ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Ю.П. Скирденко[1], А.В. Шустов[2], В.В. Жеребилов[1], Н.А. Николаев[1]*

Омский государственный медицинский университет. 644099, Омск, ул. Ленина, 12

Омский областной клинический кардиологический диспансер. 644024, Омск, ул. Лермонтова, 41

Рассмотрены современные подходы к антиаритмической противорецидивной терапии фибрилляции предсердий. С позиций доказательной медицины обсуждаются преимущества и недостатки основных терапевтических стратегий. Оценивается место стратегий контроля ритма, контроля частоты и «upstream therapy» в курации пациента с фибрилляцией предсердий. Приводятся данные клинических исследований по эффективности и безопасности применения антиаритмических препаратов, по поиску новых препаратов с антиаритмическими эффектами. Констатируется, что возможности современной лекарственной терапии весьма ограничены, при этом разработанность других способов противорецидивного лечения низка, их эффективность невелика, а новые группы лекарственных средств не оправдали ожиданий, либо пока далеки от возможностей клинического применения. При этом приверженность лечению больных фибрилляцией предсердий изучена недостаточно, а ее влияние на результат лечения, предупреждение осложнений и отдаленный прогноз практически не учитывается. Заключается, что в условиях ограниченной возможности лекарственной терапии оценка влияния приверженности лечению у больных фибрилляцией предсердий, и разработка на этой основе принципов и инструментов индивидуализации терапии с учетом нозологической, соматической, социальной и личностной составляющих являются одними из наиболее перспективных направлений современной аритмологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, приверженность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):196–203

DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-196-203

Atrial fibrillation: current problems and prospects of medical care, treatment and prevention

Ju.P. Skirdenko[1], A.V. Shustov[2], V.V. Zherebilov[1], N.A. Nikolaev[1]*

Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

Omsk Region Cardiology Clinic. Lermontova ul. 41, Omsk, 644024 Russia

Modern approaches to antiarrhythmic anti-relapse therapy of atrial fibrillation are considered. Advantages and disadvantages of the main therapeutic strategies are discussed from the standpoint of evidence-based medicine. The value of strategies of rhythm control, heart rate control and «upstream therapy» in the management of patients with atrial fibrillation is specified. Results of clinical studies on the efficacy and safety of anti-arrhythmic drugs, the search for such new drugs are presented. The authors state, that possibilities of modern drug therapy are limited, development and efficiency of other methods of anti-relapse therapy are low, new groups of drugs are not effective enough or are far from clinical applications. At that the adherence to treatment of patients with atrial fibrillation is unstudied, and its influence on the treatment outcomes, prevention of complications and long-term prognosis are ignored. Authors concluded that in conditions of limited capacity for drug therapy, evaluation of the effect of adherence to treatment in patients with atrial fibrillation, and elaboration on this basis the principles and tools of therapy, taking into account social and personal characteristics, are the most perspective directions of modern arrhythmology.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, adherence.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):196–203

DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-196-203

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): niknik.67@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) экспертами AHA/ACC/HRS трактуется как наджелудочковая тахиаритмия с некоординированной активацией предсердий и, как следствие, неэффективным сокращением предсердий [1]. В российских рекомендациях РКО/ВНОА/АССХ она, учитывая общность патофизиологических, гемодинамических изменений и терапевтических мероприятий, приравнена к мерцательной аритмии и объединена с левосторонним трепетанием предсердий. При естественном течении ФП первично прогрессирует от стадии, не имеющей клинических проявлений, до стадии необратимой аритмии, ассоциированной с развитием сердечно-сосудистых осложнений и катастроф [2].

ФП страдают 2,3 млн. человек в США и более 6 млн. в странах Евросоюза [3]. В России она составляет более 40% всех аритмий, лидируя по причинам госпитализации среди всех нарушений сердечного ритма. За последние двадцать лет частота госпитализаций при ФП увеличилась в три раза, что связано с увеличением ее распространенности при одновременном росте резистентности к фармакологической кардиоверсии [4].

Пароксизмальная форма составляет более 40% всех случаев ФП, при этом у каждого четвертого больного она трансформируется в постоянную [5]. Так, данные канадского регистра ФП (CARAF) свидетельствуют, что 63% больных пароксизмальной формой ФП испытывали рецидивы аритмий на протяжении 5 лет, при этом у 25% наблюдалось прогрессирование заболевания до постоянной формы [6]. Метаанализ

Сведения об авторах:

***Скирденко Юлия Петровна** – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ОмГМУ*

***Шустов Александр Валентинович** – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением №3 ООККД*

***Жеребилов Валерий Валерьевич** – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ОмГМУ*

***Николаев Николай Анатольевич** – к.м.н., доцент, доцент той же кафедры*

Danish Study, Abe (Osaka), CARAF, European Heart Survey, RECORD-AF [7] подтвердил, что за исключением молодых пациентов без выраженной сопутствующей патологии, ежегодно у 5% больных пароксизмальная форма ФП трансформируется в персистирующую и длительно персистирующую. При этом у больных ФП относительный риск общей смертности в 1,7 раза, а смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – в 2 раза выше, чем у лиц без ФП. Вероятность развития осложнений ФП не зависит от ее формы и одинакова как при коротких эпизодах аритмии, так и при стойких ее формах [8].

ФП сопровождается высоким риском развития аритмогенной кардиомиопатии и значительно повышает смертность среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в свою очередь тяжесть ХСН пропорциональна риску развития ФП. Частота встречаемости этой аритмии возрастает с 10% у больных со II функциональным классом (ФК) ХСН по New York Heart Association (NYHA) до 40-50% при IV ФК [9]. В исследовании V-HeFT у пациентов с I-II ФК она была выявлена в 14% случаев, а с III ФК – в 20-27% [10]. ФП является причиной каждого пятого инсульта [11], риск смерти при которой в два раза выше, а затраты на лечение больных в полтора раза больше, чем при инсультах иной этиологии [2,9]. Ишемический инсульт у больных с ФП по сравнению с инсультами другой природы приводит к более выраженной инвалидизации и к большей частоте рецидивов [2].

Очевидно, что столь прогностически неблагоприятная ФП требует эффективных терапевтических мероприятий, продлевающих жизнь и предотвращающих развитие инвалидизирующих и фатальных осложнений.

Контроль ритма или контроль частоты: за какой стратегией будущее?

В антиаритмической терапии ФП в настоящее время можно выделить две основных стратегии: контроля ритма сердца, достигающегося путем устранения аритмии с последующим предупреждением развития ее повторных эпизодов, и контроля частоты желудочковых сокращений, без попыток восстановления синусового ритма [12]. Для реализации стратегии контроля ритма при ФП в клинической практике России используются только представители IC (этацизин, аллапинин, пропафенон) и III (амиодарон, соталол) классов. Еще несколько препаратов находятся на стадии разработки или клинических испытаний, эффективность других не была достоверно подтверждена. В результате для лечения больного ФП, с его представлением о болезни и многообразными личностными особенностями, в арсенале врача лишь пять антиаритмических средств, обладающих спектром нежелательных эффектов и ограничений к применению. Это делает противоаритмическую терапию одним из самых сложных вопросов терапевтической кардиологии.

Вопросы терапии больных ФП изучались в многочисленных обсервационных и рандомизированных клинических испытаниях (РКИ). Исследования 2000-2010 гг. PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT CAFÉ и AF-CHF при сравнении стратегий «контроль ритма» и «контроль частоты» во всех случаях не показали ожидаемых преимуществ контроля синусового ритма [13]. С современных позиций это объясняется в первую очередь несовершенством дизайна и особенностями выбранного режима антикоагулянтной терапии. Так в исследованиях AFFIRM и RACE антикоагулянтную терапию в группах «контроля ритма» прекращали через 4 нед после кардиоверсии, что привело к увеличению частоты развития инсульта и не позволило выявить всех эффектов данной стратегии [14]. Клинические преимущества поддержания синусового ритма было сложно продемонстрировать в связи с тем, что к концу наблюдения его удавалось удержать только у 38% больных в исследовании STAF, 39% – в RACE и 60% – в PIAF и AFFIRM [2]. Однако контроль ритма все же сопровождался улучшением качества жизни больных [15] и повышением толерантности к физической нагрузке [16], а в AFFIRM при этом было отмечено снижение смертности на 47% по сравнению с больными, имевшими ФП [17]. Определенную роль в недостаточной эффективности контроля ритма могла сыграть продолжительность РКИ, не позволившая оценить отдаленные различия.

Недавно R. Ionescu-Ittu с соавт. [18] показали, что отдаленный эффект стратегий различен: при равной смертности в течение первых четырех лет на протяжении следующих четырех лет смертность неуклонно снижалась у больных со стратегией «контроль ритма», и оставалась неизменной при стратегии «контроль частоты», что делает контроль синусового ритма оправданным для долгосрочной терапии.

Chen S. с соавт. [19], сравнив в метаанализе стратегии «контроль ритма» и «контроль частоты» по суммам осложнений при сопоставимом общем их количестве (11,03% против 11,47% в год), отметили, что у больных моложе 65 лет контроль частоты сопровождался двукратно большей (8,74% против 4,8%) суммой осложнений, чем контроль ритма, что позволило авторам сделать заключение, что контроль ритма может являться предпочтительной стратегией для молодых больных.

Caldeira D. с соавт. [20], выполнив метаанализ восьми РКИ с участием 7499 пациентов с ФП, не смогли выявить существенных различий прогностического влияния стратегий контроля частоты и контроля ритма на развитие осложнений, включая смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, внезапную смерть,

ишемический инсульт, системную эмболию и кровотечение. Это позволило авторам метаанализа сделать вывод, что применявшиеся стратегии лечения равноценны, поэтому при выборе терапии ФП следует учитывать другие факторы, в том числе индивидуальные предпочтения врача и больного, сопутствующие заболевания, переносимость препаратов и необходимость оптимизации расходов.

Все это приводит к заключению, что обоснование выбора терапевтической стратегии должно быть смещено с жесткого контроля ритма на понимание необходимости улучшения качества жизни пациента, подбора наиболее оптимальной терапии для пациента с учетом его личностных, социальных, генетических, физиологических особенностей, то есть на подход, ориентированный не на болезнь, а на пациента. Учитывая часто отмечаемые проаритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты противоаритмического лечения, выбор стратегии должен, в первую очередь, определяться безопасностью, а затем уже – эффективностью.

При этом исследований, оценивающих эффективность стратегий в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, включая приверженность к лечению, не проводилось. В настоящее время самым весомым доводом в пользу выбора стратегии контроля ритма является наличие и значительная выраженность симптомов ФП, существенно ухудшающих качество жизни больных ФП [21].

Не меньшей проблемой, чем выбор стратегии, является замедление прогрессии ФП. De Vos C. с соавт. [22] установили, что независимыми предикторами прогрессии ФП являются сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия (АГ) и терапевтическая стратегия «контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС)».

В то же время попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП пока не увенчались большими успехами. В недавно опубликованном исследовании AF-CHF не было выявлено разницы сердечно-сосудистой смертности и вторичных исходов, включая общую смертность или прогрессирование ХСН, на фоне контроля как ритма, так и ЧЖС у пациентов с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка [23]. В то же время в исследовании RACE синусовый ритм в конце наблюдения оказался независимым предиктором улучшения функции левого желудочка и показателей качества жизни [24], в исследовании HOT CAFE стратегия контроля ритма, в отличие от контроля ЧЖС, привела к значительному увеличению фракции укорочения левого желудочка [25]. Исследования HOT CAFE и RACE показали, что удержание синусового ритма оказывает благоприятное влияние на ремоделирование предсердий.

Антиаритмическая терапия: трудный выбор при скудных возможностях

Недостаточная эффективность стратегии ритм-контроль может объясняться недостаточной эффективностью современных антиаритмических препаратов и их нежелательными эффектами. Sullivan S. с соавт. [26], оценивая эффективность и безопасность антиаритмических препаратов при длительной противорецидивной терапии ФП, на основе анализа 113 публикаций подтвердили эффективность средств IC и III классов в предотвращении рецидивов ФП, однако – с сопутствующим повышением риска побочного действия и неопределенным влиянием на прогноз и качество жизни.

К препаратам, которые могут быть эффективны для поддержания синусового ритма при ФП, относятся: прокаинамид, пропафенон, соталол, аллапинин, этацизин, амиодарон, дизопирамид, флекаинид и дронедарон. Последние три препарата в России не используются. Роль бета-адреноблокаторов в стратегии «контроль ритма» неоднозначна и дискуссионна, однако в стратегии «контроль ЧЖС» их место, безусловно, одно из основных, наряду с блокаторами кальциевых каналов недигидропиридинового ряда.

Ограниченность выбора противоаритмических препаратов очевидна, а индивидуализация терапии сложна. По данным метаанализа Lafuente-Lafuente C. [27] риск рецидива ФП значительно снижали антиаритмические препараты IA, IC и III класса, однако лечение препаратами IA класса ассоциировалось с увеличением смертности, вследствие чего в настоящее время они не рекомендованы для противорецидивной терапии.

При неэффективности антиаритмической монотерапии ФП возможно использование комбинированной терапии. Повышение эффективности лечения без снижения безопасности считается возможным при сочетании препаратов IC и III классов. В России доступны три препарата IC класса – аллапинин, пропафенон и этацизин, эффективность и безопасность которых у больных ФП не сопоставлялись в крупных РКИ. Риск желудочковой проаритмии при применении IC класса низок при строгом учете противопоказаний, из которых основным является органическое поражение сердца. Однако критерии «органического поражения» до конца не определены, а сам «запрет» на использование средств IC класса у пациентов с таким поражением не столь категоричен, как принято считать [28]. При противопоказаниях для применения класса IC используют препараты III класса. Поскольку в большинстве случаев нарушения сердечного ритма являются следствием сердечно-сосудистых заболеваний, эффективный контроль артериального давления, стабилизация тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН так-

же необходимы для снижения частоты рецидивирования эпизодов ФП [29].

У больных без серьезного структурного заболевания сердца терапию начинают с пропафенона, этацизина, соталола или аллапинина. Если один препарат не снижает частоту рецидивов ФП до клинически приемлемого уровня, рассматривают целесообразность использования другого. Однако критерий приемлемого уровня частоты рецидивов четко не определен. Так, по некоторым данным при пароксизмах, возникающих 1 раз в 3 мес и реже, больные ФП не нуждаются в смене терапии [4].

У большинства больных с тяжелым структурным изменением сердца, особенно с ХСН и гипертрофией левого желудочка, разрешено применение только амиодарона (в Северной Америке в таких случаях применяют также дофетилид). При сочетании ФП и ИБС препаратом первой линии является соталол. Амиодарон, учитывая риск экстракардиальных побочных эффектов, в таких случаях применяют на последнем этапе лечения.

Комбинации на основе амиодарона превосходят в эффективности комбинации, включающие соталол вне зависимости от типа пароксизма ФП (вагусный, адренергический) [14]. Для противорецидивной терапии вагусной и смешанной форм ФП предпочтительно назначение аллапинина [14], этацизина и амиодарона [30]. При этом в Европе для предупреждения рецидива вагусной формы ФП рекомендован только недоступный в России дизопирамид [16]. Наиболее эффективными препаратами для сохранения синусового ритма при адренергическом типе фибрилляции предсердий оказались пропафенон и амиодарон [30].

По профилактике рецидивов ФП амиодарон превосходит все остальные антиаритмические препараты. Однако несомненные преимущества амиодарона у больных с ФП часто нивелируются его многочисленными нежелательными эффектами, в связи с чем в современных рекомендациях амиодарон рассматривают как препарат резерва [21]. Вопросы его эффективности и безопасности в сравнении с пропафеноном у больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сейчас изучаются в российском РКИ ПРОСТОР [28]. Это исследование особенно интересно, поскольку, по полученным в нем данным, профилактическая антиаритмическая эффективность пропафенона при пароксизмальной или персистирующей ФП через 12 мес терапии составляет 61,4%, что не уступает таковой при использовании амиодарона, а частота нежелательных явлений составила 1,5% против 45,6%, соответственно.

Эффективность бета-адреноблокаторов в профилактике рецидивов ФП спорна и до конца не изучена. Известно, что лечение бета-адреноблокаторами приводит к регрессии гипертрофии левого желудочка и улучшению диастолических показателей у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, что является фактором замедления прогрессирования ФП [31]. Их антиаритмический эффект также может объясняться улучшением контроля ритма, на фоне которого рецидивы ФП становятся менее симптомными.

Все существующие противоаритмические средства обладают теми или иными недостатками, основные из которых – низкая эффективность и высокий риск возникновения нежелательных эффектов, что значительно ограничивает возможность их применения.

Побочные эффекты с развитием проаритмий встречаются в 10-20% случаев [32] и являются наиболее существенным осложнением антиаритмической терапии. На сино-атриальную проводимость больше влияют бета-адреноблокаторы, соталол и противоаритмические средства IV класса, на атриовентрикулярную проводимость – бета-адреноблокаторы, противоаритмические средства III (соталол и в меньшей степени – амиодарон) и IV класса, на систему Гиса-Пуркинье – противоаритмические средства IA и IC классов [33].

Риск развития индуцированной риентри тахиаритмии максимален при использовании препаратов IC-класса (этацизин, пропафенон, аллапинин) и значителен для препаратов IA-класса, реже – для препаратов IB и III класса [33]. Замедление реполяризации миокарда, приводящее к патологическому удлинению интервала Q-T, риску развития пароксизмальной желудочковой тахикардии может быть следствием применения противоаритмических средств III и IA класса. Частота пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии torsades de pointes при терапии препаратами этих классов составляет 2-5% [34].

Lafuente-Lafuente C. с соавт. [35] на основании обобщенных данных 56 исследований, включавших 20771 пациента с ФП, установили, что минимальное проаритмическое действие оказывают амиодарон, дронедарон и пропафенон. Дизопирамид, хинидин и соталол наиболее опасны в этом отношении, из-за чего способны увеличивать смертность больных.

Нежелательные эффекты, появление которых обусловлено целым рядом факторов (дозой, возрастом, сопутствующей патологией, особенностями морфологии сердца, лекарственными взаимодействиями, собственно органотоксичностью) могут вмешиваться в подбор адекватной терапевтической дозы, и тем самым препятствуют реализации устойчивого антиаритмического эффекта. В этой связи весьма актуальна разработка новых схем и принципов лечения, которые бы позволили повысить его эффективность, снизить вероятность побочных эффектов.

Учитывая большое количество нежелательных эффектов и их суммацию при длительной противореци-

дивной терапии, высказывались гипотезы о возможности краткосрочного противорецидивного лечения. Kirchhof P. с соавт. опубликовали результаты исследования Flec-SL [36], в котором показано, что краткосрочная антиаритмическая терапия была эффективной, но уступала длительной. Краткосрочная антиаритмическая терапия может быть полезна у больных с высоким риском развития нежелательных эффектов или у пациентов с нечастыми рецидивами ФП. Возможно, что у пациентов с низкой комплаентностью и неудовлетворительной приверженностью к лечению использование краткосрочной антиаритмической терапии также имеет смысл, однако этот вопрос не изучался в пространстве доказательной медицины.

Для повышения качества жизни пациентов и сокращения госпитализаций применяется стратегия «таблетка в кармане», суть которой состоит в приеме однократной пероральной дозы лекарственного средства (пропафенона или этацизина) в начале пароксизма ФП [4]. Такая стратегия оказалась эффективной в 70% эпизодов ФП [4], а по данным исследования «Прометей» сердечный ритм восстанавливался у 84% пациентов [37].

Таким образом, современные подходы к противоаритмическому лечению больных ФП основываются на требовании взвешенного выбора препаратов, с пониманием их эффективности и безопасности, при учете наличия кардиальной и экстракардиальной патологии и сопутствующей терапии для каждого конкретного случая. Если течение и проявление аритмии позволяет, лечение начинают с применения противоаритмических средств, обладающих не столько максимальной клинической эффективностью, сколько минимальными нежелательными эффектами и наименьшими терапевтическими дозами, с обязательным динамическим контролем эффективности и безопасности терапии.

В настоящее время продолжается активный поиск новых молекул, способов и методик, способных повысить качество и безопасность противорецидивной терапии, но он сопровождается значительными трудностями.

Одну из самых больших надежд последнего десятилетия связывали с дронедароном – не содержащим йод представителем III класса, обладающим неконкурентной антиадренергической активностью, и рассматриваемым в качестве безопасной альтернативы амиодарону. Однако исследования ATHENA [38], ADONIS, EURIDIS [39], DIONYSOS [40], ANDROMEDA, PALLAS [41] показали, что дронедарон по эффективности профилактики рецидивов ФП существенно уступает амиодарону. Метаанализ Piccini с соавт. (2009) подтвердил, что амиодарон статистически значимо превосходит дронедарон, профилактируя рецидивы ФП [42]. Первоначальные представления о возможности применения дронедарона у больных с ФП на фоне структурных заболеваний сердца, сложившиеся на основании результатов исследования ATHENA, в последующих исследованиях (PALLAS) своего подтверждения не нашли. Более того, РКИ PALLAS, показавшее, что лечение дронедароном привело к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых причин более чем в 2 раза [43], увеличению риска инсульта и учащению госпитализаций по поводу ХСН [41,44], из-за этого было прекращено досрочно. Исследование ANDROMEDA также было досрочно прекращено в связи с увеличением смертности в группе дронедарона. Таким образом, дронедарон, повторив судьбу антиаритмических препаратов флекаинида, энкаинида, морицизина в исследованиях CAST и CAST II [45,46], и возведенный было в статус препарата первой линии для лечения ФП [47], вопреки ожиданиям, оказался ни более эффективным [48], ни более безопасным [45] в сравнении с амиодароном.

После разочарования в отношении дронедарона новые надежды связывают с другими родственными амиодарону молекулами, такими как celivarone (Sanofi-Aventis, Франция) и budiodarone (ARYx Therapeutics, США) [47,48]. Продолжается поиск новых противоаритмических средств и иной молекулярной структуры, из которых наиболее перспективны вернакалант и ранолазин. Вернакалант, предсердно-селективный представитель III класса, при внутривенном введении быстро купирует ФП без значительного проаритмического эффекта [18]. В 2010 г. вернакалант был разрешен European Medicines Agency для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмом ФП длительностью менее 7 дней [16]. Использование комбинации низких доз дронедарона и ранолазина для профилактики рецидива ФП изучалось в РКИ HARMONY (2014). В настоящее время ранолазин показан для лечения стабильной стенокардии, при этом подтверждена его способность предупреждать возникновение ФП, проявляя синергичный эффект при сочетании с амиодароном или дронедароном [49]. Оба препарата пока не зарегистрированы в РФ [12].

В российских исследованиях изучается соединение с L-глутаминовой кислотой рацемата нибентана. Другим отечественным перспективным предсердно-селективным противоаритмическим препаратом III класса является ниферидил [50], продемонстрировавший способность увеличивать рефрактерность предсердий без значительного влияния на эффективный рефрактерный период желудочков. Однако возможность его применения для профилактики пароксизмов ФП пока не изучена.

В мире активно ведется разработка других молекул с антиаритмической эффективностью. Вещества, замедляющие реполяризацию (XEND0101/2, AZD7009, AVE0118, AVE1231, S9947, S20951,

S0100176, NIP-141/142) находятся на разных стадиях доклинических и клинических испытаний [51]. Выявлена противорецидивная в отношении ФП эффективность у индольных соединений SBT-151 и SBT-818, обусловленная их длительным ваголитическим действием [52]. Новым классом кардиопротективных средств, действующих на μ- и δ-опиоидные рецепторы, могут стать опиоидные пептиды. В ряде обзорных работ приводятся пока весьма противоречивые данные, свидетельствующие о наличии у таковых как аритмогенных, так и антиаритмических эффектов [53]. Однако для окончательного решения вопросов о возможности использования указанных веществ в клинической практике, а также для оценки возможности их применения у больных ФП необходимы дальнейшие РКИ на различных моделях воспроизведения нарушений ритма сердца.

Противорецидивная антиаритмическая терапия представляет первый выбор терапевтической стратегии при ФП. Ее альтернативой является хирургические лечение. Не обсуждая в настоящем обзоре эффективность хирургических вмешательств, отметим лишь, что Всероссийское научное общество кардиологов в перечень показаний к ним рекомендует включать комплаентность пациента к лекарственной терапии, таким образом демонстрируя вектор движения в сторону учета особенностей приверженности пациента к лекарственной терапии.

Наконец, отдельное направление представляют мероприятия, повышающие качество лечения больных ФП на основе принципов upstream therapy («терапия вверх по течению», или патогенетическая терапия), воздействующие на основное сердечно-сосудистое заболевание и естественное течение аритмии, и основывающиеся на положении, что предупреждение или замедление ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертензии и ХСН позволяет избежать развития ФП (первичная профилактика), или снизить частоту рецидивов аритмии, или замедлить ее трансформацию в постоянную форму (вторичная профилактика) [44]. Upstream therapy показана с целью замедления электрического и структурного ремоделирования предсердий, при этом были получены сведения об эффективности раннего назначения противоаритмических препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), статинов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК).

В частности, данные РКИ и метаанализов продемонстрировали, что частота возникновения ФП у пациентов с артериальной гипертензией снижается при применении ингибиторов АПФ или БРА. В частности, в исследованиях TRACE [54] и SOLVD [55] у больных с систолической дисфункцией левого желудочка риск развития ФП при лечении трандолаприлом и эналаприлом снизился на 55% и 78%, соответственно. В исследовании LIFE [56] лозартан по эффективности в профилактике ФП превосходил атенолол у больных с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка, а в исследовании CHARM [57] лечение кандесартаном привело к снижению риска развития ФП у больных ХСН по сравнению с плацебо. Метаанализ одиннадцати РКИ выявил снижение на 28% относительного риска развития пароксизмов ФП при назначении ингибиторов АПФ и БРА, однако этот клинический эффект отмечался лишь у пациентов с гипертрофией левого желудочка, либо его систолической дисфункцией [55]. В исследовании VALUE [58] установлено, что пациенты, получавшие валсартан (в сравнении с амлодипином), характеризовались снижением на 16% частоты выявления первого пароксизма ФП и на 32% – развития ее персистирующей формы. В метаанализе Kalus J. с соавт. [59] прием ингибиторов АПФ и БРА снижал на 61% риск рецидива ФП после кардиоверсии. В то же время монотерапия блокаторами АПФ без назначения антиаритмических средств не давала дополнительного эффекта по сохранению синусового ритма. Так, в исследовании CAPRAF частота рецидивов ФП после проведения кардиоверсии у больных, получавших кандесартан и плацебо без назначения антиаритмических препаратов, не различалась [60].

Эффективность статинов в первичной профилактике ФП убедительно не доказана [44]. Эффективность ω-3 ПНЖК в первичной профилактике ФП изучалась в нескольких эпидемиологических исследованиях. В исследовании Cardiovascular Health Study у 4815 пациентов в возрасте старше 65 лет было выявлено статистически достоверное снижение риска ФП на 31% на фоне более высокого потребления ω-3 ПНЖК [61]. S. Nodari с соавторами [62] в плацебо-контролируемом РКИ изучали эффективность ω-3 ПНЖК для профилактики рецидивов ФП в течение года после электрической кардиоверсии у 199 пациентов, получавших также амиодарон, ингибиторы АПФ и БРА, при этом использование ω-3 ПНЖК привело к значительному снижению частоты рецидивов ФП. Однако другие плацебо-контролируемые РКИ не подтвердили эффективность ω-3 ПНЖК во вторичной профилактике ФП [63], а завершившееся в 2012 г. исследование FORWARD [64] показало, что дополнительный прием ω-3 ПНЖК не способен предотвращать повторные эпизоды ФП и сократить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [65].

Исходя из имеющихся результатов РКИ, в настоящее время можно считать целесообразным применение на ранних этапах ФП только ингибиторов АПФ, БРА и, с рядом оговорок, – статинов.

Заключение

Резюмируя, можно очертить основной круг актуальных проблем и вызовов в лечении больных ФП. Современный уровень развития медицины пока не способен взять это заболевание под контроль – количество больных ФП из года в год неуклонно увеличивается, прогрессивно захватывая при этом старшие возрастные группы. В лечении больных ФП применимы две стратегии – «контроль ритма» и «контроль ЧЖС», однако возможности используемых для этого лекарственных средств крайне ограничены, а нежелательные эффекты значимы, и нередко перевешивают ожидаемый полезный эффект. Недостаточная эффективность одних противоаритмических препаратов, высокая токсичность других, частые проаритмии при применении третьих вынуждают рассматривать другие способы противорецидивной терапии, однако их разработанность крайне низка, а эффективность невелика. Как имеющиеся, так и перспективные направления антиаритмической терапии в подавляющем большинстве основываются на фармакологических группах, созданных в XX веке, а попытки расширения терапии за счет новых групп либо крайне далеки от возможностей клинического применения, либо оказались несостоятельны. В то же время, мало изучены и потому практически не учитываются вопросы влияния на качество лечения ФП, предупреждения осложнений и отдаленный прогноз индивидуальных особенностей больных и, в первую очередь, их приверженность к лечению. В этой связи представляется интересной и перспективной возможность изучения влияния приверженности больных к лечению на исходы заболевания, и разработка на этой основе инструментов увеличения приверженности и принципов индивидуализированной терапии с учетом нозологической, соматической, социальной и личностной составляющих пациента.

Конфликт интересов: Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Golukhova E.Z., Bulaeva N.I. Atrial fibrillation 2014: updated recommendations AHA/ACC/HRS. Kreativnaya Kardiologiya 2014; 4: 5-13. In Russian (Голухова Е.З.; Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновленных рекомендаций AHA/ACC/HRS. Креативная Кардиология 2014; 4: 5-13).
2. Zinchenko Yu.V., Frolov A.I. Prophylactic antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation. Ukrainskiy Kardiologicheskiy Zhurnal 2015; 14. In Russian (Зинченко Ю.В.; Фролов А.И. Профилактическая антиаритмическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий. Украинский Кардиологический Журнал 2015; 14).
3. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010; 31; 2369-429.
4. Gurevich M. A. Drug therapy of paroxysmal atrial fibrillation. Doktor.ru. Kardiologiya 2009; 3. Russian (Гуревич М. А. Лекарственная терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Доктор.ру. Кардиология 2009; 3).
5. Hart R. G., Halperin J. L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke. 2001; 32 (3): 803-8.
6. Kerr C.R., Humphries K.H., Talajic M., et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal AF: results from the Canadian Registry of AF. Am Heart J 2005; 149: 489-96.
7. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 725-31.
8. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31:967-75.
9. Bokarev I.N., Bespalova A.V. Management of patients with atrial fibrillation (AF). Klinicheskaya Meditsina 2013; 10. In Russian (Бокарев И.Н.; Беспалова А.В. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией). Клиническая Медицина 2013; 10).
10. Ruo B., Capra A. M., Jensvold N.G. et al. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 429.
11. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
12. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. National guidelines, 2012. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Checked by 04.04.2016. In Russian (Сулимов В.А., Явелов И.С., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные рекомендации, 2012. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 04.04.2016.
13. Hohnloser S.H. Benefit-risk assessment of current antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation. Clin Cardiol 2012; 35 (1): 28-32.
14. Kanorskij S.G. Modern drug therapy of atrial fibrillation: the choice of strategy, antiarrhythmic drugs and treatment regimens. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2012; 20. Russian (Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения. Русский Медицинский Журнал 2012; 20).
15. Hagens V.E., Ranchor A.V., Van Sonderen E. et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 241-7.
16. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-429.
17. Chung M.K., Shemanski L., Sherman D.G. et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1891-9.
18. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S.H. et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation J Am Coll Cardiol 2011; 57: 313-21.
19. Chen S., Yin Y., Krucoff M.W. Should rhythm control be preferred in younger atrial fibrillation patients? J Interv Card Electrophysiol 2012;35(1):71-80.
20. Caldeira D., David C., Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Cardiovasc Dis 2012; 105: 226-38.
21. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline. A Report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123: 104-23.
22. De Vos C.B. , Breithardt G., Camm A.J. et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. Am Heart J 2012: 163: 887-93.
23. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667-77.
24. Hagens V., Van Veldhuisen D., Kamp O. et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. Heart Rhythm 2005; 2: 19-24.
25. Opolski G., Torbicki A., Kosior D. et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. Chest 2004; 126: 476-86.
26. Sullivan S.D., Orme M.E., Morais E., Mitchell S.A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. Int J Cardiol 2013;165(2):229-36.
27. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longrás-Tejero M. et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166: 719-28.
28. Miller O.N., Tarasov A.V., Pozdnyakov Yu.M., et al. The effectiveness and the impact of antiarrhythmic therapy on diastolic function of left ventricle in patients with atrial fibrillation. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal 2011; 4 (90): 32-6. In Russian (Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М., и др. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский Кардиологический Журнал 2011; 4 (90): 32-6).

29. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2011;13(7):1058.
30. Sychev O.S., SHabil'yanova L.A., Lizogub S.V., et al. The effectiveness of antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation depending on the type of paroxysms. Ukrainskij Kardiologicheskij Zhurnal 2013; 2: 14-6. In Russian (Сычев О.С., Шабильянова Л.А., Лизогуб С.В., и др. Эффективность антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий в зависимости от типа пароксизмов. Украинский Кардиологический Журнал 2013; 2: 14-6).
31. Babaev F., Volkov V., KHezheva F. Therapy of patients with arterial hypertension and paroxysmal form of atrial fibrillation. Vrach 2013; 3: 23-5. In Russian (Бабаев Ф.; Волков В.; Хежева Ф. Терапия пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Врач 2013; 3: 23-5).
32. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelfia: Saunders; 2011.
33. Pozdnyakov Yu.M., Tarasov A.V. Violations of rhythm and conductivity of heart. Part I. Moscow: VINITI; 2005. In Russian (Поздняков Ю.М., Тарасов А.В. Нарушения ритма и проводимости сердца. Ч. I. М.: ВИНИТИ; 2005).
34. Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C. Long QT syndrome. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 3rd ed. Zipes DP, Jalefe J eds. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 615-40.
35. Lafuente-Lafuente C., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F., Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD005049.
36. Kirchhof P., Andresen D., Bosch R. et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, openlabel, blinded endpoint assessment trial. Lancet 2012; 380: 238-46.
37. Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetluzhskij A.V., Abramova A.A. Propafenone in restoring sinus rhythm in patients with persistent form of atrial fibrillation. "PROMETEI" is an open, multicenter, pilot study in the Russian Federation (part II). Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika 2005; 4(5): 65-8. In Russian (Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» - открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации (часть II). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2005; 4(5): 65-8).
38. Nieuwlaat R., Hohnloser S.H., Connolly S.J. Effects of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study [abstract]. Eur Heart J 2011; 32: 618.
39. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. New Engl J Med 2007; 357: 987-99.
40. Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D., et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 597-605.
41. Lehner J.P., Connolly S. Sanofi provides MultaqR Phase IIIb PALLAS trial update. Available at: http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/8099/news/industry-news/sanofi-provides-multaq®-phase-iiib-pallas-trial-update. Checked by: 25.02.2016.
42. Piccini J.P., Hasselblad V., Peterson E.D. et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009; 54(12): 1089-95.
43. Connolly S., Camm A., Halperin J. et al. Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365 (24): 2268-76.
44. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010; 12: 1360-420.
45. FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events, 2011. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm. Checked by 11.04.2016.
46. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2678-87.
47. Gillis A.M., Verma A., Talajic M. et al. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. Can J Cardiol 2011; 27: 47-59.
48. Le Heuzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D. et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the dionysos study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 597-605.
49. Burashnikov A., Sicouri S., Di Diego J.M. et al. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1216-24.
50. Yuricheva Yu.A., Majkov E.B., Sokolov S.F et al. The efficacy and safety of a new anti-arrhythmic drug class III of diferitele in the relief of persistent forms of atrial fibrillation and atrial flutter. Kardiologicheskii Vestnik 2011; 6 (1): 13-8. In Russian (Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и др. Эффективность и безопасность нового антиаритмического препарата III класса ниферидила в купировании персистирующей формы фибрилляции и трепетания предсердий. Кардиологический Вестник 2011; 6 (1): 13-8).
51. Savelieva I., Camm J. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current antiarrhythmic drugs, investigational agent and innovative approaches. Europace 2008; 10: 647-65.
52. Bogus S.K., Gordeeva S.V., Rudomanova V.V., Ivanchura G. S. Comparative evaluation of antiarrhythmic effect of lidocaine and derivatives of indole (sbt-151, sbt-818) neurogenic atrial fibrillation. Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik 2009; 8: 12-6. In Russian (Богус С.К., Гордеева С.В., Рудоманова В.В., Иванчура Г. С. Сравнительная оценка антиаритмического влияния лидокаина и производных индола (sbt-151, sbt-818) при нейрогенной фибрилляции предсердий. Кубанский Научный Медицинский Вестник 2009; 8: 12-6).
53. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. et al. The endogenous opioid system as a link term and long-term adaptation of organism to extreme influences. Prospects of clinical application of opioid peptides. Vestnik RAMN 2012; 6:73-82. In Russian (Лишманов Ю.Б.; Маслов Л.Н.; Нарыжная Н.В. с соавт. Эндогенная опиатная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиатных пептидов. Вестник РАМН 2012; 6:73-82).
54. TRACE Study Group. A clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study. N Engl J Med 1995; 333: 1670–6.
55. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832-9.
56. Lindholm L.H., Ibsen H., Danlof B. et al., for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004-10.
57. Zhirov I.V. The place of the antagonists of receptors of angiotensin II in chronic heart failure: results of the CHARM program. Kardiologija i Angiologija 2011; 3: 11-4. In Russian (Жиров И.В. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности: итоги программы CHARM. Кардиология и Ангиология 2011; 3: 11-4).
58. Kobalava Zh.D. Early, stable control of blood pressure is the guarantor of improved prognosis in arterial hypertension high risk: results from a mega-study VALUE. Russkij Medicinskij Zhurnal 2004; 15: 922. In Russian (Кобалава Ж.Д. Ранний, стабильный контроль АД - гарант улучшения прогноза при артериальной гипертонии высокого риска: результаты мега-исследования VALUE. Русский Медицинский Журнал 2004; 15: 922).
59. Kalus J.S., Coleman C.I., White C.M. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. J Clin Pharmacol 2006; 46: 21-8.
60. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. Am. j. cardiol. 2007; 99: 1544-1548.
61. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation. Lancet 2012; 379: 648-61.
62. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. Circulation 2011; 124: 1100-06.
63. Bianconi L., Calt L., Mennuni M. et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. Europace 2011; 13 (2): 174-81.
64. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. Europace 2011; 13: 610-25.
65. Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D. et al. Omega-3 Fatty Acids for the Prevention of Recurrent Symptomatic Atrial Fibrillation. Results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation). Trial J Am Coll Cardiol 2013; 61(4): 463-8.

Поступила: 11.03.2016
Принята в печать: 07.04.2016