Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий

**Вступление**

Лечение аритмий сердца относится к проблемным вопросам кардиологии из-за отсутствия единого подхода к лечению нарушений ритма сердца, а также проявлению проаритмогенного действия у самих антиаритмических препаратов / ААП / - в среднем до 10% случаев. Не все виды аритмий требуют экстренной терапии, в тоже время необходимо своевременно переходить от консервативных методов лечения к хирургическим. ФП является одним из наиболее тяжелых и распространенных нарушений ритма сердца. Встречаемость ФП в общей популяции 0,4% ( Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. Причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика. Ст.- Петербург. Фолиант. 1999. 176 ), в возрасте старше 60 лет - у 5% населения, среди лиц старше 75 лет - у 14%. ФП занимает второе, после экстрасистолий, место по распространенности среди аритмий. В Северной Америке зарегистрировано 2,2 млн. больных ФП, в Европе- 4,5 млн. Только в Германии ею страдают почти 1 млн. человек. Затраты на лечение больных ФП в странах Евросоюза составляют 13,5 млрд евро в год ( ACC/AHA/ESC ). Пароксизмальная форма ФП составляет более 40% всех случаев ФП. Однако, учитывая возможность бессимптомного течения пароксизмов, распространенность этой формы ФП представляется значительно выше. Диагностика ФП больной может не ощущать или ощущать как сердцебиение. Пульс беспорядочно аритмичен. Звучность тонов изменчива. Наполнение пульса также изменчиво и часть сокращений сердца, особенно после коротких диастолических пауз, не дает пульсовой волны. В этих условиях истинная частота сердечных сокращений может быть определена только аускультативно по сердечным тонам, тогда как частота, определяемая при пальпации пульса, оказывается меньше (дефицит пульса). Физическая нагрузка увеличивает частоту желудочковых сокращений и их нерегулярность. Такая симптоматика позволяет заподозрить ФП. Длительно существующая ФП может привести к некоторому растяжению предсердий, выявляемому при рентгенологическом или эхокардиографическом исследованиях. На ЭКГ зубец Р отсутствует, диастола заполнена беспорядочными по конфигурации и ритму мелкими волнами, которые более заметны в отведении V1. Их частота составляет 300 – 600 в минуту (обычно ее не подсчитывают). Желудочковые комплексы следуют в неправильном ритме, обычно они не деформированы. При очень частом желудочковом ритме (более 150 ударов в минуту) возможна блокада ножки ПГ, обычно правой, предсердно-желудочкового пучка. Под влиянием лечения, а также при наличии наряду с ФП нарушения предсердножелудочковой проводимости, частота желудочкового ритма может быть меньше. При частоте менее 60 ударов в минуту говорят о брадисистолической форме ФП. Изредка встречается сочетание ФП с полной предсердно-желудочковой блокадой. При этом желудочковый ритм редкий и правильный. У лиц с ПФФП при записи ЭКГ вне пароксизма, особенно вскоре после него, часто выявляют более или менее выраженную деформацию зубца Р. 3. Этиология ПФФП.

1. ИБС.

2. Артериальная гипертензия любого генеза.

3. Врождённые и приобретённые пороки сердца.

4. Кардиомиопатии.

5. Амилоидоз.

6. Гемохроматоз.

7. Перикардиты.

8. Инфекционный эндокардит.

9. Тиреотоксикоз.

10. Алкогольная миокардиодистрофия.

11. Другие миокардиодистрофии – дисгормональная, лучевая и т.д.

12. Пролапс митрального клапана.

13. Хроническое лёгочное сердце.

14. Опухоль сердца (миксома, ангиосаркома)

15. Преходящие факторы : анемия, гипокалиемия, ТЭЛА.

16. Больные после открытых операций на сердце.

17. Спортсмены.

18. Синдром P.Brugada.

19. Семейная форма ФП, обусловленная дефектом гена белка ионных (калиевых) каналов, локализованного в 10q хромосоме.

20. При отсутствии причин - «идиопатическая» ФП.

21. От «идиопатической» необходимо отделить те формы ФП, которые имеют субстрат, диагностируются при ЭФИ и могут быть полностью излечены путём радиочастотной аблации субстрата в предсердиях:

при наличии дополнительного пути проведения; · исходящая из устьев полых вен (т.н. «фокусная» или «эктопическая»). ФП - частое осложнение митральных пороков сердца, атеросклеротического кардиосклероза, КМП. Острые (обратимые) причины ФП : хирургическое вмешательство (особенно на сердце или органах грудной клетки), поражение электротоком, острый инфаркт миокарда, миокардит, острое легочное заболевание, ТЭЛА. У пациентов с ОИМ был а выявлена прямо пропорциональная связь между увеличением С-реактивного протеина и впервые выявленной ФП (*Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2007 ; 100 (5): 753-7. )* ФП наблюдается также при инфильтративном поражении миокарда в рамках амилоидоза, гемохроматоза, а также при опухолях сердцa. При недавно обнаруженной ФП необходимо исключить тиреотоксикоз или другую дисфункцию щитовидной железы. Обсуждаются также и другие причины – пролапс митрального клапана с митральной регургитацией, кальцификация митрального кольца и идиопатическое расширение правого предсердия. У некоторых пациентов, особенно молодого возраста, ФП может быть связана с наличием другой пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, особенно часто при наличии синдрома преждевременного возбуждения желудочков (СПВЖ). Успешное лечение лежащего в основе заболевания может устранить ФП. Еще одним фактором риска, который стимулирует развитие аритмии, является употребление алкоголя. Известен так называемый синдром "праздника сердца" (Holiday-heart-Syndroms), который характеризуется появлением нарушений сердечного ритма у пьющих людей без подтвержденной кардиомиопатии после массированного потребления алкоголя, например, по различным поводам в конце недели. Среди условий, предрасполагающих к рецидивированию фибрилляции предсердий у больных с алкогольным поражением сердца, следует выделить: расширение предсердий, укорочение рефрактерного периода, замедление предсердной проводимости, повышенную уязвимость к экстрастимулам, появление фрагментированной электрической активности, в частности поздних предсердных потенциалов на ЭКГ высокого разрешения, а также нейровегетативные воздействия на сердце, гипокалиемию и магнезиемию. В редких случаях встречается нейрогенная ФП, вызванная вагусными, либо симпатическими влияниями. Выявление такого механизма начала ФП позволяет клиницисту выбрать фармакологический агент, способный с большей вероятностью предотвратить возобновление аритмии. Стало известно, что мутации в хромосоме 10 (g22–24), а также генетический полиморфизм альфа- и бета-адренорецепторов приводят к возникновению семейных случаев ФП. Впервые это было доказано P. Brugada и соавт.(1997), описавшими три семьи. У 21 из 49 родственников наблюдалась ФП, двое из них умерли в возрасте 2 и 46 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, исходя из результатов вышеприведенных исследований, можно утверждать, что ФП может иметь генетическую предрасположенность.

В 30% случаев ФП возникает без предшествующей патологии сердца. 4. Патогенез ПФФП.

1. Возникновение в предсердиях множественных очагов эктопического автоматизма.

2. Нарушение функции синусового узла.

3. Существование дополнительных путей проведения /синдром WPW /.

4. Гипертрофия и перегрузка ЛП.

5. Изменение функционального состояния центральной и вегетативной НС.

6. ПМК.

Таблица 1. Анатомические и электрофизиологические факторы, способствующие началу и/или поддержанию ФП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | Анатомические факторы | Электрофизиологические факторы | | Насыщенность ионными каналами  Нарушенное или прерывистое проведение по путям соединения  Нарушенная симпатическая иннервация  Дилатация предсердий  Дилатация легочных вен  Апоптоз предсердных кардиомиоцитов  Интерстициальный фиброз | Укороченный эффективный рефрактерный период предсердий  Перегрузка предсердных кардиомиоцитов кальцием  Триггерная активность или автоматизм предсердных кардиомиоцитов  Снижение скорости внутрипредсердного проведения  Неоднородная предсердная рефрактерность  Расхождение проведения  Гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину | |

В связи с этим у больных ИБС выделяют три варианта изменений миокарда предсердий.

1. Гемодинамический- перегрузка ЛП или обоих предсердий

2. Аритмический - нарушение автоматизма, проводимости, возбудимости

3. Ишемический.

От этого зависит тактика лечения ФП. 5. Клинические варианты ПФФП. Катехоламинзависимый - чаще у женщин, возникает днём, при физической или эмоциональной нагрузке, после употребления чая, кофе, алкоголя, предшествует ↑ЧСС и перебои, приступ сопровождается потливостью, внутренней дрожью, ↑ АД, похолоданием конечностей, тошнотой, заканчиваются учащённым мочеиспусканием. Вагусиндуцированный - чаще у мужчин среднего возраста, отмечена провоцирующая роль алкоголя, характерно возникновение ночью на фоне брадикардии, имеет тенденцию к переходу в постоянную форму. 6. Классификация ФП.

Согласно международным рекомендациям *(ACC/AHA/ESC,2006)* выделяют следующие формы ФП:

1. впервые возникшая: пароксизмальная или персистирующая,

2. рецидивирующая: пароксизмальная или персистирующая,

3. постоянная (перманентная).

ФП может быть пароксизмальной и постоянной. Пароксизмальной ФП принято считать приступ, возникший спонтанно, который продолжается менее 7 дней. При ПФФП приступы обычно имеют некоторую закономерность и могут быть кратковременными или стойкими. Стойкие приступы ФП продолжаются более 48 ч. Последние могут потребовать неотложной антиаритмической фармакотерапии или электроимпульсной терапии. Персистирующая ФП- спонтанно не проходит, требуется кардиоверсия. Хронической или постоянной ФП (permanent ) в настоящее время принято обозначать аритмию продолжительностью свыше 7 дней. Термин "постоянная" означает, что ФП присутствует длительное время, что кардиоверсия не может быть показана или одна или несколько попыток восстановления синусового ритма оказались неудачными. Это время ограничивает важный период, свыше которого перед проведением кардиоверсии необходимо назначать антикоагулянтную терапию. ФП может быть бессимптомной, выявляемой случайно при аускультации, регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) по 12 отведениям и суточном мониторировании ЭКГ. Причем бессимптомные и симптомные эпизоды ФП могут возникать у одного и того же пациента [9]. ФП охватывает гетерогенную группу пациентов, которые отличаются по частоте приступов, длительности, типу окончания, выраженности симптомов. У одного и того же пациента проявления аритмии могут со временем измениться.

Была предложена клиническая классификация [ Levy S, Novella P, Ricard PL. J Cardiovasc Electrophysiol. 1995; 6: 69-74. ] в целях охватить значительное число клинических аспектов ПФФП.

Группа 1- включает первый приступ как спонтанно завершившийся, так и потребовавший фармакологической или электрической кардиоверсии.

Группа 2 – повторные приступы МА у нелеченных пациентов; включает 3 подгруппы:

- бессимптомные приступы, выявляемые случайно при ЭКГ-исследовании или суточном мониторировании сердечного ритма;

- редкие, возникающие не чаще 1 раза в 3 мес;

- частые – более 1 приступа каждые 3 мес.

Группа 3- включает повторные приступы МА у пациентов, развивающиеся несмотря на прием антиаритмических препаратов с целью предотвращения приступов (в частности, блокаторов Na- и К-каналов); состоит из трех подгрупп: - бессимптомная, - в среднем менее 3 приступов за 3 мес, - в среднем более 3 приступов за 3 мес.

**Комментарии по поводу классификации ФП по длительности**

1. В случае первой регистрации аритмии, ее обозначают как ***впервые возникшую***, хотя нельзя исключать предшествующие бессимптомные эпизоды. При двух и более эпизодах ФП аритмия квалифицируется как ***рецидивирующая*.** Впервые возникшая и рецидивирующая формы дополнительно описываются как пароксизмальная или персистирующая.

2. При ***пароксизмальной*** форме происходит спонтанное восстановление синусовогоритма обычно в период до 7 дней (включительно). До 60–70% синусовый ритмвосстанавливается спонтанно в течение 24–48 часов.

3. Если для купирования аритмии требуется медикаментозная или электрическая

кардиоверсия, или она сохраняется более 7 суток, ФП называют ***персистирующей*.**

4. Выделяют также ***длительную (longstanding) персистирующую*** ФП, сохраняющуюсяболее 1 года в связи с возможностью устранения аритмии с помощью инвазивноголечения *(HRS/EHRA/ECAS,2007).*

5. Если у пациента встречаются как пароксизмальные, так и персистирующие эпизодыФП, то в диагноз вносится та форма, которая проявляется у больного чаще.

6. ***Постоянная*** ФП сохраняется длительное время при отсутствии эффекта

кардиоверсии или при решении не восстанавливать синусовый ритм.

**Примеры формулировки диагноза**

1. Идиоматическая впервые возникшая пароксизмальная фибрилляция предсердий, тахисистолическая (или норма- или брадисистолическая) форма.

2. ИБС: стабильная стенокардия II ФК, ПИКС (2007), синдром слабости синусового узла(тахи-брадикардии): отказ синусового узла с приступами МАС, рецидивирующаяперсистирующая фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма.

3. Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертония II степени, риск 4.

Персистирующая фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. Дислипидемия.ХСН IIА. II ФК (NYHA).

4. Хроническая ревматическая болезнь сердца: тяжелый стеноз митрального клапана, постоянная фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. ХСН III ФК, IIБ ст. 7.Диагностическое обследование ( минимальное ) пациента с ПФФП

1. Анамнез и физикальное исследование

1.1 Выявление присутствия и типа симптоматики

1.2 Определение клинического типа ФП: пароксизмальная, хроническая или недавно возникшая

1.3 Определение времени первого приступа

1.4 Определение частоты, длительности, провоцирующих факторов, типа купирования аритмии

1.5 Выявление заболевания сердца и других возможных причин ФП

2. Электрокардиограмма (ЭКГ)

2.1 Гипертрофия левого желудочка

2.2 Длительность и форма Р-зубца при синусовом ритме

2.3 Выявление изменений реполяризации, блокад, признаков перенесенного инфаркта миокарда и других аномалий

2.4 Наличие синдромов преждевременного возбуждения желудочков, слабости синусового узла, ранней реполяризации и длинного интервала QT

3. Эхокардиография (ЭхоКГ)

3.1 Выявление патологии сердца

3.2 Размеры левого предсердия и других камер сердца

3.3 Состояние клапанного аппарата сердца, оценка степени регургитации

3.4 Степень гипертрофии левого желудочка

3.5 Оценка показателей сократительной функции левого желудочка

3.6 Изучение состояния перикарда

3.7 Диагностика внутриполостных тромбов (возможна только при чреспищеводной ЭхоКГ).

4. Определение функции щитовидной железы

5. Эффективность и переносимость ААП при ФП в прошлом по данным анамнеза.

6. Медикаментозная терапия ПФФП. В начале лечения ПФФП надо иметь в виду, что впервые в жизни возникший пароксизм должен быть купириван в стационаре, так как не известно его влияние на ЦГД. При частых рецидивах, спонтанно купирущихся, не изменяющих ЦГД и общее состояние пациента – нет смысла купировать каждый приступ - надо заниматься профилактикой. Бороться за восстановление синусового ритма любой ценой уже нецелесообразно при выраженной кардиомегалии, нарушениях АВ проводимости с редким ритмом желудочковых сокращений. У больных СССУ, в связи высоким риском остановки синусового узла под влиянием антиаритмических средств, предполагается установка ИВР.

До назначения ААП следует устранить обратимые сердечнососудистые и не сердечнососудистые факторы, способствующие возникновению ФП. В целом, когда лечение одним препаратом оказалось безуспешным, можно попробовать комбинацию антиаритмических лекарственных средств. Пригодные комбинации включают бета-блокатор, соталол или амиодарон плюс агент класса IС.

Применение ААП может сопровождаться возникновением различного рода проаритмий и блокад сердца. Поэтому хотя проаритмия редко возникает у больных с нормальной функцией желудочков сердца и нормальных исходных интервалах QT, не имеющих выраженной брадикардии, в большинстве случаев медикаментозное лечение ФП следует начинать в стационаре. Это особенно касается фармакологической кардиоверсии.

При использовании препаратов, удлиняющих интервал QT, необходимо наблюдение в стационаре в течение 24-48 ч после кардиоверсии для оценки влияния лечения на ЧСС (степени ее уменьшения) и своевременного вмешательства в случае возникновения желудочковой тахикардии типа “пируэт”.

В связи с опасностью возникновения быстрого проведения через атриовентрикулярный узел или атриовентрикулярного проведения 1:1 при появлении трепетания предсердий, до начала лечения антиаритмиками класса I следует назначить бетаблокатор или урежающий ритм антагонист кальция.

Классификация антиаритмических препаратов

(Vaughan Williams E.M.)

Класс I.

Препараты, угнетающие проведение, опосредованное через быстрые натриевые каналы.

#### Ia Замедление фазы 0 деполяризации мембраны. Задержка проведения. Удлинение реполяризации

Класс II. Бета-адреноблокаторы

Класс III Препараты, удлиняющие реполяризацию.

Класс IV Антагонисты кальция.

Некоторых ААП на нафармацевтическом рынке нет и, возможно, не будет в ближайшее время, хотя у этих антиаритмиков очень высокий уровень доказательств при купировании ФП. Поэтому здесь говорится о дозах и способах применения только тех лекарственных средств, которые имеются в арсенале врачей скорой помощи или лечебно-профилактических учреждениях.Для купирования ФП традиционно используются ААП 1 группы по классификации E.M.Vaughan Williams / 84 /. Эффективность ритмилена, хинидина, новокаинамида примерно одинакова. Использование этих препаратов нежелательно при исходных нарушениях проводимости и на фоне СССУ. Ваголитическое действие препаратов 1 гр. может привести к возникновению трепетания предсердий с коэффициентом проведения 1:1, желудочковой тахикардии типа,, пируэт,,. Их кардиодепрессивное действие необходимо учитывать у больных с нарушением сократительной функции миокарда, при ОИМ. Данные препараты отменяют при уширении QRS более чем на 50 %, или удлинении инт. QT более чем на 25 %. Хинидин В прошлом эталонный препарат 1 гр. А.Современная пролонгированная форма выпуска - кинидин-дурулес.Часто применяется схема назначения 1400 мг в сутки, по 200 мг с интервалом 2 часа. Предварительно дается пробная доза 100 мг. Некоторые авторы получали восстановление синусового ритма у 95 % больных. В большинстве случаев купирование ФП происходит в первые сутки лечения. Ранее применялась доза 2400 мг/с. При мониторировании может наблюдаться,, переходный ритм,, - эпизоды трепетания предсердий, узловой ритм, ритм коронарного синуса. В этом случае хинидин не отменяют. ФП переходит в синусовый ритм с ЧСС 60-80 в 1 мин.Брадикардия может быть первым признаком СССУ. Побочные эффекты- тошнота, рвота, понос, падение АД /,,хинидиновые,, обмороки /. У пожилых больных, также имеющих ХСН - из-за снижения клиренса хинидина - требуется снижение суточной дозы на 25%. Способность препарата удлиннять инт. QT может привести к появлению ранней желудочковой экстрасистолии, повышению риска ПЖТ типа,, пируэт. Этот тип аритмии может привести к летальному исходу. Неотложная помощь-

введение раствора 25 % сульфата магния 2-4 гр. за 1-2 мин.. Либо наружная

ЭКС до элиминации хинидина. Для урежения ЧСС хинидин сочетают с изоптином или с БАБ. При сочетании хинидина с сердечными гликозидами возрастает риск гликозидной интоксикации, особенно у пожилых больных. Фенобарбитал понижает активность хинидина. Новокаинами. Часто применяется в/венно для купирования неосложненной ФП, незаменим для скорой помощи. Обычно вводится до 10,0 мл / 1гр / НА каждые 20 мин,но не более2,5 гр. с постоянным контролем АД, ЧСС и ЭКГ. Предварительное введение 10 мг реланиума потенцирует действие НА /Зайцев ОГ, 1988/. В момент восстановления синусового ритма введение препарата прекращается. В связи с возможностью снижения АД он вводится в горизонтальном положении больного, при заготовленном шприце с 0,1 мг фенилэфрина ( мезатона ).

К побочным эффектам относятся:

а/ аритмогенное действие - желудочковые нарушения ритма вследствие удлинения интервала QT ( на ЭКГ можно видеть постепенное прогрессирующее расширение комплекса QRS, а затем возникновение трепетания и мерцания желудочков). б/ замедление атривентрикулярной проводимости, внутрижелудочковой проводимости (возникают чаще в поврежденном миокарде, проявляются на ЭКГ уширением желудочковых комплексов и блокадами ножек пучка Гиса);

в/ артериальная гипотензия (вследствие снижения силы сердечных сокращений и вазодилатирующего действия);

г/ головокружение, слабость, нарушения сознания, депрессия, бред, галлюцинации; д/ аллергические реакции.

Противопоказаниями к применению НА являются: артериальная гипотензия, кардиогенный шок, хроническая сердечная недостаточность; синоатриальная и AV-блокады II и III степени, внутрижелудочковые нарушения проводимости; удлинение интервала QТ и указания на эпизоды пируэтной тахикардии в анамнезе; выраженная почечная недостаточность; системная красная волчанка; повышенная чувствительность к препарату.

При исходно пониженном АД в один шприц с НА набирается 20-30 мкг мезатона (фенилэфрина). У пожилых больных такое сочетание может вызывать резкий подъем АД и даже приступ ОЛЖН. Поэтому желательно уменьшить дозу НА.

Токсический эффект новокаинамида устраняется в/в струйным введением 100 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната. Ритмилен / дизопирамид / Вводится в/ венно струйно 100-150 мг в течение 5 мин. При необходимости повторяют введение 50-100 мг через 2 часа. ФП купирует через 15-60 мин до 60% больных.

При приеме внутрь разовая доза 100-400 мг,средняя суточная доза 600-800 мг.

Воздействуя на систему эйкозаноидов, ритмилен восстанавливает электрическую стабильность кардиомиоцитов, блокируя рецепторы к тромбоксану А2.

Побочные действия:

1. Вазоконстрикция, повышение ОПСС, увеличение ДАД на 5-20 мм Ну.

2. Отрицательное инотропное действие, возникновение либо нарастание симптомов

ХСН у больных с дисфункцией ЛЖ.

3. Холинолитическое действие- сухость во рту,нарушения зрительной аккомодации,

Запоры, острая задержка мочи.

4. Замедление АВ- проводимости.

Редкие осложнения - острый психоз, холестатическая желтуха, гипогликемия.

Относительные противопоказания:

1. Синусовая брадикардия, включая СССУ.

2. Нарушение внутрижелудочковой и АВ- проводимости.

3. Выраженная сердечная недостаточноть. В соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Кардиологов и Европейского Кардиологического Общества / 2001 / препараты 1,,С,, класса /этацизин, пропафенон / являются первой линией средств лечения ФП при отсутствии органического поражения сердца. R.N.Forogos считает, что у этой группы больных указанные препараты имеют наиболее благоприятный баланс между эффективностью и безопасностью. Этацизин Этацизин угнетает процесс восстановления быстрых натриевых каналов с внутренней и наружной стороны мембраны кардиомиоцитов,частично тормозит медленный входящий кальциевый ток. Повышает порог фибрилляции предсердий и желудочков, уменьшает спонтанную диастолическую деполяризацию эктопических очагов, замедляет проведение возбуждения по проводящей системе миокарда, включая аномальные пути, ваголитическое действие, умеренный отрицательный инотропный эффект на миокард (Мрочек А.Г. ). Удлиняет интервал P-R, расширяет комплекс QRS в зависимости от дозы. Не изменяет интервал QT,исходное АД. Быстро всасывается из ЖКТ, определяется в крови через 30-60 минут, достигает максимальной концентрации через 3 часа. Прием этацизина однократно в дозе 100 мг восстанавливает синусовый ритм при ФП у большинства пациентов. Эффективность применения снижалась, если препарат назначался дважды по 50 мг с интервалом 3 часа и более. Препарат не влияет на ЧСС даже у больных с выраженной брадикардией / кроме СССУ/. Не рекомендуется применять при С-А блокаде, А-В блокаде 2-3 степени, блокаде ножек пучка Гиса, ХСН ( при ФВ менее 40 % ),нарушениях функции печени и почек. Этацизин сочетается с кордароном, дигоксином и БАБ. Глютаминовая кислота нивелирует кардиодепрессивное действие этацизина. Препарат разрешен для применения у беременных ( класс B, по версии FDA, 1994, США )

**Пропафенон**

Альтернативой тактики лечения может быть назначение нагрузочной дозы таблетированных антиаритмических препаратов, что позволяет добиться восстановления ритма не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях – **стратегия «таблетка в** **кармане».** Использование антиаритмической терапии *per os* для восстановления ритма, может значительно улучшить качество жизни пациентов с персистирующей формой ФП. Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропафенона при восстановлении и удержании синусового ритма и **согласно последним** **«Рекомендациям по диагностике и лечению ФП», пропафенон относится к препаратам первого ряда** для проведения фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП (Класс I, уровень доказательности А).

В более ранних контролируемых исследованиях ( Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhithmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B.Saunders company. 2001. P. 731-736. Botto G., Bonini W., Broffoni T. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone // Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:1939-1943 ) была продемонстрирована достаточна высокая эффективность пропанорма первые 6 часов у госпитализированных больных, причем выявленный эффект превосходил не только плацебо, но и амиодарон, а также хинидин с дигоксином. Выбранный временной интервал в 6 часов соответствовал представлению, показанном в ряде исследований (Capucci A., Boriani G., Botto G. et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide // Am J Cardiol 1994; 74: 503-505. Boriani G., Capucci A., Lenzi T. et all. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration // Chest 1995; 108: 355-358 ), что после 6 часов уровень эффективности перорального приема препаратов 1С класса сравним с плацебо. В целом можно констатировать, что использование данного подхода представляется эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП после селекции пациентов по базовым клиническим признакам и результатам стационарной терапии. Естественно, что число эпизодов ФП не уменьшилось, поскольку данная стратегия направлена на выбор оптимальной, амбулаторной, безопасной, самостоятельно проводимой купирующей терапии.

**Тактика применения пропафенона при ФП**

*ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Eur Heart J*

*2006;27:1995*

**Преимущества использования стратегии «таблетка в кармане»**

1. Наиболее эффективна у пациентов с редкими пароксизмами ФП, когда тактика

лечения может сводиться только к назначению купирующей антиаритмической

терапии.

2. Быстрое восстановление синусового ритма после приема пропафенона

(эффективность 56-83%), отсутствие тяжелых побочных эффектов.

3. Отсутствие необходимости в госпитализации, что позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

4. Самостоятельно купировать аритмию самим больным в амбулаторных условиях, уменьшая стоимость затрат на медицинское обслуживание.

5. Первый прием нагрузочной дозы пропафенона должен быть произведен под наблюдением лечащего врача, после чего можно рекомендовать использовать пропафенон амбулаторно для купирования пароксизмов ФП.

6. Абсолютными противопоказаниями для назначения пропафенона являются дисфункция сино-атриального или АВ узлов, блокада ножек пучка Гиса, удлинение интервала *QT*, синдром Бругады, острый коронарный синдром (ОКС) и декомпенсированная ХСН.

7. Относительными противопоказаниями для его назначения могут быть хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) – бронхиальная астма и обструктивный бронхит.

**Эффективность стратегии «таблетка в кармане». Доказательная медицина**

1. Эффективность однократного приема *per os* 450-600 мг пропафенона по данным многих плацебо-контролируемых исследований составляет 56%-83% (Boriari G, Biffi M, Capucci A, et al., 1997)

2. Эффективность приема пропафенона *per os* для купирования пароксизма ФП – 76%.

3. Применение *per os* пропафенона в дозе 600 мг восстанавливало ритм у 72% больных с рецидивирующей формой ФП (Capucci A., et al., 1999) Суточная доза 10 мг/кг/сут

4. Исследования с использованием нагрузочной дозы пропафенона *per os* показали наиболее высокую эффективность препарата при купировании пароксизмов ФП продолжительностью до 24 часов, при этом время восстановления ритма по данным различных авторов составило 2-4 часа.

5. Одним из наиболее масштабных исследований, изучавших эффективность пероральной нагрузочной дозы пропафенона при купировании пароксизмов ФП, является мета-анализ, в котором было показано, что при назначении *per os* 600 мг пропафенона синусовый ритм в течение первых 4 часов восстановили 41% больных, что было достоверно выше при сравнении с приемом *per os* амиодарона.

В России наиболее масштабным исследованием по изучению эффективности и безопасности перорального приема пропафенона в купировании и профилактике пароксизмов ФП является исследование ***Прометей*** ( **ПРО**пафенон при восстановлении синусового рит**М**а у больных с п**Е**рсис**Т**ирующ**Е**й формой фибрилляции предсерди**Й**, 2007) с участием 764 больных с рецидивирующей формой ФП. В многоцентровом Российском исследовании синусовый ритм восстановлен в 80,2% случаев при использовании пропафенона и стратегии «таблетка в кармане».

**Схемы использования пропафенона в таблетках**

Пароксизмальная ФП < 48 часов

Стабильная гемодинамика. Нет признаков декомпенсации ХСН, ОКС, ХОБЛ

Прием нагрузочной дозы пропафенона (Пропанорма\*) 450-600 мг per os.

Желудочковая и/или предсердная экстрасистолия Нет признаков ОКС, декомпенсированной ХСН (ФВ > 40%), СССУ, АВ-блокад, ХОБЛ, ГЛЖ < 14 мм.

**Схема 1.**

1 прием – 300 мг внутрь.

Через 1 час 2й прием – 150 мг внутрь.

Через 1 час 3й прием – 150 мг внутрь. Схема 2.

Прием пропафенона (Пропанорма\*) в дозе 450- 900 мг/сут в три приема В равных дозах 3 раза через каждые 8 часов

После начала лечения наступает:

Урежение ЧЖС при ФП

Восстановление синусового ритма через 4-6 часов.

Пароксизмальная ФП > 48 часов. Решение вопроса о восстановлении синусового ритма после ЧП ЭхоКГ. Подготовка в плановой кардиоверсии. По результатам плацебо-контролируемых исследований пропафенон при внутривенном введении восстанавливает синусовый ритм в течение нескольких часов приблизительно у 81% пациентов ( Nacarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH. et al. ) В стационаре вводится в/венно капельно в дозе 1-2 мг / на кг массы тела в 5% растворе глюкозы в течение 30-60 мин. Предварительно больному необходимо

принять БАБ или недигидроперидиновый АК для предотвращения быстрого проведения через АВ-соединение,появления трепетания предсердий с высокой частотой ритма желудочков. Класс 11 ААП. БАБ обладают довольно умеренной антиаритмической активностью.Так, эффективность обзидана составляет до 8 % / И.П. Замотаев, 1985г. / Чаще происходит замедление числа желудочковых сокращений за счет угнетения АВ-проводимости, что и используют на практике.

Небиволол обладает выраженными антиаритмическими свойствами и повышает порог фибрилляции желудочков. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением автоматизма сердца (в том числе в патологическом очаге) и замедлением А–В–проводимости. Класс 111. Амиодарон известен уже более 20 лет. Доминирующим электрофизиологическим эффектом, определяющим его принадлежность к III классу, является увеличение длительности потенциала действия за счет замедления реполяризации, что достигается блокадой калиевых каналов во 2-ю и 3-ю фазы трансмембранного потенциала действия / Salerno DM./. Амиодарон демонстрирует умеренно выраженные свойства блокатора натриевых каналов, т.е. эффекты I класса. Препарата обладает неселективной a-b -блокирующей активностью, причем этот эффект в значительной степени опосредован влиянием на синтез гормонов щитовидной железы. Наряду с этим амиодарон обладает и a-блокирующей активностью. Поскольку кальциевые каналы очень чувствительны к симпатическим влияниям на сердце, через а-блокирующие эффекты препараты реализуют свое кальций-блокирующее или верапамилподобное действие, которое у амиодарона реализуется напрямую. Как б-блокатор препарат угнетает 4-ю фазу трансмембранного потенциала действия (фазу спонтанной диастолической деполяризации), что приводит к снижению частоты синусового ритма. На ЭКГ эффекты препарата проявляются удлинением интервала P–Q при отсутствии изменений со стороны комплекса QRS и, что самое главное, существенным удлинением интервала Q–T. Последнее, с одной стороны, служит показателем насыщения препаратам, с другой стороны, в определенной степени является мерилом безопасности его применения. Таково многообразие электрофизиологических эффектов амиодарона. Применение амиодарона считается обоснованной тактикой фармакологической кардиоверсии Ф - уровень доказательности А. Выгодно отличается от большинства других ААП возможностью применения у больных синдромом ВПВ и при ХСН за исключением кардиомегалии. Амиодарон является препаратом выбора при лечении ФП у больных, имеющих органическое поражение сердца / Сметнев А.С 1990, Zipes D.P. 2000 / Схема введения внутривенно:

Вначале вводится в/венно в дозе 5-7 мг/на кг массы тела, в течение 30-60 мин. Затем повторяют введение 1,2- 1,8 г/сутки или назначают перорально в несколько приемов до достижения суммарной дозы 10 гр. Дальнейшая поддерживающая доза 200-400 г/сутки. Возможно кратковременное снижении АД - только при очень быстром в/в введении – за счет снижения ОПСС,что сопровождается некоторым учащением ЧСС и увеличением сердечного выброса.

**Схема назначения амиодарона внутрь (для восстановления синусового ритма)**

Внутрь (амбулаторно):

До 600-800 мг ( по 3 или 4 таблетки в день, в несколько приемов, до общей дозы 10 г ( длительность приема от 12 до 16 дней ). При удлинении *QT* интервала на 10-15% необходимо перейти на поддерживающую дозу.

Внутрь (в стационаре):

До 1,2-1,8 г (1200-1800 мг) в сутки в несколько приемов до общей дозы 10 г, а затем назначается поддерживающая доза.

Например: Если назначаете по 6 таблеток в сутки, то длительность приема может составлять 8 дней (без перерывов). Следить за интервалом *QT.* При удлинении интервала на 10-15% необходимо перейти к поддерживающей дозе.

Например, если назначили 9 таблеток в день, то длительность может быть 5-6 дней. При удлинении интервала на 10-15% необходимо перейти к поддерживающей дозе.

**Анализ интервала QT**

Формула Базетта:

*QTc* = *QRR*

Дисперсия интервала *QT* – это разница между Мах и Мin интервалом *QT*

Субанализ Роттердамского исследования свидетельствует, что увеличение *QTd* свыше 60 мс у пожилых людей является достоверным предиктором кардиальнойсмерти (1998).В стационаре возможны другие схемы: начальная доза 1,2- 1,8 г/сутки в несколькоприемов до суммарной дозы 10 гр. Затем поддерживающая доза 200-400 г/ сутки. Кардиоверсия обычно происходит в первые несколько дней лечения.

Амбулаторно назначается 600-800 г/ сутки до 10 гр. насыщения. Затем поддерживающая доза 200-400 г/ сутки. С увеличением длительности приступа действие амиодарона снижается. Важно, то что препарат эффективен при ФП, рефрактерной к лечению другими ААП / Шамов И.А.,89 /. Аритмогенный эффект меньше, чем у других ААП - примерно у 1-5 % больных. На ЭКГ возможно удлинение инт. QT, редко - появление желудочковых тахиаритмий, в том числе типа,, пируэт,,.

Взаимодействие амиодарона с другими лекарствами:

а/ БАБ,АКК- гипотензия, брадикардия,

б/ лидокаин- брадикардия,

в/ дизопирамид - риск новых аритмий,

г/ фентанил - гипотензия, брадикардия, уменьшение сердечного выброса,

д/ рифампицин - снижение концентрации кордарона. Дронедарон. Группа бензофуранов. Не содержит иода, не нарушает функцию щитовидной железы. Имеет метан-сульфонильную группу, которая снижает липофильность препарата в тканях печени и легких. Оказывет минимальное влияние на интервал QT, что минимизирует шанс проаритмий. На 25% снижает рецидивы ФП (Toubout P., Brugada J.,Capucci A. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation : A dose-ranging study.- Europ Heart L, 2003: 24: 481-1487). Класс 1У Верапамил у больных с ФП, в отсутствие дополнительных путей проведения, применяется для уменьшения ЧСС / класс рекомендаций 1 /.

Купирующий эффект, как правило, умеренный - до 20 % случаев ФП. Противопоказан

при синдроме WPW, т.к. в этой ситуации увеличивает частоту сокращений желудочков

до 300 в 1 мин., вплоть до фибрилляции желудочков.

Вводится в дозе 0,075-0,15 мг /на кг массы тела в течение 2 мин., начало действия

**Фармакотерапия при впервые выявленной ФП.**

Чаще всего при впервые выявленной ФП применяется следующая тактика:

1. Контроль ЧЖС по мере необходимости, чаще всего, с помощью -адреноблокаторов и/или дигоксина.

2. Антикоагулянты (варфарин) или дезагреганты (ацетилсалициловая кислота) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

3. Обсуждение вопроса об антиаритмической терапии.

4. Обсуждение вопроса о целесообразности восстановления синусового ритма.

5. После восстановления синусового ритма на 1 месяц назначается ААП с целью

предупреждения рецидива ФП (длительная терапия не требуется) и антикоагулянт или дезагрегант.

Противопоказания к восстановлению синусового ритма на догоспитальном этапе:

•Длительность ФП более двух суток.

•Доказанная дилатация левого предсердия (передне-задний размер 4,5 см по ЭхоКГ).

•Наличие тромбов в предсердиях или тромбоэмболические осложнений в анамнезе.

•Развитие пароксизма на фоне острого коронарного синдрома (при наличии стабильной гемодинамики).

•Развитие пароксизма на фоне выраженных электролитных нарушений.

•Декомпенсация тиреотоксикоза.

Показания для госпитализации.

а/ впервые зарегистрированная ФП.

б/ затянувшийся пароксизм,

в/отсутствие эффекта от медикаментозной терапии,

г/ пароксизм с высокой частотой желудочковых сокращений и развитием осложнений аритмии,

д/ частые рецидивы ФП (для подбора антиаритмической терапии).. Больным ПФФП свыше 48 часов при хорошей переносимости,без нарушения ЦГД на три недели назначается варфарин. Раз в неделю контролируется МНО, в диапазоне 2,0-3,0. Иногда титрование препарата занимает длительное время. Больному необходимо соблюдать специальную диету. Следует учитывать, что по при значениях МНО меньше 2 эффективность профилактики ишемического инсульта снижается. С помощью БАБ контролируется ЧСС. После отрицательного ответа чрезпищеводного ЭХОКГ исследования ушка ЛП назначается пероральная кардиоверсия.

Рекомендации по фармакологической или электрической кардиоверсии ФП (ACC/AHA/ESC )

Класс I

1. Немедленно выполнить электрическую кардиоверсию у пациентов с пароксизмальной ФП и частым желудочковым ритмом, тем, кто имеет доказанный на ЭКГ острый ИМ или гипотонию с симптомами, стенокардию или ХНК, если ФП не отвечает быстро на фармакологические меры. (Уровень доказательств: C)
2. Провести кардиоверсию у пациентов без гемодинамической неустойчивости, когда симптомы ФП недопустимы. (Уровень доказательств: C)

Класс IIa

1. Фармакологическая или электрическая кардиоверсия, чтобы ускорить самопроизвольное восстановление синусового ритма у пациентов с впервые выявленным эпизодом ФП. (Уровень доказательств: C)
2. Электрическая кардиоверсия у пациентов с упорствующей ФП, если ранний рецидив маловероятен. (Уровень доказательств: C)
3. Повторная кардиоверсия после профилактической терапии у пациентов, которые вновь срываются на ФП без антиаритмического лечения после успешной кардиоверсии. (Уровень доказательств: C)

Класс IIb

1. Фармакологическая кардиоверсия до синусового ритма у пациентов с упорствующей ФП. (Уровень доказательств: C)
2. Назначение вне стационара фармакологических препаратов для кардиоверсии впервые выявленной, пароксизмальной или упорствующей ФП у пациентов без сердечного заболевания, или когда безопасность препарата у этого пациента была проверена. (Уровень доказательств: C)

Класс III

1. Электрическая кардиоверсия у пациентов со спонтанным чередованием ФП и синусового ритма в течение коротких периодов времени. (Уровень доказательств: C)
2. Повторная кардиоверсия у пациентов с короткими периодами синусового ритма, которые вновь срываются на ФП, несмотря на многократные процедуры кардиоверсии и профилактическую антиаритмическую терапию. (Уровень доказательств: C)

Итак, при пароксизмальной форме ФП следует считать чрезвычайно важным быстрое - в пределах 1-2 сут - купирование первого в жизни больного приступа ФП, особенно при тяжелой патологии миокарда. Не следует останавливаться перед быстрым применением у таких больных электроимпульсной терапии (ЭИТ), не тратя время на длительные попытки медикаментозного восстановления ритма, чреватые нарастанием угрозы остро возникшего внутрисердечного тромбоза (и последующих тромбоэмболий, в том числе и "нормализационных"). При ТП с частым желудочковым ритмом (при проведении 2:1, тем более 1:1) наиболее оправдана также немедленная кардиоверсия.

Таблица 3. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при ФП, длящейся менее 7 суток. Эффективность ААП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат\* | Способ назначения | Класс рекомендации | Уровень доказанности |
| Агенты с доказанной эффективностью  Пропафенон  Флекаинид  Амиодарон  Хинидин  Менее эффективные или недостаточно изученные агенты  Прокаинамид  Дигоксин  Соталол | Внутрь или в/в  Внутрь или в/в  Внутрь или в/в  Внутрь  В/в  Внутрь или в/в  Внутрь или в/в | I  I  IIa  IIb  IIb  III  III | A  A  A  B  C  A  A |

Для профилактики тромбоэмболических осложнений, если продолжительность эпизода ФП превышает 4 час или она неизвестна, необходимо назначить непрямые антикоагулянты, поддерживая МНО на уровне 2-3.

Таблица 4. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при ФП, длящейся более 7 суток

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат\* | Способ назначения | Класс рекомендации | Уровень доказанности |
| Агенты с доказанной эффективностью  Амиодарон  Пропафенон  Флекаинид  Хинидин  Менее эффективные или недостаточно изученные агенты  Прокаинамид  Соталол  Дигоксин | Внутрь или в/в  Внутрь или в/в  Внутрь  Внутрь  В/в  Внутрь или в/в  Внутрь или в/в | IIa  IIb  IIb  IIb  IIb  III  III | A  B  B  B  C  A  C |

**Комментарии**

**1.** Если обобщить табличные данные по классу рекомендаций и уровню доказательств, оценить наличие ААП на фармацевтическом рынке, то будет понятно, что из имеющихся в арсенале лекарственных средств, при пароксизмальной ФП следует чаще использовать **пропафенон и/или амиодарон.**

2. С другой стороны, не надо упорствовать, если в анамнезе пациент указывает на то, что именно новокаинамид, вводимый в/в, купирует эпизоды ФП. У больных ОИМ., либо при наличии брадикардии, резких нарушений ЦГД – ОЛЖН, падении АД, - антиаритмические препараты могут проявить проаритмогенный и кардиодепрессивный эффект. Лучшим методом является ЭИТ.

При значительной тахиаритмии, частоте сокращений желудочков 200 и более в 1 мин., появляется высокий риск фибрилляции желудочков. Необходима срочная ЭИТ.

В последние годы активно подвергаются сравнительному анализу два основных направления в лечении больных с рецидивирующей ФП: восстановление синусового ритма иконтроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся ФП. Результатымногоцентровых исследований *RACE* и *AFFIRM* не обнаружили достоверных отличий впрогнозе больных при сравнении стратегий контроля ритма и контроля ЧЖС при ФП, атакже пациенты не отличались по риску госпитализаций в связи с ухудшением сердечнойнедостаточности. Две стратегии в лечении больных с ФП:

восстановление синусового ритма с помощью медикаментозной либо электрическойкардиоверсии и последующая профилактика рецидива ФП *(rhythm control).*

контроль ЧЖС в сочетании с антикоагулянтной или антиагрегантной терапией присохраняющейся ФП *(rate control).*

Выбор наиболее рациоальной стратегии у каждого конкретного пациента зависит от многих факторов, и далеко не последнюю роль в этом играет форма ФП.

Рекомендации по лечению пациентов с ФП и острым ИМ ( ACC/AHA/ESC)

Класс I

1. Выполнить электрическую кардиоверсии пациентам с серьезными гемодинамическими расстройствами или тяжелой ишемией. (Уровень доказательств: C)
2. Внутривенное назначение сердечных гликозидов или амиодарона, чтобы замедлить частый желудочковый ответ и улучшить функцию ЛЖ. (Уровень доказательств: C)
3. Внутривенное введение бета-блокаторов для замедления частого желудочкового ответа у пациентов без клинической дисфункции ЛЖ, бронхоспастических заболеваний или AV блокад. (Уровень доказательств: C)

Назначить гепарин пациентам с ФП и острым ИМ, если нет противопоказаний к антикоагуляции. (Уровень доказательств: C) У больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков (WPW) бывает трансформация пароксизма фибрилляции предсердий в желудочковую фибрилляцию. Как правило, непосредственным предвестником этого является ФП с высокой (более 200 в минуту) частотой желудочкового ритма с расширением комплексов QRS и их деформацией по типу синдрома WPW. Данную аритмию следует считать угрожающей жизни.

Рекомендации по лечению ФП и предвозбуждения желудочков (ACC/AHA/ESC)

Класс I

1. Катетерная аблация дополнительного пути у пациентов с симптомами с ФП, у которых имеется WPW синдром, особенно с обмороками из-за частого сердечного ритма или с коротким рефрактерным периодом ДПП. (Уровень доказательств: B)
2. Немедленно выполнить электрическую кардиоверсию для профилактики фибрилляции желудочков у пациентов с WPW, у которых ФП протекает с частым желудочковым ответом, связанным с гемодинамической нестабильностью. (Уровень доказательств: B)
3. Назначать внутривенно прокаинамид или ибутилид для восстановления синусового ритма у пациентов с WPW, у которых ФП происходит без гемодинамической нестабильности при широких QRS комплексах на кардиограмме (больше или равные 120 мс). (Уровень доказательств: C)

Класс IIb

Назначение внутривенно хинидина, прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона гемодинамически устойчивым пациентам с ФП с вовлечением проведения по дополнительному пути. (Уровень доказательств: B)

1. Требуется немедленная кардиоверсия, если развиваются очень частая тахикардия или гемодинамическая нестабильность у пациентов с ФП с вовлечением проведения по дополнительному пути. (Уровень доказательств: B)

Класс III

Внутривенное назначение бета-блокаторов, сердечных гликозидов, дилтиазема или верапамила у пациентов с WPW синдромом, у которых имеется предвозбуждение желудочков при ФП (Уровень доказательств: B) Рекомендации по лечению ФП у пациентов с гипертиреозом ( ACC/AHA/ESC)

Класс I

1.Требуется немедленная кардиоверсия, если развиваются очень частая тахикардия или гемодинамическая нестабильность у пациентов с ФП с вовлечением проведения по дополнительному пути. (Уровень доказательств: B)

1. Назначайте бета-блокаторы при необходимости контролировать частоту желудочкового ответа у пациентов с ФП, осложненной тиреотоксикозом, если это не противопоказано. (Уровень доказательств: B)
2. При обстоятельствах, когда бета-блокаторы не могут использоваться, назначайте антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил) для контроля частоты желудочкового ответа. (Уровень доказательств: B)
3. У пациентов с ФП связанной с тиреотоксикозом, применяйте пероральные антикоагулянты (МНО 2 - 3) для профилактики тромбоэмболий, как это рекомендовано для пациентов ФП с другими факторами риска инсульта. (Уровень доказательств: C)
   1. Как только эутиреоидное состояние восстановлено, рекомендации по антитромботической профилактике остаются теми же самыми, что и у пациентов без гипертиреоза. (Уровень доказательств: C)

Предупреждение и лечение ПФФП после хирургических вмешательств ACC/AHA/ESC Guidelines.

Класс I. Для предупреждения ФП после хирургических вмешательств использовоть бета-блокатор, если нет противопоказаний (уровень доказанности А).

У больных с ФП, развившейся после хирургического вмешательства, добиться контроля ЧСС с помощью назначения препаратов, замедляющих атриовентрикулярное проведение (уровень доказанности В).

Класс IIa. Профилактически назначить соталол или амиодарон у больных с повышенным риском возникновения ФП после хирургического вмешательства (уровень доказанности В).

При возникновении ФП после хирургического вмешательства восстановить синусовый ритм медикаментозно с помощью ибутилида или электрической кардиоверсией также, как это рекомендуется у нехирургических больных (уровень доказанности В).

У больных с рецидивирующей или рефрактерной ФП после хирургического вмешательства пытаться удержать синусовый ритм с помощью назначения ААП согласно рекомендациям для больных ИБС, страдающих ПФФП (уровень доказанности В).

Назначить антитромботический препарат согласно рекомендациям для нехирургических больных (уровень доказанности В).

Рекомендации по лечению мерцательной аритмии во время беременности. ACC/AHA/ESC Guidelines.

Класс I. Контроль ЧСС с помощью дигоксина, бета-блокатора или антагониста кальцая (уровень доказанности С). Электрическая кардиоверсия у больных с гемодинамической нестабильностью, возникшей вследствие аритмии (уровень доказанности С). Антитромботическая терапия (антикоагулянт или аспирин) на всем протяжении беременности у всех больных с МА (за исключением изолированной МА) (уровень доказанности С).

Класс IIb. Попытка фармакологической кардиоверсии с использованием хинидина, прокаинамида или соталола у гемодинамически стабильных больных, у которых МА развилась во время беременности (уровень доказанности С).

Назначение гепарина больным с факторами риска ТЭ во время первого триместра и последнего месяца беременности. Нефракционированный гепарин можно назначить как в виде постоянной внутривенной инфузии в дозе, достаточной для удлинения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза выше контрольного, или в виде периодических подкожных инъекций в дозе от 10 000 до 20 000 ЕД каждые 12 ч, подобранных таким образом, чтобы достичь удлинения активированного частичного тромбопластинового времени в промежетках между инъекциями (6 ч после инъекции) в 1,5 раза выше контрольного (уровень доказанности В).

А. Данные в поддержку использования в этой ситуации подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина, ограничены (уровень доказанности С). Назначение непрямого антикоагулянта во втором триместре беременности у больных с высоким риском ТЭ (уровень доказанности С).

Рекомендации по лечению ФП у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. (ACC/AHA/ESC )

Класс I

Лечите пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, у которых развивается ФП пероральными антикоагулянтами (МНО 2-3) как рекомендовано другим пациентам высокого риска для профилактики тромбоэмболий. (Уровень доказательств: B)

Класс IIa

Назначайте антиаритмическое лечение для профилактики рецидивов ФП. Доступные данные недостаточны, чтобы рекомендовать какой-то один препарат в этой ситуации, но дизопирамид и амиодарон обычно предпочитаются. (Уровень доказательств: C)

Рекомендации по лечению мерцательной аритмии у больных с заболеваниями легких.

Класс I. При возникновении МА во время острого или обострения хронического легочного заболевания первоначальные терапевтические усилия должны быть направлены на коррекцию гипоксемии и ацидоза (уровень доказанности С).

У больных с обструктивном заболевании легких при возникновении пароксизма МА для контроля ЧСС предпочтительнее антагонисты кальция (дилтиазем или верапамил) (уровень доказанности С).

Попытка электрической кардиоверсии у больных с заболеванием легких и появившейся гемодинамической нестабильностью вследствие МА (уровень доказанности С).

Класс III

Использование теофиллина и агонистов бета-адренорецепторов у больных с бронхоспазмом и развившейся МА (уровень доказанности С).

Использование бета-блокаторов, соталола, пропафенона и аденозина у больных с обструктивным заболеванием легких и развившейся МА (уровень доказанности С).

При магнийзависимой ФП (доказанная гипомагниемия или наличие удлиненного интервала QT) препаратом выбора служит кормагнезин (магния сульфат ), являющийся в остальных случаях дополнительным средством для урежения ритма. вводимый в/в в течение 10-15 мин. в дозе 400-800 мг магния ( 20-40 мл 10% или 10-20 мл 20% раствора ). Лечение рецидивирующей ПФФП.

При коротких ПФФП с минимальными симптомами разумно не использовать антиаритмическую терапию. Она обычно требуется, если появление ФП сопровождается тяжелыми симптомами. В обеих ситуациях необходимы меры по контролю ЧСС и предупреждению тромбоэмболических осложнений. У многих больных могут быть эффективными различные антиаритмики и первоначальный выбор препарата должен основываться на соображениях безопасности. Надо подчеркнуть, что данные рандомизированных исследований антиаритмических агентов при ФП немногочисленны, рекомендации по выбору конкретного препарата основаны преимущественно на соглашении экспертов и при появлении новых фактов могут подвергнутся изменениям. ААП и ВСР

В настоящее время имеется информация относительно нескольких антиаритмиков. Отмечено, что пропафенон и флекаинид (но не амиодарон) уменьшают временные характеристики ВСР у пациентов с хроническими желудочковыми аритмиями [Townend]. В другом исследовании [Binkley] пропафенон уменьшал ВСР и подавлял НЧ компонент в большей степени, чем ВЧ, приводя к существенному уменьшению отношения НЧ/ВЧ компонентов. Более крупное исследование [118] показало, что флекаинид, а также энкаинид и морицизин, снижали ВСР у постинфарктных больных, однако наблюдение не выявило корреляции между этими изменениями и смертностью. Таким образом, ряд антиаритми ческих препаратов, ассоциируемых с увеличением смертности, способны снижать ВСР. Однако неизвестно, имеют ли эти изменения ВСР какое-либо прямое прогностическое значение. Проаритмический эффект ААП. Исследование и клинический опыт показывают, что при длительной аритмической терапии примерно в 10% случаев встречаются угрожающие жизни проаритмические эффекты. При этом проаритмическое действие выражается в инициировании нового, до сих пор не наблюдаемого у данного пациента нарушения ритма. В некоторых случаях развиваются даже мерцания и трепетания желудочков сердца. Следовательно, противоаритмический или аритмогенный эффекты могут обусловить непосредственную угрозу для жизни пациента. Практический вывод для нас, врачей - пациенты, длительное время принимающие антиаритмические средства, требуют постоянного и тщательного наблюдения и контроля. Особенно велик риск для пациентов, у которых уже имеются сердечно-сосудистые заболевания. К ним относятся больные с низкой фракцией выброса, с сердечной недостаточностью, с прогрессирующей ИБС или кардиомиопатиями. В группу риска входят также пациенты с нарушениями электролитного обмена или люди, потребляющие постоянно алкоголь. Правда, проаритмические эффекты ААП не всегда жизнеугрожающи. Иногда они выражаются в умеренных экстрасистолах или нарушениях проводимости.

Таблица 5. Типы проаритмий и блокад проведения во время лечения ФП различными ААП в соответствии с классификацией Vaughan Williams. http://www.torsades.org.

|  |
| --- |
| А. Желудочковая проаритмия  Тахикардия типа “пируэт (препараты VW классов IA и III)  Устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия (обычно препараты VW класса IС)  Устойчивая полиморфная желудочковая тахикардия/ФЖ без удлинения интервалов QT (препараты VW классов IA, IC и III)  Б. Предсердные проаритмии  Стимул для возобновления МА (препараты VW классов IA, IC и III)  Перевод МА в трепетание предсердий (обычно препараты VW класса IC)  Увеличение порога дефибрилляции (потенциальная проблема с препаратами VW класса IC)  В. Нарушения проведения и формирования импульса  Увеличение частоты сокращений желудочков во время ФП (препараты VW класса IA и IC)  Улучшение проведения по дополнительному проводящему пути (дигоксин, внутривенный верапамил или дилтиазем)  Дисфункция синусового узла и атриовентрикулярная блокада (почти все препараты) |

Таблица 6

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕПАРАТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОАРИТМОГЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ   |  |  |  | | --- | --- | --- | | препарат | период полужизни | лекарственная группа | | ацекайнид | 4-15ч | антиаритмик | | ацепромазин | 20-40ч | фенотиазин (нейролепт) | | алинидин | 4,2ч | антиаритмик | | амитриптилин | 31-46 | трицикл. антидепрессант | | амоксапин | 8-30 | трицикл. антидепрессант | | априндин | 20-27 | антиаритмик | | астемизол | 7-11дней | антигистаминный | | атропин | 4ч | антихолинэргический | | азитромицин | 2,5-3,5ч | антибиотик | | барукайнид | 13ч | антиаритмик | | бепридил | 24ч | антагонист кальция | | бретилиум | 4-17ч | антиаритмик | | бутаперазин | 20-40ч | нейролептик | | хлорпроэтазин | 20-40ч | нейролептик | | цибензолин | 7-8ч | антиаритмик | | ципрофлоксацин | 3-6ч | антибиотик | | цизаприд | 6-12 | прокинетик | | кларитромицин | 3-7ч | антибиотик | | кломипрамин | 54-77 | трицикл. антидепрессант | | циклобензаприн | 24-72ч | миорелаксант | | десипрамин | 12-30ч | трицикл. антидепрессант | | дипрафенон | 1,2-1,5ч | антиаритмик | | дизопирамид | 4-10ч | антиаритмик | | досулепин | 14-24ч | трицикл. антидепрессант | | доксепин | 8-24ч | трицикл. антидепрессант | | энканид | 6-12 | антиаритмик | | эритромицин | 2ч | антибиотик | | флекаинид ацетат | 6,8-11,8ч | антиаритмик | | флюфеназин | 33ч (деканоат-14-26дн) | фенотиазин | | галофантрин | 1-6дн | антималярийный | | галоперидол | 13-40ч (деканоат-3нед) | антипсихотический | | гидроксизин | 3-30час | антианксиотический | | имипрамин | 6-36ч | трицикл. антидепрессант | | индекаинид | 10ч | антиаритмик | | кетансерин | 13-35ч | антигипертензивный | | левофлоксацин | 6-8ч | антибиотик | | лидокаин | 1-2ч | антиаритмик | | лофепрамин | 1,7-2,5ч | трицикл. антидепрессант | | лоркаинид | 8ч | антиаритмик | | мезоридазин | 20-40ч | фенотиазин | | метотримепразин | 15-30ч | фенотиазин | | мексилетин | 12ч | антиаритмик | | морицизин | 3,5ч | антиаритмик | | норфлоксацин | 2-4ч | антибиотик | | нортриптилин | 18-44ч | трицикл. антидепрессант | | офлоксацин | 5-7,5ч | антибиотик | | пентамидин изетионат | 9,5ч | антипротозойный | | перфексилин малеат | 2-6дн | антиангинальный | | перфеназин | 20-40ч | фенотиазин | | фенитоин | 7-42ч | антиаритмик | | пимозид | 55ч | антипсихотический | | пипотиазин | 20-40 | фенотиазин | | пирменол | 7,6-10,5ч | антиаритмик | | пробукол | неск мес | холестерол-понижающие | | прокаинамид | 2,5-9ч | антиаритмик | | прохлорперазин | 20-40ч | фенотиазин | | промазин | 20-40ч | фенотиазин | | прометазин | 5-14ч | фенотиазин | | пропафенон | 2-23ч | антиаритмик | | пропиомазин | 12ч | фенотиазин | | протриптилин | 68-89ч | трицикл.антидепрессант | | хинидин | 6-12ч | антиаритмик | | хинин | 4,1-26ч | антималярийный | | рисперидон | 3-30ч | антипсихотический | | сертиндол | 3дн | антипсихотический | | соталол | 10-15ч | антиаритмик | | спарфлоксацин | 16-30ч | антибиотик | | тедисамил | 10ч | антиаритмик,антиангинальн | | терфанадин | 16-23ч | н1-антагонист | | тиэтилперазин | 20-40ч | фенотиазин | | тиоридазин | 20-40ч | фенотиазин | | токаинид | 11-23ч | антиаритмик | | толтеродин | 1,9-3,7ч | антиспазматич урологич | | трифлюоперазин | 20-40ч | фенотиазин | | тримипрамин | 7=30ч | трицикл.антидепрессант | |

Профилактика тромбоэмболий при восстановлении синусового ритма.

Восстановление синусового ритма у больных ФП может сопровождаться системной эмболизацией в 1-3% случаев. Эмболизация может возникнуть через несколько дней и даже недель после успешной кардиоверсии. В связи с этим при проведении этой процедуры рекомендуется терапия ОАК в течение 3-хнедель до и 4-х недель после кардиоверсии. В тех случаях, когда синусовый ритм не удается восстановить, продолжительность терапии ОАК определяется возрастом и наличием факторов риска. В случае остро возникшей ФП ( 72 часа ) внутрисердечные тромбы выявлялись у 14% больных. Поэтому всем таким больным необходимо назначать гепарин на 48 часов. Если за это время синусовый ритм не удалось восстановить, и принято решение о кардиоверсии - необходимо начать терапию ОАК. При обнаружении тромбов в предсердии у больных ФП, системными эмболиями в анамнезе - терапия ОАК продолжается пожизненно. Тоже самое - для больных с механическим протезом клапанов, рациональный уровень МНО 4,0. Риск эмболических осложнений при неревматической ФП в 5,6 раз больше, чем в контрольной группе, а при ФП ревматического генеза - в 17,6 раз больше. Общий риск эмболических осложнений в 7 раз выше, когда присутствует ФП. 15 - 20% всех ишемических инсультов возникают при ФП. Достоверных различий риска эмболических осложнений при пароксизмальной или хронической формах нет, хотя некоторые авторы указывают на то, что хроническая ФП несет несколько больший риск (6% в год), чем пароксизмальная (2 - 3% в год).

Наивысший риск эмболических осложнений при ФП в следующих ситуациях: недавно начавшаяся ФП, первый год существования ФП, ближайший период после восстановления синусового ритма. С возрастом риск инсульта при ФП увеличивается, так в возрастной группе от 50 до 59 лет 6,7% всех цереброваскулярных случаев связаны с ФП, а в возрастной группе от 80 до 89 лет - 36,2%.

\* Риск-классификация эмболий при ФП: 1) высокий риск определяется при наличии хотя бы одного из следующих факторов: перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия; артериальная гипертензия; низкая фракция выброса левого желудочка; возраст > 75лет; ревматический порок сердца; протезированный сердечный клапан; 2) умеренный риск устанавливается при наличии не более одного из следующих факторов (в противном случае – высокий риск): возраст 65-75 лет; сахарный диабет; коронарная болезнь сердца с сохраненной фракцией выброса ЛЖ;

3) низкий риск выставляется при отсутствии указанный факторов. ( [www.imithome.org](http://www.imithome.org), [www.russiandoctors.org](http://www.russiandoctors.org), [www.medmir.com](http://www.medmir.com) ). Антикоагулянтная терапия

АКТ- является основной стратегией профилактики эмболических осложнений. Она снижает их риск, в среднем, на 68%, но связана с риском серьезного кровотечения (примерно 1% в год). При неревматической ФП оптимальным компромиссом между эффективностью и риском кровотечения является поддержание МНО на уровне 2 – 3 (протромбиновый индекс - 55 - 65). Другой аспект профилактики эмболических осложнений - восстановление и поддержание синусового ритма. Однако, многоцентровые корпоративные исследования, оценивающие коэффициент риск/ польза (особенно в отношении риска поддерживающей антиаритмической терапии) не закончены. При длительности ФП более 48 часов оральные антикоагулянты ( ОАК ) показаны не менее 3 недель до (можно амбулаторно) и 1 месяц после восстановления синусового ритма. Начальная доза ОАК подбирается с учетом функционального состояния печени, сопутствующих заболеваний и их терапии, показателя МНО. Наиболее широко в мире применяется производный монокумарина- варфарин- что обусловлено оптимальной продолжительностью его действия и хорошей переносимостью. Период полужизни варфарина ( 36 часов ) обеспечивает стабильную гипокоагуляцию, не допускающую колебаний в снижении уровня У11 фактора. Ударные дозы ОАК не рекомендуются из-за угрозы как тромбообразования, так и кровотечения ( на фоне гепарина ). Терапию следует начинать с поддерживающих доз варфарина - 2,5 -10 мг / в сутки. Одновременно (параллельно ) применяют гепарин под контролем АЧТВ в течение 5 дней, после чего последний отменяют. Необходимо знать,что цефалоспорины подавляют образование витамина К2 кишечными бактериями и блокируют цикл витамина К. Поскольку ОАК метаболизируются в печени системой цитохрома Р 450, необходимо учитывать влияние медикаментов на систему ЦР 450. При генетической резистентности к ОАК даже 20-кратное увеличение максимальной дозы препарата не вызывает гипокоагуляцию!!! Показатель МНО рекомендуется поддерживать в пределах 2,0-3,5, а у лиц старше 75 лет не более 3,0. Превышение МНО свыше 3,0 увеличивает риск внутричерепных геморрагий у лиц старше 75 лет до 1,9 % случаев. Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с ФП ( ACC/AHA/ESC)

Класс I

1. Назначать антитромботическую терапию (пероральная антикоагуляция или аспирин) всем пациентам с ФП, кроме больных с одиночной ФП, для профилактики тромбоэмболий. (Уровень доказательств: A)
2. Индивидуализировать выбор антитромботического препарата, по оценке абсолютного риска инсульта и кровотечения, а также отношения риска и пользы для каждого пациента. (Уровень доказательств: A)
3. Хроническая пероральная антикоагулянтная терапия в дозе, подобранной до достижения МНО 2-3 у пациентов с высоким риском инсульта, если нет противопоказаний. (Уровень доказательств: A)
   1. Потребность в антикоагулянтах должна регулярно повторно переоцениваться. (Уровень доказательств: A)
   2. МНО должен определяться по крайней мере еженедельно в течение начала антикоагуляции и ежемесячно, когда пациент стабилен. (Уровень доказательств: A)
4. Назначить аспирин в дозе 325 мг ежедневно как альтернативу у пациентов с низким риском или у пациентов с противопоказаниями к пероральной антикоагуляции. (Уровень доказательств: A)
5. Назначить пероральные антикоагулянты пациентам с ФП, которые имеют ревматический порок митрального клапана или протезы сердечных клапанов (механические или тканевые). (Уровень доказательств: B)

Установить целевую интенсивность антикоагуляции по типу протеза, но не меньше чем МНО 2 - 3. (Уровень доказательств: B)

* Факторы риска тромбоэмболий: ХНК, фракция выброса ЛЖ менее 35%, и гипертензия в анамнезе.

1. Пациент выписывается из клиники с последующим наблюдением участкового терапевта или кардиолога.

2. Продолжается лечение основного заболевания и назначается ААП для контроля за ЧЖС.

3. Продолжается, начатое в стационаре, лечение Варфарином в течение 3-4 недель (МНО в пределах 2,0-3,0) до проведения кардиоверсии и 4 недели после ее проведения.

4. Перед проведением плановой электрической кардиоверсии или ЭИТ, обязательное ЧП ЭхоКГ исследование. ЧП ЭХОКГ

Чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХОКГ ) - высокочувствительный метод выявления тромбов левого предсердия (ЛП), однако, есть сообщения о случаях эмболий при ФП при отсутствии выявляемых ЧП ЭХО тромбов ЛП. Тем не менее, предлагается следующая стратегия:

* Если ФП существует более 48 часов, а при ЧП ЭХО (непосредственно перед исследованием обязательно вводится гепарин) тромбы ЛП не детектируются, то кардиоверсия выполняется СРАЗУ (фармакологическая или электрическая).
* Если при ЧП ЭХО выявляются тромбы ЛП, то назначают на 6 недель антикоагулянты и повторяют ЧП ЭХО (можно неоднократно), а далее…

Если тромбы растворяются (перестали выявляться при ЧП ЭХО), то выполняется электрическая кардиоверсия, а если не растворяются, то это - противопоказание для кардиоверсии. Пароксизм трепетания предсердий.

Ряд препаратов (ибутилид, флекаинид) эффективно восстанавливают синусовый ритм при ТП, однако значительно повышают риск развития веретенообразной желудочковой тахикардии. Ни препараты, замедляющие АВ-проведение, ни кордарон не оказались эффективными при восстановлении синусового ритма, хотя они могут эффективно контролировать частоту сердечных сокращений.В большинстве случаев при АВ-проведении 2:1 и выше пациенты не имеют гемодинамических нарушений. В такой ситуации клиницист может остановить свой выбор на препаратах, замедляющих АВ-проводимость. Препаратами выбора следует считать антагонисты кальция (недигидроперидинового ряда) и адреноблокаторы. Адекватный, хотя и труднодостижимый, контроль частоты ритма особенно важен, если восстановление синусового ритма отсрочено (например, при необходимости проведения антикоагулянтной терапии). Более того, если планируется медикаментозная кардиоверсия, то необходим контроль тахисистолии, поскольку антиаритмические препараты, такие как препараты класса Ic, могут уменьшать частоту сокращения предсердий и вызывать парадоксальное увеличение частоты сокращения желудочков вследствие замедления скрытой АВ-проводимости, что ухудшит клинический статус больного. Если ТП длится более 48 ч, пациентам показано проведение антикоагулянтной терапии перед электрической или медикаментозной кардиоверсией. Резистентность Ф П к медикаментозному лечению.

С чем же связана резистентность к ААП, каковы ее механизмы? Исходная нечувствительность к препаратам может быть связана с характером и тяжестью основного заболевания. Попытки связать эффективность того или иного антиаритмика с этиологией нарушений ритма сердца в литературе не единичны. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как данные различных авторов весьма противоречивы ( Антонченко И.В., Савенкова Г.М., Попов С.В. )

Антиаритмическая терапия менее эффективна при больших органических изменениях миокарда. Показано, что независимыми предикторами рефрактерности ФП к лекарственной терапии являются :снижение фракции выброса, аневризма левого желудочка, сопутствующая недостаточность аортального клапана. Поддержание синусового ритма значительно затрудняется при больших размерах (или объеме) левого предсердия (ЛП) [. Кушаковский М.С. Лещинский Л.А., Тюлькина Е.Е. ) Однако для кордарона четкой корреляции между эффективностью препарата и размерами ЛП не выявлено [. Avram R., Cristodorescu R ). Барт Б.Я. и соавторы отмечают,.что такой связи не установлено у пациентов с положительным результатом лечения, но у 71% больных с отсутствием эффекта от приема кордарона размер ЛП превышал 5,5 см. Антонченко и соавт. показано, что увеличение степени фиброза в расширенном левом предсердии у пациентов с ФП также сопровождается снижением эффективности долговременной профилактической терапии Имеются указания на резистентность к терапии ФП у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией [Бокерия Л.А., Борисов К.В. ). При непрерывно рецидивирующем трепетании предсердий, резистентном к профилактической антиаритмической терапии, у ряда молодых больных без явных признаков органического заболевания сердца были выявлены дивертикулы и аритмогенные дисплазии правого предсердия [. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Свешников А.В. )

Выводы: среди факторов, формирующих рефрактерность к лекарственному антиаритмическому лечению, наиболее значимы те, которые характеризуют тяжесть поражения миокарда: обширные постинфарктные рубцы, хроническая аневризма левого желудочка, низкая фракция выброса, тяжелая симптоматика недостаточности кровообращения. Лечение ПФФП у пожилых.

Известно, что в пожилом и старческом возрасте вероятность побочного и проаритмогенного эффекта ААП значительно выще, чем у лиц молодого возраста. Это объясняется возрастными изменениями электролитного баланса -дефицита ионов калия и магния, изменениями регуляции нейро-эндокринной системы, замедления проводимости, снижения коронарного кровотока и развития ИБС. Все это может приводить к формированию электрической нестабильности миокарда. Возрастные изменения фармакокинетики ААП, удлинение периода полураспада, могут приводить к повышению концентрации ААП в миокарде, повышать вероятность проаритмий. Метаболизм ААП. Несинтетические реакции метаболизма многих лекарств, в том числе ААП, варфарина,карведилола, метопролола - протекают при участии нескольких изоформ цитохрома p450-CYP2D6. Это вызывает иногда генетически обусловленные значимые колебания периода полуэлиминации препаратов. Кроме того в популяции белорусов около 10 % из них имеют фенотипически выраженный дефектный генотип CYP2D6 изоэнзима, обеспечивающего медленную реакцию гидроксилирования медикамента. Мутации носят рецессивный характер. В итоге замедление метаболизма выше указанных лекарств повышает риск развития интоксикации у пациентов с таким дефектом генотипа. Известно что у носителей этого генотипа ниже реакция на пролекарства- кодеин и трамадол, повышен риск развития болезни Паркинсона и злокачественных новообразований. «Umstream» терапия.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что использование антиаритмической терапии имеет ограниченную эффективность и сопряжено со значимым риском возникновения проаритмических и органно-токсических эффектов. Эти ограничения в применении ААП послужили толчком к разработке новых специфических терапевтических стратегий. Одна из них - возможность подавления ФП с помощью препаратов, не относящихся к антиаритмическим средствам, так называемая «umstream» терапия. Под этим термином понимают лечебную тактику, целью которой является лечение основного заболевания, приводящего к ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы HMG CoA редуктазы и ω-3-ПНЖК). Назначение ингибиторов АПФ уменьшает риск возникновения желудочковых нарушений ритма сердца ( Задионченко В.С., Мартынова Л.Н., Тимофеева Н.Ю., Вариабельность СР в оценке прогрессирования СН и эффективности терапии ИАПФ.Серд. недостаточность. 2000. 5. 215 - 217) за счет угнетения синтеза А II, сохранения электролитного баланса, снижения тонуса вегетативной части нервной системы, уменьшения гемодинамической перегрузки миокарда, коронаролитической активности, снижения уровней гидроперекисей.

Диован уменьшал частоту новых случаев фибрилляции предсердий на 37 %, улучшая геометрию левого предсердия (Maggioni et al. Am Heart J 2005,149.548-557). Лозартан снизил риск развития фибрилляции предсердий у больных АГ и гипертрофией ЛЖ, за счет снижения давления в устье легочных вен ( Бойцов С.А., Колос И.П. К вопросу о месте блокаторов рецепторов ангиотензина 11 в лечении АГ.Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008.4. [www.medi.ru](http://www.medi.ru). Dahlof B., Devereux R.S.,Kjeldsen S.E. Lancet 2002, 359. 995-1003 ). Омега-3 ПНЖК ( Омакор, Solvay Pharma ) Омега-3 ПНЖК блокирует запуск аритмий ( Den Ruijter HM et al. Circulation 2008, 117.536-544 ), на 45% снижает смертность от аритмий ( Marchioli R. et al. Circulation 2002, 105. 1897-1903). В исследовании GISSI Омакор оказывал достоверно выраженное антиаритмогенное действие ( GISSI-Prevenzione Invectigitirs. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fattyacids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;384: 447-455 ).

Представляется достаточно перспективным использование ω-3-ПНЖК для профилактики возникновения ФП. Несмотря на то, что предложено несколько механизмов антиаритмического эффекта ω-3-ПНЖК (Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A. et al. Effect of Fish Oil on Heart Rate in Humans: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Circulation, September 27, 2005; 112(13): 1945-1952. McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models // Lipids. 2001; 36: 111S-114S ), до настоящего времени точного определенного механизма не было установлено. Тем не менее, представляется, что ω-3-ПНЖК связываются с белками натриевых каналов, что ведет к пролонгированию инактивированного состояния ионных каналов, по которым передается быстрый, потенциал-зависимый входящий натриевый ток.

Гипотеза, объясняющая подобный результат наблюдения, заключается в том, что при ориентации ω-3-ПНЖК внутри клеточных мембран отрицательно заряженной карбоксильный конец оказывается рядом с положительно заряженной областью альфа-блока ионного канала. Такое защитное действие вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны кардиомиоцитов, приводя к увеличению примерно на 50% амплитуды электрического стимула, требуемого для генерации потенциала действия.

Последовательность действия этих механизмов и возможное их взаимодействие также до конца не определены. Возможным объяснением антиаритмического действия ω-3-ПНЖК у пациентов с пароксизмальной формой ФП является способность ω-3-ПНЖК модифицировать структуры мембраны клетки и их прямой эффект на кальциевые каналы кардиомиоцитов. Угнетение ω-3-ПНЖК притока кальция в клетки через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, предотвращает перегрузку кардиомиоцитов кальцием. Известно, что перегрузка клеток кальцием отрицательно сказывается на электрофизиологическом ремоделировании миокарда предсердий у пациентов с пароксизмальными тахикардиями и, как следствие, способствует изменению продолжительности потенциала действия в сторону укорочения, повышая чувствительность клеток миокарда к развитию ФП.

Другие механизмы, которые в настоящее время исследуются, включают роль ω-3-ПНЖК в передаче сигналов клетки и их эффект на различные ферменты и рецепторы. Достаточно важным, по нашим представлениям, является способность ω-3-ПНЖК уменьшать вазоконстрикторную реакцию на активацию ангиотензина II и возможностью блокирования его местных электрофизиологических эффектов. 9.Немедикаментозные методы лечения ФП. Электрическая кардиоверсия.

Электрическая кардиоверсия - электрический разряд прямым током, синхронизированный с деятельностью сердца, обычно по R-волне кардиограммы. Это гарантирует, что электрическая стимуляция не произойдет в течение уязвимой стадии сердечного цикла: 60-80 мс до и 20-30 мс после вершины T-волны. Электрическая кардиоверсия используется для лечения всех патологических сердечных ритмов, кроме фибрилляции желудочков. Термин "дефибрилляция" подразумевает асинхронный разряд, который необходим для лечения фибрилляции желудочков, но не ФП.

В одном исследовании 64 пациента были рандомизированно подвергнуты электрической кардиоверсии с начальной энергией при монофазной форме волны 100, 200, или 360 Дж. Большая начальная энергия была значительно более эффективна, чем более низкая (процент непосредственного успеха составил 14% при 100 Дж, 39% - 200, и 95% - при 360 Дж, соответственно), приводя к меньшему количеству разрядов и меньшему количеству совокупной энергии, когда начинали проводить кардиоверсию с 360 Дж. Эти данные указывают, что начальный разряд 100 Дж зачастую слишком мал. Для электрической кардиоверсии при ФП рекомендуется начальная энергия 200 Дж или выше. Существуют устройства, которые вырабатывают ток с двухфазной формой волны; они достигают кардиоверсии при более низких уровнях энергии, чем те, которые используют монофазную форму волны.

**Методика проведения дефибрилляции при ФП**

1. Энергия начального разряда при использовании синхронизированного дефибриллятора (электрическая кардиоверсия) составляет 120 Дж, при использовании несинхронизированного – 200 Дж.

2. При неэффективности первого разряда, мощность энергии увеличивается каждый раз на 100 Дж до достижения максимума (360 или 400 Дж).

3. Интервал между двумя последовательными разрядами не должен быть менее 1 минуты.

4. Непосредственно перед ЭИТ ввести фентанил 0,05 мг, либо анальгин 2,5 г в/в.

5. Ввести больного в медикаментозный сон (диазепам 5 мг в/в и по 2 мг каждые 1-2 мин до засыпания).

6. Проконтролировать сердечный ритм

7. Синхронизировать электрический разряд с зубцом *R* на ЭКГ (при относительно стабильном состоянии больного).

8. Провести ЭИТ (при трепетании предсердий и монофазной форме импульса, мощность разряда - 50 Дж).

Уровень успешности наружной кардиоверсии колеблется от 65% до 90%. Риск электрической кардиоверсии ниже риска медикаментозной кардиоверсии. Осложнения достаточно редки, но встречаются и о них необходимо уведомлять пациента при получении согласия больного на процедуру. Основные осложнения наружной кардиоверсии: системная эмболия, желудочковые аритмии, синусовая брадикардия, гипотензия, отек легкого, элевация сегмента ST. Восстановление синусового ритма может вскрыть имеющийся синдром слабости синусового узла или АВ блокаду, поэтому при выполнении кардиоверсии надо быть готовым к проведению временной электрокардиостимуляции. Электрическая кардиоверсия противопоказана при интоксикации сердечными гликозидами (имеет смысл отсрочка минимум в 1 неделю, даже в случае обычного приема сердечных гликозидов - без интоксикации), гипокалиемии, острых инфекциях и некомпенсированной недостаточности кровообращения. Так как электрическая кардиоверсия требует общей анестезии, то любое противопоказание к общему обезболиванию является противопоказанием к электрической кардиоверсии. По некоторым наблюдениям, эффективность ЭИТ достигает 94%. Однако во время и после ЭИТ могут развиться серьезные нарушения ритма сердца (асистолия желудочков, синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, синусовая аритмия), а также другие осложнения (тромбоэмболии, отек легких, артериальная гипотензия).

Противопоказания для ЭИТ:

1. Частые, кратковременные пароксизмы ФП, купирующиеся самостоятельно или

медикаментозно.

2. Постоянная форма мерцательной аритмии:

а/ давность свыше трех лет,

б/ давность не известна.

в/ кардиомегалия,

г/ синдром Фредерика,

д/ гликозидная интоксикация,

е/ТЭЛА до трех месяцев,

ж/ активный ревматический процесс.

Электрокардиостимуляция показана при бради и тахи-бради формах ФП (т.е. при синдроме слабости синусового узла и при АВ блокадах). Двухкамерная (DDD, при пароксизмальной форме ФП) или предсердная (AAI, в том числе с положением электрода в межпредсердной перегородке) стимуляция могут уменьшать частоту возникновения рецидивов. Различные виды электрокардиостимуляции (в том числе чреспищеводная) редко купируют ФП. Имплантируемый предсердный кардиовертер-дефибриллятор осуществляет разряды прямого тока с энергией \_ 6 Дж, в ранние сроки (почти сразу) после детекции ФП. С учетом феномена электрофизиологического ремоделирования, раннее купирование ФП не позволяет измениться рефрактерностям предсердий, что уменьшает предпосылки для частого рецидивирования и самоподдерживания ФП. Однако эффективность этого метода и его значение остаются до конца не изученными. Последние 20 лет можно назвать электрофизиологическим периодом в клинической аритмологии. Благодаря электрофизиологическим исследованиям стало возможным изучение топографии дополнительных проводящих путей сердца у конкретного больного, что открыло новые перспективы для хирургического лечения нарушений ритма. Хирурги-аритмологи внесли значительный вклад в понимание патогенеза сердечных аритмий и открыли новую эру в лечении трудно курабельной мерцательной аритмии, которую не случайно раньше называли "arythmia absoluta"..

Еще в начале 80-х годов Сох показал, что фибрилляцию предсердий можно лечить при помощи нескольких надрезов в предсердиях, прерывая таким образом развитие множественной циркуляции возбуждения по типу ре-ентри, являющейся причиной возникновения фибрилляции предсердий.

Показаниями для хирургического лечения ФП являются:

а/ выраженная клиническая симптоматика;

б/ устойчивость к лекарственной терапии;

в/ побочные эффекты.

г/ митральный стеноз.

Хирургические методы в лечении ФП сейчас используются не часто. Среди них выделяют операции хирургической изоляции предсердий, "коридор", "лабиринт". Все они направлены на разрушение множественных колец re-entry, и создание единственного пути ("коридора", "лабиринта") от предсердий к АВ узлу.

Применяются следующие хирургические методы лечения ФП :

* "Лабиринтный" метод - в определенных участках предсердий делается несколько разрезов, которые останавливают проведение возбуждения, разрывая "порочный круг". Сократительная функция сердца обычно сохраняется. Эффективность операции достигает 60%.
* "Коридорный" метод - изоляция правого и левого предсердия от межпредсердной перегородки. Образуется "коридор" из смежных тканей от синусового до атриовентрикулярного узла.

Радиочастотная катетерная деструкция (аблация) - прерывается проведение возбуждения по "порочному кругу". По эффективности метод не отличается от "лабиринтного", но более доступен, поэтому ему отдается предпочтение в последние годы. Главный их недостаток то, что они выполняются на "открытом" сердце (общая анестезия, аппарат искусственного кровообращения, холодовая кардиоплегия и вытекающие из этого осложнения и последствия). При необходимости выполнения операции на "открытом" сердце (протезирование клапана или аневризмэктомия) можно одновременно выполнить операцию по поводу ФП. Интервенционные методы в лечении ФП (трансвенозные катетерные радиочастотные абляции) в настоящее время находят все больше сторонников. Самый простой способ при ФП (широко распространенный еще 3 - 5 лет назад) - это деструкция АВ соединения (создание искусственной АВ блокады и имплантация электрокардиостимулятора в режиме VVI(R). При этом нарушается физиология сердца, не уменьшается эмболический риск, часто возникает зависимость от электрокардиостимулятора и проявляются все недостатки VVI режима. Сейчас с целью контроля частоты сокращений желудочков все чаще выполняется модификация АВ проведения без имплантации электрокардиостимулятора (то есть создается ограничение проведения предсердных импульсов на желудочки). Наиболее перспективной является трансвенозная абляция re-entry предсердий и/или очагов эктопической активности (по типу операции "лабиринт"). Такая процедура высокоэффективна, но весьма сложна технически и трудоемка. 10. Последствия ФП.

Переход ФП в постоянную форму нежелателен тем, что приводит к снижению качества жизни, развитию ХСН, инвалидизации, снижению продолжительности жизни. По данным Фремингемского исследования ФП в 5 раз повышает вероятность ишемического инсульта, опасность которого нарастает с возрастом.

Негативная роль ФП:

а/ отсутствие синхронности работы предсердий и желудочков,

б/ тахикардия-индуцируемая КМП,

в/ риск развития жизнеугрожающих аритмий,

г/ тромбоэмболии.

Неблагоприятно влиять на гемодинaмику могут 3 фактора: потеря синхронной механической активности предсердий, нерегулярность желудочковых сокращений и слишком высокая частота сердечных сокращений. Выраженное снижение сердечного выброса из-за исчезновения систолы предсердий может возникнуть у больных с нарушенным диастолическим наполнением левого желудочка (митральным стенозом, гипертонией, гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатией). Нарастание гемодинамических расстройств в таких случаях может сыграть фатальную роль. Следует учитывать и угрозу тяжелых системных тромбоэмболии. В целом летальность при ФП возрастает в 2 раза. Причиной ее нередко становится церебральный инсульт, вероятность которого достигает 5% в год даже при неревматической этиологии ФП. По данным института мозга во Франции, 50% инсультов мозга возникают вследствие кардиоэмболии, при этом в 40% случаев имеется постоянная или пароксизмальная ФП, 30% таких больных умерли в течение последующих 6 мес (G. Runcural, 1994). Постоянно высокая частота сокращений предсердий неблагоприятно влияет на их сократительную способность (кардиомиопатия предсердий, вызванная тахикардий). Эти изменения могут объяснять медленное восстановление сократительности предсердий (оглушение ) после восстановления синусового ритма. Высокая частота сокращений желудочков способна вызвать дилятационную кардиомиопатию. Контроль частоты сокращений желудочков (поддержание нормосистолии) способен частично или полностью устранить процессы, приводящие к этой форме миопатии. Также повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий, тромбоэмболических осложнений. Нет сомнения в том, что интенсивные исследования в области создания новых ААП, прежде всего III класса, приведут к появлению высокоэффективных препаратов. Недавно опубликованы данные об испытаниях нового российско-германского антиаритмика III класса AL-275. В настоящее время предпринята попытка синтеза амиодарона, лишенного йода (дронедарон), хотя следует напомнить: однажды такой препарат был создан под названием L-9394 (Woleffie и соавт., 1973), но оказался неэффективным, что наводит на мысль об интимных механизмах антиаритмического эффекта амиодарона, связанных с участием в аритмогенезе тиреоидных гормонов (?).

**Заключение**

По мнению профессора H.Wellens (1997), и в новом тысячелетии аритмологам придется решать такие проблемы, как фибрилляция предсердий, растущее число нарушений насосной функции сердца у пациентов с аритмиями, внебольничная внезапная смерть. В то же время им на помощь придет молекулярная и генетическая аритмология. Высокая частота аритмогенного действия и побочных эффектов антиаритмических препаратов позволяют в качестве одного из основных принципов лечения аритмий предложить следующее:

**Избегать назначения антиаритмических препаратов всегда, когда это возможно**(R. N. Fogoros, 1997). 11.

**Литература**

1. Антонченко И.В., Попов С.В., Савенкова Г.М. // Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб. Вестник аритмологии. 1998. N8. С.53.

2. Барт Б.Я., Смирнова О.Л., Ларин В.Г., Морозовская Л.А. // Кардиология. 1997. Т.37. N3. С. 33-36.

3. Бокерия Л.А., Борисов К.В. // Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб. Вестник аритмологии. 1998. N8. С. 93.

4. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Свешников А.В. // Кардиостим-1993. Тезисы докладов. СПб. С. 58.

6. Денисюк В.И. Аритмии сердца: Достижения, проблемы и перспективы на рубеже ХХ-ХХІ веков. – Винница: Логос, 1999. – 520 с.

7. Денисюк В.И., Дзяк Г.В., Мороз В.М. Лечение аритмий сердца: Пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов. – Винница – Днепропетровск: ГП ГКФ, 2005. – 640 с.

8. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Таємниці, стандарти діагностики та лікування. – Вінниця: ДП ДКФ, 2006. – 704 с.

9. [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, ВНОК](http://www.webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af1a.pdf)pdf

10. Добротворская Т.Е., Королева О.Н., Гордина О.В. и др. Клинический опыт применения пропафенона (ритмонорма) при нарушениях ритма у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина, 1996, №3, 5153

11. Замотаев ИП, Лозинский ЛГ, Керимова РЭ, Современные представления о патогенезе, прогнозировании и лечении пароксизмальной формы мерцательной аритмии., Кардиология, 1990, 5, 105-109.

12. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб. "Фолиант". 1999. 176 с.

13. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. – С-Пб.: Фолиант, 1998. – 640 с.

14. Лещинский Л.А., Тюлькина Е.Е. Фармакологическое лечение фибрилляции предсердий. В кн. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. "Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века". Спб. Ижевск. М. 1998. С.15-82.

15. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. М.: Оверлей, 1995.

16. Миллер О.Н., З.Г.Бондарева. **Этиопатогенетические механизмы рецидивирования фибрилляции предсердий алкогольно-токсического генеза.**

**17. Мрочек А.Г. Применение этацизина в лечении сердечных аритмий. Бел МАПО.**

18. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Фибрилляция предсердий: выбор способа фармакологической кардиоверсии // Кардіологія. – 2005. – № 2. – С. 72-80.

19. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Лебедева О.В. и др. Амиодарон (Кордарон): место в современной антиаритмической терапии. Клиническая фармакология и терапия. 1999, 8 (4), 711

20. Сметнев АС,Гроссу АА.,Шевченко НМ., Диагнстика и лечение нарушений ритма сердца.,Кишинев,1990.

21. Стычинский А.С. Немедикаментозное лечение фибрилляции предсердий //Серце і судини. – 2005. – № 1. – С. 103-107.

22. Татарский Б.А. Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 72-75.

23. Оганов Р.Г., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. и соавторы. Эффективность терапии пропафеноном в сочетании с лизиноприлом при сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией (ПРОМЕТЕЙ-III). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007, 8.

24. Филатова Н.Г. Клинические градации пароксизмальной мерцательной аритмии у больных ишемической болезнью сердца: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. М. 1990.

25. Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е. и др. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения, влияние на ближайший и отдаленный прогноз // Вестник аритмологии. – 2005. – № 39. – С. 5-8.

26. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. JACC 2001; 38: 1231-1265.

42.Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Middlekauff HR.Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure.J Am Coil Cardiol 1994; 23: 565-9.