

## Современные принципы терапии фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью

А.И. Тарзиманова, И.Г. Фомина, А.В. Ветлужский, М.В. Сырцова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

## Modern principles of atrial fibrillation therapy in patients with chronic heart failure

A.I. Tarzimanova, I.G. Fomina, A.V. Vetluzhsky, M.V. Syrtsova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia

Обзор посвящен актуальной проблеме современной кардиологии – терапии фибрилляции предсердий (ФП) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Результаты многоцентровых, клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН ФП встречается значительно чаще, чем у больных без ХСН. Обоснованы алгоритмы выбора оптимальной антиаритмической терапии ФП у больных с ХСН. Обсуждаются возможные стратегии лечения с применением препаратов классов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

**Ключевые слова:** Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, терапия, антиаритмические препараты.

The review is devoted to an actual problem of modern cardiology – atrial fibrillation (AF) treatment in patients with chronic heart failure (CHF). Multicenter clinical trials demonstrated that CHF patients have AF more often than individuals without CHF. Algorithms for choosing optimal antiarrhythmic therapy in AF and CHF are proposed. Possible therapeutic strategies, including use of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, are discussed.

**Key words:** Atrial fibrillation, chronic heart disease, therapy, antiarrhythmic drugs.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее часто встречающихся нарушений сердечного ритма среди взрослого населения экономически развитых стран мира. Данные популяционных исследований свидетельствуют о более чем двадцатикратном увеличении распространенности ФП с возрастом: с 0,5% [17,23] в возрасте до 60 лет до 9% у лиц в возрасте старше 80 лет [5].

В ближайшие годы ожидается значительное увеличение случаев ФП. В США в настоящее время ФП страдают более 2,2 млн. человек; к 2050 году ожидается увеличение числа больных с ФП до 5,6 млн. [3]. Возрастающая распространенность ФП объясняется увеличением средней продолжительности жизни в развитых странах.

Высокая экономическая и социальная значимость ФП обусловлена необходимостью частых и длительных госпитализаций больных с ФП. Среди всех больных, госпитализированных по поводу нарушения сердечного ритма, у 30% зафиксирована ФП различной этиологии [22]. Значитель-

ную часть среди этой группы больных составляют больные с ФП, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2,12].

Результаты многоцентровых, клинических исследований свидетельствуют о том, что у больных с ХСН ФП встречается значительно чаще, чем у больных без ХСН. С увеличением степени выраженности симптомов ХСН, частота ФП возрастает (таблица 1).

Результаты 38-летнего наблюдения во Фремингемском исследовании, показали, что у 20,6% мужчин с признаками ХСН в начале исследования впоследствии возникла ФП, в отличие от 3,2% мужчин, у которых исходно отсутствовали признаки ХСН. Аналогичные показатели у женщин составили 26,0% и 2,9% соответственно [6,7,27]. Появление у больного симптомов ХСН более чем в 5 раз увеличивает риск развития ФП, что сопровождается одновременным ростом смертности среди этой группы больных, а также увеличением частоты госпитализаций и стоимости лечения [24,25].

В большинстве случаев развитие ФП первично осложняется ХСН. Это обусловлено несколькими причинами: отсутствием синхронных координированных сокращений предсердий, беспорядочной аритмичной сократительной активностью желудочков, чрезмерно высокой частотой желудочковых сокращений [4,25].

Известно, что ФП ведет к прогрессирующей сократительной дисфункции предсердий вследствие развития процессов электрического ремоделирования с укорочением эффективного рефрактерного периода для миокарда предсердий [7]. Эти, а также другие электрофизиологические процессы: повышение триггерной активности или автоматизма миоцитов предсердий, снижение скорости проведения импульса по предсердиям (дисперсия проводимости), гетерогенность рефрактерности предсердий, гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину, способствуют поддержанию наступившего или развитию новых приступов ФП, иными словами, «фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий» [9,18].

В связи с нарушением нормальной сократительной активности предсердий общий объем сердечного выброса (ОСВ), а также общая фракция выброса (ОФВ) левого желудочка (ЛЖ) могут снижаться на 20-30% за счет значительного уменьшения участия предсердий [1,4].

Постоянно ускоренная частота желудочковых сокращений при ФП может сопровождаться структурными изменениями миокарда желудочков и нарушением сократительной функции сердца [30]. При увеличении частоты желудочковых сокращений > 130 уд/мин возможно развитие дилатационной кардиомиопатии (кардиомиопатия, вызванная тахикардией) [31].

К другим известным факторам, способствующим возникновению и поддержанию ФП относят экспрессию генов ионных каналов, изменение распределения уязвимых участков, дилатацию предсердий и расширение устьев легочных вен с развитием интерстициального фиброза, апоптоз кардиомиоцитов предсердий, а также увеличение массы миокарда (ММ) предсердий [26,32]. Факторы, способствующие развитию ФП представлены в таблице 2.

В ряде случаев при сочетании вышеперечисленных факторов – расширение устья полых вен,

повышение давления в легочной артерии, выраженный фиброз миокарда правого желудочка (ПЖ) и др., ХСН может стать начальным проявлением возникшей ранее ФП; поэтому у этой группы больных ХСН служит скорее следствием, а не причиной ФП [8,27]. Это имеет важное значение, т.к. в ранее выполненных работах было показано, что наличие одновременно ФП и ХСН значительно ухудшает прогноз больных, однако детально не рассматривалась последовательность возникновения ФП и ХСН и их совместное влияние на смертность и прогноз. Такой анализ был выполнен в 2003г в исследовании Wang TJ, et al [12] (университет Массачусетса, Бостон) на основании данных, полученных во Фремингемском исследовании. В исследование были включены 1470 человек, у которых в период 1948-1995г впервые развились ФП или ХСН. В результате обнаружено, что у 28% больных (n=238) диагностированы ФП и ХСН, из них у 38% первой возникла ФП, у 41% больных первой развилась ХСН, а у 21% больных ФП и ХСН появились одновременно. Отдельно было проанализировано влияние этих заболеваний на смертность. Оказалось, что ХСН при существующей ФП, равно как появление ФП как осложнения ХСН увеличивают смертность у мужчин и женщин. По влиянию на выживаемость оказалось, что при развитии ФП у больных с ранее диагностированной ХСН или возникновении ФП как конкурирующего заболевания, прогноз ухудшается. У больных с ХСН, у которых ФП развилась ранее или как конкурирующее заболевание, прогноз не менялся. Несмотря на то, что, как отмечают авторы анализа, исследование не учитывало распределение больных по длительности, особенностям течения ФП и использованной антиаритмической терапии, важным выводом стало то, что у больных с ФП с ранее установленной ХСН, прогноз хуже, чем у больных с ФП без ХСН в анамнезе.

### Лечение ФП и ХСН

В настоящее время в тактике лечения пациентов с ФП существуют два основных направления: (1) восстановление и поддержание синусового ритма и (2) урежение частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся ФП [19]. Преимущества этих направлений сравнивались в двух

**Таблица 1**

Распространенность ФП у больных с хронической сердечной недостаточностью

Класс NYHA	Распространенность ФП, %	Исследование, год
I	4	SOLVD-prevention (1992)
II	10-26	SOLVD-treatment (1991)
III	20-29	CHF-STAT (1995)
IV	50	MERIT-HF (1999), Diamond (1999), Middlekauf (1991), Stevenson (1996), GESICA (1994), CONSENSUS (1987)

многоцентровых исследованиях: AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation). В исследовании AFFIRM [15,16], выполненном в 213 центрах США и Канады, были включены 4060 больных с ФП и наличием факторов риска (ФР) инсульта или смерти: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ХСН и др. В зависимости от тактики лечения пациенты были рандомизированы на две приблизительно равные группы: 2027 и 2033 человек. Для восстановления синусового ритма пациентам I группы назначали лекарственную антиаритмическую терапию амиодароном, дизопирамидом, флекаинидом, этацизином, новокаиномидом, пропafenоном, хинидином, соталолом, дофетилидом или их сочетаниями, а по показаниям проводилась электрическая кардиоверсия (ЭК). Дозы антиаритмических препаратов подбирались лечащим врачом индивидуально для каждого больного.

Пациентам с сохраняющейся ФП, включенным во II группу, для контроля ЧЖС назначались недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК),  $\beta$ -адреноблокаторы, дигоксин или их сочетания в индивидуально подобранных дозах. При неэффективности лекарственной терапии применялись радиочастотная абляция или хирургическое лечение. Критерием эффективности у больных этой группы было сохранение ЧЖС <80 в покое и не >110 уд./мин при физической нагрузке, создаваемой с помощью 6-минутного шагового теста по стандартной методике. При антикоагулянтной терапии использовался варфарин с поддержанием международного нормализованного соотношения в пределах 2,0-3,0.

Первичной конечной точкой в исследовании AFFIRM была выбрана общая смертность, а вторичными конечными точками считали инвалидизирующий инсульт, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, кровотечения, оста-

новку сердечной деятельности. Наблюдение длилось в среднем в течение 3,5 лет с максимальным сроком около 6 лет.

Результаты исследования показали, что абсолютный показатель смертности оказался выше у пациентов, которым пытались восстанавливать синусовый ритм. За период наблюдения в этой группе умерли 356 больных, в то время как в другой группе погибли 310, т.е. на 46 человек меньше. Относительный риск смерти оказался примерно равным 26,7% и 25,9% соответственно, а разница между группами оказалась недостоверной. Детальный анализ причин смертности продолжается.

Комбинированная конечная точка, включающая общую смертность, инвалидизирующий инсульт и энцефалопатию ишемического генеза, кровотечения и остановку сердечной деятельности была зафиксирована у 445 пациентов, лечившихся с целью восстановления синусового ритма и у 416 больных, которым назначалось лечение с целью контроля ЧЖС. Относительное значение комбинированной конечной точки в обеих группах было практически одинаковым и составило 32,0% и 32,7% соответственно ( $p=0,33$ ).

Таким образом, результаты большого, проспективного, рандомизированного исследования позволили сделать выводы о том, что стратегия восстановления синусового ритма у больных с рецидивирующей ФП, старше 65 лет, с высоким риском осложнений по конечным точкам не имеет преимуществ перед стратегией контроля ЧЖС при сохраняющейся ФП и отказе от восстановления синусового ритма. Выявлена очевидная тенденция к увеличению смертности при неоднократных попытках восстановления синусового ритма у этой группы больных. Больные с рецидивирующей ФП требуют значительно большего числа госпитализаций для восстановления синусового ритма, чем при подборе терапии для урежения ЧЖС.

В исследовании RACE участвовали 35 центров

**Таблица 2**

Анатомические и электрофизиологические факторы, вызывающие и/или поддерживающие ФП

Анатомические факторы	Электрофизиологические факторы
Экспрессия генов ионных каналов	Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий
Изменение распределения уязвимых участков	Перегрузка кальцием миоцитов предсердий
Дилатация предсердий	Триггерная активность или автоматизм миоцитов предсердий
Дилатация легочных вен	Снижение скорости проведения импульса по предсердиям
Апоптоз миоцитов предсердий	Гетерогенность рефрактерности предсердий
Интерстициальный фиброз	Дисперсия проводимости
Увеличение ММ предсердий	Гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину

Нидерландов, с включением 522 пациентов, страдающих рецидивирующей ФП, которым ранее уже выполнялась ЭК [15,16]. Основной целью исследования было сравнение стратегий восстановления синусового ритма и контроля ЧЖС при сохраняющейся ФП. Все пациенты были рандомизированы на две равные группы: 266 больных с попытками восстановления синусового ритма (I группа) и 256 пациентов с сохраняющейся ФП, у которых контролировалась ЧЖС (II группа). Пациентам I группы назначалась плановая ЭК. Антикоагулянты использовались в течение 1 месяца и до 1 месяца после ЭК. Для поддержания синусового ритма в последующем назначался соталол. В случае раннего рецидива ФП, до 6 месяцев, повторно использовали ЭК, а для сохранения синусового ритма вместо соталола применяли пропafenон или флекаинид. Для купирования повторного рецидива ФП амиодарон назначался внутрь в дозе 600 мг/сут. в течение 4 недель, а затем выполнялась ЭК, после которой доза амиодарона снижалась до 200 мг/сут.

При неоднократных рецидивах ФП прекращались попытки восстановления синусового ритма, а ФП рассматривали как постоянную. Таким пациентам рекомендовали лекарства для контроля ЧЖС, или решался вопрос о немедикаментозном лечении, катетерной абляции и др.; больного перемещали во II группу. При рецидиве ФП более чем через 6 месяцев после восстановления синусового ритма выполняли ЭК, но лекарственная терапия при этом не менялась. Пациентам II группы для поддержания ЧЖС менее 100 уд/мин по усмотрению лечащего врача могли рекомендовать  $\beta$ -адреноблокаторы, АК или дигоксин. Если с помощью этих препаратов не удавалось сохранить ЧЖС в пределах 100 уд/мин или состояние ухудшалось, то больному назначали ЭК или абляцию атриоventрикулярного (АВ)-соединения.

Первичной конечной точкой исследования было выбрано сочетание смертности от сердечно-сосудистых событий, частоты и стоимости госпитализаций, тромбоэмболических и геморрагических осложнений, серьезных побочных эффектов лечения.

Трехлетнее наблюдение за больными показало, что синусовый ритм восстановился у 40% пациентов I и у 10% – II группы. Смертность от сердечно-сосудистых событий была одинаковой в обеих группах, а конечной комбинированной точки достигли 44 пациента во II группе, по сравнению с 60 в I группе.

Результаты исследования продемонстрировали, что в прогностическом отношении тактика сохранения ФП с контролем ЧЖС не является «второстепенной» по отношению к тактике восстановления синусового ритма, а отказ от неоднократного восстановления синусового ритма позволяет уменьшить число госпитализаций, избежать развития побочных эффектов антиаритмических препаратов и снизить риск тромбоэмболических осложнений.

Проведенные исследования показали отсут-

ствие значимых преимуществ тактики восстановления синусового ритма перед тактикой сохранения ФП с контролем ЧЖС. Поддержание ЧЖС в пределах нормальных значений при сохраняющейся ФП позволяет продлить жизнь большему количеству пациентов [15,16].

Таким образом, длительные дискуссии на тему, какая тактика лечения больных с персистирующей ФП предпочтительнее, прекратились. Стало очевидно, что в отношении смертности обе стратегии примерно равны, и ни одна не имеет явных преимуществ перед другой. В отношении ФП и ХСН в настоящий момент полной ясности нет. В исследовании AFFIRM только 23% больных с ФП страдали ХСН, однако специально эта группа больных не рассматривалась по причине отсутствия четких критериев. С одной стороны, известно, что наличие ХСН у больных с ФП связано с более высоким риском смерти, и, по-видимому, восстановление синусового ритма может улучшить прогноз таких больных. С другой стороны, по данным контролируемых исследований практически все антиаритмические лекарства за исключением препаратов III класса (амиодарон и дофетилид) негативно влияют на выживаемость больных с ХСН. Это приводит к тому, что большинство врачей придерживаются стратегии контроля ЧЖС путем назначения более безопасных препаратов, а также антикоагулянтов.

Таким образом, отсутствие единой точки зрения на проблему стало предпосылкой к проведению Al-Khatib SM, et al. 2003 [33] исследования, в котором ретроспективно проанализированы базы данных пациентов с выполненной катетеризацией сердца в медицинском центре университета Duke с 1995 по 2002гг. В работе участвовали пациенты с ФП и ХСН с ФВ ЛЖ <50%. Всего в исследование были включены 1009 больных, которые рандомизированы на две группы: I (n=491) – восстановления синусового ритма с использованием лекарственной антиаритмической терапии препаратами I или III класса, и II (n=518) – контроля ЧЖС ( $\beta$ -блокаторы, АК, дигоксин). Обе группы были сопоставимы по полу, средней ФВ ЛЖ ~ 34%, тяжести ХСН, однако во II группе преобладали более пожилые больные с выраженной ишемической болезнью сердца (ИБС). Оказалось, что пациентам из этой группы значительно реже назначали  $\beta$ -блокаторы: 70% vs 77%, и антикоагулянты: 47% vs 62%. За время исследования (средний срок наблюдения 1,3 года) умерли 42% всех пациентов (423 из 1009), из них 49% в группе контроля ЧЖС и 35% в группе восстановления синусового ритма. Годовая смертность в обеих группах была равной и составила 21%. Ко второму году исследования смертность возросла в обеих группах, но достоверно не отличалась и составила 31% в группе контроля ЧЖС и 28% в группе восстановления синусового ритма (p=0,79).

Результаты работы показали, что при неослож-

ненной ФП, стратегии восстановления синусового ритма и контроля ЧЖС равны в плане прогноза, и ни одна не имеет значимых преимуществ. Тем не менее, никто не призывает к однозначной трактовке результатов; подчеркивается необходимость специальных исследований с более детальным изучением всех аспектов лечения, а также его влияния на качество жизни (КЖ) пациентов.

Для ответа на некоторые из поставленных вопросов в 109 центрах стран Северной Америки и Израиля проводится исследование AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure). В настоящее время в нем участвуют более 1450 человек, которые рандомизированы в 2 группы: восстановления синусового ритма с помощью ЭК и/или антиаритмической терапии и контроля ЧЖС с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов, дигоксина или аблации АВ узла с имплантацией водителя ритма. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время [34].

Таким образом, можно констатировать, что ответ на вопрос: «восстанавливать синусовый ритм или контролировать ЧЖС при сохраняющейся ФП у больных с ХСН» остается открытым. В каждом конкретном случае врач должен решать сам, какую стратегию избрать в первую очередь с учетом интересов больного. При этом независимо от выбранной стратегии, необходимо назначать адекватную антикоагулянтную терапию [28].

Одним из наиболее часто применяемых, и хорошо себя зарекомендовавших препаратов для восстановления и поддержания синусового ритма у больных с ФП и ХСН служит амиодарон [20,29]. Его эффективность и безопасность подтверждена в исследовании CHF-STAT (Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy), в котором оценивались результаты восстановления синусового ритма у больных с ХСН, лечившихся амиодароном, по сравнению с группой плацебо [14].

В исследовании приняли участие 667 больных ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), ФВ ЛЖ у всех больных < 40%. У 103 пациентов (15%) была зарегистрирована ФП в начале исследования, из них 51 больной получал терапию амиодароном, 52 вошли в группу плацебо. Всем больным через 2 недели, 3, 6, 12 и 24 месяца от начала терапии проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) по Холтеру. Амиодарон в первые 2 недели назначали по 800 мг/сут., следующие 50 недель 400 мг/сут. и оставшийся период наблюдения 300 мг/сут.

За время исследования у 16 из 52 пациентов в группе амиодарона был восстановлен синусовый ритм, по сравнению с 4 из 51 больного в группе плацебо ( $p=0,002$ ). Среди больных с синусовым ритмом на начало исследования у 11 из 268, принимавших амиодарон, возникла ФП, тогда как в группе плацебо у 22 из 263 пациентов; различия достоверны

( $p=0,005$ ). Анализ общей смертности за время наблюдения показал достоверное ее снижение у больных с ФП, которым восстановили синусовый ритм на фоне приема амиодарона, по сравнению с теми, кому не удалось восстановить синусовый ритм на фоне приема медикаментов [14].

Таким образом, амиодарон у больных с ХСН увеличивает частоту восстановления синусового ритма при наличии ФП и предупреждает возникновение новых эпизодов ФП.

Другим препаратом, доказавшим свою эффективность и безопасность в лечении больных с ФП и ХСН является дофетилид. В исследовании DIAMOND-CHF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality On Dofetilid – Congestive Heart Failure) оценивались безопасность дофетилида и его влияние на смертность у больных с ХСН [21]. Общее количество пациентов, данные которых проанализированы в исследовании, составило 5568 больных с ХСН; ФВ ЛЖ < 35% у всех больных. У 391 больного на начало исследования была зарегистрирована ФП. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 762 получали терапию дофетилидом, 756 плацебо. Период наблюдения 1 год.

Среди больных с ФП на начало исследования у 12% был восстановлен синусовый ритм в группе дофетилида, в сравнении с 1% в группе плацебо ( $p<0,05$ ). ЭК в течение года проводилась чаще в группе плацебо. Новые случаи ФП в группе дофетилида составили 1,9%, а в группе плацебо 6,7% ( $p<0,05$ ).

Изучалась частота развития проаритмических эффектов при назначении дофетилида: желудочковая тахикардия по типу «пируэт» у 19% исследуемых, случаи остановки сердца у 5% больных в группе дофетилида; в группе плацебо такие нарушения ритма отсутствовали. Конечной точкой исследования стал анализ общей смертности, которая была достоверно ниже в группе дофетилида – 311 по сравнению с группой плацебо – 317 больных.

Таким образом, дофетилид – относительно безопасный препарат у больных с ХСН и ФП для восстановления и удержания синусового ритма после спонтанной кардиоверсии или ЭК. Он может стать альтернативой амиодарону в плане поддержания синусового ритма. Преимуществом его назначения служит уменьшение частоты госпитализаций при ХСН [21].

Наиболее перспективным и пока недостаточно изученным направлением в отношении профилактики и, возможно, прогноза в терапии больных ХСН и ФП является раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА). Поводом для дальнейшего пристального их изучения стали результаты исследований SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) и CHARM (Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with

chronic heart failure), доказавшие высокую эффективность этих препаратов в предупреждении развития ФП у больных с ХСН.

Результаты исследования SOLVD продемонстрировали высокую эффективность раннего назначения ИАПФ для предупреждения эпизодов ФП у больных с ХСН. Под наблюдением находились 374 пациента с ХСН II-IV ФК (NYHA) и сниженной ФВ ЛЖ (в среднем ФВ ЛЖ = 27%). Все больные были рандомизированы на 2 группы: 186 пациентов лечились эналаприлом, 188 получали плацебо на протяжении 3 лет. За все время наблюдения у 55 больных на ЭКГ или при СМ ЭКГ по Холтеру была зарегистрирована ФП. Причем, частота возникновения ФП в группе плацебо была достоверно выше, чем в группе больных, лечившихся эналаприлом:  $n=25$  (44%) vs  $n=10$  (5,4%);  $p=0,0001$  [11].

Таким образом, результаты исследования SOLVD позволяют утверждать, что раннее назначение ИАПФ может предупредить появление ФП у больных с ХСН и снизить частоту рецидивов ФП. Этот эффект, вероятно, вызван способностью ИАПФ сдерживать нейрогуморальную активность АПФ с уменьшением развития фиброзных изменений миокарда, а также возможностью снижать конечное диастолическое давление в ЛЖ. Профилактический эффект ИАПФ в отношении ФП, как подчеркивают авторы, развивается при отсутствии у них прямого антиаритмического действия.

Аналогичные результаты в профилактике ФП у больных с ХСН были получены в исследовании CHARM, в котором изучалось влияние АРА, в част-

ности кандесартана, на смертность и заболеваемость у больных с ХСН. Общее количество пациентов составило 7601, из которых 3803 вошли в группу кандесартана (I группа) и 3796 – в группу плацебо (II группа). На начало исследования ФП имела место у 1039 пациентов (27%) I группы и у 1044 (27%) II группы [10].

По окончании исследования новые случаи ФП были выявлены у 179 пациентов I группы, и у 216 – II группы ( $p=0,054$ ). Результаты исследования CHARM свидетельствуют не только о высокой эффективности кандесартана в снижении смертности больных с ХСН, но о его важной роли в предупреждении возникновения ФП [10]. Следовательно, можно сделать вывод о том, что раннее назначение АРА, также как и ИАПФ, позволяет уменьшить число новых случаев ФП у больных с ХСН, и, вероятно, улучшить прогноз у пациентов с развившейся ФП при ХСН.

Таким образом, анализируя результаты многочисленных исследований, можно заключить, что наиболее эффективными и безопасными для лечения ФП при ХСН остаются антиаритмические препараты III класса – амиодарон и дофетилид. Раннее назначение ИАПФ и АРА у пациентов с ХСН позволяет предотвратить появление ФП и снизить частоту ее рецидивов. Широкое внедрение в клиническую практику перспективных технологий: ресинхронизационной терапии, имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов с одновременным назначением антиаритмических препаратов позволяет надеяться на улучшение прогноза и выживаемости больных с ФП и ХСН [13].

## Литература

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. Санкт-Петербург, ИКФ «Фолиант» 1999; 176с.
2. Фомина И.Г., Ветлужский А.В. Существует ли оптимальная стратегия лечения рецидивирующей мерцательной аритмии. Кардиоваск тер профил 2003; 2(3): 70-9.
3. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1,2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke 1997; 28(6): 1101-6.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
5. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155(5): 469-73.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vástri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271(11): 840-4.
7. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. Am Heart J 1983; 106(2): 284-91.
8. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 69(19): 1570-3.
9. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1997; 79(6): 815-6.
10. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362(9386): 759-66.
11. Vermees E, Tardif J-C, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107: 2926-31.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. Circulation 2003; 107: 2920-5.
13. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L. Assessment of Atrioventricular Junction Ablation and VVIR Pacemaker Versus Pharmacological Treatment in Patients With Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation. Circulation 1998; 98: 953-60.
14. Deedwania PC, Singh B. Spontaneous Conversion and Maintenance of Sinus Rhythm by Amiodarone in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. Circulation 1998; 98: 2574-9.
15. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.

16. Wyse DG. The AFFIRM trial: main trial and substudies – what can we expect? *J Interv Cardiac Electrophys* 2000; 4: 171-6.
17. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.
18. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92(7): 1954-68.
19. 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: 1789-94.
20. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
21. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-65.
22. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158(3): 229-34.
23. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98(5): 476-84.
24. Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J* 1994; 72(2):161-6.
25. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106(2): 389-96.
26. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 659-66.
27. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-21.
28. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
29. Reiffel JA. Drug choices in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 12-9.
30. Brugada P, Andries E. “Tachycardiomyopathy”. The most frequently unrecognized cause of heart failure? *Acta Cardiol* 1993; 48: 165-9.
31. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 95-106.
32. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 815: 12-25.
33. Al-Khatib SM, Shaw L, Shah M, et al. Atrial fibrillation in congestive heart failure: Is rhythm control therapy superior to rate control therapy? Program and abstracts of the American Heart Association 2003 Annual Meeting; November 9-12, 2003; Orlando, Florida.
34. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002; 144: 597-607.

Поступила 13/05-2004