

С. Г. КАНОРСКИЙ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

# Современное лечение аритмий сердца: сравнение медикаментозных и немедикаментозных методов

Канорский Сергей Григорьевич

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей квалификационной категории по специальности «кардиология»

E-mail: kanorskysg@mail.ru

**Резюме.** Лечение аритмий сердца в современных условиях проводится с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов. Их роль в лечении отдельных форм нарушений ритма сердца существенно различается. На основе клинических рекомендаций, опубликованных в 2019-2020 годах, обсуждается выбор врачебной тактики в типичных клинических ситуациях. В статье рассматриваются результаты важнейших рандомизированных исследований (CASTLE-AF, CABANA и других), посвященных влиянию медикаментозного лечения и катетерной абляции на клинические исходы больных с наиболее распространенной устойчивой аритмией сердца – фибрилляцией предсердий. Представлены возможности комплексного пациентоориентированного подхода к антиаритмической терапии фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** аритмии сердца; антиаритмические препараты; катетерная абляция; фибрилляция предсердий; желудочковые аритмии; пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

S. G. KANORSKY

FSBEI HE «Kuban state medical university» Ministry of health of Russian Federation, Krasnodar

## Modern conditions of cardiac arrhythmias: comparison of drug and non-drug methods

Sergey G. Kanorsky

MD, professor, head of chair of therapy № 2 of FAT and PRS FSBEI HE «Kuban state medical university»

Ministry of health of Russian Federation, doctor of the highest qualification category on specialty «cardiology»

E-mail: kanorskysg@mail.ru

**Summary.** Management of cardiac arrhythmias in modern conditions is carried out using drug and non-drug methods. Their role in the treatment of individual forms of cardiac arrhythmias varies significantly. Based on the clinical recommendations published in 2019-2020, the choice of medical tactics in typical clinical situations is discussed. The article discusses the results of the most important randomized trials (CASTLE-AF, CABANA and others), devoted to the effect of drug treatment and catheter ablation on the clinical outcomes of patients with the most common persistent cardiac arrhythmia – atrial fibrillation. The possibilities of a comprehensive patient-centred approach to antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation are presented.

**Key words:** cardiac arrhythmias; antiarrhythmic drugs; catheter ablation; atrial fibrillation; ventricular arrhythmias; paroxysmal supraventricular tachycardia.

В течение последних лет наблюдалось быстрое развитие немедикаментозных технологий лечения нарушений ритма сердца (НРС), в первую очередь катетерной абляции (КА) [1; 2]. При этом перечень доступных антиаритмических препаратов (ААП) оставался ограниченным, несмотря на попытки модификации их классификации с целью уточнения механизмов действия и повышения результативности фармакотерапии [3]. В таких условиях в кардиологии все заметнее прослеживалась тенденция вытеснения «малоэффективной и небезопасной антиаритмической лекарственной терапии» путем расширения применения при лечении НРС «высокоэффективной и безопасной КА».

В настоящей работе в доступной форме изложены современные представления о соотношении медикаментоз-

ных и немедикаментозных методов лечения важнейших НРС, которые позволят практикующим врачам обоснованно выбирать тактику ведения больных в типичных клинических ситуациях.

### Желудочковые аритмии

Желудочковые НРС, от одиночных желудочковых экстрасистол (ЖЭ) до устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), являются важной причиной заболеваемости и смертности. В недавно опубликованном глобальном международном консенсусе экспертов по КА желудочковых аритмий [4] представлены последние научные достижения и рекомендации по данной проблеме. Выбор лечебной тактики у больных с ЖЭ/ЖТ во многом зависит от наличия и тяжести кардиальной



патологии, а также локализации источника желудочкового НРС.

При частых и симптомных ЖЭ из выносящего тракта правого желудочка в отсутствие органической патологии сердца КА предпочтительнее приема метопролола или пропafenона. Показатели успешности КА достигают 80–95 % при низкой частоте осложнений [5]. Между тем пациенты с минимальными симптомами могут предпочесть медикаментозное лечение или вообще не проводить его. При симптомных ЖА из выносящего тракта правого желудочка в остальном нормального сердца КА признается полезной в случаях неэффективности/непереносимости ААП или нежелании их принимать. КА целесообразна при симптомной идиопатической устойчивой мономорфной ЖТ.

При симптомной ЖЭ/ЖТ из выносящего тракта или вершины левого желудочка в отсутствие органической патологии сердца КА может быть полезной при неэффективности/непереносимости ААП, предпочтении пациента. В случаях такой локализации источника НРС выполнение КА технически затруднительно, нередки осложнения – инсульт, повреждение коронарной артерии. Поэтому при минимальных симптомах можно предпочесть фармакотерапию или вообще не проводить лечение. По мнению экспертов, начало или продолжение медикаментозной терапии вместо КА может быть наиболее подходящим даже при рекомендации класса I для КА.

Идиопатические желудочковые НРС из области кольца митрального клапана устраняются с помощью КА примерно в 90 % случаев [5]. Такие показатели эффективности КА возможны, когда процедура выполняется электрофизиологом с соответствующими подготовкой и опытом в хорошо оснащенном медицинском учреждении.

Индукированную ЖЭ кардиомиопатию следует подозревать при кардиомиопатии и частой ЖЭ, когда не выявляется альтернативная этиология [6]. При обусловленной ЖЭ кардиомиопатии КА может рассматриваться как альтернатива долгосрочной терапии ААП, особенно при мономорфной ЖЭ или ЖЭ из выносящего тракта правого желудочка. При структурной болезни сердца частая ЖЭ может способствовать кардиомиопатии, а устранение ЖЭ путем КА способно улучшить работу сердца. Рутинная КА частых бессимптомных ЖЭ без признаков дисфункции левого желудочка не рекомендуется. У пациентов с рецидивирующей ФЖ, резистентной к ААП и индуцируемой ЖЭ из потенциально идентифицируемой области, успешная КА может привести к подавлению ФЖ. Важно признать, что, несмотря на первоначальный успех КА, возможны рецидивы ЖЭ из альтернативной области миокарда и ФЖ [4].

Желудочковые НРС у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) требуют особого внимания врачей, так как способны существенно ухудшать прогноз. Для пациентов с устойчивой (продолжающейся  $\geq 30$  с) ЖТ, рецидивирующей, несмотря на прием ААП, и приводящей к разряду или антитахикардической электрокардиостимуляции с помощью имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), варианты лечения включают усиление фармакотерапии путем увеличения дозы, замены или добавления другого ААП, а также проведение КА. При рецидиве мономорфной ЖТ у больных ИБС на фоне лечения амиодароном КА предпочтительнее эскалации лекарственной терапии. При ЖТ на фоне ИБС КА показана при невозможности лечения соталолом (из-за дисфункции почек, исходного удлинения интервала QT) и/или амиодароном (из-за болезни легких). При повторяющейся ЖТ у больных с ИКД КА может рассматриваться для снижения риска рецидива. Однако следует помнить о вероятности внутрибольничных осложнений КА более 10 %, частоте рецидива ЖТ после КА около 50 % случаев и отсутствии доказательств снижения смертности. КА не может являться самостоятельной терапией у пациентов с ИБС

и устойчивой ЖТ без ИКД [7], что подтверждено согласованным мнением экспертов [4].

Во врачебной среде распространено представление о неэффективности ААП при наследственных аритмических синдромах (синдром Бругада, синдром ранней реполяризации желудочков, синдромы удлиненного или укороченного интервала QT, катехоламинергическая полиморфная ЖТ) и необходимости проведения в таких случаях КА и/или применения ИКД. При синдроме Бругада, действительно, представляется перспективной КА аритмогенного субстрата, хотя доказана и противорецидивная эффективность хинидина. Но единственным способом снижения смертности от ФЖ признается использование ИКД [8]. Для больных с синдромом удлиненного интервала QT медикаментозное лечение является безопасным и предпочтительным в большинстве случаев, но с целью вторичной профилактики после остановки сердца рекомендовано применение ИКД. При катехоламинергической полиморфной ЖТ больше данных в пользу оптимальной медикаментозной терапии по сравнению с ИКД, а препарат класса IC «Флекаинид» превосходит бета-адреноблокаторы в противорецидивной эффективности [9]. По мнению экспертов при наследственных аритмических синдромах правильный выбор и дозировка ААП имеют первостепенное значение для предотвращения внезапной сердечной смерти, чаще всего без необходимости применения ИКД [10].

#### Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии

В отношении пароксизмальных суправентрикулярных НРС существует убежденность в полном их устранении после процедуры КА. В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с суправентрикулярными тахикардиями КА признается предпочтительной в сравнении с ААП для предупреждения рецидива атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии [11]. Однако, например, по данным Германского регистра данная тахикардия рецидивировала у 17,2 % из 2795 пациентов при среднем периоде наблюдения 678 дней после КА [12]. КА является методом выбора у пациентов с симптомной рецидивирующей атриовентрикулярной реципрокной тахикардией с проведением возбуждения по дополнительному атриовентрикулярному соединению.

#### Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная устойчивая аритмия сердца, которая ожидается является важнейшей областью «соревнования» в эффективности и безопасности медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. На основе данных наблюдательных и небольших рандомизированных исследований формировалась убежденность в значительном превосходстве КА по сравнению с ААП в отношении поддержания синусового ритма у больных с ФП [13]. Однако быстрый рост количества выполняемых КА при ФП не был подкреплен убедительными доказательствами улучшения отдаленных клинических исходов.

#### Исследование CASTLE-AF

С целью получения доказательств прогностического превосходства КА над фармакотерапией выполнялось рандомизированное исследование CASTLE-AF, в котором участвовали пациенты с пароксизмальной или персистирующей ФП и сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35$  % и ИКД [14]. После рандомизации пациентам проводились КА (n = 179) или медикаментозная терапия для контроля частоты желудочковых сокращений/поддержания синусового ритма (n = 184). При медиане периода наблюдения 37,8 месяца первичная комбинированная конечная точка



(смерть от любой причины или госпитализация в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности) регистрировалась у значительно меньшего числа пациентов в группе КА, чем в группе медикаментозной терапии (относительный риск – ОР 0,62 при 95%-ном доверительном интервале – ДИ от 0,43 до 0,87;  $p = 0,007$ ). Также в группе КА существенно снижался риск смерти от всех причин (ОР 0,53 при 95%-ном ДИ от 0,32 до 0,86;  $p = 0,01$ ), госпитализации в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности (ОР 0,56 при 95%-ном ДИ от 0,37 до 0,83;  $p = 0,004$ ) или смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,49 при 95%-ном ДИ от 0,29 до 0,84;  $p = 0,009$ ).

Несмотря на отмечавшееся впечатляющее превосходство КА в сравнении с лечением ААП, нельзя не отметить очевидные недостатки и ограничения проекта CASTLE-AF, несомненно, повлиявшие на его результаты. На этапе скрининга, продолжавшемся 8 лет (!), обследовано 3013 больных, из которых в работу включался лишь 1 из 8-9 пациентов. В процессе лечения 44 больных переходили из группы в группу. Снижение смертности наступало только с 4-го года терапии, когда много пациентов выбыло из исследования. Потерянными для наблюдения оказались 13 % пациентов в группе КА (оставались ли они в живых?) и только 5 % – в группе медикаментозного лечения. Несмотря на тщательный отбор и рандомизацию, пациенты в группе КА были значительно моложе, имели сравнительно менее тяжелую сердечную недостаточность. Напротив, в группе лечения ААП оказалось больше больных сахарным диабетом, ИБС и получавших дигоксин, что не позволяло сделать заключение о сопоставимости групп.

#### Исследование SABANA – важнейший научный проект современной электрофизиологии

Ожидалось, что крупнейшее исследование SABANA устранил любые сомнения в прогностическом превосходстве КА над лекарственной терапией ФП. SABANA – исследование исходов, поэтому в него набирали пациентов с ФП и повышенным риском осложнений (возраст  $\geq 65$  лет или, если  $< 65$  лет, то с  $\geq 1$  фактором риска развития инсульта). Основные критерии включения: пароксизмальная, персистирующая или длительно персистирующая ФП, право на КА и неэффективность  $\geq 2$  препаратов для контроля синусового ритма или частоты желудочковых сокращений. Финансирование SABANA, кроме National Institutes of Health (Национальные институты здоровья США), осуществлялось St JudeMedical Inc., BiosenseWebster Inc., Medtronic Corporation и Boston Scientific Corporation – все эти компании являются производителями оборудования для КА. В проведении исследования участвовало 126 центров США, Канады, стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона с большим опытом КА у больных с ФП. Первый пациент был зарегистрирован в Mayo Clinic (США) 13 ноября 2009 года.

Исходной первичной конечной точкой SABANA являлась общая смертность, которую легко подсчитать и, таким образом, исключить предвзятость. Поскольку ФП не угрожает жизни в краткосрочной перспективе, чтобы показать различие в смертности, требовалось много пациентов. В начале 2013 года координаторы исследования SABANA отметили две возникшие проблемы – низкую частоту осложнений и медленный набор пациентов (известно, что, узнав о распределении в группу приема ААП, а не КА, больные отказывались от участия в проекте). Было принято решение сократить количество участников работы с 3000 до 2200, изменить первичную конечную точку на комбинацию исходов (смерть от любой причины, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение, реанимация при остановке сердца) и увеличить период наблюдения до 4–4,5 лет, что сохранило статистическую мощность исследования. Две из четырех составляющих первичной конечной точки (инвалидизирующий инсульт

и серьезное кровотечение) подвержены вариабельности при контроле и рапортировании (все исследовательские центры SABANA были центрами проведения КА). Оригинальный дизайн работы предполагал, что 25–30 % пациентов, рандомизированных в группу лекарственной терапии, позднее подвергнутся КА. Несмотря на это, в соответствии с гипотезой SABANA, ожидалось значительное превосходство КА во влиянии на комбинированную конечную точку. Координаторы исследования предвзято уточнили, что успех проекта будет определяться общепринятым анализом «по намерению лечить» с измененной первичной конечной точкой, и никаких дополнительных анализов исходов не планировалось [15].

В итоге в SABANA приняли участие 2204 больных с впервые диагностированной или недостаточно леченной пароксизмальной (43 %), персистирующей (47 %) или длительно персистирующей (10 % случаев) ФП, рандомизированных по принципу 1:1 в группу КА ( $n = 1108$ ) либо лекарственной терапии ( $n = 1096$ ). Первичная КА проводилась стандартными методами (изоляция легочных вен по окружности и, при необходимости, дополнительные способы КА). Фармакологические препараты могли использоваться как для контроля частоты желудочковых сокращений, так и для поддержания синусового ритма – последняя тактика была выбрана врачами для 87 % больных. Все пациенты получали антикоагулянтную терапию. Продолжительность наблюдения составляла около 5 лет, средний возраст пациентов, 63 % из них мужского пола, – 67,5 года. Наблюдались переходы больных из группы КА в группу фармакотерапии (в 9,2 % случаев КА не была выполнена) и от медикаментозного лечения к КА (в 27,5 % случаев).

Первичная комбинированная конечная точка при анализе «по намерению лечить» регистрировалась с сопоставимой частотой при применении КА против лекарственной терапии в 8,0 % и 9,2 % случаев соответственно (ОР 0,86 при 95%-ном ДИ от 0,65 до 1,15;  $p = 0,303$ ). КА не уменьшала риск какого-либо из компонентов первичной конечной точки. Вторичные конечные точки: смертность от всех причин статистически значимо не различалась (5,2 % против 6,1 %, ОР 0,85 при 95%-ном ДИ от 0,60 до 1,21;  $p = 0,377$ ), но сумма смертельных исходов или госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний оказалась достоверно ниже в группе КА (51,7 % против 58,1 %, ОР 0,83 при 95%-ном ДИ от 0,74 до 0,93;  $p = 0,001$ ), что было связано с уменьшением числа случаев госпитализации по поводу ФП [16].

Исследователи также представили ранее не запланированный анализ результатов SABANA «у получивших лечение», который превратил рандомизированное исследование в наблюдательное. В этом анализе 301 пациент, который был рандомизирован для медикаментозной терапии и получал ее согласно протоколу, но затем подвергался КА, что и предполагалось в части случаев, учитывался только в группе КА. При этом весь период медикаментозного лечения у этого 301 пациента был исключен из анализа. Полученные искаженные данные были интерпретированы как преимущество КА.

Так, «у получивших лечение» первичная конечная точка в группе КА ( $n = 1307$ ) против группы лекарственного лечения ( $n = 897$ ) отмечалась в 7,0 % и 10,9 % (ОР 0,67 при 95%-ном ДИ от 0,50 до 0,89;  $p = 0,006$ ), смерть от всех причин – в 4,4 % и 7,5 % (ОР 0,60 при 95%-ном ДИ от 0,42 до 0,86;  $p = 0,005$ ), смерть или госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний – в 41,2 % и 74,9 % (ОР 0,83 при 95%-ном ДИ от 0,74 до 0,94;  $p = 0,002$ ) случаев соответственно [16]. Между тем, согласно правилам доказательной медицины, при отсутствии превосходства в частоте запланированной первичной конечной точки любые данные о прогностическом преимуществе КА из не планировавшихся заранее анализов могут являться лишь

генерирующими гипотезами для последующих исследований.

Среди одного из преимуществ, отмечавшихся в группе КА, упоминается увеличение времени до первого рецидива ФП на 48 % ( $p < 0,001$ ) при периодическом электрокардиографическом контроле у 1240 пациентов, начиная с 3-го месяца после КА (у 19 % больных процедура вынужденно проводилась повторно) [16]. Необходимо отметить, что реальная частота отсутствия рецидивов ФП после КА может устанавливаться только при использовании имплантированной системы для непрерывного мониторинга, тогда как периодическая регистрация электрокардиограммы дает ошибочные результаты [17].

Другим преимуществом в группе КА признается большее улучшение качества жизни, оцененное через 12 месяцев по шкалам Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life ( $p < 0,001$ ) и Mayo AF-Specific Symptom Inventory ( $p < 0,001$ ) [18]. Уменьшение симптомов и повышение качества жизни – хорошая цель любого лечения, но не известно, насколько помогает в этом КА, когда пациенты и врачи знают, кому выполнено вмешательство. Поэтому исследования лекарственных препаратов проводятся с плацебо-контролем. По мнению Dan G. A., если бы такой результат, как показала КА в проекте SABANA, принесло исследование нового лекарственного препарата, то он был бы отклонен [19].

При проведении КА у 1307 пациентов с ФП не было смертельных исходов, связанных с процедурой, не сообщалось о предсердно-пищеводных фистулах и тяжелых инсультах, очевидно, из-за участия в SABANA центров с лучшим опытом. Сомнительно, что рутинная КА ФП «в реальном мире» окажется настолько же безопасной. Смертельный исход – реальное осложнение КА у больных с ФП, и ее частота за первые 30 дней после процедуры, по данным крупного американского регистра ( $n = 60\ 203$ ), составляла 0,5 %, увеличиваясь со временем по мере расширения применения аблации [20]. Напротив, такой побочный эффект ААП, как проаритмическое действие, в SABANA встречался в 0,8 % [16], тогда как почти два десятилетия назад у подобного контингента больных с ФП в крупнейшем исследовании AFFIRM – в 2,5 % случаев [21].

Таким образом, в крупном рандомизированном исследовании SABANA не удалось получить убедительных доказательств ожидавшегося прогностического преимущества КА по сравнению с медикаментозным лечением ФП, что нашло отражение в обновлении американских рекомендаций по ведению больных с ФП [22].

#### **Катетерная аблация, фиброз миокарда и его последствия**

Причиной возникновения ФП и прогрессии к постоянной форме этой аритмии признается фиброз миокарда предсердий [23]. С другой стороны, основой терапевтического эффекта КА у больных с ФП является создание фиброза в левом предсердии. Закономерно возникает вопрос: насколько верна тактика лечения патологии, обусловленной фиброзом, созданием еще большего фиброза? В пользу применения КА свидетельствует непосредственный эффект процедуры, способной восстанавливать и поддерживать синусовый ритм у пациентов с ФП. Кроме того, в случае сохранения синусового ритма у больных с индуцированной ФП аритмогенной кардиомиопатией может отмечаться регресс диффузного фиброза желудочков по данным магнитно-резонансной томографии [24]. Однако необходимо принимать во внимание, что КА повышает жесткость стенки левого предсердия, нарушая его функцию. Park J. W. и соавт. [25], обследовавшие 1687 пациентов с ФП при синусовом ритме после КА, отмечали значительное увеличение давления в левом предсердии. Оно значительно больше повышалось после дополнительной КА за пределами легочных вен и максимально –

в подгруппе из 142 больных, подвергавшихся повторной процедуре КА.

В результате КА, особенно неоднократной, до 30–35 % стенки левого предсердия может замещаться рубцом, что нарушает его резервуарную и насосную функции, приводя к снижению толерантности к нагрузке и прогрессированию сердечной недостаточности. У пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и, в этой связи, исходно наиболее выраженным фиброзом левого предсердия КА малоэффективна в поддержании синусового ритма [26]. В таких случаях представляются перспективными разработка и применение препаратов, способных уменьшать фиброз миокарда, например, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [27].

#### **Современная оценка доступной противорецидивной фармакотерапии фибрилляции предсердий**

Если ААП не уступают КА во влиянии на прогноз при противорецидивном лечении пациентов с ФП, то какие из лекарственных средств следует рассматривать в качестве заслуживающих широкого применения? Для ответа на этот сложный вопрос необходимо определить, какие задачи мы надеемся решить, назначая ААП больным с ФП для поддержания синусового ритма. Вполне понятно желание врачей достичь максимально высокой антиаритмической эффективности в сочетании с низким риском желудочковой проритмии. Этим можно объяснить частое применение амиодарона, который должен являться препаратом резерва из-за хорошо известных экстракардиальных побочных эффектов со стороны щитовидной железы, легких и т. д., частота которых возрастает по мере увеличения продолжительности его применения, приводя к отмене терапии [28].

Несколько меньший антиаритмический эффект, но при отсутствии экстракардиальной токсичности, обеспечивают соталол и препараты класса IC («Аллапинин», «Пропафенон» и «Этацизин»). К недостаткам соталола следует отнести выраженное отрицательное хронотропное и инотропное действие на сердце, значительное дозозависимое удлинение интервала QT с риском желудочковой проритмии (показатель  $>500$  мс требует отмены препарата), накопление в организме при снижении функции почек (80–90 % введенной дозы выделяется в неизменном виде с мочой). По данным 5 рандомизированных контролируемых исследований терапии 1882 больных с ФП соталол повышал смертность от всех причин по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (ОР 2,23 при ДИ 95 % от 1,03 до 4,81) [29]. По мере накопления опыта применения пропафенона оказалось, что генетический полиморфизм фермента CYP2D6, участвующего в метаболизме этого ААП в печени, приводит к более чем 5-кратному различию концентрации действующего вещества в сыворотке крови [30]. Как следствие, пропафенон может вызывать непредсказуемый кардиотоксический и проаритмический эффект.

В целом ААП класса IC являются средствами первой линии для противорецидивного лечения ФП [22], замедляющими прогрессию от пароксизмальной к постоянной форме данной аритмии. Однако этих ААП обычно избегают у пациентов с установленной ИБС из-за повышенного риска для больных, перенесших инфаркт миокарда. Несколько безопасны ААП класса IC у пациентов с ИБС, но без клинических проявлений ишемии или инфаркта миокарда в анамнезе, неизвестно. Недавно Pantlin P. G. и соавт. [31] провели небольшое ( $n = 78$ ) рандомизированное исследование, участники которого получали или не получали ААП класса IC для предупреждения рецидива ФП на фоне нетяжелой ИБС. Обязательным условием включения в работу являлись отсутствие типичной стенокардии напряжения, инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации в анамнезе, снижения фракции выброса лево-



го желудочка <50 %, ишемии >10 % левого желудочка по данным позитронно-эмиссионной томографии. В течение периода наблюдения  $719 \pm 572$  дней в группе пациентов, получавших ААП класса IC, отмечалась тенденция к снижению смертности ( $p = 0,44$ ). По мнению авторов исследования, ААП класса IC могут оказаться безопаснее, чем предполагалось ранее. Целесообразно проведение крупного рандомизированного исследования с целью установления возможности применения ААП класса IC у больных со стабильной ИБС.

В настоящее время доступны результаты крупного ретроспективного исследования, в которое включали пациентов с впервые зарегистрированными ФП или трепетанием предсердий без инфаркта миокарда в анамнезе, сердечной недостаточности и терминальной почечной недостаточности [32]. Для поддержания синусового ритма больные принимали ААП IC ( $n = 3973$ ) или III класса ( $n = 6909$ ). При медиане периода наблюдения 4,9 года в группе лечения ААП класса IC отмечалось значительное снижение скорректированного риска госпитализации по поводу рецидива НРС (ОР 0,77 при 95%-ном ДИ от 0,73 до 0,81), в связи с сердечно-сосудистым заболеванием (ОР 0,78 при 95%-ном ДИ от 0,75 до 0,81), сердечной недостаточностью (ОР 0,70 при 95%-ном ДИ от 0,64 до 0,76) или ишемическим инсультом (ОР 0,74 при 95%-ном ДИ от 0,65 до 0,85) по сравнению с группой терапии ААП III класса.

Лечение ААП класса IC может быть безопасным при условии, что они не расширяют комплекс QRS >25 % от исходного значения. Большее расширение QRS, в том числе >150 мс, угрожает развитием ЖТ и требует отмены препарата [33]. Соответственно, ААП, в меньшей степени расширяющие комплекс QRS, являются более безопасными в отношении развития желудочковой проаритмии. При сравнении доступных в России аллапинина, пропафенона и этацизина, применявшихся в стандартных дозах, показано, что аллапинин, не уступая этацизину и пропафенону в способности предупреждать рецидивы ФП, в значительно меньшей степени вызывает расширение комплекса QRS [34]. Аллапинин отличается от пропафенона и этацизина отсутствием сообщений о спровоцированных им ЖТ/ФЖ. Важной проблемой при лечении аллапинином и этацизином являются достаточно часто развивающиеся неприятные субъективные ощущения (головокружение, головная боль, тяжесть в голове, атаксия, диплопия), снижающие работоспособность и приводящие к отказу от лечения. Минимизировать подобные симптомы при использовании лаппаконитина гидробромида призвана разработанная в России его новая лекарственная форма пролонгированного действия – аллафорте.

#### **Катетерная абляция и фармакотерапия: не вместо, а вместе**

В клинической практике медикаментозная антиаритмическая терапия и КА должны рассматриваться не в качестве конкурирующих, а в виде дополняющих друг друга способов лечения ФП и, вероятно, других НРС. Оба эти способа в настоящее время далеки от идеала и должны развиваться параллельно на основе новой парадигмы лечения НРС. Применительно к противорецидивной терапии ФП первоначально следует назначать ААП, в случае их неэффективности проводить КА, но после нее не отказываться от фармакотерапии [35]. В рандомизированном исследовании Duytschaever M. и соавт. [36] у больных с ФП в период 3–12 месяцев после КА рецидивы аритмии продолжительностью >30 с регистрировались в 2,7 % случаев на фоне приема и в 21,9 % ( $p < 0,001$ ) случаев – без приема ААП. В крупном проекте Shantha G. [37] с участием 3624 пациентов с ФП в течение среднего периода наблюдения  $6,7 \pm 2,2$  года после КА смертельный исход регистрировался в 2,2 % случаев в группе получавших ААП, в группе не получавших – 4,5 % ( $p = 0,02$ ).

#### **Преимущества комплексной пациентоориентированной антиаритмической терапии**

Улучшение клинических исходов терапии пациентов с ФП реально при его проведении в условиях специализированной амбулаторной клиники, предлагающей комплексную программу лечения. В качестве примера можно представить анализ результатов проспективного исследования, в котором у 712 пациентов с недавно диагностированной ФП после рандомизации проводилось амбулаторное лечение в специализированной университетской клинике или в обычном медицинском учреждении [38]. Медицинская помощь в амбулаторной университетской клинике отличалась комплексным, многопрофильным и пациентоориентированным подходом на основе последних рекомендаций. После среднего периода наблюдения (22 месяца) смертность от всех причин составляла 3,7 % против 8,1 % (ОР 0,44 при 95%-ном ДИ от 0,23 до 0,85;  $p = 0,014$ ), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – 1,1 % против 3,9 % (ОР 0,28 при 95%-ном ДИ от 0,09 до 0,85;  $p = 0,025$ ), смертность от не сердечно-сосудистых заболеваний – 2,5 % против 4,2 % (ОР 0,59 при 95%-ном ДИ от 0,26 до 1,34;  $p = 0,206$ ) в группах специализированного и обычного лечения.

Комплексный подход должен широко применяться при противорецидивной терапии ФП. Снижение вероятности рецидива ФП может достигаться с помощью модификации образа жизни и факторов риска [39]:

- отказ от алкоголя или существенное уменьшение его потребления;
- снижение массы тела при ожирении;
- отказ от курения;
- тщательное лечение артериальной гипертензии;
- умеренная аэробная нагрузка, не менее 150 минут в неделю;
- здоровое питание (избегать продуктов глубокой переработки, сахара, белого риса, макарон, выпечки и картофеля; больше свежих овощей, орехов, оливкового масла и рыбы; ограничить жирные молочные продукты);
- нормализация сна (лечение обструктивного апноэ во сне);
- уменьшение стресса (медитация, йога, психотерапия, уход на пенсию или сокращение рабочей нагрузки; использование персональных устройств мониторинга электрокардиограммы под наблюдением врача).

На фоне проведения перечисленных мероприятий пациентоориентированный подход также включает рациональный выбор собственно антиаритмического лечения. В условиях ограниченной доступности и реального риска осложнений КА можно повысить эффективность противорецидивной фармакотерапии путем учета клинической формы ФП – пароксизмальной или персистирующей.

Следует идентифицировать вагусную и гиперadrenergическую формы ФП. Первая, как правило, развивается в положении лежа на фоне брадикардии, ночью/под утро, а днем – в покое либо сразу после еды, после приема алкоголя (у мужчин встречается в 4 раза чаще, чем у женщин, типичный возраст пациентов – 40–50 лет). Вторая возникает непосредственно в период физической или психоэмоциональной нагрузки. При усилении парасимпатических влияний на сердце происходит укорочение рефрактерного периода предсердий, облегчающее существование в них reentry.

Симпатическая стимуляция сердца способствует повышенному автоматизму эктопических очагов и инициации ФП [40]. Соответственно вагусная ФП будет успешнее предупреждаться ААП, уменьшающими парасимпатические влияния на сердце (например, аллапинин, аллафорте), а гиперadrenergическая – ААП, ограничивающими гиперсимпатикотонию (например, соталол, амиодарон).



### Заключение

Современное лечение аритмий сердца предполагает обоснованный выбор между назначением антиаритмических препаратов и использованием немедикаментозных методов, в частности катетерной аблации. Представляется возможным и целесообразным одновременное их применение в ряде случаев. Проведенные в последние годы рандомизированные клинические исследования, в которых сопоставлялись медикаментозные и немедикаментозные методы лечения фибрилляции предсердий, имели определенные ограничения, а интерпретация их результатов не была свободна от предвзятости. В ближайшем будущем возможны как быстрое развитие методик катетерной аблации, так и значительный прогресс фармакотерапии нарушений ритма сердца.

### Литература

1. Bassil G., Markowitz S. M., Liu C. F. et. al. Robotics for catheter ablation of cardiac arrhythmias: Current technologies and practical approaches. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020. Vol. 31 (3). Pp. 739–752. doi: 10.1111/jce.14380.
2. Bennett R., Campbell T., Kumar S. Catheter and Device Management of Inherited Cardiac Conditions. *Heart Lung Circ.* 2020. Vol. 29 (4). Pp. 594–606. doi: 10.1016/j.hlc.2019.12.009.
3. Lei M., Wu L., Terrar D. A. et. al. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation.* 2018. Vol. 138 (17). Pp. 1879–1896. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455.
4. Cronin E. M., Bogun F. M., Maury P. et. al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *J. Arrhythm.* 2020. Vol. 36 (1). Pp. 1–58. doi: 10.1002/joa3.12264.
5. Santangeli P., Marchlinski F. E. Ablation Therapy for Refractory Ventricular Arrhythmias. *Annu. Rev. Med.* 2020. Vol. 71. Pp. 177–190. doi: 10.1146/annurev-med-041818-020033.
6. Towbin J. A., McKenna W. J., Abrams D. J. et. al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019. Vol. 16 (11). Pp. 301–372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
7. Willems S., Tilz R. R., Steven D. et. al. Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation.* 2020. Jan 31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043400. [Epub ahead of print]
8. Rizzo A., de Asmundis C., Brugada P. et. al. Ablation for the treatment of Brugada syndrome: current status and future prospects. *Expert Rev. Med. Devices.* 2020. Vol. 17 (2). Pp. 123–130. doi: 10.1080/17434440.2020.1719831.
9. Bennett R., Campbell T., Kumar S. Catheter and Device Management of Inherited Cardiac Conditions. *Heart Lung Circ.* 2020. Vol. 29 (4). Pp. 594–606. doi: 10.1016/j.hlc.2019.12.009.
10. Ortmans S., Daval C., Aguilar M. et. al. Pharmacotherapy in inherited and acquired ventricular arrhythmia in structurally normal adult hearts. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019. Vol. 20 (17). Pp. 2101–2114. doi: 10.1080/14656566.2019.1669561.
11. Brugada J., Katritsis D. G., Arbelo E. et. al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41 (5). Pp. 655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
12. Zylla M. M., Brachmann J., Lewalter T. et. al. Symptomatic arrhythmias after catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT): results from the German Ablation Registry. *Clin. Res. Cardiol.* 2019. Nov 29. doi: 10.1007/s00392-019-01576-x. [Epub ahead of print]
13. Rottner L., Bellmann B., Lin T. et. al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiol. Ther.* 2020. Jan 2. doi: 10.1007/s40119-019-00158-2. [Epub ahead of print]
14. Marrouche N. F., Brachmann J., Andresen D. et. al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378 (5). Pp. 417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
15. Packer D. L., Mark D. B., Robb R. A. et. al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am. Heart J.* 2018; 199: 192–9. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.015.
16. Packer D. L., Mark D. B., Robb R. A. et. al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *J.A.M.A.* 2019. Vol. 321 (13). Pp. 1261–1274. doi: 10.1001/jama.2019.0693.
17. Balabanski T., Brugada J., Arbelo E. et. al. Impact of monitoring on detection of arrhythmia recurrences in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Europace.* 2019. Aug 13. doi: 10.1093/europace/euz216. [Epub ahead of print]
18. Mark D. B., Anstrom K. J., Sheng S. et. al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *J.A.M.A.* 2019. Vol. 321 (13). Pp. 1275–1285. doi: 10.1001/jama.2019.0692.
19. Dan G. A. Rhythm Control in AF: Have We Reached the Last Frontier? *Eur. Cardiol.* 2019. Vol. 14 (2). Pp. 77–81. doi: 10.15420/ecr.2019.8.1.
20. Cheng E. P., Liu C. F., Yeo I. et. al. Risk of Mortality Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 74 (18). Pp. 2254–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1036.
21. Wyse D. G., Waldo A. L., DiMarco J. P. et. al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347 (23). Pp. 1825–1833.
22. January C. T., Wann L. S., Calkins H. et. al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 74 (1). Pp. 104–132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
23. Reese-Petersen A. L., Olesen M. S., Karsdal M. et. al. Atrial Fibrillation and Cardiac Fibrosis: A Review on the Potential of Extracellular Matrix Proteins as Biomarkers. *Matrix Biol.* 2020. Mar 20. doi: 10.1016/j.matbio.2020.03.005. [Epub ahead of print]
24. Prabhu S., Costello B. T., Taylor A. J. et. al. Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm With Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. *J.A.C.C. Clin. Electrophysiol.* 2018. Vol. 4 (8). Pp. 999–1007. doi: 10.1016/j.jacep.2018.04.013.
25. Park J. W., Yu H. T., Kim T. H. et. al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Increases the Left Atrial Pressure. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019. Vol. 12 (4). e007073. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007073.
26. Packer M. Effect of catheter ablation on pre-existing abnormalities of left atrial systolic, diastolic, and neurohormonal functions in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40 (23). Pp. 1873–1879. doi: 10.1093/eurheartj/ehz284.
27. Zelniker T. A., Bonaca M. P., Furtado R. et. al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation.* 2020. Jan 27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183. [Epub ahead of print]

