

ОБЗОРЫ

УДК 616.61/.63:616.12

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.28 EDN: ORVZCA

ЧАСТНЫЕ СЛУЧАИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ© Скотников А.С.^{1,2,3}, Лазарева В.В.^{2,3}, Грибова Ю.А.⁴, Ильюшина И.В.⁴¹Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2²Российский государственный социальный университет, 129226, Москва, ул. Вильгельма Пика, 4 стр.1³Научно-исследовательский центр коморбидной патологии «Рациональная медицина», 107564, Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр.75⁴Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Определить значимость комплексного подхода к диагностике и терапии неклапанной формы фибрилляции предсердий, развивающейся на фоне разнообразной сочетанной патологии.

Методика. Сбор, систематизация и анализ данных литературы по клиническому изучению механизмов развития фибрилляции предсердий на фоне ряда коморбидных состояний, а также обзор антиаритмических препаратов с учетом их особенностей и ограничений к применению в условиях коморбидности.

Результаты. В статье представлен анализ результатов научных исследований механизмов развития фибрилляции предсердий у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), гипертиреозом, хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) или ожирением, а также основные патогенетические пути аритмогенеза при данных состояниях. Выявлено, что ключевыми факторами развития фибрилляции предсердий является дисбаланс в работе нейрогуморальных систем (симпатической и парасимпатической, системы натрийуретического пептидов, ренин-ангиотензин-альдостероновой, кинин-калликреиновой), персистирующее асептическое воспаление, оксидативный стресс, гемодинамические нарушения, гипоксия, электролитные нарушения, интоксикация и ремоделирование сердца.

Заключение. Ведение коморбидных больных фибрилляцией предсердий должно быть основано на комплексном подходе и минимизации основных рисков (риск развития кардиоэмболического инсульта, риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, риск развития коронарных событий, риск развития декомпенсации хронической сердечной недостаточности, риск острого почечного повреждения, риск усугубления когнитивных нарушений, риск нежелательных явлений антикоагулянтной и антиаритмической терапии фибрилляции предсердий).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, антитромботическая терапия, антиаритмическая терапия

SPECIAL CASES OF ATRIAL FIBRILLATION: FEATURES OF COMORBIDITY

Skotnikov A.S.^{1,2,3}, Lazareva V.V.^{2,3}, Gribova Yu.A.⁴, Ilyushina I.V.⁴¹I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), 8, b.2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia²Russian State Social University, 4, b1, Wilhelm Peak St., 1129226, Moscow, Russia³Scientific Research Center for Comorbid Pathology «Rational Medicine», 2, b.75, Krasnobogatyrskaya St., 107564, Moscow, Russia⁴Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To determine the importance of an integrated approach to the diagnosis and therapy of a non-valvular form of atrial fibrillation developing against the background of a variety of combined pathology.

Methods. Collection, systematization and analysis of literature data on the clinical study of the mechanisms of development of atrial fibrillation against the background of a number of comorbid conditions, as well as a review of antiarrhythmic drugs, taking into account their characteristics and limitations for use in conditions of comorbidity.

Results. The article presents an analysis of the results of scientific research on the mechanisms of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea syndrome, hyperthyroidism, chronic alcohol intoxication or obesity, as well as the main pathogenetic pathways of arrhythmogenesis in these conditions. It was revealed that the key factors in the development of atrial fibrillation are an imbalance in the work of neurohumoral systems (sympathetic and parasympathetic, natriuretic peptide, renin-angiotensin-aldosterone, kinin-kallekrein), persistent aseptic inflammation, oxidative stress, hemodynamic and electrolyte disorders, hypoxia, intoxication and heart remodeling.

Conclusion. Management of comorbid patients with atrial fibrillation should be based on strategy of main risks minimization (prevention of cardioembolic stroke, venous thromboembolic complications, coronary events, decompensation of chronic heart failure, acute renal damage, worsening cognitive impairment, adverse events of anticoagulant and antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation).

Keywords: atrial fibrillation, comorbidity, antithrombotic therapy, antiarrhythmic therapy

Введение

Фибрилляция предсердий представляет собой полиэтиологическое заболевание, способное развиваться на фоне целого ряда клинических состояний и провоцирующих стимулов, среди которых болезни сердца и сосудов (атеросклеротические, воспалительные, метаболические, связанные с активацией нейрогуморальных систем), а также внекардиальные факторы (болезни пищевода, ХОБЛ, тиреотоксикоз, водно-электролитные нарушения, острая и хроническая алкогольная интоксикация, последствия операций и стрессов, избыточные физические нагрузки и т.д.) и причины, ассоциированные непосредственно с пациентом (погрешность в приёме медикаментов, низкий комплаенс, нарушение официальных инструкций препаратов, сочетание несочетаемого, а также ведение образа жизни, провоцирующего нарушения ритма, несмотря на предупреждения врача). В настоящей статье будут представлены механизмы развития ФП при ряде вышеуказанных состояний, а также обзор антиаритмических препаратов с учетом их ограничений к применению в условиях коморбидности.

Фибрилляция предсердий у больных ХОБЛ

Очень интересным и довольно часто встречающимся сочетанием является ФП у пациентов с ХОБЛ. При этом у пациентов с объёмом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) ниже 60% ФП возникает в 2 раза чаще [7]. Обращаем внимание, что пароксизмы ФП, не всегда связаны с обострением ХОБЛ и присутствуют также во время ремиссии данного заболевания, что обусловлено процессом персистирующего хронического септического и асептического воспаления.

Зачастую ХОБЛ напрямую ассоциирована с курением, а это путь к токсическому влиянию на миокард продуктов бронхолегочного воспаления, дистрофии миокарда, миграции моноцитов и лимфоцитов в субэндокардиальное пространство, перекисному окислению липидов (ПОЛ), перексидации липидов клеточных мембран с их последующим повреждением, эндотелиальной дисфункции, повреждению биполярного слоя кардиомиоцитов, апоптозу и ремоделированию миокарда. С другой стороны, воспаление в бронхах способствует уменьшению ОФВ₁, гипоксии, снижению почечного кровотока, активации РААС и симпатoadреналовой системы (САС), повышению кортизола, периферической вазоконстрикции, окислительному стрессу, гиперкатехоламинемии, тахикардии в покое и снижению вариабельности сердечного ритма. Оба патогенетических пути взаимосвязаны и приводят к нарушениям гемодинамики, лёгочной гипертензии, увеличению диаметра правого желудочка, формированию хронического лёгочного сердца и появлению эктопических импульсов, исходящих из лёгочных вен.

Повышенный тонус РААС и САС у пациентов с ХОБЛ делает нерекондованным при наличии ФП назначение коротко действующих бета-агонистов (КДБА) типа сальбутамола, которые способны увеличить частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 9-10 ударов в минуту, спровоцировав у этих пациентов очередной пароксизм ФП. Монотерапия длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) увеличивает предсердную тахикардию, поэтому ДДБА

(формотерол, сальметерол) в том числе с целью уменьшения аритмических эпизодов сочетают с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [16].

Препаратами выбора среди пульсурежающей и антиаритмической терапии при ФП у пациентов с ХОБЛ являются высокоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) (метопролола сукцинат, небиволол), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (верапамил (в т.ч. в/в), дилтиазем), а для пациентов пожилого возраста с органическим поражением миокарда – амиодарон.

Фибрилляция предсердий у больных СОАС

Для пациентов с избыточной массой тела и проявлениями бронхиальной обструкции одной из остро стоящих проблем является проблема синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которая увеличивает распространённость ФП в общей популяции с 0,4 до 5%. При обструктивном апноэ сна аритмии наблюдаются у 50% пациентов, при этом чаще случаются брадиаритмии (до 68%), а в структуре всех аритмий у 25% пациентов присутствует ФП, которая в 75% наблюдений случается ночью [24].

Причины очередного пароксизма ФП у пациентов с СОАС кроются в гемодинамических нарушениях, присущих для данного синдрома. Так, остановка дыхания на фоне хронической тканевой гипоксии приводит к гипоксии во время сна, что является мощной стрессовой реакцией организма. Гипоксия способствует многократному прерыванию сна, а, следовательно, нарушению его структуры, колебаниям внутригрудного давления, увеличению постнагрузки на левый желудочек и к электрофизиологическим расстройствам. Нарушенная фаза глубокого сна предрасполагает к неполноценности обменных процессов и недостаточной выработке необходимых биологически активных веществ, например, соматотропина, нарушающего мобилизацию жира из депо.

Помимо коронарного, церебрального и почечного кровотока, гипоксия угнетает работу β -клеток поджелудочной железы, благоволя гиперлипидемии, повышению маркеров системного воспаления, повышению активности РААС, эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, снижению тестостерона и повышению свёртываемости крови. Кроме того, в патогенез ФП примешиваются механизмы, свойственные для развития аритмий при СД 2 типа, АГ, ХБП, ХСН и ИБС. Так, всплески активности САС оказывают деструктивное влияние на состояние сердечной мышцы, приводя к увеличению левого предсердия и электрическому ремоделированию предсердий, а также к вазоконстрикции сосудов легких и усилению венозного возврата к правому сердцу. В свою очередь нагрузка объемом на правый желудочек провоцирует взбухание межжелудочковой перегородки в левый желудочек, нарушает его наполнение, снижая в итоге сердечный выброс.

Фибрилляция предсердий у больных гипертиреозом

ФП является одним из наиболее типичных проявлений тиреотоксического сердца, а распространённость ФП при гипертиреозе составляет 8-9%, при этом пациенты с субклиническим тиреотоксикозом обладают таким же относительным риском ФП, как и пациенты с явным тиреотоксикозом. Отличительное свойство данной аритмии состоит в её постоянстве – ни в состоянии покоя, ни во время сна она не исчезает полностью. Следует отметить, что достижение эутиреоза приводит к восстановлению синусового ритма только у 19% пациентов с ФП, а у 38% больных она сохраняется в постоянной форме даже после установления стойкого эутиреоза. [4] Таким образом, постулат «убрали гипертиреоз – ушла фибрилляция предсердий» правомочен не более чем у каждого 3-4-го больного.

Феномен тиреотоксической кардиомиопатии начинается с воздействия гормонов T_3 и T_4 на количество и чувствительность рецепторов к адреналину и кортизолу в предсердиях. Возникающая при этом тахикардия и усиленный синтез белка в миокарде в начале гипертиреоза или при лёгкой степени тиреотоксикоза, способствует ГЛЖ и ремоделированию сердца, а также нарушению электролитного баланса, снижению уровня внутриклеточного калия в миокарде, истощению номотропной функции синусового узла и переходу на патологический ритм. При затяжном и тяжёлом течении тиреотоксикоза проаритмогенность ничуть не ниже – подавление синтеза белка в миокарде приводит к его дистрофии и далее – к ХСН со своими предпосылками для развития ФП.

Другой механизм проаритмогенного действия ассоциирован с повышением пульсового артериального давления (ПАД), нагрузкой на сердце в диастолу, усугублением ишемии миокарда и так далее – по патогенетическому пути развития ФП при ИБС. В случае наличия у пациента с ФП дисфункции щитовидной железы желательнее не назначать амиодарон, который способен

вызывать как гипо-, так и гипертиреоз, усугубляя тиреотоксикоз или приводя к тиреоидиту. Механизмы дисфункции щитовидной железы, вызванной амиодароном, связаны с воздействием йода, из которого на 25% состоит данный препарат, а также с другими эффектами метаболитов амиодарона (блокада превращения T_4 в T_3 , подавление поступления тиреоидных гормонов в ткани, прямое действие на фолликулярные клетки щитовидной железы).

Однако амиодарон часто является единственным действенным препаратом, хорошо контролирующим аритмию у данной категории больных, в связи с чем в каждом отдельном случае его назначения следует оценивать прогноз и пользу/риск данного назначения для конкретного пациента, пристально мониторировать показатели щитовидной железы, параллельно бережно проводя компенсацию тиреотоксикоза или заместительную терапию при гипотиреозе.

Выбирая альтернативные действенные антиаритмики у пациентов с тиреотоксикозом, рационально (дополнительное уменьшение ЧСС, тремора и возбуждения, связанных с ГТ) отдавать предпочтение неселективным БАБ (атенолол, пропранолол, соталол, метопролола тартрат), т.к. селективные БАБ не активируют конверсию T_4 в биологически неактивную реверсивную форму T_3 , не уменьшая выраженность тиреотоксикоза, при этом нужно помнить, что карведилол способен маскировать симптомы тиреотоксикоза. Выбирая из БКК можно остановиться на верапамиле и дилтиаземе.

В терапии данных пациентов в связи с проявлениями ишемии миокарда и недостаточности кровообращения также присутствуют препараты калия и калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Тиреотоксическая ФП обычно резистентна к назначению дигоксина и требует его использования в более высоких дозах, что повышает риск развития или усугубления его кардиотоксических эффектов. Кроме того, дигоксин как не подходит для быстрого урежения ритма (эффективное снижение ЧСС наступает только через 8-9 часов даже при в/в введении), так и практически неэффективен на выраженном симпатическом фоне, что актуально как для ГТ, так и для хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и послеоперационного периода, о которых пойдет речь далее.

Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией

Доказано, что приём малых доз алкоголя лицами, не имеющими алкогольной зависимости и алкогольной болезни, характеризуется кардиопротективным и антиаритмическим эффектом. Однако уже умеренное потребление алкоголя, по мере увеличения кратности и количества употребляемого спиртного, увеличивает риск развития ФП. Неумеренный же приём («алкогольные возлияния», «запой», «похмелья», острые отравления этанолом, алкогольная абстиненция) обладает прямой кардиотоксичностью. Так, с 1978 г. в мировой литературе появился термин «синдром праздничного сердца», который заключается в остром нарушении проводимости, связанном с потреблением крепкого этилового спирта (этанол) у человека без других клинических доказательств болезни сердца.

В итоге, повышенный риск ФП выявлен у мужчин, употребляющих алкоголь дважды в неделю, а мужчины, принимающие более 27 доз алкоголя в неделю, имеют еще более высокий риск развития тромбоза или смерти, чем мужчины, употребляющие более 14 доз алкоголя в неделю [22]. Секрет негативного воздействия алкоголя на сердечную мышцу и проводящую систему кроется в прямом негативном алкоголь-индуцированном токсическом действии ацетальдегида на миокард, а также в электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия), вегетативном дисбалансе, внутримиекардиальном высвобождении катехоламинов, гиперadreнергии, симптоадrenalовых (дофаминовых) кризах, опосредованном ослаблении влияния парасимпатической нервной системы и усилении влияния симпатической нервной системы на ЧСС.

В последующем у этих пациентов развиваются нарушения реполяризации, электрофизиологические изменения в клетках предсердий и желудочков, замедление внутрипредсердной проводимости, укорочение рефрактерного периода, ингибирование кальциевых каналов, появляется отрицательное инотропное действие. Все эти факторы приводят сперва к миокардиосклерозу и дилатационной кардиомиопатии, а затем – к ХСН (роль последней в патогенезе ФП разобрана выше). С целью восстановления ритма при ХАИ используют бета-адреноблокаторы, в т.ч. в сочетании с амиодароном, которые, воздействуя на разные точки приложения, способны увеличить эффективность терапии, снизить показатели аритмической и сердечно-сосудистой смертности. Удержание ритма у данных пациентов – удел аллапинина, бета-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол, бисопролол, метопролола тартрат), амиодарона, дилтиазема или верапамила.

Фибрилляция предсердий у послеоперационных больных

ФП является одним из достаточно часто встречающихся послеоперационных осложнений, особенно у «сосудистых» больных, при этом около 95% случаев развития ФП приходится на первую неделю, а именно на 2-4-й день после операции. К причинам развития нарушений ритма сердца после оперативных вмешательств можно отнести гипертонус симпатки, дисбаланс жидкости в организме, электролитные нарушения (особенно гипомагниемия), местное и системное воспаление, длительную искусственную вентиляцию легких (если применялась), позднее отхождение от кардиотонической поддержки, предсердный оксидативный стресс и перегрузку сердца объемом.

У большинства пациентов со стабильной гемодинамикой синусовый ритм восстанавливается спонтанно в течение суток при условии своевременного устранения предрасполагающих факторов с помощью адекватного обезболивания, улучшения гемодинамики, отмены внутривенных средств инотропного действия, коррекции электролитных и метаболических нарушений, анемии и гипоксии. Однако часть пациентов всё же нуждается в медикаментозной терапии.

К антиаритмическим препаратам, устраняющим явления аритмии относят эсмолол, дилтиазем, пропранолол и амиодарон. Применение соталола повышает риск развития брадикардии и желудочковой тахикардии по типу пируэт, особенно при наличии электролитных нарушений, поэтому в хирургической практике его применяют редко.

Фибрилляция предсердий у пациентов с ожирением

Сердце у больного ожирением находится в крайне невыгодных гемодинамических условиях, так как перекачивает большой объем крови через увеличенную и «спазмированную» артериальную периферию, на фоне легочной гипертензии и нарушения диастолической функции ЛЖ. Следствием такой ситуации является быстрое ремоделирование сердца, причем особенностью при ожирении является почти обязательное ремоделирование его правых камер. Типичная эхокардиографическая картина при ожирении – это сочетание гипертрофированного левого желудочка, с дилатацией обоих предсердий и правого желудочка, а также венозной легочной гипертензией [26].

Существенное значение в патологии миокарда при ожирении придается альдостерону, гиперактивация которого лежит в основе двух главных патогенетических процессов. Сочетание нарушенного кровоснабжения миокарда и процессов фиброза миокардиального матрикса может служить основой для развития патологического ремоделирования сердца с исходом в ХСН. Известно, что альдостерон стимулирует синтез коллагена фибробластами и играет роль в гибели кардиомиоцитов через влияние на внутриклеточный баланс электролитов. В свою очередь, активация фибробластов приводит к фиброзу миокарда, увеличению жесткости стенок ЛЖ, диастолической дисфункции, нарушению передачи электрических импульсов и апоптозу. Все эти процессы потенцируют развитие СН, увеличивают электрическую гетерогенность миокарда, лежащую в основе механизмов re-entry и снижения порога возникновения нарушений ритма, наиболее частой из которых выступает фибрилляция предсердий. Дилатация камер сердца при вторичной «кардиопатии ожирения» служит основой для нарушений внутрисердечной гемодинамики и выступает фактором риска кардиоэмболических осложнений [17].

Исследования последних лет показали тесную связь ожирения с развитием синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). Основной точкой приложения данного синдрома является сердечнососудистая система. Достоверно чаще у лиц, страдающих СОАС, выявляется рефрактерная артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма и проводимости, а также риск внезапной сердечной смерти. Изменения симпатической активности, которые сопутствуют СОАС, способствуют формированию электрической нестабильности, что в свою очередь приводит к формированию различных нарушений ритма и проводимости. Обструктивные апноэ сна могут сопровождаться эпизодами асистолий, продолжительностью до десятков секунд, за счет синоатриальной (СА-блокады) и атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) высоких градаций, а также пароксизмов фибрилляции предсердий в ночные часы. Нельзя исключать, что такие бессимптомные пароксизмы ФП являются этиологической основой так называемых «криптогенных» ишемических инсультов [1].

Таким образом, ожирение можно рассматривать самостоятельным фактором риска кардиоэмболических осложнений, патогенетическими компонентами которого выступают кардиальное ремоделирование (дилатация камер сердца), фиброз миокарда (гиперальдостеронизм, дисбаланс матриксных металлопротеиназ) [12], нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий), хроническая тканевая гипоксия при СОАС, гиперкоагуляция при метаболическом синдроме, тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Антиаритмическая терапия при ФП в условиях коморбидности

В рамках перечисленных заболеваний, в соответствии с рекомендательными документами и с официальными инструкциями к МНН, выбор антиаритмических препаратов при ФП (с целью восстановления и/или удержания ритма) у обозначенных выше категорий больных имеет свои особенности (табл. 1).

Таблица 1. Выбор антиаритмических препаратов при ФП в условиях коморбидности

Препарат	Нельзя или нежелательно (ФП + ...)	Нужно (ФП + ...)	Можно (ФП + ...)
Пропафенон (IC)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХОБЛ, ХБП	АГ, ГЛЖ <14 мм	-
Флекаинид (IC) (нет в РФ)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП, блокада	АГ, ГЛЖ <14 мм	ХОБЛ, СД 2
Вернакалант (III) (нет в РФ)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, аортальный стеноз	-	после операции на сердце
Дронедарон (III)	ИБС, ПИКС, ХСН, ХБП, ГЛЖ, патология печени	-	СД 2
Амиодарон (III)	Флебиты, АВ-блокада, ГТ	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ	ХАИ, ХОБЛ, после операции
Ибутилид (III) (нет в РФ)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ	-	-
Нибентан (III)	ИБС, ПИКС	-	-
Прокаинамид (IA)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, АВ-блокада	-	-
Соталол (II)	ХСН, ГЛЖ, ХБП, после операции, ХОБЛ	ИБС, ПИКС	ГТ
Верапамил (IVA)	ХСН, АВ-блокада, синдром WPW	ИБС, АГ, СД 2, ГЛЖ	ХОБЛ, ГТ, ХАИ
Дилтиазем (IVA)	ХСН, АВ-блокада, синдром WPW	АГ, ГЛЖ, СД 2, ХБП	ХОБЛ, ГТ, после операции, ХАИ
Хинидин (IA)	АВ-блокада	-	-
Дофетилид (III) (нет в РФ)	-	ХСН	-
Лаптаконитин (IC)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП	АГ, ГЛЖ <14 мм	ХАИ
Этацизин (IC)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП	АГ, ГЛЖ <14 мм	СД 2
Метопролола тартрат (II)	АВ-блокада	ИБС, ОКС, ПИКС, ГЛЖ	ГТ, ХАИ
Метопролола сукцинат (II)	АВ-блокады	ИБС, ХСН, ГЛЖ	ХОБЛ
Карведилол (II)	ХОБЛ, АВ-блокада	АГ, ГЛЖ	ИБС, ПИКС, ХСН
Бисопролол (II)	АВ-блокада	ХСН	ХАИ
Небиволол (II)	АВ-блокада	ИБС, ХСН	-
Эсмолол (II)	ХОБЛ, ХСН, АВ-блокада	АГ, ОКС, ГТ, после операции	ХАИ
Пропранолол (II)	ХОБЛ, АВ-блокада, ХСН	АГ, ИБС, ПИКС	после операции ГТ, ХАИ
Атенолол (II)	ХОБЛ, АВ-блокада	АГ, ИБС, ПИКС	ХАИ, ГТ
Аймалин (IA)	ИБС, ПИКС, ХСН, ГЛЖ, ХБП	-	-

Приложение: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХБП – хроническая болезнь почек, ОКС – острый коронарный синдром, ГТ – гипертиреоз, ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация, СД 2 – сахарный диабет типа 2, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, синдром WPW – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

В таблице отсутствуют аденозин (IVB класс), назначаемый при наджелудочковых тахикардиях, однако он нежелателен у пациентов с бронхиальной обструкцией, лидокаин (IV класс), который является средством выбора в лечении желудочковых нарушений ритма сердца и неэффективен при суправентрикулярных аритмиях, а также дигоксин, применение которого по последним данным (результаты систематического обзора и мета-анализа всех доступных источников доказательной информации, 235 047 больных ФП), несмотря на свои плюсы (постоянная форма

ФП при высокой ЧСС в покое и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка), может сопровождаться увеличением риска смерти, особенно у больных ФП [27].

Бета-адреноблокаторы

Современные бета-адреноблокаторы, лишённые внутренней симпатомиметической активности, достигли снижения частоты пароксизмов и новых случаев ФП именно посредством урежения ЧСС. Так, метопролола сукцинат в MERIT-HF [21] на 48% снизил число новых случаев ФП при ХСН; карведилол в CAPRICORN [20] и в COPERNICUS [23] достоверно уменьшил частоту ФП после инфаркта миокарда и при ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, соответственно; бисопролол в SIBIS-II [8] при ХСН, буциндолол в BEST [6] при ХСН и небиволол в SENIORS [13] при ХСН также значительно уменьшили частоту ФП. Такими же данными заручились, ставшие классическими, пропранолол [31], обладающий прямым антиишемическим и антииреодным эффектом, и атенолол [19], которые присутствуют в текущих рекомендательных документах в качестве одного из способов контроля ЧСС при ФП. При этом бетаксолол, пиндолол, тимолол и лабетолол не располагают достаточными данными в отношении влияния на течение и профилактику ФП.

Хорошую результативность в отношении купирования пароксизмов ФП у пациентов с АГ и ГЛЖ, ИБС, ОКС, ХАИ, в послеоперационном периоде и при тиреотоксикозе продемонстрировали внутривенные бета-адреноблокаторы – метопролола тартрат и эсмолол [3].

Однако, антиаритмические свойства бета-адреноблокаторы не всегда являются следствием их способности уменьшать ЧСС. Известно, что кроме влияния на частоту сокращений бета-адреноблокаторы обладают дополнительными антиаритмическими эффектами, которые не связаны с ЧСС и заключаются в уменьшении ремоделирования желудочков и уменьшении конечного диастолического давления в ЛЖ и в предсердиях (актуально для АГ, ГЛЖ, ИБС, ХСН, ГТ, кардиомиопатий и т.д.), подавлении гипертонуса симпатической нервной системы (актуально в отношении ХАИ, ГТ, послеоперационного периода, физических нагрузок); уменьшении предсердной ишемии и фиброза (актуально в отношении ИБС, перикардита, кардиомиопатии, ХСН и СД 2 типа) [30].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Верапамил и дилтиазем являются основными представителями замедляющих пульс (недигидропиридиновых) антагонистов кальция (АК). За счёт отрицательного инотропного и хронотропного действия, а также ослабления атриовентрикулярной проводимости данные препараты уменьшают тонус симпатической нервной системы и снижают потребность миокарда в кислороде. Многочисленные клинические исследования этих препаратов посвящены ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Однако несмотря на обширный опыт антиаритмического применения БКК в клинической практике, в доказательной кардиологии существуют лишь единичные свидетельства их успешного применения у пациентов с ФП, однако исследования в этой области продолжаются. Так, верапамил и дилтиазем, вводимые внутривенно оказались сопоставимы по эффективности и влиянию на систолическую функцию у пациентов с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий [28].

В других работах доказано, что у пациентов с высокой вероятностью рецидива ФП после электрической кардиоверсии назначение верапамила уменьшает рецидив мерцательной аритмии и увеличивает продолжительность синусового ритма [5, 9, 11], не уступая по эффективности дигоксину – исследование VERDICT [29]. Кроме того, в исследовании VERARAF было показано, что добавление верапамила к амиодарону или пропафенону снижало риск рецидивов ФП после успешной кардиоверсии с 35 до 20% в течение ближайших 3 месяцев [10].

В отношении дилтиазема существуют исследования, свидетельствующие, что добавление его к дигоксину является более эффективным для контроля ЧСС при ФП, чем монотерапия дигоксином [18], а также, что дилтиазем в монотерапии более эффективен и безопасен, чем метопролола тартрат [14], в том числе на догоспитальном этапе и при парентеральном введении [25]. При этом дозировки БКК нередко необоснованно занижаются, что создаёт пациенту дополнительные трудности в части его прогноза и качества жизни [15].

Амиодарон

Данный антиаритмический препарат наиболее часто используется при лечении злокачественных форм желудочковых и наджелудочковых аритмий, которые сопровождаются тяжелой клинической

симптоматикой или угрожают жизни больного и рефрактерны к терапии обычными антиаритмическими препаратами. Эффективность и безопасность амиодарона при различных видах аритмии (в том числе, при ФП) детально изучались в большом количестве многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований (ADEG, AF-CHF, AFFIRM, ARCH, ARREST, AVID, BASIS, CAMIAT, CASCADE, CASH, CHF STAT, CIDS, EMIAT, EPAMSA, GEMICA, GESICA, MADIT, MAVERIC, MUSTT, PAT, PIAF, PITAGORA, SCD-HeFT, SPPAF, SSSD и т.д.) [2].

Амиодарон, при всех своих минусах в виде побочных эффектов, является универсальным антиаритмическим («аритмолитическим») препаратом в реальной клинической практике и применяется у больных ФП со структурными изменениями миокарда (ХСН, ГЛЖ более 14 мм, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)), как для восстановления синусового ритма при персистирующей форме ФП (альтернатива: пропafenон – при пароксизмальной форме ФП); так и для поддержания синусового ритма (альтернатива: соталол – при ИБС с АГ без выраженной ГЛЖ (более 14 мм), пропafenон – при АГ без выраженной ГЛЖ (менее 14 мм)); а также, в меньшей степени, – для контроля ЧСС при постоянной форме ФП (при неэффективности β -адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, дигоксина, радиочастотной абляции АВ-соединения, имплантации искусственного водителя ритма).

Заключение

Пациентам, не страдающим серьезными сопутствующими ФП заболеваниями, можно назначить практически любой антиаритмик, разрешенный к применению при данном виде нарушения ритма сердца, однако для коморбидного больного наиболее универсальными являются современные бета-адреноблокаторы (II класс), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (IVA класс), а также амиодарон (III класс) и дигоксин. Безусловно, эти и другие особенности известны опытному кардиологу и аритмологу, но, к сожалению, не большинству терапевтов или врачей общей практики, а, между тем, именно к ним, впервые почувствовав перебои в работе сердца, обращаются пациенты с ФП, именно они принимают решение о начале одной из самых опасных видов терапии – антиаритмической, и именно у них под наблюдением находятся коморбидные больные с нарушениями сердечного ритма. Учитывая палитру патогенетических причин развития неклапанной формы ФП у коморбидных больных, тактика ведения этих пациентов должна быть направлена на обеспечение: а) круглосуточного контроля сердечного ритма или ЧСС; б) комплексной и непрерывной профилактики тромботических осложнений антикоагулянтами (вне зависимости от возраста, пола и прочих гендерных особенностей, а также от типа ФП); в) дополнительной рациональной (с прицелом на плейотропные антиаритмические способности препаратов) терапии сопутствующих заболеваний.

Литература (references)

1. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Голубева А.А. Альдостерон – возможный предиктор сердечной недостаточности при ожирении? // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №51. – С. 18-25. [Bogdanov A.R., Derbeneva S.A., Golubeva A.A. Aldosterone – a possible predictor of heart failure in obesity? // Effective pharmacotherapy. – 2014. – №51. – P. 18-25. (in Russian)].
2. Шубик Ю.В. Амиодарон в международных рекомендациях по лечению аритмий // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.8, №10. – С. 646-652. [Shubik Yu.V. Amiodarone in international recommendations for the treatment of arrhythmias // Russian Medical Journal – 2010. – V.8, N10. – P. 646-652. (in Russian)].
3. Abi Nasr I., Bouzamondo A., Hulot et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // European Heart Journal. – 2007. – V.28. – P. 457-462.
4. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists // Endocrine Practice. – 2011. – V.17. – P. 456-520.
5. Bertaglia E., D'Este D., Zanocco A. et al. Effects of pretreatment with verapamil on early recurrences after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: a randomized study // British Heart Journal. – 2001. – V.85. – P. 578-580.
6. BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure (BEST) // The New England Journal of Medicine. – 2001. – V.344. – P. 1659-1667.
7. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // European Respiratory Journal. – 2003. – V.21. – P. 1012-1016.

8. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. – 1999. – V.353. – P. 9-13.
9. Daoud E.G., Hummel J.D., Augostini R. Effect of verapamil on immediate recurrence of atrial fibrillation // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2000. – V.11. – P. 1231-1237.
10. De Simone A., De Pasquale M., De Matteis C. Verapamil Plus Antiarrhythmic Drugs Reduce Atrial Fibrillation Recurrences After an Electrical Cardioversion (VEPARAF study) // *European Heart Journal*. – 2003. – V.24. – P. 1425-1429.
11. De Simone A., Turco P., De Matteis C. Effect of verapamil on secondary cardioversion in patients with early atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – V.90. – P. 185-187.
12. Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2017. – V.17. – P. 183-192.
13. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. on behalf of SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *European Heart Journal*. – 2005. – V.26. – P. 215-225.
14. Fromm C., Suau S., Cohen V. et al. Diltiazem vs. Metoprolol in the Management of Atrial Fibrillation or Flutter with Rapid Ventricular Rate in the Emergency Department // *Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – V.49, N2. – P. 175-182.
15. Gasbarro N.M., DiDomenico R.J. Frequency of «on-label» use of intravenous diltiazem for rate control in patients with acute-onset atrial fibrillation or atrial flutter // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2019. – V.76, N4. – P. 214-220.
16. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. et al. Effect of β -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // *British Medical Journal*. – 2011. – V.342. – P. 25-49.
17. Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – V.115. – P. 939-949.
18. Koh K.K., Kwon K.S., Park H.B. et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation // *American Journal of Cardiology*. – 1995. – V.75. – P. 88-90.
19. Lewis R.V., McMurray J., McDevitt D.G. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 1989. – V.13. – P. 1-6.
20. McMurray J., Køber L., Robertson M. et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – V.45. – P. 525-530.
21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – P. 2001-2007.
22. Overvad T.F., Rasmussen L.H., Skjoth F. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation // *Heart*. – 2013. – V.99. – P. 1093-1099.
23. Packer M., Fowler M.B., DeMets D.L. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study // *Circulation*. – 2002. – V.106. – P. 2194-2199.
24. Quan S.F, Gersh B.J. et al. Report of a Workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Circulation*. – 2004. – V.109. – P. 951-957.
25. Rodriguez A., Hunter C.L., Premuroso C. et al. Safety and efficacy of prehospital diltiazem for atrial fibrillation with rapid ventricular response // *Prehospital and Disaster Medicine*. – 2019. – V.34, N3. – P. 297-302.
26. Ruano M., Silvestre V., Castro R., García-Lescún M.C. et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis // *Obesity Surgery*. – 2005. – V.15, N5. – P. 670-676.
27. Vamos M., Erath J.W., Hohnloser S.H. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature // *European Heart Journal*. – V.36. – P. 1831-1838.
28. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. A Comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – V.347. – P. 1834-1840.
29. Van Norde T., Van Gelder I.C., Tieleman R. VERDICT: the verapamil versus digoxin cardioversion trial: a randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2001. – V.12. – P. 766-769.
30. Waagstein F., Stromblad O., Andersson B. et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *European Journal of Heart Failure*. – 2003. – V.5 – P. 679-691.

31. Wolk R., Kulakowski P., Karczmarewicz S., et al. The incidence of asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation in patients treated with propranolol or propafenone // International Journal of Cardiology. – 1996. – V.54, N3. – P. 207-211.

Информация об авторах

Скотников Антон Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава РФ; заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; руководитель научно-исследовательского центра коморбидной патологии «Рациональная медицина». E-mail: skotnikov.as@mail.ru

Лазарева Вера Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», младший научный сотрудник научно-исследовательского центра коморбидной патологии «Рациональная медицина». E-mail: eleny@mail.ru

Грибова Юлия Александровна – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ E-mail: yul.yuliaja@yandex.ru

Ильюшина Ирина Владимировна – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: irina89208685585@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.04.2024

Принята к печати 28.05.2024