вводят бета-блокатор или недигидропиридиновый антагонист кальция. Дигоксин и/или амиодарон внутривенно могут быть назначены пациентам с ОКС и тяжелой дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Информацию об антикоагулянтной терапии у больных с ФП и ОКС см. в разделе 4.1.

5.5. Сахарный диабет

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

5.6. Пожилые люди

Распространенность ФП у пациентов в возрасте 80 лет составляет около 10%, а в возрасте ⩾85 лет достигает 18%. В исследовании SAFE [43] показано, что эффективными методами скрининга ФП являются осмотр врача и выполнение ЭКГ при наличии нерегулярного пульса. У всех пациентов в возрасте >75 лет ежегодный риск тромбоэмболий превышает 4%. В этом случае желательно назначать антагонисты витамина K, если риск геморрагических осложнений не слишком высок. Среди отдельных компонентов индекса CHADS2 возраст ⩾75 лет ассоциируется с более высоким риском инсульта и смерти по сравнению с артериальной гипертонией, сахарным диабетом или сердечной недостаточностью (см. индекс CHA2DS2-VASc в разделе 4.1.1.). В целом переносимость антагонистов витамина K у пожилых людей приемлема [56]. В рандомизированных контролируемых исследованиях применение этих препаратов у больных с ФП приводило к снижению частоты ишемического инсульта и сердечно-сосудистых осложнений и сопровождалось небольшим увеличением риска серьезных кровотечений. Поэтому антагонисты витами-

Рекомендации по лечению ФП у больных сахарным диабетом

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

на К у пожилых людей имеют четкие преимущества перед аспирином.

Напротив, эффективность антитромбоцитарных средств в профилактике ишемического инсульта с возрастом снижается и в возрасте 77 лет отсутствует (см. раздел 4.1.).

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

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

• Различные сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистой системы и других органов.

• Высокая заболеваемость и распространенность ФП.

• Более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений.

• ФП чаще постоянная, а не рецидивирующая (пароксизмальная и/или персистирующая).

• Симптомы и жалобы часто атипичны.

• Частота желудочкового ритма менее зависит от симпатической нервной системы.

• Выше вероятность аритмогенного действия лекарств (снижение функции почек и печени).

• ФП чаще остается недиагностированной.

5.7. Беременность

У беременных женщин без ФП и заболевания сердца в анамнезе аритмия развивается редко. У пациенток с ранее диагностированной ФП во время беременности в 52% случаев развиваются рецидивы аритмии; при этом повышается риск осложнений у плода. У пациенток без врожденных или приобретенных пороков сердца ФП обычно хорошо переносится во время беременности.

Средства, урежающие сердечный ритм

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

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

Восстановление синусового ритма

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

Электрическая кардиоверсия

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

Антикоагуляция

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

НМГ не проходят через плаценту, поэтому широко применялись для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. Они не оказывали негативного влияния на плод. В третьем триместре необходимо регулярно проводить лабораторные тесты (каждые 10-14 дней), чтобы

Рекомендации по лечению ФП у пожилых людей

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

Рекомендации по лечению ФП у беременных женщин

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Дефибрилляция безопасна во всех триместрах беременности. Она рекомендуется при нестабильной гемодинамике на фоне ФП и высоком риске, связанном с аритмией, для матери или плода	I	C	
Пациенткам с ФП и высоким риском тромбоэмболий рекомендуется антитромботическая профилактика на протяжении всей беременности. Препарат (гепарин или варфарин) выбирают с учетом триместра беременности	I	C	
Пероральные антагонисты витамина К рекомендуется применять со II триместра беременности. Их отменяют за 1 мес до предполагаемых родов	I	C	185
Подкожное введение НМГ в терапевтических дозах рекомендуется в течение первого триместра и последнего месяца беременности. Альтернативой может быть НФГ (следует добиться увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5 раза по сравнению с контролем)	I	B	185
Для контроля частоты сердечных сокращений следует применять бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция. В течение первого триместра беременности следует взвешивать пользу бета-блокаторов и потенциальный риск для плода	IIa	C	
Для купирования недавно развившегося приступа ФП (если необходимо восстановление синусового ритма, а дефибрилляция необоснованна) у пациентов со стабильной гемодинамикой, не страдающих заболеванием сердца, можно ввести внутривенно флекаинид или ибутилид	IIb	C	
Если показан контроль частоты сердечных сокращений, а бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция противопоказаны, возможно назначение дигоксина	IIb	C	

обеспечить адекватную антикоагуляцию. При необходимости следует корректировать дозу. У некоторых женщин для сохранения адекватного антикоагулянтного эффекта могут потребоваться высокие дозы антагонистов витамина К и гепарина.

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

5.8. Послеоперационная фибрилляция предсердий

ФП – самое частое осложнение операций на сердце (30% – после аорто-коронарного шунтирования [АКШ], 40% – после операций на клапанах сердца и 50% – после АКШ/операции на клапане сердца). Частота ее достигает пика на 2-4-й день после операции. По данным мета-анализа 58 исследований (всего 8565 пациентов), профилактика и/или лечение послеоперационной ФП бета-блокаторами, соталолом или амиодароном, а также предсердная стимуляция (польза ее доказана менее убедительно) снижают риск неблагоприятных исходов (ФП, инсульт и длительность госпитализации) (ОР 0,43; 95% ДИ 0,37–0,51) [186].

Профилактика послеоперационной фибрилляции предсердий

Бета-блокаторы наиболее эффективны, если их применять и до и после операции на сердце (чем только до или только после) [186,187,196]. Отмена бета-блокатора – фактор риска развития послеоперационной ФП, поэтому ее следует избегать. По крайней мере за 1 неделю до вмешательства следует начать лечение бета1-адреноблокатором, не обладающим собственной симпатомиметической активностью.

Профилактическое применение амиодарона приводило к значительному снижению частоты послеоперационной ФП (ОР 0,50; 95% ДИ 0,42–0,59) и сокращению длительности госпитализации, а также снижению частоты инсульта и послеоперационных желудочковых тахиаритмий, но не послеоперационной смертности [188]. Частота ФП в группе амиодарона была ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,52; 95% ДИ 0,34–0,69), в том числе у пациентов в возрасте <65 лет и ⩾65 лет, больных, перенесших АКШ или операцию на клапане сердца ± АКШ, пациентов, получавших и не получавших бета-блокаторы перед операцией. Нежелательные эффекты периоперационного профилактического внутривенного введения амиодарона включают развитие брадикардии и гипотонии после вмешательства [189]. При мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований не была подтверждена связь между снижением риска развития ФП после операции и суммарной дозой амиодарона [190]. Благоприятный эффект амиодарона подтвержден также результатами другого мета-анализа [186].

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

Гипомагниемия – независимый фактор риска послеоперационной ФП. При мета-анализе 20 рандомизи-

рованных исследований (2490 пациентов) было показано, что профилактическое внутривенное введение магния снижает вероятность развития послеоперационной ФП (ОР 0,54; 95% ДИ 0,38–0,75) [191]. Клиническое значение этого метода лечения недостаточно изучено.

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

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

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

При мета-анализе 8 исследований было показано, что профилактическая стимуляция предсердий снижает частоту послеоперационной ФП независимо от типа или алгоритма стимуляции (ОР 0,57; 95% ДИ 0,38–0,84; p<0,005) [186], однако в других исследованиях эффективность этого метода не была подтверждена [193]. Неадекватная стимуляция может повышать вероятность развития ФП.

Другие средства

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

Лечение послеоперационной фибрилляции предсердий

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

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

Коротко действующие бета-блокаторы (например, эсмолол) особенно полезны при нестабильной гемодинамике. Могут применяться также другие средства, блокирующие атриовентрикулярный узел, такие как недигидропиридиновые антагонисты кальция, однако ди-

Рекомендации по лечению послеоперационной ФП

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для профилактики ФП после операций на сердце рекомендуется назначать бета-блокаторы внутрь при отсутствии противопоказаний	I	A	186,187
У пациентов, получающих бета-блокаторы (или другие пероральные антиаритмические препараты для контроля ФП), лечение рекомендуется продолжать до дня операции	I	B	187,196
Пациентам с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма	I	B	196
У пациентов с послеоперационной ФП и нестабильной гемодинамикой рекомендуется восстановление синусового ритма путем дефибрилляции	I	C	
У пациентов с высоким риском послеоперационной ФП возможно профилактическое применение амиодарона перед операцией	IIa	A	186–188
Если послеоперационная ФП сохраняется ⩾48 ч, то при отсутствии противопоказаний показана антитромботическая/антикоагуляционная терапия	IIa	A	195
Если восстановлен синусовый ритм, то антикоагуляцию следует продолжать в течение по крайней мере 4 недель или более длительно при наличии факторов риска инсульта	IIa	B	195
С целью восстановления синусового ритма у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП целесообразно применение антиаритмических препаратов	IIa	C	
Для профилактики ФП после операций на сердце может применяться соталол, хотя он может оказывать аритмогенное действие	IIb	A	186
Для профилактики ФП после операций на сердце может проводиться биатриальная стимуляция	IIb	A	186
Для снижения частоты ФП после операций на сердце могут применяться кортикостероиды, однако они могут вызывать нежелательные эффекты	IIb	B	192

гоксин менее эффективен на фоне высокого тонуса адренергической системы.

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

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

5.9. Гипертиреоз

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

Бета-блокаторы могут снижать частоту сердечных сокращений, а в случае тиреотоксического криза возможно их внутривенное введение. Альтернативой могут служить недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил.

Несмотря на отсутствие результатов клинических исследований, при наличии факторов риска инсульта рекомендуется антикоагулянтная терапия для профилактики системных эмболий. Остается неясным, повышен ли риск тромбоэмболий у пациентов с ФП, ассоциирующейся с тиреотоксикозом в анамнезе (леченым) 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 тип – повышенная продукция Т4 и Т3, вызванная йодом; II тип – деструктивный тиреоидит, сопровождающейся преходящим выделением Т4 и Т3 с последующим снижением функции щитовидной железы. Хотя лечение амиодароном может быть продолжено на фоне эффективной заместительной терапии гормонами щитовидной железы, в случае развития гипертиреоза его следует отметить. Тиреотоксикоз может также развиться после отмены амиодарона.

5.10. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

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

Внезапная смерть и стратификация риска

Частота внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом 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 пациентов с дополнительными проводящими путями могут сопровождаться проведением 1:1, что приводит к быстрой активации желудочков и развитию фибрилляции желудочков.

Рекомендации по лечению ФП у больных гипертиреозом

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

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

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

5.11. Гипертрофическая кардиомиопатия

У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) риск развития ФП выше, чем в общей популяции (около 20-25%; ежегодная заболеваемость 2%). ФП ухудшает течение ГКМП. При отсутствии тромба в левом предсердии пациентам с острым приступом ФП показана электрическая или медикаментозная кардиоверсия. Наиболее эффективным средством профилактики пароксизмальной ФП и рецидивов аритмии считают амиодарон. Эффективность дронедарона не установлена. Дизопирамид в сочетании с бета-блокатором снижает градиент давления в выносящем тракте левого желудочка. При хронической ФП для контроля частоты сердечных сокращений обычно применяют бета-блокаторы и верапамил. В отдельных случаях обоснованны аблация атриовентрикулярного узла и имплантация постоянного водителя ритма. При отсутствии противопоказаний больным ГКМП и пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП показана терапия пероральными антикоагулянтами.

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

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

Решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора больным с ФП следует принимать осторожно, учитывая более высокий риск ложного срабатывания

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

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Для профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с ФП рекомендуется катетерная аблация дополнительных проводящих путей	I	A	30
После перенесенной внезапной сердечной смерти пациентов с проведением по дополнительным пучкам необходимо немедленно направить в специализированный центр для катетерной аблации	I	C	
Представителям рискованных профессий (пилоты, водители общественного транспорта), у которых на ЭКГ определяются признаки проведения по дополнительным путям, рекомендуется катетерная аблация	I	B	30
Пациентам с бессимптомным проведением по дополнительным путям и высоким риском развития ФП показана катетерная аблация	I	B	198
При отсутствии симптомов катетерная аблация дополнительных проводящих путей может быть выполнена только после обсуждения с пациентом пользы и риска вмешательства	IIa	B	198

Рекомендации по лечению ФП у больных гипертрофической кардиомиопатией

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
Пациентам с ГКМП и недавно развившейся ФП рекомендуется электрическая или медикаментозная кардиоверсия	I	B	200
При отсутствии противопоказаний пациентам с ГКМП и ФП рекомендуется терапия пероральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0)	I	B	200
Для восстановления и контроля синусового ритма у пациентов с ГКМП рекомендуется применение амиодарона (или дизопирамида в сочетании с бета-блокатором)	IIa	C	
Если ФП рефрактерна к лекарственным средствам, возможна катетерная аблация	IIa	C	
Пациентам с ГКМП и рефрактерной ФП может быть выполнена аблация (в сочетании с миоэктомией перегородки при наличии показаний)	IIa	C	

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). Ключевую роль играют лечение легочного заболевания и коррекция метаболических нарушений, так как антиаритмические средства и электрическая кардиоверсия в таких случаях обычно неэффективны. При тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП.

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

Рекомендации по лечению ФП у больных с заболеваниями легких

Рекомендации	Класс	Уровень	Источник
У пациентов с ФП, развившейся на фоне острого заболевания легких или обострения хронической болезни легких, лечение следует начинать с коррекции гипоксемии и ацидоза	I	C	
Если у больного с заболеванием легких ФП сопровождается нарушением гемодинамики, следует провести дефибрилляцию	I	C	
Для контроля частоты желудочкового ритма у пациентов с обструктивной болезнью легких применяют недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил)	IIa	C	
В качестве альтернативы для контроля частоты сердечных сокращений можно применять селективные бета1-адреноблокаторы (например, бисопролол) в небольших дозах	IIa	C	
Пациентам с бронхоспастическим синдромом, у которых развивается ФП, не рекомендуется назначать теофиллин и бета-адреномиметики	III	C	
Неселективные бета-блокаторы, соталол, пропафенон и аденозин не рекомендуется назначать пациентам с обструктивной болезнью легких, у которых развивается ФП	III	C	

Литература

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516–521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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.
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. 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.
4. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997;47:285–289.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. 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.
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949–953.
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1534–1539.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042–1046.
9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113:359–364.
10. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med 2003;349:1019–1026.
11. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, HeindelW, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008;29 2125–2132.
12. 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.
13. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2006;119:448 e1–e19.
14. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422–2434.
15. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009;11:423–434.
16. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. 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.
17. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. 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.
18. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation–a translational appraisal. Physiol Rev 2010;in press.
19. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996;94:1600–1606.
20. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997;96:1180–1184.
21. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339:659–666.
22. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA 2004;291:2851–2855.
23. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. 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.
24. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. N Engl J Med 2008;359:158–165.
25. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. JAMA 2005;293:447–454.
26. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science 2003;299: 251–254.
27. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njolstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbaumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Lochen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat Genet 2009;41:876–878.
28. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1986;57:563–570.
29. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet 2009;373:155–166.
30. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. 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. J Am Coll Cardiol 2003;42:1493–14531.
31. 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.
32. 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.
33. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, Calkins H, Brugada J, Chen SA, Prystowsky EN, Kuck KH, Natale A, Haines DE, Marchlinski FE, Calkins H, Davies DW, Lindsay BD, McCarthy PM, Packer DL, Cappato R, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Haissaguerre M, Jackman WM, Jais P, Iesaka Y, Kottkamp H, Mont L, Morady F, Nademanee K, Pappone C, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. 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.
34. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. 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.
35. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. Circulation 2005;112:307–313.
36. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. 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.
37. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. Heart Rhythm 2006;3:1445–1452.
38. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. Circulation 2010;121:1904–1911.
39. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Botto GL. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. Europace 2009;11:671–687.
40. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H. 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.
41. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. 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.
42. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344:1411–1420.
43. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. BMJ 2007;335:383.
44. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano

JL. 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.
45. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. 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.
46. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 2005;352:1861–1872.
47. Hughes M, Lip GY. 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.
48. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007;69:546–554.
49. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J 2009;30:1038–1045.
50. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864–2870.
51. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? JAMA 2003; 290:2685–2692.
52. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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.
53. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. Stroke 2010.
54. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857–867.
55. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. Stroke 2006;37:447–451.
56. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. 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.
57. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. 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.
58. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:2066–2078.
59. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD,Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–1151.
60. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly 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].
61. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. 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.
62. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. Lancet 2009;374:534–542.
63. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:546S–592S.
64. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. 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.
65. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. 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.
66. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearn P, McDonag T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, De Caterina R, Agewall S, Al Attar N, Andreotti F, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapoutot L, Cifkova R, Faggiano P, Gibbs S, Hansen HS, Iserin L, Israel CW, Kornowski R, Eizagaechevarria NM, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D, Tubaro M. 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.
67. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. N Engl J Med 2004;351:2384–2391.
68. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. 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.
69. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008;117:1518–1525.
70. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch GN. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2010;in press.
71. Reisinger J, Gatterer E, LangW, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. Eur Heart J 2004;25:1318–1324.
72. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2001;37:542–547.
73. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol 2000;86:950–953.
74. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2003;41:255–262.
75. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. Chest 2000; 117:1538–1545.
76. Bianconi L, Castro A, Dinelli M, Alboni P, Pappalardo A, Richiardi E, Santini M. 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.
77. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. 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.
78. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bo¨cker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior–posterior versus anterior–lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 2002;360:1275–1279.
79. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. N Engl J Med 1999;340:1849–1854.
80. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, Vardas PE. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17:31–39.
81. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1996;28:700–706.
82. Gulamhusein S, Ko P, Carruthers SG, Klein GJ. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff–Parkinson–White syndrome after verapamil. Circulation 1982;65:348–354.
83. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J 2004;25:1385–1394.
84. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidbuchel H, Geller CJ, Kirchhof P, De Haro JC, Frank R, Villacastin JP, Vijgen J, Crijns H. 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.
85. Kirchhof P. Can we improve outcomes in atrial fibrillation patients by early therapy? BMC Med 2009;7:72.
86. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825–1833.
87. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834–1840.
88. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythmcontrol in persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003;41:1690–1696.
89. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M,Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. 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.
90. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667–2677.
91. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. Circ J 2009;73:242–248.
92. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation–Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 2000;356:1789–1794.

93. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 2004;351:2373–2383.
94. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. N Engl J Med 2008;359: 1778–1785.
95. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668–678.
96. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:333–340.
97. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2010;55:1796–1802.
98. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010;362:1363–1373.
99. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007;357:987–999.
100. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. J Fam Pract 2000;49:47–59.
101. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. 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.
102. Redfearn DP, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Use of medications in Wolff–Parkinson–White syndrome. Expert Opin Pharmacother 2005;6:955–963.
103. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. 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.
104. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O'Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, Malik M, Camm AJ. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1999;99:2765–2770.
105. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C. 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.
106. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. 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.
107. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). J Am Coll Cardiol 2003;41: 1697–1702.
108. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol 2008;52:1239–1246.
109. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, Lamp B, Klersy C, Curnis A, Fantoni C, Gronda E, Vogt J. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007;99:232–238.
110. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, Hodge DO, Wiste HJ, Webster T, Hayes DL, Cha YM. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2010; Feb 17 [Epub ahead of print].
111. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD005049.
112. McNamara RL, Bass EB, Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL, Robinson KA, Powe NR. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment). In: Agency for Heathcare Research and Quality. 2001, Publication No. AHRQ 01-E026.
113. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. Circulation 1999;100:2025–2034.
114. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T–U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. J Am Coll Cardiol 2009;54:143–149.
115. Ka¨a¨b S, Hinterseer M, Na¨bauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome-a casecontrol pilot study using i.v. sotalol. Eur Heart J 2003;24:649–657.
116. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. 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.
117. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008;358:2678–2687.
118. Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. 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.
119. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. 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.
120. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225–237.
121. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED,Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;54:1089–1095.
122. Singh D, Cingolani E, Diamon GA, Kaul S. Dronedarone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium. J Am Coll Cardiol 2010;55:1569–1576.
123. Freemantle N, Mitchell S, Orme M, Eckert L, Reynolds MR. 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.
124. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, 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.
125. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000;342:913–920.
126. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med 1995;333:77–82.
127. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. 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.
128. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:661–667.
129. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation 2005;111:1100–1105.
130. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;53:1798–1803.
131. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2: 349–361.
132. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. Arch Intern Med 2008;168:581–586.
133. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. Circulation 2008;118:2498–2505.
134. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, SalibaW, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005;293:2634–2640.
135. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. J Am Coll Cardiol 2006;48:2340–2347.
136. Blanc JJ, Almendral J, Brignole M, Fatemi M, Gjesdal K, Gonzalez-Torrecilla E, Kulakowski P, Lip GY, Shah D, Wolpert C. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. Europace 2008;10:513–527.
137. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. 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.
138. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20:138–144.
139. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM 3rd. 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.
140. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, Shah D, Garberoglio L, Vivalda L, Dulio A, Chiecchio A, Manasse E, Gallotti R. 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 longterm clinical results. Circulation 2005;111:136–142.
141. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr, Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. JAMA 1991;266:1976–1980.
142. Gaita F, Riccardi R, Gallotti R. Surgical approaches to atrial fibrillation. Card Electrophysiol Rev 2002;6:401–405.
143. Savelieva I, Camm AJ. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? Am Heart J 2007;154:403–406.
144. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. 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.

145. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin–angiotensin system inhibition a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:2299–2307.
146. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005;45:1832–1839.
147. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. 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.
148. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. Am Heart J 2006;152:217–222.
149. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. 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.
150. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. 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. J Am Coll Cardiol 2005;45:712–719.
151. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens 2008;26:403–411.
152. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. 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.
153. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. 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.
154. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. 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.
155. Yin Y, Dalal D, Liu Z, Wu J, Liu D, Lan X, Dai Y, Su L, Ling Z, She Q, Luo K, Woo K, Dong J. 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.
156. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. 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.
157. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:1606–1617.
158. Savelieva I, Camm AJ. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:30–41.
159. 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 Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010;381:1–13.
160. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Di Biase L, Crea F, Natale A. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. Europace 2010;12:649–654.
161. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. 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.
162. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, Wassmer G, Wahlers T. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:678–686 e1.
163. Almroth H, Hoglund N, Boman K, Englund A, Jensen S, Kjellman B, Tornvall P, Rosenqvist M. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. Eur Heart J 2009;30:827–833.
164. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2008;51:828–835.
165. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. 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.
166. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;3:46–53.
167. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Palsson R, Indridason OS. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? Europace 2010;12:356–363.
168. Bertini M, Borleffs JW, Delgado V, Ng AA, Piers SR, Shanks M, Antoni LM, Biffi M, Boriani G, Schalij M, Bax JJ, Van de Veire N. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. Eur J Heart Fail 2010;in press.
169. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B. 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.
170. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J 2007;28:457–462.
171. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol 2003;42:1944–1951.
172. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. J Am Coll Cardiol 1999;33:304–310.
173. 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.
174. Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, Ceriotti C, Cappelleri A. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. Europace 2009;11 Suppl 5:v82–v86.
175. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. 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.
176. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. 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.
177. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2009;103:1572–1577.
178. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. Circulation 2008;118: 800–807.
179. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. Eur Heart J 2002;23:477–482.
180. Heidbuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. Int J Cardiol 2006;107:67–72.
181. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A. 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.
182. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. Europace 2010;12:30–36.
183. Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2009;25:25–29.
184. Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, Romem I, Mashiach S, Serr DM. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:431–436.
185. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:p844S–886S.
186. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD003611.
187. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. Eur Heart J 2006;27:2846–2857.
188. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. Ann Thorac Surg 2006;82:1927–1937.
189. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. Am J Health Syst Pharm 2006;63:829–837.
190. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. Pharmacotherapy 2007;27:360–368.
191. Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. Heart 2005;91:618–623.
192. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose–response meta-analysis. Circulation 2009;119:1853–1866.
193. Daoud EG, Snow R, Hummel JD, Kalbfleisch SJ, Weiss R, Augostini R. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:127–132.
194. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:852–872.
195. Daoud EG. Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. Cardiol Clin 2004;22:159–166.
196. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. JAMA 2004;291:1720–1729.
197. Wellens HJ. 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.
198. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff–Parkinson–White syndrome. N Engl J Med 2003;349:1803–1811.
199. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2004;93: 373–375.
200. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002;39:301–307.