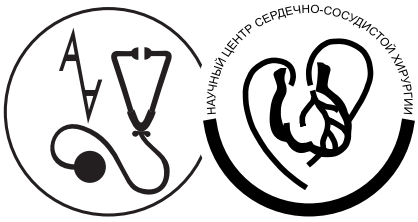
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в два месяца

Основан в 2004 г.

1–2.2007

Москва
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

Учредитель и издатель
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Адрес редакции:

119049, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Отдел интеллектуальной собственности

Телефон редакции *(495) 236-92-87*
Факс *(495) 236-99-76*

E-mail: izdinsob@runext.ru
http://www.bakulev.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-1807 от 28.02.2000 г.

Зав. редакцией Юшкевич Т. И.
Тел. (495) 237-88-61

Лит. редактор и корректор
Матанцева С. Г.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Непогодина М. В.

Номер подписан в печать 17.05.2007

Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН
119049, Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (495) 236-92-87

Анналы аритмологии
2007. № 1–2. 1–138
ISSN 1814-6791

Подписной индекс 84535

Главный редактор Л. А. БОКЕРИЯ

Ответственный секретарь
Т. Т. Какучая

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Рекомендации Американского кардиологического колледжа / Американской ассоциации сердца / Европейского общества кардиологов – 2006 по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий: полный текст *5*

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text

АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, № 1–2, 2007

Circulaition 2006;114; 257–354

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО КОЛЛЕДЖА / АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА / ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ – 2006 ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПОЛНЫЙ ТЕКСТ*

Отчет целевой рабочей группы Американского кардиологического колледжа / Американской ассоциации сердца по разработке практических рекомендаций и комитета Европейского общества кардиологов по разработке практических рекомендаций (редакционный комитет по пересмотру Рекомендаций 2001 г. по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий)

Разработано в сотрудничестве с Европейской ассоциацией ритма сердца и Обществом ритма сердца

Члены редакционного комитета: Valentin Fuster, врач (MD), доктор наук (PhD), член Американского кардиологического колледжа (FACC), член Американской ассоциации сердца (FAHA), член Европейского общества кардиологов (FESC), сопредседатель; Lars E. Ryden, MD, PhD, FACC, FESC, FAHA, сопредседатель; David S. Cannom, MD, FACC; Harry J. Crijns, MD, FACC, FESC*; Anne B. Curtis, MD, FACC, FAHA; Kenneth A. Ellenbogen, MD, FACC**; Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA; Jean-Yves Le Heuzey, MD, FESC; G. Neal Kay, MD, FACC; James E. Lowe, MD, FACC; S. Bertil Olsson, MD, PhD, FESC; Eric N. Prystowsky, MD, FACC; Juan Luis Tamargo, MD, FESC; Samuel Wann, MD, FACC, FESC

Члены целевой рабочей группы Американского кардиологического колледжа / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA): Sidney C. Smith Jr, MD, FACC, FAHA, FESC, председатель; Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA, вице-председатель; Cynthia D. Adams, MSN (магистр медсестринского дела), APRN-BC (сертифицированная высококвалифицированная медсестра), FAHA; Jeffery L. Anderson, MD, FACC, FAHA; Elliott M. Antman, MD, FACC, FAHA***; Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA; Sharon Ann Hunt, MD, FACC, FAHA; Rick Nishimura, MD, FACC, FAHA; Joseph P. Ornato, MD, FACC, FAHA; Richard L. Page, MD, FACC, FAHA; Barbara Riegel, DNSc (доктор наук, сестринское дело), RN (сертифицированная медсестра), FAHA

Комитет Европейского общества кардиологов (ESC) по разработке практических рекомендаций: Silvia G. Priori, MD, PhD, FESC, председатель; Jean-Jacques Blanc, MD, FESC, Франция; Andrzej Budaj, MD, FESC, Польша; A. John Camm, MD, FESC, FACC, FAHA, Великобритания; Veronica Dean, Франция; Jaap W. Deckers, MD, FESC, Нидерланды; Catherine Despres, Франция; Kenneth Dickstein, MD, PhD, FESC, Норвегия; John Lekakis, MD, FESC, Греция; Keith McGregor, PhD, Франция; Marco Metra, MD, Италия; Joao Morais, MD, FESC, Португалия; Ady Osterspey, MD, Германия; Juan Luis Tamargo, MD, FESC, Испания; Jose Luis Zamorano, MD, FESC, Испания

* Официальный представитель Европейской ассоциации ритма сердца.

** Официальный представитель Ассоциации ритма сердца.

*** Предшествующий председатель.

Настоящий документ был одобрен советом попечителей Фонда Американского кардиологического колледжа в июне 2006 г.; научно-рекомендательным и координирующим комитетом Американской ассоциации сердца в июне 2006 г.; и комитетом по разработке практических рекомендаций Европейского общества кардиологов в июне 2006 г.

При цитировании этого документа совет попечителей Фонда Американского кардиологического колледжа, Американская ассоциация сердца и Европейское общество кардиологов требуют использовать следующий формат ссылки на документ: Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey J.-Y., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann S., Smith S. C., Jacobs A. K., Adams C. D., Anderson J. L., Antman E. M., Hunt S. A., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L., Riegel B., Priori S. G., Blanc J.-J., Budaj A., Camm A. J., Dean V., Deckers J. W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Zamorano J. L., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Europace* 2006;8:651–745.

Данная статья была одновременно опубликована в выпусках от 15 августа 2006 г. журналов *Circulation* и *Journal of the American College of Cardiology,* а также в сентябрьском выпуске журнала *Europace.*

Копии: настоящий документ доступен в сети Интернет на сайтах Американского кардиологического колледжа (www.acc.org), Американской ассоциации сердца (www.americanheart.org), и Европейского общества кардиологов (www.escardio.org). Единичные и тиражированные репринтные копии онлайновой полнотекстовой версии рекомендаций, а также опубликованного итогового резюме (опубликовано в выпусках от 15 августа 2006 г. журналов Circulation и Journal of the American College of Cardiology, а также в выпуске от 16 августа 2006 г. журнала European Heart Journal) доступны в издательстве Oxford University Press по обращении в отдел специальных продаж (special.sales@oxfordjournals.org), отдел журналов, Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP, UK. Телефон: +44 (0) 1865 353827, факс: +44 (0) 1865 353774, Рабочий мобильный телефон: +44 07841322925. Единичные репринтные копии итогового резюме, а также полнотекстовые рекомендации можно получить по телефону 800-253-4636 или по письменному запросу в Фонд Американского кардиологического колледжа, Resource Center, at 9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD 20814-1699. Для приобретения тиражированных репринтных копий, обращайтесь по факсу 212-633-3820 или по адресу электронной почты reprints@elsevier.com. Для приобретения репринтных копий из журнала Circulation: до 999 копий – звоните 800-611-6083 (только для США) или обращайтесь по факсу 413-665-2671; 1000 и более копий – звоните 410-528-4121, факс 410-528-4264, или обращайтесь по адресу электронной почты kelle.ramsay@wolterskluwer.com.

Разрешения: многократное копирование, модификация, изменение, модернизация и/или распространение настоящего документа не разрешается без предварительного разрешения Американской ассоциации сердца или Европейского общества кардиологов. Пожалуйста, направляйте запросы по адресам электронной почты: copyright.permissions@heart.org или journals.permissions@oxfordjournals.org.

Содержимое настоящих рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) было опубликовано только для индивидуальных и образовательных целей. Коммерческое использование запрещается. Никакая из частей Рекомендаций ESC не может быть переведена или воспроизведена в какой-либо форме без предварительного письменного разрешения ESC. Разрешение можно получить по письменному запросу в Oxford University Press, издательство *European Heart Journal,* которое является организацией, авторизованной на выдачу разрешений от имени ESC.

Правовая оговорка: Рекомендации Европейского общества кардиологов отражают взгляды ESC. Они были выработаны после тщательного рассмотрения и анализа данных, доступных на момент их написания. Приветствуется полное принятие их во внимание работниками здравоохранения на практике при вынесении клинических решений. Однако Рекомендации не отменяют индивидуальной ответственности работников здравоохранения за принятие решений при конкретных обстоятельствах индивидуально у каждого пациента, в ходе консультации с этим пациентом, а также с опекуном или лицом, осуществляющим уход за пациентом, там где это целесообразно и необходимо. Работник здравоохранения также должен проверять правила и нормы, допустимые для лекарственных препаратов и устройств при рекомендациях к их назначению.

© 2006, Фонд Американского кардиологического колледжа, Американская ассоциация сердца и Европейское общество кардиологов. Все права сохранены. За разрешениями обращайтесь по электронной почте: journals.permissions@oxfordjournals.org

*Печатается с разрешения Американской ассоциации сердца.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 8
1.Введение 9
1.1. Организация комитета и анализ данных 9
1.2. Содержание практических рекомендаций 10
1.3. Изменения с момента начальной публикации настоящих рекомендаций в 2001 г. 12
2.Определение 12
2.1. Фибрилляция предсердий 12
2.2. Схожие аритмии 12
3.Классификация 14
4.Эпидемиология и прогноз 15
4.1. Распространенность 15
4.2. Заболеваемость 16
4.3. Прогноз 16
5.Патофизиологические механизмы 18
5.1. Предсердные факторы 18
5.1.1. Патофизиология предсердий как причина фибрилляции предсердий 18
5.1.1.1. Патофизиологические изменения, вызванные фибрилляцией предсердий 20
5.1.2. Механизмы фибрилляции предсердий 20
5.1.2.1. Теория очага автоматизма 20
5.1.2.2. Гипотеза множественных волн 21
5.1.3. Электрическое ремоделирование предсердий 22
5.1.4. Предотвращение электрического ремоделирования предсердий 23
5.1.5. Другие факторы, способствующие развитию фибрилляции предсердий 24
5.2. Атриовентрикулярное проведение 24
5.2.1. Общие положения 24
5.2.2. Атриовентрикулярное проведение у пациентов с синдромом предвозбуждения 25
5.3. Миокардиальные и гемодинамические последствия фибрилляции предсердий 25
5.4. Тромбоэмболии 26
5.4.1. Патофизиология тромбообразования 26
5.4.2. Клиническая значимость 28
6.Причины, ассоциированные состояния, клинические проявления и качество жизни 28
6.1. Причины и ассоциированные состояния 28
6.1.1. Обратимые причины фибрилляции предсердий 28
6.1.2. Фибрилляция предсердий без ассоциированной кардиальной патологии 29
6.1.3. Заболевания, связанные с фибрилляцией предсердий 29
6.1.4. Фибрилляция предсердий, связанная с органической патологией сердца 29
6.1.5. Семейная (генетическая) фибрилляция предсердий 30
6.1.6. Вегетативные влияния на фибрилляцию предсердий 30
6.2. Клинические проявления 30
6.3. Качество жизни 31
7.Клиническое обследование 31
7.1. Начальное обследование пациента с фибрилляцией предсердий 31
7.1.1. Анамнез заболевания и объективный осмотр 31
7.1.2. Инструментальные исследования 31
7.2. Дополнительные методы обследования у определенной группы пациентов с фибрилляцией предсердий 33
7.2.1. ЭКГ-мониторинг и нагрузочные пробы 33
7.2.2. Чреспищеводная эхокардиография 33
7.2.3. Электрофизиологическое исследование 34
8.Лечение 34
8.1. Фармакологические и нефармакологические способы лечения 35
8.1.1. Фармакологическое лечение 36
8.1.1.1. Препараты, модулирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему 36
8.1.1.2. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) 36
8.1.2. Контроль частоты желудочковых сокращений или контроль синусового ритма 36
8.1.2.1. Различия целей краткосрочного и долгосрочного лечения 36
8.1.2.2. Клинические исследования, сравнивающие тактику контроля частоты желудочковых сокращений и тактику контроля ритма 36
8.1.2.3. Влияние на симптоматику и качество жизни 38
8.1.2.4. Влияние на сердечную недостаточность 39
8.1.2.5. Влияние на тромбоэмболические осложнения 39
8.1.2.6. Влияние на летальность и госпитализацию 39
8,1.2.7. Значение исследований по сравнению тактики контроля ритма и тактики контроля ЧЖС . . .39
8.1.3. Контроль частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий 40
8.1.3.1. Фармакологический контроль частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий 41
8.1.3.1.1. Бета-блокаторы 42
8.1.3.1.2. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов 42
8.1.3.1.3. Дигоксин 44
8.1.3.1.4. Антиаритмические препараты 44
8.1.3.1.5. Комбинированная терапия 44
8.1.3.1.6. Особые принципы ведения больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) 45
8.1.3.2. Фармакологическая терапия для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий 45

8.1.3.3. Регуляция атриовентрикулярного проведения с помощью кардиостимуляции 45
8.1.3.4. Аблация АВ-узла 45
8.1.4. Профилактика тромбоэмболии 47
8.1.4.1. Стратификация риска 48
8.1.4.1.1. Эпидемиологические данные 48
8.1.4.1.2. Эхокардиография и стратификация риска . . .50
8.1.4.1.3. Терапевтическое значение 51
8.1.4.2. Тактики антитромботического лечения для профилактики ишемического инсульта и системной эмболии 54
8.1.4.2.1. Антикоагуляция антагонистами витамина К 54
8.1.4.2.2. Применение аспирина для антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий 57
8.1.4.2.3. Применение других антитромбоцитарных препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий 59
8.1.4.2.4. Комбинация антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов 60
8.1.4.2.5. Новые и экспериментальные антитромбоцитарные препараты 62
8.1.4.2.6. Перерыв в приеме антикоагулянтов для проведения диагностических или лечебных процедур . .62
8.1.4.3. Нефармакологические методы профилактики тромбоэмболий . . .63
8.1.5. Кардиоверсия при фибрилляции предсердий 63
8.1.5.1. Основы кардиоверсии при ФП . . .64
8.1.5.2. Методы проведения кардиоверсии 64
8.1.5.3. Фармакологическая кардиоверсия 64
8.1.5.4. Препараты с доказанной эффективностью для проведения кардиоверсии при ФП 65
8.1.5.4.1. Амиодарон 65
8.1.5.4.2. Дофетилид 69
8.1.5.4.3. Флекаинид 69
8.1.5.4.4. Ибутилид 70
8.1.5.4.5. Пропафенон 70
8.1.5.5. Менее эффективные или недостаточно изученные препараты для кардиоверсии при ФП 70
8.1.5.5.1. Хинидин 70
8.1.5.5.2. Прокаинамид 71
8.1.5.5.3. Бета-адреноблокаторы . .71
8.1.5.5.4. Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (верапамил и дилтиазем) 71
8.1.5.5.5. Дигоксин 71
8.1.5.5.6. Дизопирамид 71
8.1.5.5.7. Соталол 71
8.1.6. Фармакологические препараты для поддержания синусового ритма 71
8.1.6.1. Препараты для поддержания синусового ритма с доказанной эффективностью 71
8.1.6.1.1. Амиодарон 72
8.1.6.1.2. Бета-адреноблокаторы . .74
8.1.6.1.3. Дофетилид 74
8.1.6.1.4. Дизопирамид 74
8.1.6.1.5. Флекаинид 74
8.1.6.1.6. Пропафенон 75
8.1.6.1.7. Соталол 75
8.1.6.2. Препараты, эффективность которых не доказана и применение которых не рекомендуется 76
8.1.6.2.1. Дигоксин 76
8.1.6.2.2. Прокаинамид 76
8.1.6.2.3. Хинидин 76
8.1.6.2.4. Верапамил и дилтиазем 77
8.1.7. Начало приема антиаритмических препаратов пациентами с фибрилляцией предсердий вне стационара 77
8.1.8. Препараты, находящиеся в стадии разработки 80
8.1.8.1. Атриоселективные препараты 80
8.1.8.2. Неселективные блокаторы ионных каналов 80
8.2. Электрическая кардиоверсия при фибрилляции и трепетании предсердий 81
8.2.1. Терминология 82
8.2.2. Технические аспекты 82
8.2.3. Особенности проведения процедуры 83
8.2.4. Электрическая кардиоверсия у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и кардиовертерами-дефибрилляторами . . .83
8.2.5. Риски и осложнения электрической кардиоверсии при фибрилляции предсердий 84
8.2.6. Повышение эффективности электрической кардиоверсии с помощью медикаментозной терапии 84
8.2.6.1. Амиодарон 86
8.2.6.2. Бета-адреноблокаторы 86
8.2.6.3. Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда 87
8.2.6.4. Хинидин 87
8.2.6.5. Антиаритмики класса IC 87
8.2.6.6. Антиаритмики III класса 87
8.2.7. Профилактика тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся кардиоверсии 87
8.3. Поддержание синусового ритма 90
8.3.1. Фармакологическое лечение 90
8.3.1.1. Цели лечения 90
8.3.1.2. Конечные точки исследований по оценке эффективности антиаритмических препаратов 91

8.3.1.3. Предикторы рецидивов фибрилляции предсердий 91
8.3.2. Общий подход к лечению антиаритмическими препаратами 92
8.3.3. Выбор антиаритмических препаратов у пациентов с заболеваниями сердца 93
8.3.3.1. Сердечная недостаточность 93
8.3.3.2. Ишемическая болезнь сердца 94
8.3.3.3. Гипертоническая болезнь 94
8.3.4. Нефармакологические методы лечения ФП 95
8.3.4.1. Хирургическая аблация 95
8.3.4.2. Катетерная аблация 95
8.3.4.2.1. Осложнения после катетерной аблации 97
8.3.4.2.2. Будущие направления катетерной аблации для лечении ФП 97
8.3.4.3. Подавление фибрилляции предсердий кардиостимуляцией ...98
8.3.4.4. Имплантируемые предсердные дефибрилляторы 99
8.4. Особые состояния 99
8.4.1. Послеоперационные ФП 99
8.4.1.1. Клинические и патофизиологические взаимосвязи 100
8.4.1.2. Профилактика послеоперационной ФП 101
8.4.1.3. Лечение послеоперационной ФП 102
8.4.2. Острый инфаркт миокарда 102
8.4.3. Синдром предвозбуждения Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) 103
8.4.4. Гипертиреоидизм 104
8.4.5. Беременность 105
8.4.6. Гипертрофическая кардиомиопатия 106
8.4.7. Заболевания легких 107
8.5. Первичная профилактика 108
9. Предлагаемые тактики ведения пациентов 108
9.1. Обзор алгоритмов ведения пациентов с фибрилляцией предсердий 108
9.1.1. Впервые выявленная фибрилляция предсердий 108
9.1.2. Рецидивирующая пароксизмальная фибрилляция предсердий 109
9.1.3. Рецидивирующая персистирующая форма фибрилляция предсердий 110
9.1.4. Постоянная форма ФП 110
Приложение I 111
Приложение II 112
Приложение III 116
Литература 118

ПРЕДИСЛОВИЕ

Значимым является тот факт, что медицинские работники играют важную роль в критической оценке применения диагностических процедур и методов лечения в ходе их внедрения и тестирования при выявлении, лечении и профилактике патологических состояний. Тщательный и компетентный анализ доступных данных, подтверждающих абсолютную или относительную пользу или риск, связанные с использованием этих диагностических процедур и методов лечения, способствует разработке полезных методических рекомендаций, повышающих эффективность лечения, улучшающих исход для пациента, а также благоприятно влияющих на общую стоимость лечения путем концентрации ресурсов на наиболее эффективных методах лечения.

Фонд Американского кардиологического колледжа (ACCF) и Американская ассоциация сердца (AHA) совместно занимаются разработкой подобных методических рекомендаций в области сердечно-сосудистых заболеваний с 1980 г. Координируется эта деятельность целевой рабочей группой по разработке практических рекомендаций ACC/AHA, занимающейся разработкой, обновлением и пересмотром практических рекомендаций по основным сердечно-сосудистым заболеваниям. Целевая рабочая группа с удовлетворением отмечает, что разработка этих рекомендаций проходила совместно с Европейским обществом кардиологов (ESC). Задачей редакционных комитетов по подготовке рекомендаций, как независимой группы авторов, является проведение оценки полученных данных и разработка или модернизация письменных рекомендаций для клинической практики.

Для оценки специфических научных данных по данному вопросу и создания рекомендаций были избраны эксперты из трех вышеуказанных организаций. В этом процессе при необходимости участвовали также представители других врачебных и профессиональных организаций. Задачей редакционных комитетов по подготовке рекомендаций было проведение тщательного обзора литературы, оценка данных в пользу или против какого-либо метода лечения или диагностики, а также оценка ожидаемых исходов заболеваний при наличии соответствующих данных. Принимались во внимание специфичные для конкретных пациентов факторы, сопутствующие состояния, а также вопросы предпочтений пациентов, которые могли повлиять на выбор определенных методов диагностики и лечения, равно как и частота повторных визитов, и соотношение стоимость–эффективность лечения. При их наличии будут рассматриваться и данные исследований по экономической эффективности; однако за основу при подготовке рекомендаций будет взят анализ данных по эффективности и клиническим результатам лечения.

Целевая рабочая группа ACC/AHA по разработке практических рекомендаций и комитет по практическим рекомендациям ESC делают все возможное, чтобы избежать любых потенциальных, реальных или предполагаемых столкновений интересов, способных возникнуть в результате внешних связей членов комитета по подготовке рекомендаций или их личной заинтересованности.

В частности, всех членов комитета по подготовке рекомендаций и рецензентов просят предоставить заявления с раскрытием всех взаимоотношений, которые потенциально могли бы привести к конфликту интересов. Членам комитета по подготовке рекомендаций также настоятельно рекомендуется заявить обо всех ранее имевшихся связях с предприятиями, которые могут расцениваться как имеющие отношение к разработке рекомендаций. Если у члена комитета по подготовке рекомендаций появляются новые связи с предприятиями в ходе его или ее работы над рекомендациями, он или она должны письменно уведомить об этом соответствующих сотрудников. Вслед за этим будет пересматриваться вопрос о продолжении участия данного члена комитета в создании рекомендаций. Предоставленные сведения о личной заинтересованности рассматриваются рабочей группой, устно сообщаются другим членам комитета по подготовке рекомендаций на каждой встрече, дополняются и анализируются комитетом по подготовке рекомендаций по мере появления изменений. Более подробное описание стратегии, применяемой при разработке рекомендаций, включая взаимоотношения с предприятиями, доступно в руководствах по методологии, размещенных на интернет-сайтах ACC, AHA и ESC (http://www.acc.org/clinical/manual/manual_introltr.htm, http://circ.ahajournals.org/manual/ и http://w ww.escardio.org/knowledge/guidelines/ Rules). Относящиеся к настоящим рекомендациям связи авторов рекомендаций с предприятиями представлены в приложении I, связи рецензентов с предприятиями – представлены в приложении II.

Данные рекомендации предназначены для того, чтобы помочь врачам в принятии клинических решений путем описания спектра общепринятых подходов к диагностике, лечению и профилактике определенных заболеваний или состояний. Эти рекомендации являются попыткой определить те подходы, которые подойдут многим пациентам в большинстве ситуаций. Настоящие рекомендации отражают согласованное мнение экспертов, выработанное после тщательного анализа доступных современных научных данных, и направлены на совершенствование медицинской помощи пациентам. В случае взятия за основу данных рекомендаций для принятия решений законодательного или правового характера или по оплате оказанных медицинских услуг конечной целью должно являться качество оказания помощи и служение интересам пациента. Врач и пациент должны совместно принять окончательное решение о лечебной тактике в свете доступной общей информации и конкретных обстоятельств для данного пациента. Существуют обстоятельства, при которых уместным является отклонение от настоящих рекомендаций.

Рекомендации будут ежегодно пересматриваться целевой рабочей группой ACC/AHA по практическим рекомендациям и Комитетом ESC по практическим рекомендациям и будут считаться действующими, если только они не будут обновлены, пересмотрены, отменены или изъяты из распространения. Итоговое резюме и рекомендации опубликованы в выпусках от 15 августа 2006 г. журналов *Journal of the American College of Cardiology u Circulation,* а также в выпуске от 16 августа 2006 г. журнала *European Heart Journal.* Полнотекстовые рекомендации опубликованы в электронном виде в выпусках от 15 августа 2006 г. журналов *Journal of the American College of Cardiology* и *Circulation,* в выпуске *Europace* от 9 сентября 2006 г., а также на интернет-сайтах ACC (www.acc.org), AHA (www.americanheart.org) и ESC (www.escardio.org). Копии полного текста и итогового резюме доступны во всех трех организациях.

Sidney C. Smith Jr, MD, FACC, FAHA, FESC, председатель, Целевая рабочая группа ACC/AHA по практическим рекомендациям

Silvia G. Priori, MD, PhD, FESC, председатель, Комитет ESC по практическим рекомендациям

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Организация комитета и обзор данных

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца, частота встречаемости которого увеличивается с возрастом. Развитие ФП чаще всего ассоциируется со структурной патологией сердца, хотя у значительной части больных с ФП не удается выявить заболевания сердца. Гемодинамические нарушения и тромбоэмболические осложнения, обусловленные ФП, приводят к значительному повышению заболеваемости, смертности и финансовых затрат. В связи с этим Американский кардиологический колледж (ACC), Американская ассоциация сердца (AHA) и Европейское общество кардиологов (ESC) создали комитет по разработке методических рекомендаций для оптимизации лечения этого часто встречаемого и сложного нарушения ритма сердца.

В комитет вошли представители ACC, AHA, ESC, а также Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) и Общества ритма сердца (HRS). Этот документ был рассмотрен двумя официальными рецензентами, назначенными ACC, двумя официальными рецензентами, назначенными AHA, двумя официальными рецензентами, назначенными ESC, а также клиническим электрофизиологическим комитетом Фонда Американского кардиологического колледжа, Комитетом электрокардиографии и аритмий AHA, комитетом AHA по инсультам

(AHA Stroke Review Committee), EHRA, HRS и многочисленными дополнительными экспертами по обзору информации, назначенными вышеуказанным комитетом. Документ был одобрен для публикации руководителями ACC, AHA и ESC и официально подписан EHRA и HRS.

Редакционный комитет ACC/AHA/ESC по пересмотру практических рекомендаций – 2001 по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий провел всесторонний обзор соответствующей литературы с 2001 по 2006 год. Поиск литературы осуществлялся в следующих базах данных: PubMed/MEDLINE и библиотеке Cochrane (включая базу данных систематических обзоров Cochrane и отдел регистрации контролируемых исследований Cochrane). Поиск был сосредоточен на англоязычных источниках и клинических исследованиях. Статьи, связанные с экспериментальными исследованиями на животных, цитировались, если информация была важна для понимания патофизиологических механизмов, имеющих отношение к ведению пациентов, и если сопоставимые данные не были доступны в клинических исследованиях. Ключевыми словами поиска были: фибрилляция предсердий, возраст, ремоделирование предсердий, атриовентрикулярное проведение, атриовентрикулярный узел, кардиоверсия, классификация, клиническое исследование, осложнения, скрытое проведение, стоимость–эффективность, дефибриллятор, демография, эпидемиология, экспериментальный, сердечная недостаточность (СН), гемодинамика, человек, гипертиреоз, гипотиреоз, метаанализ, инфаркт миокарда, фармакология, послеоперационный, беременность, заболевание легких, качество жизни, контроль частоты, контроль ритма, риски, синусовый ритм, симптомы и тахикардитическая кардиомиопатия. Полный список терминов, используемых при поиске, выходит за рамки этого раздела.

Классификация Рекомендаций и уровень доказательности представлены в формате, принятом в ACC/AHA/ESC, и описаны в таблице 1. Рекомендации основаны на доказательствах и опубликованных данных.

Классификация рекомендаций

Класс I: условия, для которых имеются доказательства и/или общее согласованное мнение о ценности, пользе и эффективности проводимой процедуры или метода лечения.

Класс II: условия, для которых имеются противоречивые сведения и/или расхождение мнений относительно пользы/эффективности проведения процедуры или метода лечения.

Класс IIa: преобладают свидетельства/мнения в пользу процедуры или метода лечения.

Класс IIb: меньше данных/мнений за полезность/эффективность.

Класс III: условия, для которых имеются доказательства и/или общее согласованное мнение о том, что данная процедура или метод лечения не является полезным/эффективным, а в некоторых случаях может приносить вред.

Уровень доказательности

Уровень доказательности классифицируется от наивысшего (А) до низшего (С) следующим образом.

Уровень доказательности А: данные, полученные в результате большого количества рандомизированных клинических исследований или метаанализов.

Уровень доказательности В: данные, полученные в результате одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований.

Уровень доказательности С: имеется лишь согласованное мнение экспертов, анализы отдельных случаев или стандарты лечения.

1.2. Содержание Практических рекомендаций

Данные Практические рекомендации представляют собой в первую очередь всеобъемлющий обзор последней информации об определении, классификации, эпидемиологии, патофизиологических механизмах и клинических характеристиках фибрилляции предсердий. Далее рассматривается лечение этой сложной и потенциально опасной аритмии, что включает в себя профилактику ФП, контроль частоты сердечных сокращений, профилактику тромбоэмболии, восстановление и поддержание синусового ритма. Алгоритмы лечения включают в себя медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, а также схемы антитромботической терапии, наиболее подходящие для тех или иных клинических состояний. В целом, это согласованный документ, в котором предпринята попытка сопоставить доказательные данные и мнения экспертов по обе стороны Атлантического океана. Медикаментозные и немедикаментозные антиаритмические подходы к лечению могут включать в себя некоторые лекарственные препараты и устройства, которые не были одобрены контролирующими организациями всех государств. Дополнительную информацию можно получить из листка-вкладыша, если лекарственный препарат или устройство были одобрены для использования по определенным показаниям.

Трепетание предсердий дополнительно обсуждается в каждом разделе, так как эта аритмия может предшествовать ФП или проявляться вместе с ней. В механизмах ФП и трепетания предсердий есть значительные различия, и имеется большое

Таблица 1

Объем лечебного эффекта

Оценка степени точности лечебного эффекта		Класс I *Польза >>> Риск* Процедура/лечение ДОЛЖНЫ выполняться/назначаться	Класс IIa *Польза >> Риск* *Необходимы дополнительные исследования со специфическими задачами* ЦЕЛЕСООБРАЗНО выполнить процедуру/ назначить лечение	Класс IIb *Польза ⩾ Риск* *Необходимы дополнительные исследования с расширенными задачами; полезными могут оказаться дополнительные данные регистров* МОЖНО РАССМОТРЕТЬ целесообразность процедуры/ лечения	Класс III *Риск ⩾ Польза* *Нет необходимости в дополнительных исследованиях* Процедура/лечение НЕ должны выполняться/назначаться, ПОСКОЛЬКУ ОНИ НЕ ПРИНОСЯТ ПОЛЬЗЫ И МОГУТ БЫТЬ ОПАСНЫМИ
	Уровень A Проведена оценка множественных (от 3 до 5) факторов риска в популяции[b] Постоянство и последовательность в выборе цели и значимости лечебного подхода	• Рекомендация – процедура или лечение являются полезными/эффективными • Достаточно доказательств из большого количества рандомизированных исследований или метаанализов	• Рекомендация в пользу того, что процедура или лечение являются в настоящее время полезными/ эффективными • Некоторые противоречивые данные, полученные в ходе многих рандомизированных исследований или метаанализов	• Сведения о пользе/ эффективности рекомендации являются менее установленными • Больше противоречивых данных, полученных в ходе многих рандомизированных исследований или метаанализов	• Рекомендация – процедура или лечение не являются полезными/эффективными и могут быть опасными • Достаточно доказательств из многих рандомизированных исследований или метаанализов
	Уровень B Проведена оценка ограниченного количества (от 2 до 3) факторов риска в популяции[b]	• Рекомендация – процедура или лечение являются полезными/эффективными • Ограниченное количество доказательств, полученное в ходе одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований	• Рекомендация в пользу того, что процедура или лечение являются в настоящее время полезными/ эффективными • Некоторые противоречивые данные, полученные в ходе одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований	• Сведения о пользе/ эффективности рекомендации являются менее установленными • Больше противоречивых данных, полученных в ходе одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований	• Рекомендация – процедура или лечение не являются полезными/эффективными и могут быть опасными • Ограниченные данные, полученные в ходе одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований
	Уровень C Проведена оценка очень ограниченного количества (от 1 до 2) факторов риска в популяции[b]	• Рекомендация – процедура или лечение являются полезными/эффективными • Только мнения экспертов, анализы отдельных случаев или стандарты лечения	• Рекомендация в пользу того, что процедура или лечение являются в настоящее время полезными/ эффективными • Только различающиеся мнения экспертов, анализы отдельных случаев или стандарты лечения	• Сведения о пользе/ эффективности рекомендации являются менее установленными • Только различающиеся мнения экспертов, анализы отдельных случаев или стандарты лечения	• Рекомендация – процедура или лечение не являются полезными/эффективными и могут быть опасными • Только мнения экспертов, анализы отдельных случаев или стандарты лечения

[a] В 2003 г. целевая рабочая группа ACC/AHA по практическим рекомендациям предложила список фраз для использования при написании рекомендаций. Все методические рекомендации написаны в виде законченных предложений, выражающих законченную мысль. Таким образом, подобная рекомендация, даже в отрыве и при представлении в отдельности от остальной части документа (включая заголовки приведенных выше схем рекомендаций) по-прежнему будет отражать полный смысл и цель рекомендаций. Мы надеемся, что данный шаг будет способствовать улучшению восприятия рекомендаций читателем и обеспечит возможность поиска по запросу на уровне отдельных рекомендаций.

[b] Данные, полученные из клинических исследований или регистров о пользе/эффективности в различных категориях субпопуляций пациентов, таких как пол, возраст, анамнез диабета, анамнез инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, предшествующее применение аспирина. Рекомендации с уровнем доказательности B или C не означают, что они являются неубедительными. Многие важные клинические вопросы, о которых идет речь в настоящих рекомендациях, не отражены в клинических исследованиях. Однако, несмотря на отсутствие результатов рандомизированных клинических исследований, может иметь место совершенно четкое общепринятое согласованное клиническое мнение о пользе или эффективности конкретного теста или метода лечения.

количество доказательств в поддержку терапевтических рекомендаций отдельно для каждой аритмии. Трепетание предсердий не рассматривается подробно в данных рекомендациях, но описывается в Практических рекомендациях ACC/AHA/ESC по ведению пациентов с суправентрикулярными аритмиями [1].

1.3. Изменения с момента начальной публикации настоящих рекомендаций в 2001 г.

Редакционный комитет по подготовке рекомендаций пересмотрел данные, опубликованные с 2001 г., и выпустил предварительные рекомендации с включением результатов крупных клинических исследований, подобных тем, в которых сравнивался подход контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений в рамках долгосрочного ведения пациентов. Текст рекомендаций был построен таким образом, чтобы он отражал основные принципы оказания медицинской помощи пациентам, начиная с диагностики ФП и ее патогенеза, а также общих принципов контроля частоты сердечных сокращений, профилактики тромбоэмболии и методов, доступных для применения у определенной группы пациентов для коррекции аритмии и поддержания нормального синусового ритма. В расширенных разделах и рекомендациях отражены последние достижения технологии катетерной аблации, с осознанием того, что столь важные детали, как подбор пациентов, оптимальное положение катетера, абсолютные показатели успешного лечения и частоты осложнений, все еще не до конца определены. Разделы по лекарственной терапии сжаты и ограничиваются информацией по исследованиям у человека с химическими соединениями, разрешенными к применению в Северной Америке и/или Европе. Широко представлены в рекомендациях накапливающиеся данные клинических испытаний о значении блокирования ангиотензина для снижения частоты возникновения ФП и ее осложнений, а также информация по первичной профилактике ФП, поскольку эти данные могут развиваться и дальше и сформировать основу для дальнейших рекомендаций по ведению больных. Также появились более обширные данные по особенностям ведения больных, склонных к развитию ФП при определенных обстоятельствах, что позволило сформулировать рекомендации, основанные на более высоком доказательном уровне, чем в предыдущих публикациях. Примером является завершение относительно большого рандомизированного исследования, посвященного профилактическому назначению антиаритмических препаратов у больных, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. При составлении настоящих улучшенных рекомендаций были предприняты все усилия для сохранения согласованности с другими практическими рекомендациями ACC/AHA и ESC, например, по ведению пациентов, подвергающихся процедурам реваскуляризации миокарда.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2.1. Фибрилляция предсердий

ФП – это суправентрикулярная тахиаритмия, которая характеризуется некоординированной активностью предсердий и вследствие этого ухудшением их механической функции. На электрокардиограмме (ЭКГ) ФП характеризуется заменой постоянного зубца *P* на частые осцилляции или волны фибрилляции, которые отличаются по амплитуде, форме и длительности в сочетании с нерегулярным, часто ускоренным желудочковым ответом в случае интактного атриовентрикулярного (АВ) проведения [2] (рис. 1). Желудочковый ответ при ФП зависит от электрофизиологических свойств АВ-узла и других проводящих путей, уровня симпатического и парасимпатического тонуса, наличия или отсутствия дополнительных путей проведения и действия лекарственных средств [3]. Регулярный сердечный ритм (*R–R* интервалы) возможен при АВ-блокаде, а также при желудочковой или АВ узловой тахикардии. У пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами диагностика ФП может потребовать временного отключения пейсмейкера для выявления фибрилляторной активности предсердий [4]. Частый неправильный устойчивый ритм с широкими *QRS*-комплексами с большой долей вероятности свидетельствует о ФП с проведением по дополнительным путям или о ФП с блокадой ножек пучка Гиса. Резко ускоренный ритм (свыше 200 уд/мин) свидетельствует о наличии дополнительных путей проведения или о желудочковой тахикардии.

2.2.Схожие аритмии

ФП может возникнуть как изолированно, так и в сочетании с другими аритмиями, чаще всего с трепетанием предсердий (ТП) или предсердной тахикардией. Трепетание предсердий может возникнуть на фоне приема антиаритмических препаратов, назначенных с целью предотвращения рецидивов ФП. Типичное ТП характеризуется пилообразными зубцами на ЭКГ, отражающими регулярную предсердную активность; так называемыми волнами трепетания (*f*), которые отчетливо видны в отведениях II, III, aVF и V_1 (рис. 2). При отсутствии лечения предсердная частота при ТП обычно колеблется от 240 до 320 в минуту с инвертированными волнами *f* в отведениях II, III, aVF

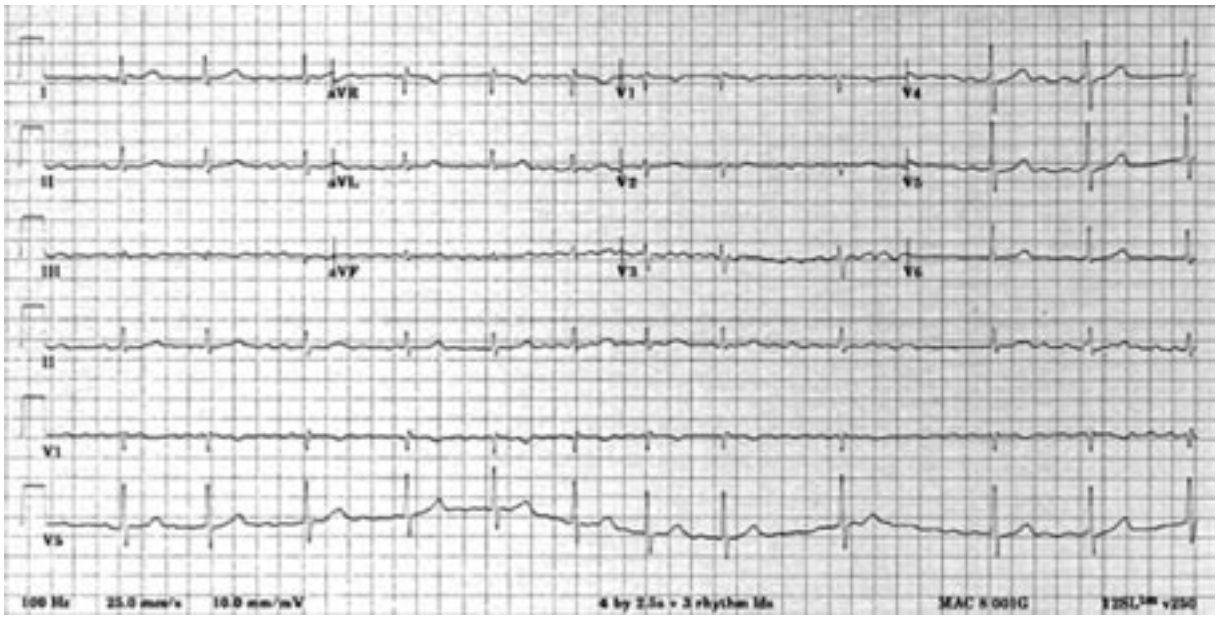


Рис. 1. Электрокардиограмма ФП с контролируемой частотой желудочковых сокращений. Вместо зубцов *P* отмечаются волны фибрилляции, и желудочковые сокращения абсолютно нерегулярны.

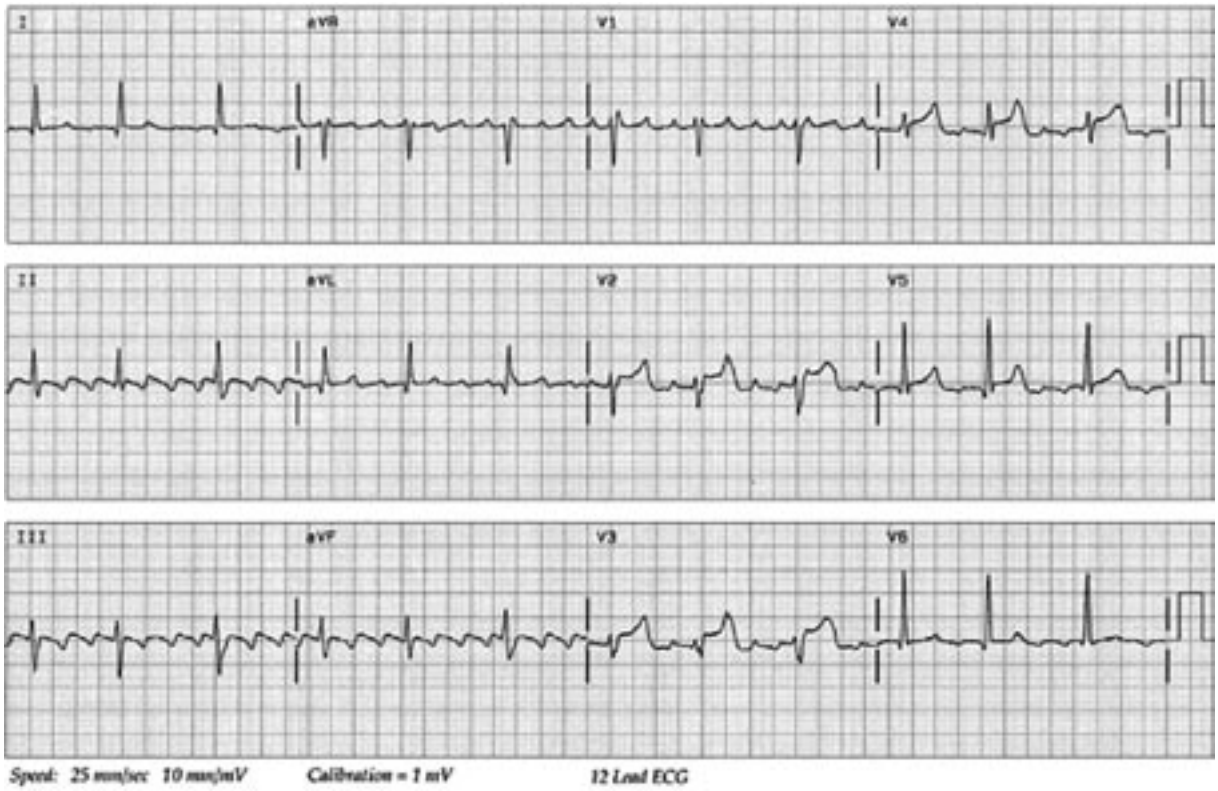


Рис. 2. Электрокардиограмма типичного трепетания предсердий с разной степенью АВ-проведения. Пилообразной формы *f*-волны особенно видны в отведениях II, III и aVF, без наличия изоэлектрической линии между ними.

и направленными вверх в отведении V_1. Направление возбуждения в правом предсердии может измениться, в этом случае волны *f* направлены вверх в отведениях II, III, aVF и инвертированы в отведении V_1. ТП обычно наблюдается с АВ-блокадой 2:1, что приводит к правильному или неправильному желудочковому ритму с частотой 120–160 уд/мин (наиболее характерно 150 уд/мин). ТП может перейти в ФП, а ФП в свою очередь может трансформироваться в ТП. ЭКГ-картина может колебаться от фибрилляции к трепетанию предсердий, отражая изменение электрической активности

предсердий. ТП обычно легко отличить от ФП, но в случае, когда предсердная электрическая активность отчетливо видна на ЭКГ более чем в одном отведении, ФП можно ошибочно принять за ТП [5].

Запускать ФП могут также эктопические предсердные тахикардии, АВ реципрокные тахикардии и АВ узловые риентри тахикардии. Отличием остальных предсердных тахикардий являются зубцы *P,* между которыми прослеживается изоэлектрическая линия в одном или более отведениях ЭКГ. Морфология зубцов *P* помогает распознать источник тахикардии.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

Для ФП были предложены различные системы классификации. Одна из классификаций основана на ЭКГ-характеристиках ФП [2–4], другая – на эпикардиальных [6] или эндокардиальных записях или бесконтактном картировании электрической активности предсердий. Также были предложены несколько клинических классификаций, однако не одна из них полностью не охватывает все аспекты ФП [7–10]. Для использования в клинике классификация должна основываться на достаточном числе параметров и иметь специфическую терапевтическую сущность.

Для характеристики ФП использовались различные термины – острая, хроническая, пароксизмальная, интермиттирующая, постоянная, персистирующая, перманентная – однако изменчивость терминологии усложняет сравнение исследований по ФП или оценку эффективности терапевтических подходов. Хотя характер аритмии может меняться с течением времени, с клинической точки зрения имеет значение характеристика аритмии в данный момент времени. Классификация, предложенная в данном документе, представляет собой соглашение, достигнутое благодаря желанию создать простую и пригодную для клиники классификацию.

Клиницисту необходимо распознать впервые выявленный эпизод ФП, симптоматичный или асимптоматичный, самостоятельно или несамостоятельно купирующийся, принимая во внимание то, что может существовать неопределенность относительно длительности данного эпизода и наличия ранее нераспознанных эпизодов (рис. 3). Если у пациента было два и более эпизодов, то ФП считается рецидивирующей. Если аритмия купируется спонтанно, рецидивирующая ФП обозначается как пароксизмальная; при длительности эпизода более 7 дней ФП считается персистирующей. Использование фармакологических препаратов или электрической кардиоверсии для восстановления ритма не меняет диагноза. Впервые выявленная ФП может быть как пароксизмальной, так и персистирующей. К персистирующей ФП также относятся случаи длительно продолжающейся (например, больше 1 года), обычно переходящей в перманентную форму ФП, при которой кардиоверсия была безуспешной или не применялась.

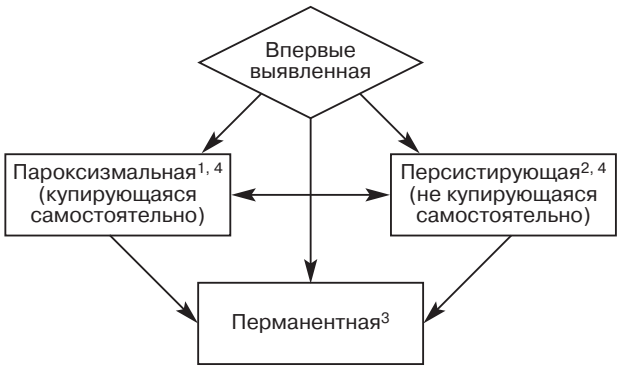


Рис. 3. Виды фибрилляции предсердий (ФП).

1 – эпизоды, которые обычно длятся 7 дней или меньше (в большинстве случаев менее 24 часов); 2 – эпизоды, которые обычно длятся более 7 дней; 3 – кардиоверсия была безуспешной или не предпринималась; 4 – как пароксизмальная, так и персистирующая ФП могут быть рецидивирующими.

Эти формы ФП не являются взаимоисключающими: индивидуально у конкретного пациента может наблюдаться несколько эпизодов пароксизмальной ФП и изредка эпизоды персистирующей ФП, или наоборот. При наличии пароксизмальной и персистирующей ФП практичным является характеризовать данного пациента по наиболее часто возникающей, то есть наиболее превалирующей форме ФП. Определение перманентной формы ФП часто произвольно. Под длительностью ФП понимают как продолжительность одного эпизода, так и то, насколько долго пациент страдает от аритмии. Так, у пациента с пароксизмальной ФП эпизоды продолжительностью от нескольких секунд до нескольких часов могут повторяться на протяжении многих лет.

Эпизоды ФП длительностью менее 30 секунд имеют большое значение в определенных клинических ситуациях, включающих пациентов, у которых они сопровождаются появлением симптомов, пациентов с наличием дополнительных путей проведения или при оценке эффективности лечения. Приведенная выше терминология применима к эпизодам ФП, длящимся более 30 секунд в отсутствие обратимых причин. Вторичная ФП, которая возникает на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ), кардиохирургических вмешательств, при перикардитах, миокардитах, гипертиреозе, эмболии легочной артерии, пневмонии или при других острых легочных заболеваниях, рассматривается отдельно. В этих случаях ФП является не первичной проблемой, а проявлением основного заболе-

вания, и лечение первичного расстройства, наряду с терапией собственно ФП, обычно приводит к купированию аритмии без последующих рецидивов. С другой стороны, ФП широко распространена и может возникать независимо от сопутствующего заболевания, например, хорошо контролируемого (то есть компенсированного) гипотиреоза, и в таком случае используются общие принципы лечения аритмии.

Термин «изолированная ФП» («lone AF») трактуется по-разному, но обычно он используется применительно к пациентам моложе 60 лет, у которых нет клинических и эхокардиографических признаков сердечно-легочных заболеваний, в том числе гипертензии [11]. Эти пациенты имеют благоприятный прогноз в отношении риска развития тромбоэмболий и смертности. С течением времени эти пациенты могут выйти из категории изолированной ФП из-за появления возрастных изменений или развития таких изменений, как увеличение левого предсердия (ЛП). В этом случае соответственно возрастает риск тромбоэмболий и повышается смертность. Термин «неклапанная ФП» используется в случаях, когда нарушение ритма возникает в отсутствие ревматического поражения митрального клапана, искусственного клапана сердца или пластики митрального клапана.

4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

ФП – наиболее часто встречаемая в клинической практике аритмия, составляющая приблизительно одну треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основная часть данных, касающихся эпидемиологии, прогноза и качества жизни при ФП, была получена в Соединенных Штатах и Западной Европе. Было подсчитано, что 2,2 миллиона человек в Америке и 4,5 миллиона в странах Европейского Союза имеют пароксизмальную или персистирующую форму ФП [12]. На протяжении последних 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66% [13–15] вследствие комбинации таких факторов, как старение популяции, возрастающая распространенность хронических заболеваний сердца и более частая диагностика с помощью амбулаторных мониторирующих устройств. ФП – чрезвычайно дорогостоящая проблема здравоохранения [16, 17] с наибольшими затратами на госпитализацию (52%), за которыми следуют затраты на медикаменты (23%), консультации (9%), дальнейшие исследования (8%), потеря работы (6%) и сестринские манипуляции (2%).

В мировом масштабе ежегодные затраты на 1 пациента приближаются к 3000 евро (около 3600 долларов США) [16]. Принимая во внимание широкую распространенность ФП, совокупная социальная значимость проблемы громадна, например, около 13,5 млрд евро (около 15,7 млрд долларов США) в Европейском Союзе.

4.1. Распространенность

Распространенность ФП по приблизительным подсчетам составляет от 0,4 до 1% в общей популяции и увеличивается с возрастом [18, 19]. Перекрестные исследования показали низкую встречаемость ФП у лиц моложе 60 лет и увеличивающуюся до 8% у лиц старше 80 лет (рис. 4) [20–22].

Распространенность ФП в сопоставимых возрастных группах выше у мужчин [22, 23], у которых она увеличилась больше чем в 2 раза за период с 1970-х по 1990-е годы, тогда как распространенность ФП

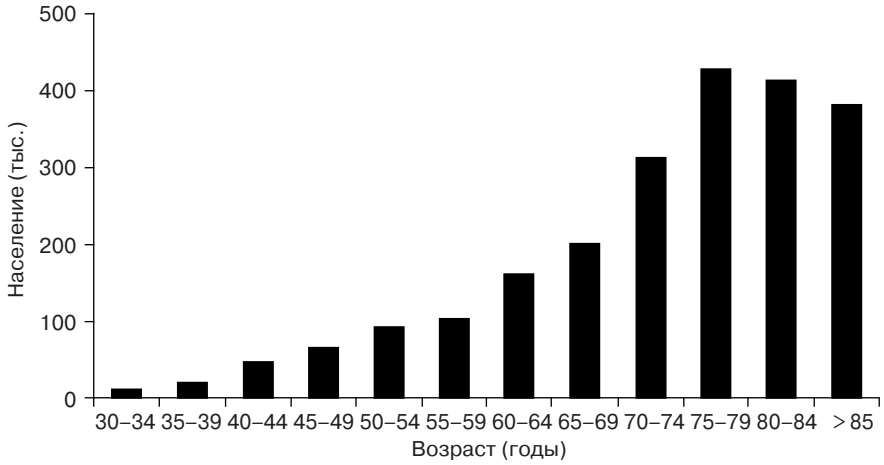


Рис. 4. Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) по возрасту, на основании анализа данных 4 популяционных исследований. Проанализированы распространенность, возраст, распределение и пол пациентов с ФП и клиническая значимость.

Изменено с разрешения Feinberg W. M., Blackshear J. L., Laupacis A. и др. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch. Intern. Med.,* 1995;155:469–73 [19]. Copyright © 1995, American Medical Association. Все права защищены.

у женщин осталась неизменной [24]. Средний возраст пациентов с ФП составляет около 75 лет. Почти 70% пациентов находятся в возрасте от 65 до 85 лет. Общее число мужчин и женщин с ФП приблизительно одинаково, но около 60% пациентов с ФП старше 75 лет составляют женщины. По данным ограниченного количества исследований, в сопоставимых возрастных группах риск развития ФП у чернокожих в 2 раза ниже, чем у европейцев [18, 25, 26]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) у афроамериканцев ФП встречается реже, чем у представителей европеоидной расы.

В популяционных исследованиях у пациентов, не имеющих в анамнезе сердечно-легочных заболеваний, наблюдается менее 12% от всех случаев ФП [11, 22, 27, 28]. Тем не менее в некоторых исследованиях наблюдаемая частота изолированной ФП составляла более 30% [29, 30].

Эти различия могут быть обусловлены избирательным пристрастным отбором пациентов в клинических исследованиях, в отличие от общепопуляционных исследований. В Европейском обзоре (Euro Heart Survey) [31] по поводу ФП распространенность идиопатической ФП составляла 10%, с ожидаемо высоким показателем в 15% частоты пароксизмальной формы ФП, 14% – впервые выявленной ФП, 10% – персистирующей ФП и только 4% – перманентной формы. Эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, СН (табл. 2), клапанная патология сердца и диабет являются наиболее известными состояниями, ассоциирующимися с ФП [14].

Таблица 2

Распространенность ФП у пациентов с сердечной недостаточностью по данным нескольких исследований по СН

Класс СН по NYHA	Распространенность ФП (%)	Исследования
I	4	SOLVD-Prevention (1992) [14a]
II–III	10–26	SOLVD-Treatment (1991) [14b]
		CHF-STAT (1995) [14c]
		MERIT-HF (1999) [14d]
		DIAMOND-CHF (1999) [501]
II–IV	12–27	CHARM (2003) Val-HeFT (2003) [848]
III–IV	20–29	Middlekauff (1991) [14e]
		Stevenson (1996) GESICA (1994) [14f]
IV	50	CONSENSUS (1987) [14g]

ФП – фибрилляция предсердий; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; SOLVD – Studies Of Left Ventricular Dysfunction (исследования по дисфункции ЛЖ); CHF-STAT – Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (исследование по оценке выживаемости при применении антиаритмической терапии при застойной сердечной недостаточности); MERIT-HF – Metropolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (рандомизированное исследование по использованию Metropolol CR/XL при застойной сердечной недостаточности); DIAMOND-CHF – Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide–Congestive Heart Failure (датское исследование по аритмиям и смертности при использовании дофетилида у пациентов с застойной сердечной недостаточностью); CHARM – Candesartan in Heart failure, Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (кандесартан при СН, оценка уменьшения смертности и заболеваемости); Val-HeFT – Valsartan Heart Failure Trial (исследование по применению ВАлсартана при СН); GESICA – Grupo Estudio de la Sobrevida en la Insufficienca Cardiaca en Argentina (V); CONSENSUS – Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Исследование по оценке выживаемости при использовании эналаприла в Северной Скандинавии).

4.2. Заболеваемость

В проспективных исследованиях заболеваемость ФП увеличивается от менее чем 0,1% ежегодно у пациентов в возрасте до 40 лет до более чем 1,5% ежегодно у женщин и 2% у мужчин старше 80 лет (рис. 5) [25, 32, 33].

За 30-летний период во Фремингемском исследовании увеличилась сопоставимая по возрасту заболеваемость ФП, что может говорить о дальнейшей тенденции увеличения заболеваемости ФП [34]. За 38 лет дальнейшего наблюдения во Фремингемском исследовании у 20,6% мужчин с развившейся ФП наблюдалась СН при включении, против 3,2% пациентов без ФП; у женщин данные показатели составили 26,0 и 2,9% соответственно [35]. У пациентов, получающих терапию по поводу сердечной недостаточности, 2- и 3-летняя заболеваемость ФП составляла от 5 до 10% соответственно [25, 36, 37]. Частота встречаемости ФП у больных с СН, принимающих ингибиторы ангиотензина, может быть ниже [38–40]. Аналогично этому, с применением ингибиторов ангиотензина может быть связано уменьшение частоты встречаемости ФП у пациентов с артериальной гипертензией [41, 42], хотя это может ограничиваться только больными с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [43–45].

4.3. Прогноз

ФП сопровождается увеличением риска развития таких отдаленных последствий, как инсульт [47], СН и смертность от всех причин, особенно у женщин [48]. Частота смертности у пациентов с ФП почти в 2 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом и связана с тяжестью основной кардиальной патологии [20, 23, 33] (рис. 6). Приблизительно 2/3 смертей из 3,7% смертности за период более 8,6 мес в исследовании ALFA (the Etude en Activité Libérale sur la Fibrillation Auriculaire Study) произошли из-за сердечно-сосудистых причин [29]. В таблице 3 представлен список сопутствующих заболеваний сердца у пациентов в исследовании ALFA [29].

Смертность в исследовании V-HeFT (Veterans Administration Heart Failure Trials) не увеличивалась у пациентов с сопутствующей ФП [49], тогда как в исследовании SOLVD (Studies of Left

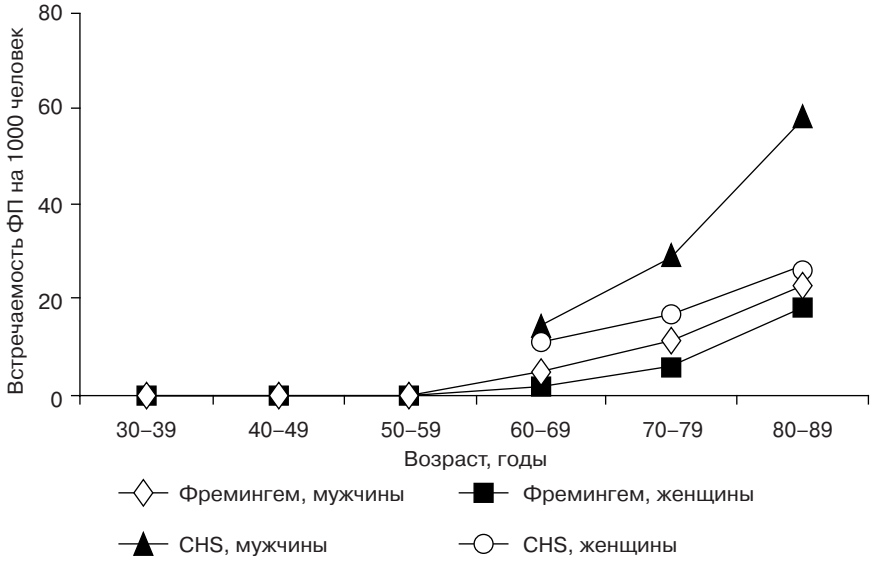


Рис. 5. Заболеваемость ФП в двух американских эпидемиологических исследованиях.

Фремингем – данные Фремингемского исследования (Framingham Heart Study). Данные получены от Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1987;147:1561–4 [32]. CHS – данные исследования Cardiovascular Health Study. Данные получены от Psaty B. M., Manolio T. A., Kuller L. H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96:2455–61 [25]; Furberg C. D., Psaty B. M., Manolio T. A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Amer. J. Cardiol.* 1994; 74:236–41, [22], and Farrell B., Godwin J., Richards S. et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 1991;54:1044–54 [46].

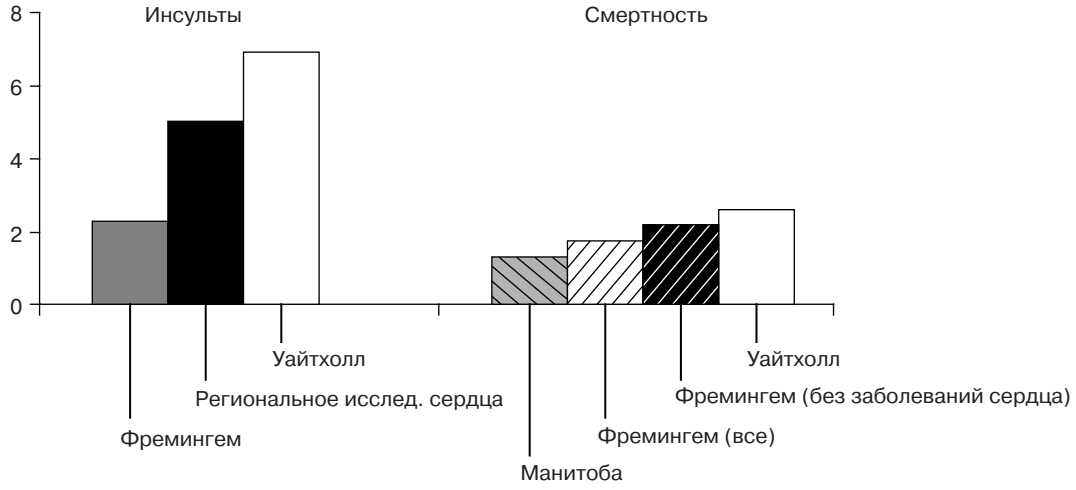


Рис. 6. Относительный риск инсульта и смертности у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без ФП.

Источники – Framingham Heart Study (Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D. et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Amer. Heart J.* 1983;106:389–96) [23,] the Regional Heart Study and the Whitehall study (Flegel K. M., Shipley M. J., Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation), the Manitoba study (Krahn A. D., Manfreda J., Tate R. B. et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Amer. J. Med.* 1995; 98:476–84) [33].

Ventricular Dysfunction) смертность составила 34% у больных с ФП по сравнению с 23% у пациентов с синусовым ритмом (p<0,001) [50]. Эти различия были обусловлены летальными исходами скорее вследствие СН, чем тромбоэмболий. ФП была сильным независимым фактором риска смертности и высокой заболеваемости в крупных исследованиях по СН. В исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) не было различий во всех причинах смертности у пациентов с ФП в начале исследования, но частота смертности увеличилась у пациентов с развившейся во время дальнейшего наблюдения ФП [51]. В исследовании Val-HeFT у группы пациентов с СН развитие ФП ассоциировалось со значительно худшими исходами [40]. СН провоцирует ФП, ФП усугубляет СН, и лица, у которых одно заболевание развилось на фоне другого, имеют плохой прогноз [52]. Таким образом, лечение этого сочетания является трудной задачей [53], и совершенно очевидна необходимость рандомизированных исследований для изучения вклада ФП в прогноз при СН.

Таблица 3

Демографические показатели и сопутствующие заболевания у пациентов с ФП в исследовании ALFA

	Вся популяция	Пароксизмальная ФП	Хроническая ФП	Недавно возникшая ФП
Число пациентов	756	167	389	200
Возраст, годы	69	66	70	68
Соотношение мужчины/женщины	1	1	2	1
Время с момента первого эпизода ФП (месяцы)	47	39	66	Нет данных или не доступны
Основное заболевание сердца (%)				
Ишемическая болезнь сердца	17	12	18	19
Гипертоническая болезнь сердца	21	17	22	25
Клапанное (ревматическое) поражение	15	10	20	12
Дилатационная кардиомиопатия	9	2	13	9
Другие	9	14	9	7
Без заболеваний сердца	29	46	23	28
Другие предрасполагающие или сопутствующие факторы (%)				
Гипертиреоз	3	4	2	5
Артериальная гипертензия	39	35	38	46
Бронхолегочные заболевания	11	10	13	10
Диабет	11	7	13	9
Застойная СН	30	14	43	18
Предшествующие эмболические осложнения	8	8	11	4
Размер левого предсердия (мм)	44	40	47	42
Фракция выброса ЛЖ (%)	59	63	57	58

Персистирующая ФП включает в себя как недавно возникшую, так и хроническую ФП. Недавно возникшая ФП расценивалась как персистирующая, если ее длительность составляла от 7 до 30 дней. Хроническая ФП определялась как персистирующая при ее длительности более 30 дней. В исследование включались пациенты как с точным, так и с вероятным диагнозом. Изменено с разрешения Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA Study, The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028–35 [29]. © 1999 American Heart Association.
Исследование ALFA = Etude en Activité Libérale sur la Fibrillation Auriculaire.

Частота ишемического инсульта среди пациентов с неклапанной ФП составляет в среднем 5% в год, что от 2 до 7 раз больше, чем у людей без ФП [20, 21, 29, 32, 33, 47] (см. рис. 6). Один из каждых шести инсультов происходит у пациента с ФП [54]. Кроме того, когда учитываются транзиторные ишемические атаки (ТИА) и клинически бессимптомные инсульты, обнаруженные при помощи методов компьютерной томографии, частота случаев ишемии мозга, сопровождающая неклапанную ФП, превышает 7% в год [35, 55–58]. У пациентов с ревматическим поражением сердца и ФП во Фремингемском исследовании по сердцу (Framingham Heart Study) риск инсульта был в 17 раз выше по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту [59], а по сравнению с пациентами с неревматической ФП этот риск был в 5 раз выше [21]. В исследовании Manitoba Follow-up Study ФП в 2 раза увеличивала риск инсульта как независимый фактор риска [33], а относительный риск инсультов при неревматической ФП составил 6,9 и 2,3% в исследованиях Whitehall и Regional Heart соответственно. В исследовании ALFA (Etude en Activité Liberale sur le Fibrillation Auriculaire) среди пациентов с ФП из общей врачебной практики во Франции было выявлена частота тромбоэмболий, равная 2,4% в течение среднего периода наблюдения 8,6 мес [29]. Риск развития инсульта увеличивается с возрастом; во Фремингемском исследовании ежегодный риск инсульта, связанный с ФП, составил 1,5% в возрастной группе от 50 до 59 лет и 23,5% в возрастной группе от 80 до 89 лет [21].

5. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

5.1. Предсердные факторы

5.1.1. Патология предсердий как причина фибрилляции предсердий

Наиболее частыми патолого-анатомическими изменениями при ФП являются фиброз и потеря массы миокарда предсердий. Гистологическое исследование ткани предсердий пациентов с ФП выявило неоднородный фиброз, соседствующий с нормальными предсердными волокнами, что может являться причиной негомогенности проведения [60–62]. В этот процесс могут быть также вовлечены синусный узел (СУ) и атриовентрикулярный узел (АВУ), обусловливая развитие синдрома слабости синусного узла и АВ-блокады. Трудно различить изменения, обусловленные ФП, и изменения, обусловленные кардиальной патологией, но фиброз может предшествовать развитию ФП [63].

В биоптатах задней стенки левого предсердия (ЛП), взятых во время хирургической коррекции патологического митрального клапана, был выявлен фиброз слабой и умеренной степени выраженности в материале, полученном у пациентов с синусовым ритмом или ФП относительно небольшой продолжительности, по сравнению со значимым фиброзом и существенной потерей мышечной массы предсердий у пациентов с длительно протекающей ФП. Пациенты со слабым и умеренным фиброзом лучше отвечали на кардиоверсию, чем пациенты с выраженным фиброзом, который предположительно лежал в основе персистирующей ФП при наличии клапанной патологии сердца [64]. В образцах ткани предсердий, полученных из 53 сердец реципиентов, перенесших операцию трансплантации по поводу дилатационной кардиомиопатии, 19 из которых имели постоянную, 18 – персистирующую форму ФП и 16 не имели документированной ФП, изменения (ремоделирование) внеклеточного матрикса представляли собой избирательное снижение активности предсердного инсулиноподобного фактора роста II мРНК-связывающего протеина 2 (IMP-2) и повышение активности матриксной металлопротеазы 2 (MMP-2) и объемной фракции коллагена I типа (CVF-I) [65]. Эти изменения ассоциировались с устойчивой ФП.

В биоптатах предсердий пациентов, подвергшихся операциям на сердце, был обнаружен апоптоз [66], который может привести к замещению миоцитов предсердий интерстициальным фиброзом, потере миофибрилл, накоплению гранул гликогена, разрушению межклеточных взаимодействий на уровне щелевых контактов [67] и агрегации органелл [68]. Было описано, что во время ФП в миокарде предсердий человека в 2 раза увеличивается концентрация мембранно-связанных гликопротеинов, которые регулируют межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия (дизинтегрин и металлопротеиназы). Повышенная активность дизинтегрина и металлопротеиназ может способствовать дилатации предсердия у пациентов с длительно существующей ФП.

Предсердный фиброз может быть вызван генетическими дефектами, такими как мутация гена lamin AC [99]. Другие пусковые механизмы фиброза включают в себя воспаление [70], как при саркоидозе сердца [71], и аутоиммунные нарушения [72]. В одном из исследований гистологические изменения, закономерные для миокардита, были описаны в 66% предсердных биоптатов пациентов с изолированной ФП [62], но точно не известно, были ли эти воспалительные изменения причиной или последствием ФП. Аутоиммунный процесс предполагается при высоком уровне антител против тяжелых цепей миозина в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной формой ФП, при отсутствии установленной кардиальной патологии [72]. Помимо фиброза у пациентов с ФП патологические изменения предсердий включают: амилоидоз [73, 74], гемохроматоз [75] и эндомиокардиальный фиброз [75, 76]. Кроме того, фиброз может быть вызван дилатацией предсердий при любом заболевании сердца, связанном с ФП, включая клапанную патологию сердца, артериальную гипертензию, СН или коронарный атеросклероз [77]. Растяжение предсердий активирует несколько путей молекулярных механизмов, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Активность ангиотензина II и трансформирующего фактора роста beta1 (TGFbeta1) повышается в ответ на растяжение, данные молекулы стимулируют синтез фактора роста соединительной ткани (CTGF) [70]. В предсердной ткани пациентов с персистирующей формой ФП, подвергшихся хирургическому вмешательству на открытом сердце, определялось повышение количества внеклеточных мессенджеров РНК, сигнал-регулирующих киназ (ERK-2-mRNA), и при персистирующей ФП в 3 раза возрастала экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [78]. При изучении 250 пациентов с ФП и такой же контрольной группы была выявлена связь полиморфизма генов РААС с этой формой ФП [79].

Некоторые пути метаболизма РААС активируются при ФП как в эксперименте [78, 80–84], так и в клинических исследованиях [78, 85], и ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II обладали потенциалом предотвращения ФП путем уменьшения фиброза [84, 86].

В экспериментальных исследованиях по сердечной недостаточности дилатация предсердий и интерстициальный фиброз способствовали развитию устойчивой ФП [86–92]. Отсутствие локальной электрической активности (предположительно рубец), сниженный вольтаж и замедленное проведение, описанные у пациентов с СН [93], похожи на изменения в предсердиях, происходящие в результате старения.

ФП ассоциируется с замедленным межпредсердным проведением и дисперсией рефрактерного периода предсердий [94]. Таким образом, ФП служит причиной разнообразных изменений в архитектонике и функции предсердий, что приводит к ремоделированию и длительному сохранению этой аритмии. Несмотря на наличие этих патологических изменений в предсердии, изоляция легочных вен может предотвратить ФП у многих пациентов с пароксизмальной формой ФП.

5.1.1.1. Патофизиологические изменения, вызванные фибрилляцией предсердий

Так же, как растяжение предсердий может приводить к ФП, ФП может вызывать дилатацию предсердия путем потери сократительной способности и увеличения податливости стенок [61]. Механизмы растяжения миокарда предсердий и фиброз увеличивают объем внеклеточного матрикса, особенно во время длительного периода ФП. Фиброз не является основной особенностью структурного ремоделирования, индуцированного ФП [95, 96], хотя накопление внеклеточного матрикса и фиброз связаны с более выраженными изменениями миоцитов при дилатации предсердия, обусловленной ФП или ассоциированной с кардиальной патологией [90, 97]. Эти изменения похожи на те, которые происходят в миоцитах желудочков в гибернированном миокарде при хронической ишемии [98]. Характерными особенностями этих изменений являются: увеличение клеток в размере, перинуклеарное скопление гликогена, потеря саркоплазматического ретикулума и саркомеров (миолиз). Изменения в распределении и экспрессии щелевых контактов непостоянны и неустойчивы [61, 99], и они могут играть менее важную роль, чем фиброз или укорочение рефрактерности, в развитии и поддержании ФП. Потеря саркомеров и сократительной способности, кажется, предохраняет миоциты от сильного метаболического стресса, связанного с высокой частотой сокращений. Фактически, при отсутствии других патофизиологических факторов, высокая частота сокращений предсердий, характерная для ФП, может вызвать ишемию, которая поражает миоциты в большей степени, чем внеклеточный матрикс и интерстициальные ткани.

Помимо изменений размеров предсердия, которые происходят со временем, данные о структурном ремоделировании предсердий у человека ограничены [96, 100], и их трудно отличить от дегенеративных изменений, обусловленных возрастом и ассоциированной кардиальной патологией [96]. В одном исследовании, сравнивающем образцы тканей предсердий, полученные от пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами изолированной ФП, дегенеративные сократительные пучки были обнаружены у пациентов с любой из этих форм ФП, тогда как миолиз и гибернация митохондрий встречались только у пациентов с персистирующей ФП. Активность calpain I, протеолитического фермента, активирующегося в ответ на перегрузку цитоплазмы кальцием, была повышена в обеих группах и коррелировала с белком ионных каналов и структурным и электрическим ремоделированием. Следовательно, активация фермента calpain I может являться связующим звеном между перегрузкой кальцием и процессами клеточной адаптации у пациентов с ФП [341].

5.1.2. Механизмы фибрилляции предсердий

Для возникновения и поддержания тахиаритмии необходимы как пусковой фактор, так и анатомический субстрат. В случае ФП механизм ее развития часто достаточно сложен, и имеющиеся данные свидетельствуют в пользу очагового механизма, включающего автоматизм или множественные волны риентри. Эти механизмы не являются взаимоисключающими, и в различное время могут сосуществовать у одного и того же пациента (рис. 7).

5.1.2.1. Теория очага автоматизма

Очаговый механизм возникновения ФП подтверждается в экспериментальных исследованиях на моделях с использованием аконитина и индукцией ФП с помощью электрокардиостимуляции [102, 103], в которых аритмия персистирует только в изолированных участках миокарда предсердий. Данной теории уделялось мало внимания до тех пор, пока не было выявлено, что очаг ФП может быть обнаружен и у людей, а его аблация приводит к исчезновению ФП [104]. Легочные вены — наиболее частый источник этих быстрых предсердных импульсов, но очаги развития ФП также были найдены в верхней полой вене, связке Маршала, левой задней свободной стенке, пограничном гребне и коронарном синусе [79, 104–110].

Согласно данным гистологических исследований, сердечная мышца с сохраненными электрическими свойствами переходит на легочные вены

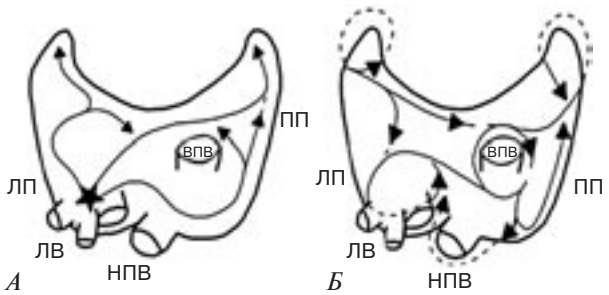


Рис. 7. Основные электрофизиологические механизмы фибрилляции предсердий, вид сзади.

А – очаговая активация. Инициирующий очаг (обозначен звездочкой) часто расположен в области легочных вен. Результирующие волны возбуждения представляют проведение фибрилляции, как при множественных волнах риентри. *Б* – множественные волны риентри. Волны риентри (обозначенные стрелками) беспорядочно распространяются по миокарду, ранее активированному той же или другой волной. Пути распространения волн варьируют. Публикуется с разрешения Konings K. T., Kirchhof C. J., Smeets J. R. et al. High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation,* 1994;89: 1665–80 [101].

(ЛВ) [106, 111–116]. Первостепенная значимость ЛВ в инициации ФП побудила исследователей к глубокому изучению анатомических и электрофизиологических свойств этих структур. У больных с ФП ткань предсердий, распространяющаяся на ЛВ, обладает более короткими рефрактерными периодами, чем у пациентов в контрольной группе или в других частях предсердий у больных с ФП [117, 118]. Рефрактерный период предсердной ткани, расположенной в дистальной части ЛВ, короче рефрактерного периода в области соединения ЛВ и ЛП. Снижение проводимости в ЛВ чаще наблюдается среди больных с ФП, чем в контрольной группе, и ФП легче индуцируется при стимуляции ЛВ, чем ЛП. Такая гетерогенность проведения может индуцировать риентри и формировать субстрат для развития устойчивой ФП [119]. Программируемая электрическая стимуляция ЛВ, изолированных при помощи катетерной аблации, вызывала устойчивую тахикардию в области ЛВ, вероятно, как последствие риентри [120]. Предсердные автоматические очаги с быстрой импульсацией могут служить пусковыми факторами процессов в ЛВ с анатомическим субстратом для риентри, расположенным в ЛВ.

Независимо от того, является ли источником ФП очаг автоматизма или круг микрориентри, быстрая локальная активация ЛП не может упорядоченно распространяться на ПП. В экспериментах по изучению ацетилхолин-индуцированной ФП, проводившихся на сердцах овец, перфузируемых по Langendorf, было продемонстрировано, что в ЛП наблюдалась ФП с доминирующей частотой, снижавшейся по мере перехода волны возбуждения на ПП. Аналогичный феномен наблюдался у пациентов с пароксизмальной формой ФП [121]. Наличие таких различий в проведении приводит к дезорганизованной активации предсердий, что может объяснять появление хаотичного ритма предсердий на ЭКГ [122]. Факт существования триггеров не уменьшает роли модификации субстрата при ФП. У некоторых пациентов с персистирующей ФП разрушение мышечных соединений между ЛВ и ЛП может приводить к устранению аритмии. У других пациентов ФП персистирует и после изоляции предполагаемых триггеров, но не рецидивирует после проведения кардиоверсии. Таким образом, у части пациентов с патологическими триггерами возникновение устойчивой ФП может зависеть от наличия соответствующего анатомического субстрата.

5.1.2.2. Гипотеза множественных волн

Гипотеза множественных мелких волн возбуждения в основе возникновения ФП по типу риентри была выдвинута Мое и соавт. [123], предположившими, что рассеивание фронта волн по мере их продвижения по предсердиям приводит к возникновению самоподдерживающихся «дочерних волн». Согласно этой модели, число волн в любой период времени зависит от рефрактерности, массы миокарда и скорости проведения в различных участках предсердий. Большая масса миокарда предсердий с коротким рефрактерным периодом и задержкой проведения увеличивает количество волн, способствуя устойчивому поддержанию ФП. Одновременные записи с множественных электродов подтвердили теорию множественных волн в возникновении ФП у людей [127].

На протяжении многих лет гипотеза множественных мелких волн возбуждения была доминирующей, объясняющей механизм возникновения ФП, но данные, представленные выше и полученные в ходе экспериментальных [127a] и клинических исследований с использованием картирования [127b,127c], внесли изменения в эти представления. Все-таки ряд других наблюдений подтверждает важность наличия патологического субстрата в предсердиях для поддержания ФП. В течение более чем 25 лет электрофизиологические исследования (ЭФИ) у людей показали роль уязвимости предсердий в патогенезе ФП [128–132]. В одном исследовании, включавшем 43 пациента без структурной патологии сердца, у 18 из которых была выявлена пароксизмальная форма ФП, было показано, что коэффициент дисперсии рефрактерности предсердий был значительно выше в группе пациентов с ФП [128]. Более того, у 16 из 18 пациентов с ФП в анамнезе аритмия была индуцирована одиночным экстрастимулом, в то время как у 23 из 25 пациентов контрольной группы без ранее документированной ФП потребовался более агрессивный протокол стимуляции. У пациентов с идиопатической пароксизмальной ФП широкая зона встречаемости патологических электрограмм в ПП являлась предиктором развития персистирующей ФП, что свидетельствовало о наличии патологического субстрата [132]. Среди пациентов с персистирующей ФП, у которых был восстановлен синусовый ритм, отмечалось выраженное удлинение времени внутрипредсердного проведения по сравнению с контрольной группой, особенно среди тех, у кого после кардиоверсии наблюдались рецидивы ФП [130].

У пациентов с пароксизмальной формой ФП в анамнезе, даже у тех, у кого отмечалась изолированная форма ФП, наблюдаются нарушения рефрактерности предсердий и проведения по сравнению с пациентами без ФП. Появление патологической усредненной *P*-волны на ЭКГ является отражением замедленного проведения внутри предсердий и укорочения длины волн риентри.

Возникающее в результате этого увеличение плотности волн риентри способствует возникновению и поддержанию ФП. При ХСН удлинение *P*-волны наблюдалось чаще у больных, склонных к возникновению пароксизмальной ФП [133]. В образцах ткани ушка ПП, полученных в ходе открытых операций на сердце у пациентов, накопление амилоида коррелировало с длительностью *P*-волны [73]. Поскольку многие из этих наблюдений были сделаны до возникновения клиники ФП, то эти находки не могут быть отнесены к процессам ремоделирования предсердий, которое возникает вследствие ФП. Рефрактерность предсердий увеличивается с возрастом и у мужчин и у женщин, но сопутствующий фиброз, также возникающий с возрастом, удлиняет эффективные внутрипредсердные пути проведения. Этот факт, наряду с укорочением длины волн импульсов риентри, увеличивает вероятность возникновения ФП [134, 135]. Неоднородные изменения рефрактерности и проводимости в предсердиях могут создавать условия для поддержания ФП. Однако какова степень вклада изменений предсердной архитектоники в развитие и поддержание ФП, неизвестно. Изоляция ЛВ может предотвратить возникновение рецидивов ФП даже у пациентов со значительно измененными размерами и функцией предсердий. Наконец, длительность эпизодов ФП коррелирует как со снижением предсердной рефрактерности, так и с укорочением длины цикла ФП, что подтверждает важность электрического ремоделирования в поддержании ФП [136]. Анатомические и электрофизиологические факторы более подробно представлены в таблице 4.

5.1.3. Электрическое ремоделирование предсердий

Фармакологическая или электрическая кардиоверсия ФП чаще завершаются успешно, когда длительность ФП составляет менее 24 часов [137], тогда как большая длительность ФП снижает вероятность восстановления и поддержания синусового ритма. Эти наблюдения дали основание для появления крылатого выражения «фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий». Точка зрения, согласно которой ФП поддер-

Таблица 4

Анатомические и электрофизиологические субстраты, способствующие возникновению и/или поддержанию ФП

Заболевания	Субстраты[а]		
	анатомический	клеточный	электрофизиологический
Часть А. Субстрат возникает на фоне синусового ритма (ремоделирование, обусловленное растяжением и дилатацией). Основные механизмы включают РААС, ТФР- бета, ФРСТ			
Артериальная гипертензия Сердечная недостаточность Ишемическая болезнь сердца Клапанные пороки сердца	Дилатация предсердий Дилатация ЛВ Фиброз	Миолиз Апоптоз, некроз Изменение экспрессии ионных каналов	Нарушения проводимости Дисперсия ЭРП Эктопическая активность
Часть Б. Возникновение субстрата обусловлено тахикардией (ремоделирование, обусловленное тахикардией, снижением активности кальциевых каналов и связывания кальция).			
Очаговая ФП Трепетание предсердий	Отсутствует или[б] Дилатация предсердий Дилатация ЛВ Большие муфты ЛВ Сниженная сократимость εtcjs0952 Фиброз	Отсутствует или[б] Снижение активности кальциевых каналов Миолиз Уменьшение активности коннексина Повышение адренергической чувствительности Измененная симпатическая иннервация	Эктопическая активность Микрориентри Короткий ЭРП[в] Дисперсия ЭРП[г] Замедленное проведение

ФРСТ – фактор роста соединительной ткани; ЭРП – эффективный рефрактерный период; ЛВ – легочные вены; РААС – ренин-ангиотензин -альдостероновая система; ТФР-бета – трансформирующий фактор роста – бета$_1$.

[а] Субстрат возникает или на фоне синусового ритма, обычно вследствие ремоделирования желудочков, перегрузки предсердий давлением и последующей дилатации предсердий (часть А), или благодаря быстрому предсердному ритму во время ФП, в соответствии с принципом, согласно которому «ФП порождает ФП» (часть Б).

[б] Перечисленные изменения могут возникать только во время продолжительных эпизодов ФП с высокой частотой предсердного ритма.

[в] Короткий ЭРП и замедленная проводимость могут приводить к укорочению длины волны, способствуя, таким образом, дальнейшему поддержанию ФП.

[г] Дисперсия ЭРП совместно со спонтанной или индуцированной растяжением эктопической активностью может инициировать ФП. Участки с длинным ЭРП среди других тканей обнаруживаются внутри пучка Бахмана. εtcjs0952. Снижение сократимости предсердий во время ФП может увеличивать дилатацию предсердий, приводя к перситирующей ФП.

живает сама себя, нашла подтверждение в экспериментальном исследовании на козах с использованием автоматического предсердного фибриллятора, который показал возможность спонтанного купирования ФП и повторного возникновения аритмии с помощью электрической стимуляции [138]. Вначале электрически индуцированная ФП купировалась спонтанно. Однако при повторных стимуляциях эпизоды ФП становились прогрессивно более устойчивыми до тех пор, пока ФП персистировала с более высокой частотой предсердных сокращений [138]. Повышение склонности к развитию ФП было связано с прогрессирующим укорочением эффективных рефрактерных периодов и увеличением продолжительности эпизодов, феноменом, известным как электрофизиологическое ремоделирование. Эти данные подтверждают клинические наблюдения [139], согласно которым короткий эффективный рефрактерный период предсердий у пациентов с пароксизмальной ФП не способен адаптироваться к частоте сокращений, особенно во время брадикардии. Доказательства этого были получены при записи потенциалов действия в изолированной фибриллирующей ткани предсердий и у пациентов после кардиоверсии [140]. Длительность предсердных монофазных потенциалов действия была короче после кардиоверсии и коррелировала с неустойчивостью синусового ритма [141].

Индуцированная тахикардией ФП может вызываться АВ узловой риентри тахикардией, дополнительными путями проведения, предсердной тахикардией или трепетанием предсердий [142–144]. После периода быстрого предсердного ритма электрическое ремоделирование стимулирует нарастающее накопление внутриклеточного кальция, что приводит к инактивации кальциевого тока [145, 146]. Уменьшение кальциевого тока, в свою очередь, укорачивает длительность потенциала действия и рефрактерность предсердий, что может способствовать поддержанию ФП. Роль калиевого тока в этой ситуации менее ясна [145]. Феномен электрического ремоделирования был также продемонстрирован в миоцитах ЛВ, подвергнутых продолжительной быстрой предсердной стимуляции, что приводило к укорочению длительности потенциала действия, а также к ранней и поздней постдеполяризации [147].

Помимо ремоделирования и изменения электрической рефрактерности, длительная ФП приводит к ухудшению сократительной функции предсердий. При персистирующей ФП восстановление сократимости предсердий может задерживаться и произойти через дни или недели после восстановления синусового ритма, что имеет важное клиническое значение при выборе длительности антикоагулянтной терапии после кардиоверсии (см. раздел 8.1.4. «Профилактика тромбоэмболий»). Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях на собаках, и предварительные данные клинических исследований позволяют предположить, что пролонгированная ФП может также удлинять время восстановления функции синусного узла [148, 149]. Из этого следует, что ФП может частично нести ответственность за возникновение дисфункции синусного узла у некоторых пациентов с синдромом тахикардии-брадикардии.

Обратимость электрического ремоделирования предсердий человека может наступать с различной степенью выраженности, в зависимости от изучаемой области предсердий [150]. При тестировании, выполнявшемся через различные промежутки времени после кардиоверсии, эффективный рефрактерный период латеральной стенки ПП увеличивался через 1 час после кардиоверсии, в то время как в коронарном синусе через неделю. В другом исследовании восстановление нормальной рефрактерности предсердий после кардиоверсии персистирующей ФП продолжалось в течение 3–4 дней [151], после чего не было обнаружено различий в рефрактерности между ушком ПП и дистальным участком коронарного синуса. Несоответствие этих результатов может быть обусловлено различиями между группами включенных в исследования пациентов или в продолжительности и характере ФП до кардиоверсии.

5.1.4. Предотвращение электрического ремоделирования предсердий

Имеются данные о важности РААС в патогенезе ФП [145]. Применение ирбесартана в комбинации с амиодароном ассоциировалось с меньшей частотой рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с монотерапией амиодароном [39], а использование ингибиторов ангиотензина и диуретиков значительно снизило частоту возникновения ФП после катетерной аблации трепетания предсердий [152]. Амиодарон может обратить электрическое ремоделирование, даже если ФП продолжается, и это объясняет, каким образом амиодарон может восстанавливать синусовый ритм при персистирующей фибрилляции предсердий. Подавление активности РААС с помощью моно- или комбинированной терапии может предотвращать возникновение или поддержание ФП [43] благодаря нескольким механизмам. Они включают гемодинамические изменения (снижение внутрипредсердного давления и напряжения стенки предсердий), предотвращение структурного ремоделирования (фиброза, дилатации и гипертрофии) как в ЛП, так и в левом желудочке (ЛЖ), ингибирование нейрогуморальной активации, снижение артериального

давления, предотвращение прогрессирования ХСН и развития гипокалиемии. Лечение с использованием трандолаприла снижало частоту возникновения ФП среди пациентов с дисфункцией ЛЖ после острого ИМ [36]. Однако остается не ясным, связан ли антиаритмический эффект этих препаратов с обратным развитием структурного или электрического ремоделирования предсердий или он основан на других механизмах.

5.1.5. Другие факторы, способствующие развитию фибрилляции предсердий

Другими факторами, которые могут влиять на инициацию или поддержание ФП, являются воспаление, активность вегетативной нервной системы, ишемия предсердий [154], их дилатация [155], анизотропия проведения возбуждения [156], а также структурные изменения предсердий, связанные с возрастом [3]. Предположительно, что в возникновении ФП могут играть роль оксидативный стресс и воспаление [157–159]. По результатам проведенного исследования случай–контроль уровень С-реактивного белка (СРБ) – маркера системного воспаления – был выше у больных с предсердными аритмиями, по сравнению с больными без нарушений ритма [159]. Кроме того, у больных с персистирующей формой ФП уровень СРБ был выше, чем у больных с пароксизмальной формой ФП. В популяционном исследовании, включавшем около 6000 пациентов, ФП чаще встречалась у больных с наиболее высоким уровнем СРБ (в квартилях), чем у больных с наиболее низким уровнем СРБ. У больных без исходной ФП уровни СРБ ассоциировались с развитием ФП в будущем [158].

Способность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), обладающих как противовоспалительными, так и антиоксидантными свойствами, влиять на электрическое ремоделирование миокарда изучалась в экспериментальных исследованиях на собаках на модели предсердной тахикардии [160], но недостаточно изучалась в клинических исследованиях. В эксперименте развитие электрического ремоделирования, обусловленное тахикардией, подавлялось с помощью предварительной терапии симвастатином, но не с помощью антиоксидантов – витаминов С и Е. Механизм, лежащий в основе этого благоприятного эффекта статинов, нуждается в дальнейшем изучении, а польза статинов в предотвращении ФП в клинике еще не установлена.

Повышенный симпатический или парасимпатический тонус играет роль в возникновении ФП. Вегетативные ганглии, содержащие симпатические и парасимпатические волокна, находятся на эпикардиальной поверхности как правого, так и левого предсердия, сконцентрированы на задней стенке рядом с устьями легочных вен (ЛВ), верхней полой вены (ВПВ) и коронарным синусом. В экспериментах на животных показано, что парасимпатическая стимуляция укорачивает рефрактерные периоды предсердий и ЛВ, способствуя возникновению и поддержанию ФП [161, 162], а вагусная денервация предсердий предотвращает запуск ФП [163]. У 297 больных с пароксизмальной формой ФП вагусная денервация, проведенная в сочетании с расширенной эндокардиальной катетерной абляцией, ассоциировалась со значимым снижением частоты последующих эпизодов ФП в 1/3 случаев [162]. Инициация ФП в клинике исключительно за счет нарушений вегетативной нервной системы встречается довольно редко и может наблюдаться только в ситуациях с повышенным симпатическим или вагусным тонусом. Но записи вариабельности сердечного ритма обнаруживают у некоторых больных вегетативные нарушения, которые предшествуют началу ФП [164–169].

Существует тесная взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ сна, артериальной гипертензией и ФП [170]. Вероятно также, что диастолическая дисфункция ЛЖ играет роль в возникновении ФП или за счет повышения давления, которое оказывает влияние на рецепторы растяжения, расположенные в ЛВ и в других участках предсердия, или за счет индукции структурных изменений в миокарде предсердий [171, 172]. Наследственные (семейные) факторы обсуждаются в разделе 6.1.5.

5.2. Атриовентрикулярное проведение

5.2.1. Общие положения

В отсутствие дополнительного пути проведения или дисфункции системы Гиса–Пуркинье, АВ-узел ограничивает проведение возбуждения при ФП [144]. Идентифицировано множество входных предсердных путей проведения в АВ-узел, два из которых кажутся доминирующими: один из них направлен кзади через пограничный гребень, а другой – кпереди через межпредсердную перегородку. Другими факторами, влияющими на АВ-проведение, являются собственная рефрактерность АВ-узла, скрытое проведение и вегетативный тонус. Скрытое проведение, которое имеет место, когда предсердные импульсы пересекают часть АВ-узла, но не проводятся на желудочки, играет важную роль в определении желудочкового ответа при ФП [173, 174]. Эти импульсы изменяют рефрактерность АВ-узла, замедляя или блокируя последующие предсердные импульсы, чем можно объяснить нерегулярность желудочкового ритма при ФП [125]. Когда предсердный ритм при ФП

относительно замедляется, желудочковый ритм имеет склонность к ускорению. Напротив, чем выше предсердный ритм, тем медленнее желудочковый ритм.

Повышенный парасимпатический и сниженный симпатический тонус оказывают отрицательный дромотропный эффект на проведение в АВ-узле, тогда как усиление симпатического влияния и ослабление парасимпатического оказывают противоположный эффект [173, 175, 176]. Тонус вагуса также усиливает отрицательный хронотропный эффект скрытого проведения в АВ-узле [175, 176]. Колебания вегетативного тонуса могут определять различия желудочкового ответа при ФП у каждого больного, примером чего может служить замедление желудочкового ритма во время сна и его ускорение при физической нагрузке. Дигиталис, который при ФП замедляет частоту желудочковых сокращений преимущественно за счет повышения вагусного тонуса, более эффективен для контроля частоты ритма при ФП в покое, чем при нагрузке. Широкие колебания частоты сердечных сокращений, связанные с изменениями вегетативного тонуса, могут явиться сложной терапевтической задачей.

При ФП проведенные *QRS*-комплексы узкие, кроме случаев, когда есть постоянная или обусловленная частотой ритма блокада ножек пучка Гиса или дополнительные пути проведения. Аберрантное проведение встречается часто и его появлению способствует нерегулярность желудочкового ритма. Когда за длинным интервалом *R–R* следует относительно короткий *R–R*-интервал, то комплекс *QRS,* который замыкает короткий интервал, часто с аберрантным проведением (феномен Ашмана) [177].

5.2.2. Атриовентрикулярное проведение у пациентов с синдромом предвозбуждения

Проведение возбуждения по дополнительному пути во время ФП может приводить к угрожающе высокой частоте желудочкового ритма [3, 178, 179]. В то же время значимое усиление симпатического влияния может увеличивать проведение по дополнительным путям, изменения вагусного тонуса оказывают незначительное влияние на предвозбуждение.

У больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) переход АВ риентри тахикардии в ФП может сопровождаться частым желудочковым ответом, который способен перейти в фибрилляцию желудочков с последующим летальным исходом [178, 180]. Внутривенное введение таких препаратов, как дигиталис, верапамил или дилтиазем, удлиняющих рефрактерность и замедляющих проводимость по АВ-узлу, не блокирует проведение по дополнительному пути и может ускорить желудочковый ритм. Поэтому эти препараты противопоказаны в такой ситуации [181]. Хотя способность β-блокаторов усиливать проведение по дополнительному пути спорна, необходимо соблюдать осторожность при использовании этих препаратов, в том числе у пациентов с ФП в сочетании с синдромом предвозбуждения.

5.3. Миокардиальные и гемодинамические последствия фибрилляции предсердий

К факторам, влияющим на гемодинамику при ФП, относятся: отсутствие синхронной механической активности предсердий, нерегулярность ритма желудочков, высокая частота сердечных сокращений и нарушенный коронарный кровоток. Отсутствие сокращения предсердий может существенно снизить сердечный выброс, особенно в том случае, если диастолическое наполнение ЛЖ нарушено за счет митрального стеноза, гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) или рестриктивной кардиомиопатии. Ухудшение гемодинамики, обусловленное разной длительностью интервалов *R–R* при ФП, было продемонстрировано в эксперименте на модели полной поперечной блокады в сердце собаки: сердечный выброс снижался приблизительно на 9% во время нерегулярной стимуляции желудочков со средней длиной цикла, равной таковой при регулярной стимуляции ритма [182]. У больных, подвергшихся абляции АВ-узла, нерегулярная стимуляция правого желудочка (ПЖ) с частотой, равной регулярной желудочковой стимуляции, приводила к 15% снижению сердечного выброса [183]. Сократимость миокарда при ФП также не является постоянной, поскольку взаимоотношения «сила–интервал» работают в условиях меняющейся длины цикла [184]. Можно предположить, что восстановление синусового ритма улучшит эти гемодинамические характеристики, однако это не всегда так [185, 186].

Кровоснабжение миокарда определяется наличием или отсутствием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, разницей между диастолическим давлением в аорте и конечным диастолическим давлением в ЛЖ (давление миокардиальной перфузии), коронарным сосудистым сопротивлением и длительностью диастолы. ФП может негативно влиять на все эти факторы. Коронарный кровоток при нерегулярном желудочковом ритме сравним с коронарным кровотоком при регулярном ритме с той же средней частотой [186]. В исследованиях на животных четко и последовательно было показано, что снижение коронарного кровотока, вызванное экспериментально индуцированной ФП, связано с повышением коронарного сосудистого сопротивления, опосредованного симпатической активацией α-адренорецепторов,

что менее выражено при регулярной стимуляции предсердий с той же частотой желудочковых сокращений [187]. Аналогичным образом коронарный кровоток при ФП ниже, чем при регулярной предсердной стимуляции у пациентов с ангиографически нормальными коронарными артериями [188]. Сниженный коронарный резерв при ФП особенно важен для больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых возможность компенсаторной коронарной вазодилатации ограничена. Эти находки позволяют объяснить, почему у пациентов без предшествующей стенокардии во время приступа ФП иногда появляется дискомфорт за грудиной.

У пациентов с персистирующей ФП средний объем левого предсердия со временем увеличивается с 45 до 64 см^3, а средний объем правого предсердия увеличивается с 49 до 66 см^3 [189]. Восстановление и поддержание синусового ритма позволяет уменьшить объемы предсердий [190]. Более того, чреспищеводная эхокардиография показала, что после кардиоверсии сократительная функция и скорость кровотока в ушке ЛП восстанавливаются, что согласуется с обратимостью предсердной кардиомиопатии у пациентов с ФП [191, 192].

Помимо влияния на функцию предсердий, постоянно ускоренный желудочковый ритм при ФП, по данным одного из исследований [193], равный или превышающий 130 уд/мин, может способствовать развитию дилатационной желудочковой кардиомиопатии (кардиомиопатия, индуцированная тахикардией) [3, 193–196]. Крайне важно распознать эту причину кардиомиопатии, при которой сердечная недостаточность является скорее следствием, а не причиной ФП. Контроль частоты желудочкового ритма может привести к обратному развитию процесса миопатии. В одном исследований при эффективном контроле частоты ритма медиана фракции выброса ЛЖ увеличилась с 25 до 52% [194]. Этот феномен также влияет на временные параметры функции желудочков у пациентов с ФП. Сниженная фракция выброса во время тахикардии или через несколько недель от ее начала при стойком контроле частоты ритма не может достоверно предсказывать функцию ЛЖ. Предложены различные гипотезы, объясняющие возникновение кардиомиопатии опосредованной тахикардией: исчерпывание энергоснабжения миокарда, ишемия, нарушение регуляции кальциевого обмена, ремоделирование, однако действительные механизмы пока не ясны [197].

Из-за взаимосвязи между давлением в ЛП и ЛЖ высокая частота желудочковых сокращений при ФП может оказывать неблагоприятное действие на функцию митрального клапана, увеличивая митральную регургитацию. Кроме того, тахикардия может быть ассоциирована с частотно-зависимой задержкой внутрижелудочкового проведения (включая блокаду левой ножки пучка Гиса), которая далее компрометирует синхронность движения стенок ЛЖ и уменьшает сердечный выброс. Подобные нарушения проводимости могут усиливать митральную регургитацию и ограничивать наполнение ЛЖ. Контроль частоты желудочковых сокращений может способствовать обратному развитию этих изменений.

5.4. Тромбоэмболии

Хотя причиной ишемического инсульта и системных артериальных окклюзий при ФП общепринято считать тромбоэмболии из ЛП, патогенез тромбоэмболий сложен [198]. До 25% инсультов у больных с ФП могут быть последствиями уже существующих цереброваскулярных заболеваний, эмболий из других камер сердца или атероматозных изменений проксимального отдела аорты [199, 200]. У пациентов в возрасте от 80 до 89 лет 36% всех инсультов случаются при ФП. Ежегодный риск развития инсульта у восьмидесятилетних больных с ФП варьирует от 3 до 8% в год в зависимости от наличия ассоциирующихся с инсультом факторов риска [21]. Около половины всех пожилых больных с ФП страдают артериальной гипертензией (главный фактор риска цереброваскулярных заболеваний) [47], а примерно у 12% имеется стеноз каротидных артерий [201]. Атеросклероз сонных артерий не встречается значительно чаще у больных с ФП, перенесших инсульт, чем у больных без ФП, поэтому он может рассматриваться в качестве относительно малозначимого эпидемиологического фактора [202].

5.4.1. Патофизиология тромбообразования

Тромбообразование при ФП чаще всего происходит в ушке ЛП (УЛП), которое обычно невозможно визуализировать с помощью трансторакальной эхокардиографии [203]. Чреспищеводное допплеровское эхокардиографическое исследование (ЧПЭхоКГ) – более чувствительный и специфичный метод для оценки функции УЛП [204] и выявления тромбов. У больных с ФП и ишемическим инсультом, тромбы встречаются чаще, чем у больных без инсульта [205]. Хотя клиническое ведение больных основано на допущении, что для тромбообразования необходим приступ ФП продолжительностью около 48 часов, тромбы обнаруживались при ЧПЭхоКГ и за менее длительный интервал времени [206, 207]. Тромбообразование начинается с триады Вирхова: стаза, эндотелиальной дисфункции и состояния гиперкоагуляции. Серия ЧПЭхоКГ-исследований ЛП [208] и УЛП [209] во время конверсии ФП в синусовый ритм показала

сниженные скорости кровотока в УЛП, обусловленные утратой организованного механического сокращения во время ФП. Станнинг в УЛП, по-видимому, является причиной повышенного риска тромбоэмболических осложнений после успешной кардиоверсии, независимо от того, была ли она электрической, фармакологической или спонтанной [210]. Станнинг («оглушение») предсердий достигает максимума сразу после кардиоверсии, с прогрессивным улучшением транспортной функции предсердий в течение нескольких дней, а иногда и до 3–4 недель, в зависимости от длительности ФП [210, 211]. Эти данные подтверждают наблюдение, что более 80% тромбоэмболических событий приходится на первые 3 дня после кардиоверсии, и почти все – на первые 10 дней [212]. Станнинг предсердий более выражен у больных с ФП и с сопутствующей ИБС, чем у больных с артериальной гипертензией и изолированной ФП [210]. Хотя станнинг может быть менее выражен при некоторых сопутствующих состояниях или при короткой продолжительности ФП, антикоагулянтная терапия рекомендована всем больным во время проведения кардиоверсии при продолжительности ФП более 48 часов или ФП неизвестной давности, в том числе и при изолированной ФП, кроме случаев, когда антикоагулянты противопоказаны.

Сниженный кровоток в ЛП/УЛП при ФП ассоциировался с эффектом спонтанного эхоконтрастирования (СЭК), формированием тромба и эмболическими событиями [213–218]. СЭК – это вращающаяся «дымка» различной плотности, которая может быть выявлена с помощью трансторакального или чреспищеводного эхокардиографического исследования камер сердца и магистральных сосудов в условиях сниженного кровотока [219]. Этот феномен связан с фибриноген-опосредованной агрегацией эритроцитов [220] и не исчезает при проведении антикоагуляции [221]. Существует свидетельство того, что СЭК является маркером стаза, вызванного ФП [222–224]. К независимым предикторам СЭК у больных с ФП относятся: дилатация ЛП, сниженная скорость кровотока в УЛП [213, 225], дисфункция ЛЖ, уровень фибриногена [218] и гематокрит [217, 218]. Полезность СЭК для будущей стратификации риска тромбоэмболических осложнений, кроме как для клинической оценки, не получила подтверждения.

Скорости кровотока в УЛП ниже у пациентов с ТП, чем у больных с синусовым ритмом, но выше, чем у больных с ФП. Пока не ясно, сочетается ли этот факт с низкой выявляемостью тромбов в УЛП или тромбоэмболий при ТП. Как и в случае ФП, при трепетании предсердий наблюдаются сниженные скорости кровотока в ушке после кардиоверсии с возможностью развития тромбоэмболий [226, 227], и применение антикоагуляции рекомендуется аналогичным образом (см. раздел 8.1.4.1.3 «Терапевтическое значение»).

Хотя трудно отчетливо продемонстрировать вклад эндотелиальной дисфункции в процесс тромбообразования при ФП, она наряду со стазом крови приводит к состоянию гиперкоагуляции. Уровни P-селектина и фактора фон Виллебранда в крови и/или ткани предсердий у некоторых больных повышены [228–233], и ФП ассоциируется с биохимическими маркерами коагуляции и активации тромбоцитов, которые отражают состояние системной гиперкоагуляции [228, 234–236]. Персистирующая и пароксизмальная формы ФП связаны с повышенным уровнем системного фибриногена и фибрин-D-димера, указывающих на активное внутрисосудистое тромбообразование [228, 236, 237]. Повышенные уровни тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 у некоторых больных с ФП свидетельствуют о тромбоцитарной активации [235, 238, 239]. Однако эти данные менее убедительны, что согласуется с меньшей эффективностью ингибиторов тромбоцитов в профилактике тромбоэмболий в клинических исследованиях. Уровень D-димера выше у больных с ФП, чем у больных с синусовым ритмом, независимо от сопутствующей кардиальной патологии [240]. Уровни некоторых маркеров коагуляции снижаются до нормальных значений во время антикоагулянтной терапии [234], уровни других возрастают сразу после восстановления синусового ритма и затем нормализуются [241]. Тем не менее эти биохимические маркеры не позволяют отличить вторичную реакцию внутрисосудистой коагуляции от первичного состояния гиперкоагуляции.

С-реактивный белок (СРБ) повышен у больных с ФП по сравнению с больными контрольной группы [159, 242] и коррелирует с клиническими и эхокардиографическими факторами риска инсульта [243]. Хотя эти находки не отражают причинно-следственные взаимосвязи, они могут означать, что состояние повышенного тромбообразования в ЛП может включать механизмы, связанные с воспалением [243].

У больных с ревматическим митральным стенозом, подвергающихся транссептальной катетеризации для баллонной вальвулопластики, уровни фибринопептида А, комплекса тромбин–антитромбин III и фрагмента протромбина F1.2 повышены в ЛП по сравнению с ПП и бедренной веной, что свидетельствует о региональной активности системы коагуляции [244, 245]. Пока не установлено, связано ли повышение уровней этих маркеров с ФП и опосредовано ли оно перегрузкой предсердия давлением или другими механизмами. Региональная

коагулопатия ассоциируется с СЭК в ЛП и, следовательно, со стазом крови в предсердии [245].

Вопреки распространенному представлению о том, что системная антикоагуляция приводит к организации и эндокардиальной адгезии тромба в УЛП через 4 недели, ЧПЭхоКГ-исследования подтвердили факт рассасывания тромбов у большинства больных [246]. Схожие наблюдения показали динамическую природу дисфункции ЛП/УЛП после восстановления синусового ритма, доказав рациональность применения антикогулянтов за несколько недель до и после успешной кардиоверсии. Напротив, повышенный кровоток в ЛП у больных с митральной регургитацией связан с меньшей распространенностью СЭК в ЛП [247, 248] и более редкими тромбоэмболическими событиями, даже при увеличении ЛП [249].

5.4.2. Клиническая значимость

Патофизиология тромбоэмболии у больных с ФП до конца не выяснена, поэтому механизмы взаимосвязи факторов риска с ишемическим инсультом у этих больных окончательно не определены. Тесная связь артериальной гипертензии с инсультом при ФП, возможно, опосредована главным образом эмболией из УЛП [200], но гипертензия также повышает риск некардиоэмболических инсультов у больных с ФП [200, 250]. Артериальная гипертензия у больных с ФП сочетается со сниженной скоростью кровотока в УЛП, с СЭК и с тромбообразованием [225, 251, 252]. Диастолическая дисфункция ЛЖ, возможно, лежит в основе влияния гипертонии на динамику изменений в ЛП, однако эта взаимосвязь все еще спорна [253, 254]. Снижает ли контроль артериальной гипертензии риск возникновения кардиоэмболического инсульта у больных с ФП, является жизненно важным вопросом, поскольку диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с артериальной гипертонией у пожилых, часто является многофакторным и труднообратимым процессом [254, 255].

Повышение риска развития инсульта у больных с ФП по мере увеличения возраста также является многофакторным процессом. У пациентов с ФП с возрастом увеличиваются размеры ЛП, уменьшается скорость кровотока в УЛП, появляется эффект спонтанного контрастирования, то есть возникают факторы, которые предрасполагают к тромбообразованию в ЛП [225, 251, 256]. Возраст – фактор риска развития атеросклероза, и бляшки в дуге аорты предрасполагают к возникновению инсульта независимо от ФП [257]. Уровень активации протромбинового фрагмента F 1.2 и индекс образования тромбина увеличиваются с возрастом как в общей популяции [258–260], так и у больных с ФП [12, 261], что предполагает наличие возрастного протромботического диатеза. В исследованиях SPAF (Stroke Prevention of Atrial Fibrillation – профилактика инсультов при ФП) возраст являлся более значимым фактором риска в сочетании с другими факторами, такими как артериальная гипертензия или женский пол [261, 262], что послужило основанием для отнесения женщин старше 75 лет с ФП в группу особого риска возникновения кардиоэмболических инсультов [263].

Систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая по анамнезу сердечной недостаточности или данным эхокардиографического исследования, является предиктором ишемического инсульта у больных с ФП, не получающих антитромботической терапии [264–267], но не в группе пациентов с умеренным риском, получающих аспирин [261, 268]. Логические выводы противоречивы; систолическая дисфункция ЛЖ ассоциируется как с тромбозом ЛП, так и с некардиоэмболическими инсультами у больных с ФП [200, 269].

Таким образом, при ФП активизируются сложные тромбоэмболические механизмы, включающие взаимодействие факторов риска, связанных со стазом крови в предсердии, эндотелиальной дисфункцией и системной и, возможно, локальной гиперкоагуляцией.

6. ПРИЧИНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

6.1. Причины и ассоциированные состояния

6.1.1. Обратимые причины фибрилляции предсердий

ФП может быть связана с острыми и временными причинами, такими как прием алкоголя («синдром праздничного сердца»), хирургическое вмешательство, электротравма, ОИМ, перикардит, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), заболевания легких, гипертиреоз и другие нарушения метаболизма. В таких случаях успешное лечение основного заболевания может часто приводить к купированию ФП. ФП, которая развивается при ОИМ, предвещает неблагоприятный прогноз по сравнению с ФП до инфаркта или с синусовым ритмом [270, 271]. ФП может провоцироваться трепетанием предсердий, синдромом WPW или АВ узловой риентри тахикардией. Лечение первичной аритмии уменьшает частоту рецидивов ФП или способствует их устранению [172]. ФП – частое раннее осложнение после операций на сердце и органах грудной полости.

6.1.2. Фибрилляция предсердий без ассоциированной кардиальной патологии

Часто ФП является проявлением электрической нестабильности основного заболевания сердца. Тем не менее около 30–45% случаев пароксизмальной и 20–25% случаев персистирующей ФП бывает у молодых пациентов без явного основного заболевания (изолированная ФП) [27, 29]. ФП может быть в виде единичных случаев [104] или семейной аритмии, однако со временем может проявиться основное заболевание, отвечающее за развитие ФП [272]. Хотя ФП у пожилых людей может появиться без основного заболевания сердца, изменения в структуре миокарда и его функции, появляющиеся с возрастом, такие как увеличение жесткости миокарда, могут быть связаны с ФП, равно как и то, что заболевание сердца в пожилом возрасте может быть совпадением, и не связанным с ФП.

6.1.3. Заболевания, связанные с фибрилляцией предсердий

Ожирение – важный фактор риска развития ФП [273–275]. После пересмотра клинических факторов риска оказалось, что избыточный риск ФП опосредован дилатацией ЛП, поскольку наблюдается постепенное увеличение размера ЛП по мере увеличения индекса массы тела от нормального до избыточного и категорий ожирения [273]. При снижении массы тела происходило обратное развитие увеличенного ЛП [273, 276]. Эти данные свидетельствуют о наличии физиологической связи между ожирением, ФП и инсультом и поднимают вопрос об интригующей возможности уменьшения риска ФП за счет снижения массы тела.

6.1.4. Фибрилляция предсердий, связанная с органической патологией сердца

Существуют определенные сердечно-сосудистые заболевания, способствующие развитию ФП, к которым относятся поражения клапанов сердца (чаще всего митрального), СН, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия, особенно при наличии гипертрофии ЛЖ. Кроме того, ФП может вызываться гипертрофической или дилатационной кардиомиопатией, а также врожденными пороками сердца, особенно дефектом межпредсердной перегородки у взрослых. В потенциальную этиологию ФП также входят рестриктивные кардиомиопатии (амилоидоз, гемохроматоз и эндомиокардиальный фиброз), опухоли сердца и констриктивный перикардит. Другие заболевания сердца, такие как пролапс митрального клапана с митральной регургитацией или без митральной регургитации, кальцификация фиброзного кольца митрального клапана, легочное сердце и идиопатическая дилатация правого предсердия, также связаны с высокой частотой возникновения ФП. ФП часто выявляется у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, однако пока не установлено, вызвана ли в данной ситуации аритмия гипоксией, другими биохимическими нарушениями, изменениями легочной гемодинамики или состоянием правого предсердия, изменениями вегетативного тонуса или системной гипертензией. В таблице 5 перечислены этиологические и предрасполагающие факторы развития ФП (Перечень провоцирующих сердечных заболеваний, по данным исследования ALFA, см. в табл. 3).

Таблица 5

Этиология и факторы, предрасполагающие к развитию ФП

Электрофизиологические изменения
Повышенный автоматизм (очаговая ФП)
Изменение проводимости
Повышение давления в предсердиях
Патология митрального или трикуспидального клапанов
Заболевания миокарда (первичные или вторичные, ведущие к систолической или диастолической дисфункции)
Изменения полулунного клапана (приводящие к гипертрофии желудочка)
Системная или легочная гипертензия (тромбоэмболия легочной артерии)
Внутрисердечные опухоли или тромбы
Ишемия предсердий
Ишемическая болезнь сердца
Воспалительные или инфильтративные заболевания предсердий
Перикардит
Амилоидоз
Миокардит
Возрастные фиброзные изменения в предсердиях
Химические вещества
Алкоголь
Кофеин
Эндокринные нарушения
Гипертиреоз
Феохромоцитома
Изменения вегетативного тонуса
Усиление парасимпатической активности
Усиление симпатической активности
Первичные или метастатические поражения в предсердии или прилегающих к стенке предсердия участках
После операций
на сердце, легких и пищеводе
Врожденные пороки сердца
Нейрогенные
Субарахноидальное кровоизлияние
Негеморрагический, обширный инсульт
Идиопатическая (изолированная ФП)
Семейная ФП

6.1.5. Семейная (генетическая) фибрилляция предсердий

Семейная фибрилляция предсердий, определяемая как изолированная ФП, встречающаяся в одной семье, наблюдается чаще, чем считалось ранее, но ее следует отличать от ФП, вызванной другими наследственными заболеваниями, такими как семейные кардиомиопатии. Вероятность возникновения ФП повышается у тех, чьи родители страдали ФП, что предполагает наличие семейной предрасположенности к аритмии, однако механизмы, ассоциированные с передачей заболевания, не обязательно имеют электрическую природу, поскольку связь также прослеживалась у пациентов с семейным анамнезом артериальной гипертензии, сахарного диабета или СН [277].

Молекулярные дефекты, вызывающие семейные формы ФП, в основном неизвестны. В некоторых семьях были выявлены специфические хромосомные локусы [278], связанные с ФП, что свидетельствует о наличии отдельных генетических мутаций [279]. В нескольких китайских семьях были обнаружены две мутации, связанные с активацией функции, ведущей к укорочению периода рефрактерности предсердий [280, 281].

6.1.6. Вегетативные влияния на фибрилляцию предсердий

Вегетативные влияния играют важную роль в возникновении ФП. Неинвазивная оценка вегетативного тонуса у человека была дополнена измерениями вариабельности сердечного ритма (ВСР) [282], которые в большей степени отражают изменения в относительной вегетативной модуляции сердечного ритма, чем абсолютный уровень симпатического или парасимпатического тонуса. Оказалось, что баланс между симпатическими и вагусными влияниями является таким же важным прогностическим фактором ФП, как и абсолютный симпатический и парасимпатический тонус. Колебания вегетативного тонуса при измерении ВСР появляются до возникновения ФП. У некоторых пациентов со структурно нормальным сердцем наблюдалось преобладание вагусного влияния за несколько минут до начала ФП, в то время как у других пациентов наблюдался сдвиг в сторону преобладания симпатического влияния [283, 284]. Хотя Coumel [285] и выделил вагусную и адренергическую формы ФП, эти случаи, вероятно, представляют собой крайние варианты воздействий вегетативной нервной системы. В целом, вагусно опосредованная ФП возникает ночью или после еды, в то время как адренергически индуцированная ФП обычно возникает днем у пациентов с органическими заболеваниями сердца [286]. Вагусная ФП является наиболее частой формой, и в таких случаях адреноблокаторы или сердечные гликозиды иногда усугубляют симптоматику, а антихолинергические препараты, такие как дизопирамид, иногда бывают полезными для предупреждения рецидива ФП. Разделение ФП на вагусную и адренергическую лишь незначительно влияет на тактику ведения пациентов. Для ФП адренергического типа бета-блокаторы являются препаратами выбора первой линии.

6.2. Клинические проявления

ФП имеет различные клинические проявления при наличии или отсутствии ассоциированных заболеваний сердца. Эпизод ФП может купироваться самостоятельно или потребовать медицинского вмешательства. Со временем можно определить форму ФП по количеству эпизодов, длительности, частоте, характеру начала, провоцирующим факторам или ответу на терапию, но эти признаки невозможно распознать, когда ФП выявляется впервые у индивидуального пациента.

ФП может быть сразу распознана по ощущению сердцебиения или ее гемодинамическим и тромбоэмболическим последствиям, или она может носить бессимптомный характер в течение неизвестного периода времени. Амбулаторные записи ЭКГ и проведение мониторинга показали, что у одного и того же пациента могут наблюдаться периоды как симптоматической, так и бессимптомной ФП [287–290]. Пациенты, у которых аритмия становится постоянной, часто отмечают, что со временем чувство сердцебиения уменьшается, и оно может стать бессимптомным. Это особенно часто встречается среди лиц пожилого возраста. У некоторых пациентов симптоматика имеет место только во время пароксизмов ФП или периодически во время устойчивой ФП. При их наличии симптомы ФП варьируют в зависимости от нерегулярности и частоты желудочковых сокращений [291], фонового функционального статуса, длительности ФП и индивидуальных факторов пациента.

Начальными проявлениями ФП могут стать тромбоэмболические осложнения или обострения ХСН, однако большинство больных с ФП жалуются на ощущение сердцебиения, боли в грудной клетке, одышку, слабость, головокружение или обморочное состояние. Полиурия может быть обусловлена выбросом предсердного натрийуретического пептида, особенно в начале эпизодов ФП или при их купировании. ФП с устойчивой, высокой частотой желудочковых сокращений может приводить к кардиомиопатии, опосредованной тахикардией, особенно у больных, которым неизвестно о наличии у них аритмии.

Синкопальные состояния – нечастые осложнения ФП, которые могут возникать при восстановлении синусового ритма у пациентов с дисфункцией синусного узла или в связи с ускоренным желудочковым ритмом у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, у пациентов с аортальным стенозом или при наличии дополнительного проводящего пути.

6.3. Качество жизни

Хотя инсульт определенно вносит существенный вклад в ухудшение функционального статуса, связанного с ФП, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ФП качество жизни значительно ухудшается по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой. По данным некоторых, но не всех исследований, устойчивое поддержание синусового ритма ассоциировалось с улучшением качества жизни и переносимости физических нагрузок по сравнению с ФП [292–296]. Изучив когорту пациентов в исследовании SPAF, Ganiats и соавт. [297] пришли к выводу, что классификация функциональных классов Нью-Йоркской ассоциации сердца, созданная изначально для СН, является нечувствительным показателем качества жизни у больных с ФП. В другом исследовании [298] 47 из 69 пациентов (68%) с пароксизмальной ФП считали, что аритмия препятствовала нормальному стилю их жизни, однако это мнение пациентов не было связано ни с частотой, ни с длительностью симптоматических эпизодов.

7. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

7.1. Начальное обследование пациента с фибрилляцией предсердий

7.1.1. Анамнез заболевания и объективный осмотр

Диагноз ФП ставится на основе анамнеза заболевания и клинического обследования и подтверждается данными ЭКГ, иногда с помощью прикроватного мониторинга или амбулаторного холтеровского мониторирования. Первичное обследование пациента с предполагаемой или установленной ФП включает в себя определение вида аритмии (пароксизмальная или персистирующая форма), выявление ее причины и ассоциированных кардиальных и внекардиальных факторов, относящихся к этиологии, переносимости, а также ранее проводимого лечения (табл. 6). Тщательно собранный анамнез поможет хорошо спланировать обследование больного, что послужит эффективным руководством для дальнейшего лечения [3]. Обследование и лечение пациента с ФП могут быть начаты и в амбулаторных условиях. Промедление происходит, когда невозможно точно определить характер аритмии и необходимо наличие дополнительного оборудования и мониторинга.

Обычно ФП возникает у пациентов с кардиальной патологией, такой как, например, гипертоническая болезнь сердца [33, 299]. (см. раздел 6 «Причины, ассоциированные состояния, клинические проявления и качество жизни»). Атеросклероз или клапанная патология также являются частыми субстратами ФП, в то время как заболевания легких, синдром предвозбуждения и заболевания щитовидной железы являются менее частыми причинами [300]. Поскольку имеются сообщения о возможности наследственной передачи ФП, важным также является сбор семейного анамнеза [272, 301]. Различные внешние факторы могут запускать эпизоды ФП, и этот аспект может быть упущен и не всплыть в ходе сбора анамнеза, даваемого пациентом, поэтому необходимо задать соответствующие наводящие вопросы. Наиболее часто упоминаемыми пусковыми факторами ФП являются алкоголь, бессонница и эмоциональное напряжение, однако вагусная ФП может возникать во время сна или после обильного приема пищи, и ее возникновение более вероятно во время отдыха после периода напряжения. Стимулирующие факторы, такие как кофеин или физическая нагрузка, могут также предрасполагать к развитию ФП.

При объективном осмотре наличие ФП можно заподозрить по нерегулярному пульсу, нерегулярной пульсации яремной вены, изменению интенсивности первого тона сердца или отсутствию четвертого тона, выслушиваемого ранее на фоне синусового ритма. Во время обследования может быть также выявлена сопутствующая клапанная патология, патология миокарда или СН. У пациентов с трепетанием предсердий обнаруживаются схожие изменения, за исключением того, что ритм может быть регулярным, а быстрые венозные осцилляции могут иногда быть заметными по пульсации яремных вен.

7.1.2. Инструментальные исследования

Диагностика ФП требует наличия ЭКГ-документации с регистрацией аритмии хотя бы в одном отведении, что может быть осуществлено записями в отделении неотложной терапии, с помощью холтеровского ЭКГ-мониторирования, «транстелефонных» или телеметрических записей ЭКГ. Переносной электрокардиограф может помочь в постановке диагноза в случаях пароксизмальной ФП и обеспечить длительный мониторинг ЭКГ во время аритмии. У пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами или дефибрилляторами функции диагностики и памяти этих устройств могут помочь точному автоматическому выявлению ФП [302]. С помощью рентгенографии

Таблица 6

Клиническое обследование пациентов с ФП

Минимальное обследование

1. *Анамнез и данные объективного осмотра для определения:*
   - наличия и природы симптомов, связанных с ФП
   - клинического варианта ФП (первый эпизод, пароксизмальная, персистирующая или постоянная)
   - начала первого симптоматического эпизода ФП или даты обнаружения ФП
   - частоты, длительности, провоцирующих факторов и способов купирования ФП
   - ответа на любые фармакологические препараты, которые были назначены
   - наличия любого сопутствующего органического заболевания сердца или других обратимых состояний (например, гипертиреоза или употребления алкоголя)
2. *Электрокардиография для выявления:*
   - ритма (подтверждение ФП)
   - гипертрофии левого желудочка
   - длительности зубца *P* и морфологии волн фибрилляции
   - предвозбуждения
   - блокады ветвей пучка Гиса
   - ИМ в анамнезе
   - других предсердных аритмий
   - оценки длины интервалов *R–R, QRS* и *Q–T* и наблюдения их в динамике при назначении антиаритмических препаратов
3. *Трансторакальная эхокардиография для определения:*
   - клапанной патологии сердца
   - размеров ЛП и ПП
   - размеров и функции ЛЖ
   - пикового давления в ПЖ (легочная гипертензия)
   - гипертрофии ЛЖ
   - тромбоза ЛП (низкая чувствительность)
   - заболеваний перикарда
4. *Анализы крови для оценки функции щитовидной железы, почек и печени*
   - при впервые возникшей ФП, когда трудно контролировать желудочковый ритм

Дополнительные методы обследования

Может возникнуть необходимость в проведении одного или нескольких обследований

1. *Шестиминутный тест ходьбы*
   - при сомнительной адекватности контроля частоты ритма
2. *Нагрузочные тесты*
   - при сомнительной адекватности контроля частоты ритма (при постоянной ФП)
   - для воспроизведения ФП, индуцируемой физическими нагрузками
   - для исключения ишемии миокарда у определенной группы пациентов перед началом лечения препаратами класса IC
3. *Холтеровское мониторирование*
   - при сомнении в определении типа ФП
   - для оценки контроля частоты ритма
4. *Чреспищеводная эхокардиография*
   - для выявления тромбоза ЛП (УЛП)
   - при решении вопроса о проведении кардиоверсии
5. *Электрофизиологическое исследование*
   - для прояснения механизма тахикардии с широкими комплексами *QRS*
   - для диагностики аритмий, предрасполагающих к ФП, таких как трепетание предсердий или пароксизмальная наджелудочковая тахикардия
   - для поиска зон для выполнения аблации или блокады/модификации АВ-проведения
6. *Рентгенография органов грудной клетки*
   - при наличии клинических признаков, указывающих на изменения в легочной паренхиме
   - при наличии клинических признаков, указывающих на изменения в легочном сосудистом русле

Тип IC согласно классификации антиаритмических препаратов по Vaughan Williams (см. таблицу 19).
ФП – фибрилляция предсердий; АВ – атриовентрикулярный; ЛП – левое предсердие; ИМ – инфаркт миокарда; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек.

грудной клетки можно обнаружить расширенные камеры сердца и СН, но большую ценность она имеет для выявления собственно легочной патологии и для оценки легочного сосудистого русла. Этот метод менее важен по сравнению с эхокардиографией для рутинного обследования пациентов с ФП. При первичном обследовании всем пациентам с ФП должна быть выполнена двухмерная

допплер-эхокардиография для оценки размеров ЛП и ЛЖ, толщины стенки ЛЖ и его функции, а также для исключения скрытой патологии клапанов или перикарда и гипертрофической кардиомиопатии. Оценка систолической и диастолической функций ЛЖ помогает принять решение относительно антиаритмической и антитромботической терапии. Тромб следует искать в ЛП, однако его редко удается обнаружить без проведения ЧПЭхоКГ [203, 303, 304].

Обычно выполняют анализы крови, но список тестов можно сократить. В ходе обследования больного с ФП хотя бы один раз необходимо оценить функцию щитовидной железы, почек и печени, электролитный состав сыворотки крови и гемограмму [305].

7.2. Дополнительные методы обследования у определенной группы пациентов с фибрилляцией предсердий

Патология длительности *P*-волны, выявленная с помощью ЭКГ высокого разрешения во время синусового ритма, отражающая замедленное внутрипредсердное проведение, ассоциируется с повышенным риском развития ФП [133, 306–308]. Сигнал-усредненная *P*-волна обладает высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью, однако ее специфичность и положительная прогностическая ценность низкие, что ограничивает практичность данного метода [309]. Измерение ВСР также оказалось бесполезным в стратификации риска развития ФП [309].

Натрийуретический пептид типа В (оцененный путем измерения мозгового натрийуретического пептида – BNP или N-концевого предшественника BNP), вырабатываемый главным образом желудочками, а также предсердный натрийуретический пептид (ANP), первично продуцируемый в предсердиях, связаны с ФП. Уровни обоих пептидов в плазме повышены у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, и они быстро снижаются после восстановления синусового ритма [310–313]. При интерпретации уровней этих пептидов в плазме необходимо принимать во внимание наличие ФП у пациента. При отсутствии СН наблюдается обратная корреляция между объемом ЛП и уровнями ANP/BNP [251]; спонтанное восстановление синусового ритма связано с более высоким уровнем ANP во время ФП и меньшими объемами ЛП [311]. Низкий уровень ANP в плазме при длительной персистирующей ФП может быть обусловлен дегенеративными изменениями в кардиомиоцитах предсердий [314]. Высокие уровни BNP могут быть предикторами тромбоэмболии [315] и рецидива ФП [40, 316], однако необходимо провести дальнейшие исследования для оценки практичности применения BNP как прогностического маркера.

7.2.1. ЭКГ-мониторинг и нагрузочные пробы

Длительное или частое мониторирование может быть необходимым для выявления эпизодов асимптомной ФП, возможно, играющих роль в развитии криптогенного инсульта (инсульта неясного происхождения). Амбулаторный ЭКГ-мониторинг (например, холтеровское мониторирование) также полезен для оценки адекватности контроля частоты сердечных сокращений. Этот метод исследования может дать ценную информацию при подборе дозировки препарата для контроля частоты сердечных сокращений или ритма [317].

Нагрузочные пробы необходимо выполнять при подозрении на наличие ишемии миокарда и до назначения антиаритмических препаратов группы IC. Еще одним показанием к проведению нагрузочных тестов является изучение адекватности контроля частоты ритма у пациентов с персистирующей или постоянной ФП при всех уровнях нагрузки, а не только в покое.

7.2.2. Чреспищеводная эхокардиография

ЧПЭхоКГ не является частью стандартного первичного обследования пациентов с ФП. С помощью высокочастотного ультразвукового датчика, помещенного близко к сердцу, ЧПЭхоКГ дает высококачественные изображения структур сердца [318] и его функции [319]. Это самый чувствительный и специфичный метод выявления источников и потенциальных механизмов кардиогенной эмболии [320]. Эта технология применяется для стратификации риска развития инсульта у пациентов с ФП и подготовки к кардиоверсии (см. раздел 8.1.4 «Профилактика тромбоэмболии»). Некоторые признаки, выявленные при выполнении ЧПЭхоКГ, такие как тромбоз ЛП/УЛП, эффект спонтанного контрастирования ЛП/УЛП, снижение скорости кровотока в УЛП и атеросклеротические изменения в аорте, связаны с тромбоэмболиями у пациентов с неклапанной ФП [252]. Хотя эти признаки и ассоциируются с кардиогенной эмболией [268, 321], необходимо проведение проспективных исследований для сравнения показателей ЧПЭхоКГ с клиническими и трансторакальными эхокардиографическими предикторами развития тромбоэмболии. Обнаружение тромбоза ЛП/УЛП при инсульте или системной эмболии является убедительным доказательством их кардиогенного механизма [207].

При проведении ЧПЭхоКГ у пациентов с ФП перед кардиоверсией тромбоз ЛП или УЛП был выявлен в 5–15% случаев [304, 321–323], однако случаи тромбоэмболии были отмечены после

восстановления синусового ритма даже при отсутствии тромбоза по данным ЧПЭхоКГ [324]. Тромбоэмболические события обычно развиваются вскоре после кардиоверсии у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию, что еще раз подтверждает необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, готовящихся к кардиоверсии, даже при отсутствии тромба. Возможно применение тактики ЧПЭхоКГ-контроля или традиционной тактики антикоагулянтной терапии в течение 4 недель до и 4 недель после кардиоверсии для пациентов с ФП длительностью более 48 часов, которые имеют схожую частоту тромбоэмболий (менее 1% в течение 8 недель) [325]. Магнитно-резонансная томография с контрастированием – новый метод для выявления внутрисердечных тромбов, чувствительность которого превосходит таковую трансторакальной эхокардиографии и сравнима с ЧПЭхоКГ [326].

7.2.3. Электрофизиологическое исследование

ЭФИ может быть полезным в случае когда ФП является следствием риентри тахикардий, таких как трепетание предсердий, внутрипредсердное риентри или АВ-риентри с участием дополнительных путей проведения. Выявление дельта-волны на ЭКГ у пациентов с анамнезом ФП или синкопальных состояний является прямым показанием к проведению ЭФИ и аблации дополнительного пути проведения. У некоторых пациентов с документированным трепетанием предсердий также наблюдается ФП, и аблация очага трепетания может устранить ФП, хотя это бывает редко, и успешная аблация трепетания предсердий не исключает возможности развития ФП в будущем [327]. ФП с частым желудочковым ритмом и широкими комплексами *QRS* может быть иногда расценена как желудочковая тахикардия, и в таких случаях ЭФИ помогает дифференцировать два вида аритмии. Таким образом, ЭФИ показано при планировании аблации аритмий, являющихся триггерами ФП, или аблации при самой ФП.

У пациентов с ФП, являющихся кандидатами на аблацию, ЭФИ играет решающую роль в определении зон воздействия или зон аблации в ЛП и/или правых отделах сердца. Новые направления в аблации при ФП обсуждаются в разделе 8.

8. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с ФП включает в себя три цели – контроль частоты ритма, профилактику тромбоэмболий и коррекцию нарушения ритма, и эти цели не являются взаимоисключающими. Первый шаг в лечении основан на принятии решения о контроле частоты сердечных сокращений или контроле ритма. При выборе тактики лечения в пользу контроля частоты сердечных сокращений ставится задача контроля частоты сокращений желудочков, без обязательств восстановления или поддержания синусового ритма. Тактика контроля ритма предусматривает восстановление и/или поддержание синусового ритма, при этом также уделяется внимание контролю частоты желудочковых сокращений. В зависимости от динамики состояния пациента изначально выбранная тактика может оказаться безуспешной, и тогда ведение пациента осуществляется в соответствии с альтернативной тактикой лечения. Вне зависимости от того, проводится ли лечение с контролем частоты желудочковых сокращений или контролем ритма, следует также уделять должное внимание проведению антитромботической терапии с целью профилактики тромбоэмболии.

При первичном контакте с пациентом необходимо обсудить с ним полную тактику лечения с учетом следующих факторов: (1) формы и длительности ФП; (2) тяжести и характера симптомов; (3) ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний; (4) возраста пациента; (5) сопутствующих заболеваний; (6) целей краткосрочного и долгосрочного лечения и (7) фармакологических и нефармакологических методов лечения. Пациент с впервые документированным эпизодом ФП, у которого достигнут контроль частоты ритма, не нуждается в госпитализации.

Длительность и форма фибрилляции предсердий. Как было описано в разделе 3, выделяют следующие формы ФП: пароксизмальную (купирующуюся самостоятельно), персистирующую (для купирования которой требуется проведение электрической или фармакологической кардиоверсии) и постоянную (при которой кардиоверсия невозможна или бесполезна). Длительность ФП с момента начала может быть известна или неизвестна у индивидуального пациента в зависимости от наличия или отсутствия специфических симптомов или ЭКГ-документации аритмии.

Характер и тяжесть симптомов. Как было описано в разделе 6.2, немногие аритмии имеют столь разнообразные проявления, как ФП, часть из которых трудноуловимы. Одни пациенты с ФП приспосабливаются к плохому самочувствию и чувствуют значительное улучшение при восстановлении синусового ритма. Напротив, у других пациентов симптомы во время ФП отсутствуют или минимально выражены, и восстановление синусового ритма не изменило бы их функционального статуса. До окончательного принятия решения о том, действительно ли пациент асимптоматичен,

целесообразным было бы спросить, заметил ли он снижение функционального статуса (активности) со временем, особенно если нет другого очевидного объяснения.

Ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания. Вероятность прогрессирования симптомов обычно связана с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Например, гипертрофия желудочка может привести к развитию симптомов при ухудшении диастолической растяжимости. При первичном осмотре такие пациенты могут не чувствовать разницы, находясь на синусовом ритме, однако трудности могут возникнуть в дальнейшем, при персистировании ФП до тех пор, когда восстановление ритма будет затруднено из-за ремоделирования предсердия.

Возможные изменения функций сердца, связанные с возрастом. Перед тем как сделать выбор в пользу контроля частоты ритма в качестве долгосрочной тактики лечения, врач-клиницист должен обдумать, как постоянная ФП повлияет на пациента в будущем. Попытки восстановления синусового ритма могут не потребоваться у пациентов с асимптомной персистирующей ФП. В проспективных исследованиях, таких как Rate Control vs Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) и Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM), было показано, что у пациентов, хорошо переносивших ФП с контролируемой частотой желудочковых сокращений, были схожие результаты с пациентами, рандомизированными по контролю ритма. Однако в данные исследования были включены пациенты преимущественно пожилого возраста (средний возраст 70 лет), большинство из которых имели персистирующую форму ФП и органические заболевания сердца, а период наблюдения длился несколько лет. Таким образом, данные этих исследований неприменимы к молодым пациентам без органических заболеваний сердца или к пациентам, чья зависимость от синусового ритма, вероятно, существенно изменится со временем. Среди последних могут быть пациенты с СН, состояние которых с течением времени будет ухудшаться при сохранении ФП. Проблема состоит в том, что, если позволить ФП персистировать в течение нескольких лет, затем может быть невозможным восстановление синусового ритма вследствие электрического и структурного ремоделирования, которые препятствуют успешному восстановлению и поддержанию синусового ритма и благоприятствуют сохранению постоянной ФП. Следовательно, важно убедиться, что «окно возможности» для поддержания синусового ритма не упущено ранее в ходе ведения пациента с ФП.

8.1. Фармакологические и нефармакологические способы лечения

Применение лекарственных препаратов и аблации эффективно как для контроля частоты ритма, так и для восстановления и поддержания синусового ритма, а при особых обстоятельствах хирургическая тактика может быть предпочтительным методом лечения. Независимо от применяемого подхода, потребность в антикоагулянтной терапии вытекает из риска инсульта, а не связана с тем, поддерживается ли синусовый ритм. Для контроля ритма лекарственные препараты обычно являются методом выбора первой линии, в то время как аблация ЛП – методом выбора второй линии, особенно у пациентов с симптоматической изолированной ФП. У некоторых пациентов, особенно у молодых лиц с ФП, сопровождающейся выраженной симптоматикой, которым требуется восстановление синусового ритма, радиочастотная аблация предпочтительнее многолетней фармакотерапии. У пациентов с предоперационной ФП, которым планируется проведение кардиохирургического вмешательства, имеется уникальная возможность. В то время как лишь немногие пациенты являются кандидатами на изолированное проведение таких хирургических процедур для лечения ФП, как операция «лабиринт» или аблация ЛП, у вышеуказанной группы пациентов эти методики могут эффективно дополнять операцию аортокоронарного шунтирования или реконструкции клапана, для предотвращения рецидивов послеоперационной ФП. Таким способом ФП может быть устранена без значительного дополнительного риска. Поскольку УЛП является участком выявления более чем 95% тромбов, при возможности эта структура обычно должна быть удалена во время кардиохирургического вмешательства у пациентов с риском развития послеоперационной ФП, хотя и не доказано, что эта манипуляция предотвращает развитие инсульта [328].

Медикаментозная терапия является основным методом выбора для контроля частоты желудочковых сокращений у большинства пациентов с ФП. В то время как аблация АВ-соединения с последующей постоянной стимуляцией желудочков (тактика «аблация и стимуляция») является подходом, часто приводящим к заметному улучшению, возрастает беспокойство касательно неблагоприятного влияния длительной стимуляции ПЖ, что делает его скорее методом резерва, а не первичным методом лечения. С другой стороны, при стимуляции ЛЖ можно преодолеть многие неблагоприятные гемодинамические эффекты, связанные со стимуляцией ПЖ.

8.1.1. Фармакологическое лечение

8.1.1.1. Препараты, модулирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Экспериментальные и клинические исследования показали, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты ангиотензиновых (АТ) рецепторов могут снижать частоту возникновения ФП [36] (см. раздел 8.5 «Первичная профилактика»). Ингибиторы АПФ снижают давление в предсердии, уменьшают количество предсердных экстрасистол [329], уменьшают фиброз [86] и могут снизить частоту рецидивов после кардиоверсии [39, 330, 331] у пациентов с ФП. Эти препараты могут уменьшить длительность сигнал-усредненной *P*-волны, количество дефибрилляций для восстановления синусового ритма, а также количество повторных госпитализаций по поводу ФП [332]. Отмена ингибиторов АПФ связана с развитием ФП у пациентов после операций коронарного шунтирования [333], а комбинированная терапия ингибиторами АПФ и антиаритмическими препаратами улучшает результаты поддержания синусового ритма [334].

У пациентов с персистирующей ФП и нормальной функцией ЛЖ комбинация эналаприла или ирбесартана с амиодароном приводила к большему снижению частоты возврата ФП после электрической кардиоверсии, чем применение одного амиодарона [39, 331]. Прежде чем рекомендовать ингибиторы РААС для рутинного применения, необходимо прояснить их роль для длительного поддержания синусового ритма у пациентов с риском развития рецидивов ФП в рандомизированных исследованиях.

8.1.1.2. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Доступные данные подтверждают эффективность статиноподобных препаратов, снижающих холестерин, в поддержании синусового ритма у пациентов с персистирующей изолированной ФП. Статины снижают риск рецидива после успешной электрической кардиоверсии, не влияя на порог дефибрилляции [335]. Механизмы, с помощью которых эти препараты предотвращают возврат ФП, недостаточно понятны, но они, возможно, включают замедление прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях, плейотропные (противовоспалительный и антиоксидантный) эффекты [336, 337] и прямой антиаритмический эффект, который заключается в изменениях в трансмембранных ионных каналах [338].

8.1.2. Контроль частоты желудочковых сокращений или контроль синусового ритма

8.1.2.1. Различия целей краткосрочного и долгосрочного лечения

Начальное и последующее лечение симптоматической ФП может различаться от одного пациента к другому. У пациентов с симптоматической ФП длительностью в течение многих недель изначальной тактикой лечения может быть применение антикоагулянтов и контроль частоты желудочковых сокращений, в то время как целью долгосрочного лечения является восстановление синусового ритма. В случае если планируется проведение кардиоверсии, а длительность ФП неизвестна или превышает 48 часов, пациентам, которым не требуется длительная антикоагулянтная терапия, может быть полезно назначение короткого курса антикоагулянтов. Если контроль частоты желудочковых сокращений не обеспечивает адекватного облегчения симптоматики, восстановление синусового ритма становится явной целью долгосрочного лечения. Ранняя кардиоверсия может быть необходимой, если ФП вызывает гипотензию или усугубление СН, при этом восстановление синусового ритма становится целью как краткосрочного, так и долгосрочного лечения. Наоборот, облегчение симптоматики благодаря контролю частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) у пожилых пациентов может побудить врача воздержаться от попыток восстановления синусового ритма. При некоторых обстоятельствах, когда патофизиологические механизмы, вызывающие ФП, являются обратимыми, как, например, в случае тиреотоксикоза или после выполнения кардиохирургического вмешательства, долгосрочная терапия может не потребоваться.

8.1.2.2. Клинические исследования, сравнивающие тактику контроля частоты желудочковых сокращений и тактику контроля ритма

Результаты рандомизированных исследований по сравнению тактики контроля ЧЖС и контроля ритма у пациентов с ФП представлены в таблицах 7 и 8. В одном из них – исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) не было выявлено различий в частоте летальности или инсультов между пациентами, подвергающимися той или иной тактике лечения. В исследовании RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) было показано, что тактика контроля ЧЖС не уступает тактике контроля ритма в предотвращении смертности и заболеваемости. Клинически скрытые рецидивы ФП у бессимптомных пациентов, проходивших

Таблица 7

Исследования, в которых сравнивались тактика контроля частоты желудочковых сокращений и контроля ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий

Исследования	Ссылки	Число пациентов	Длительность ФП	Наблюдение (годы)	Возраст (средний±SD)	Пациенты с СР[a]	Клинические события (*n*)			
							инсульт/эмболия		смерть	
							частота	ритм	частота	ритм
AFFIRM (2002)	296	4060	[b]/NR	3,5	70±9	35% vs. 63% (через 5 лет)	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE (2002)	293	522	1–399 дней	2,3	68±9	10% vs. 39% (через 2,3 года)	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF (2000)	294	252	7–360 дней	1	61±10	10% vs. 56% (через 1 год)	0/125	2/127	2/125	2/127
STAF (2003)	343	200	6±3 мес	1,6	66±8	11% vs. 26% (через 2 года)	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFÉ (2004)	344	2005	7–730 дней	1,7	61±11	NR vs. 64%	1/101	3/104	1/101	3/104

AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management – Исследования восстановления ритма при ФП – последующее наблюдение; HOT CAFÉ – How to Treat Chronic Atrial Fibrillation – Как лечить хроническую фибрилляцию предсердий; PIAF – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation – Фармакологическое вмешательство при фибрилляции предсердий; RACE – Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation – Контроль ЧЖС по сравнению с электрической кардиоверсией при персистирующей фибрилляции предсердий; STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation– Стратегии лечения фибрилляции предсердий.

СР – синусовый ритм; NR – не сообщалось; SD – стандартное отклонение, vs – против.

[a]Сравнение групп с контролем частоты желудочковых сокращений и контролем синусового ритма.

[b]Приблизительно у 1/3 включенных в исследования пациентов был впервые возникший эпизод фибрилляции предсердий (ФП).

Таблица 8

Общие характеристики исследований по контролю ритма и контролю ЧЖС у пациентов с фибрилляцией предсердий

Исследование	Ссылки	Пациенты (*n*)	Средний возраст (годы)	Средняя продолжительность наблюдения (годы)	Критерии включения	Первичная конечная точка	Пациенты, достигшие первичной конечной точки (*n*)		*p*
							контроль ЧЖС	контроль ритма	
PIAF (2000)	294	252	61,0	1,0	Персистирующая ФП (от 7 до 360 дней)	Симптоматическое улучшение	76/125(60,8%)	70/127(55,1%)	0,317
RACE (2002)	293	522	68,0	2,3	Персистирующая ФП или трепетание менее 1 года и 1–2 кардиоверсии в течение более 2-х лет и пероральная антикоагулянтная терапия	Сочетанные: сердечно-сосудистая смерть, ХСН, тяжелое кровотечение, имплантация КС, тромбоэмболические явления, тяжелые побочные эффекты ААП	44/256 (17,2%)	60/266 (22,6%)	0,11
STAF (2002)	343	200	66,0	1,6	Персистирующая ФП (более 4 недель и менее 2 лет), размер левого предсердия >45 мм, ХСН NYHA II–IV, ФВ ЛЖ<45%	Сочетанные: общая смертность, цереброваскулярные осложнения, СЛР, явления эмболии	10/100 (10,0%)	9/100 (9,0%)	0,99
AFFIRM (2002)	296	4060	69,7	3,5	Пароксизмальная ФП или персистирующая ФП, возраст 65 лет или старше, или риск инсульта или смерти	Смертность от всех причин	310/2027 (25,9%)	356/2033 (26,7%)	0,08
HOT CAFE (2004)	344	205	60,8	1,7	Первый клинически проявившийся эпизод персистирующей ФП (7 дн или более и менее 2 лет), возраст 50–75 лет	Сочетанные: смерть, тромбоэмболические осложнения, внутричерепное или другое крупное кровотечение	1/101 (1,0%)	4/104 (3,9%)	>0,71

Перепечатано с разрешения по Pelargonio G., Prystowsky E. N. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005; 2: 514–21 [346].
ФП – фибрилляция предсердий; ААП – антиаритмические препараты; AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СЛР – сердечно-легочная реанимация; HOT CAFE – How to Treat Chronic Atrial Fibrillation; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; PIAF – Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation; КС – кардиостимулятор; RACE – Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

лечение антиаритмическими препаратами, могут быть причиной тромбоэмболических событий после отмены антикоагулянтов. Таким образом, у пациентов с высоким риском инсульта назначение антикоагулянтной терапии может быть необходимым вне зависимости от выбора тактики лечения – путем контроля ЧЖС или контроля ритма, однако целью исследования AFFIRM не являлось решение этого вопроса [339]. В то время как вторичные анализы подтверждают данное положение, показатель частоты инсультов у пациентов, которым проводилось восстановление синусового ритма и которые прекратили прием варфарина, неизвестен, и необходимо проведение дополнительных исследований по данному важному вопросу.

В зависимости от симптоматики контроль ЧЖС может быть изначально целесообразен у пациентов пожилого возраста с персистирующей ФП на фоне артериальной гипертензии или других заболеваний сердца. Для лиц более молодого возраста, особенно для пациентов с пароксизмальной изолированной ФП, предпочтительным изначальным подходом может оказаться восстановление синусового ритма. Часто требуется назначение препаратов, оказывающих антиаритмический эффект и контролирующих ЧЖС. У определенной группы пациентов при неэффективности терапии антиаритмическими препаратами следует рассмотреть вариант выполнения катетерной аблации для поддержания синусового ритма [340].

8.1.2.3. Влияние на симптоматику и качество жизни

Данные по влиянию антиаритмической и хронотропной терапии на качество жизни являются противоречивыми [292, 294, 295]. Ни в одном из исследований – AFFIRM [293, 296], RACE [293, 295], PIAF (Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation) [342], STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) [343] – не было выявлено различий в качестве жизни при сравнении двух подходов к лечению ФП – контроля ЧЖС и контроля ритма. В исследованиях PIAF и HOT CAFÉ (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation) [344] контроль ритма ассоциировался с лучшей переносимостью физических нагрузок, чем контроль ЧЖС, однако это не транслировалось и не приравнивалось к улучшению качества жизни. В исследовании Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF) [347] при оценке ответов на опросники SF-36 (Short Form-36 questionnaire) не было выявлено разницы между группами амиодарона и соталола или пропафенона, в то время как при оценке шкалы выраженности симптомов группа амиодарона показала преимущество перед остальными препаратами. В исследовании Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) [292] восстановление и поддержание синусового ритма у пациентов с ФП значительно улучшило качество жизни в определенных областях, однако с амиодароном было связано ухудшение состояния психического здоровья по сравнению с соталолом или плацебо [292]. Симптоматическое улучшение также наблюдалось после выполнения операции «лабиринт» у пациентов с ФП [348].

В подисследовании AFFIRM отсутствовала достоверная связь между достигнутой частотой желудочковых сокращений и показателями качества жизни, функциональным классом по NYHA или результатами 6-минутного теста ходьбы у пациентов с ФП по сравнению с пациентами, у которых ЧЖС контролировалась хуже [345]. В целом, тактика контроля ЧЖС и тактика контроля ритма не отличаются по влиянию на качество жизни и не оказывают на него значимого воздействия. Даже при возможности поддержания синусового ритма симптомы ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний могут затушевывать изменения качества жизни, связанные с ФП. При этом врачу-клиницисту следует определиться при переносе результатов по изменению качества жизни в этих исследуемых популяциях пациентов на индивидуальное восприятие хорошего самочувствия конкретным отдельно взятым пациентом. У пациентов со схожим состоянием здоровья может быть совершенно разное качество жизни, и лечение должно быть индивидуализировано в зависимости от природы, интенсивности и частоты симптомов, предпочтений пациента, сопутствующих заболеваний и текущего ответа на лечение.

Длительная пероральная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К влечет за собой множественные лекарственные взаимодействия и частый забор крови, что влияет на качество жизни пациентов с ФП. Gage и соавт. [349] рассчитали это как среднее снижение пользы на 1,3% – показатель качества жизни в количественном анализе решений. Некоторые пациенты (16%) считали, что их качество жизни было бы лучше при приеме аспирина, чем при приеме пероральных антикоагулянтов, несмотря на его меньшую эффективность. Другие исследователи, используя анализ решений для оценки предпочтений пациентов, показали, что 61% из 97 пациентов предпочитали антикоагулянтную терапию ее отсутствию; этот процент пациентов составляет меньшую часть из тех, которым показано лечение согласно опубликованным рекомендациям [350]. В будущем на результаты этих сравнений может повлиять разработка более удобных методов антитромботической терапии.

8.1.2.4. Влияние на сердечную недостаточность

СН может развиваться или усугубляться в ходе любого вида лечения ФП в связи с прогрессированием сопутствующих заболеваний сердца, неадекватного контроля частоты желудочковых сокращений во время рецидива ФП или в результате токсического действия антиаритмических препаратов. При сравнении двух подходов лечения ФП – контроля ЧЖС и контроля ритма – не было выявлено достоверной разницы в развитии или усугублении СН. В исследовании AFFIRM у 2,1% пациентов из группы контроля ЧЖС и у 2,7% – из группы контроля ритма развилась ФП в среднем через 3,5 года наблюдения. В исследовании RACE частота госпитализаций в связи с СН составила 3,5% при использовании стратегии контроля ЧЖС и 4,5% – при контроле ритма в течение среднего периода наблюдения 2,3 года. Также не было выявлено достоверно значимых различий по тем же показателям в исследованиях STAF и HOT CAFÉ. В настоящее время по данному вопросу проводится исследование The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) [53] с участием большого числа пациентов.

8.1.2.5. Влияние на тромбоэмболические осложнения

Большинство пациентов в исследованиях AFFIRM и RACE помимо ФП имели 1 или более фактор риска развития инсульта, при этом тактика контроля ритма не снижала частоту развития инсультов более эффективно, чем тактика контроля ЧЖС и антикоагулянтная терапия [296, 339, 351] (см. табл. 7). Один из методологических вопросов, вызывающих обеспокоенность, заключается в том, что успешность тактики контроля ритма для поддержания синусового ритма оценивалась с помощью периодических записей ЭКГ, тогда как более длительный мониторинг позволил бы выявить пациентов с меньшим тромбоэмболическим риском. Большинство инсультов наблюдалось после прекращения антикоагулянтной терапии или при ее низкой терапевтической интенсивности (Международное нормализованное отношение – МНО менее 2,0). Кроме того, рецидивы ФП были выявлены у 1/3 пациентов из группы контроля ритма, перенесших инсульт, в то время как пациенты из группы контроля ЧЖС на момент ишемического инсульта обычно уже имели ФП. Поэтому длительная пероральная антикоагулянтная терапия кажется уместной для большинства пациентов с ФП, имеющих факторы риска развития тромбоэмболии, вне зависимости от выбранной тактики лечения и наличия в то или иное время зарегистрированной ФП.

8.1.2.6. Влияние на летальность и госпитализацию

В исследовании AFFIRM отмечалась тенденция к повышению общей летальности среди пациентов, получавших лечение для контроля ритма, по сравнению с пациентами с контролем ЧЖС в среднем через 3,5 года (26,7% против 25,9%, p=0,08) [296]. Тактика лечения контроля ритма ассоциировалась с повышенной летальностью у пожилых пациентов, пациентов с СН и пациентов с ИБС, однако такая тенденция сохранялась и после сопоставления по возрасту и ассоциированным заболеваниям и состояниям. Данные подисследования говорят о том, что вредные эффекты антиаритмических препаратов (летальность увеличивается до 49%) могут перевесить преимущества синусового ритма (который был связан со снижением летальности на 53%) [352]. Во всех исследованиях отмечалась более частая госпитализация в группах контроля ритма, главным образом для выполнения кардиоверсии. В подисследовании RACE сравнивались пациенты, принимающие антикоагулянтную терапию, из группы контроля ритма с поддерживающимся синусовым ритмом с пациентами из группы контроля ЧЖС с постоянной ФП; при этом не было найдено преимущества контроля ритма даже в этой отобранной подгруппе пациентов [353]. Предположение о том, что побочные эффекты препаратов у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца могут оказывать неблагоприятное влияние на показатели заболеваемости и смертности, которое не может быть преодолено даже путем поддержания синусового ритма, должно интерпретироваться с осторожностью, так как сравнение пациентов этих подгрупп при этих вторичных анализах не было основано на рандомизации (табл. 9).

8.1.2.7. Значение исследований по сравнению тактики контроля ритма и тактики контроля ЧЖС

Теоретически, контроль ритма должен иметь преимущества перед контролем ЧЖС. Тем не менее в исследовании AFFIRM наблюдалась тенденция к снижению смертности в группе контроля ЧЖС, и в других исследованиях не было разницы по данному показателю между группами контроля ЧЖС и контроля ритма. С учетом этих сведений можно было бы предположить, что способы восстановления ритма с помощью имеющегося в настоящее время арсенала антиаритмических препаратов устарели. Исследования RACE и AFFIRM не включали молодых симптомных пациентов с ФП и с незначительно выраженной кардиальной патологией, у которых проведение фармакологической

Таблица 9

Сравнение нежелательных исходов в исследованиях контроля ритма и контроля ЧЖС у пациентов с ФП

Исследование	Смертность от всех причин (*n* ЧЖС/ритм)	Смерть от сердечно-сосудистых причин	Смерть не от сердечно-сосудистых причин	Инсульт	Тромбо-эмболические явления	Кровотечение	Ссылка
RACE (2002)	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9	293
PIAF (2000)	4	1/1	1[a]	ND	ND	ND	294
STAF (2003)	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11	343
AFFIRM (2002)	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96	296
HOT CAFE (2004)	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8	344

Перепечатано с разрешения по Pelargonio G. Prystowsky E. N. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005; 2: 514–21 [346].
ФП – фибрилляция предсердий; AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management; HOT CAFE – How to Treat Chronic Atrial Fibrillation; ND – не определялось; PIAF – Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation; RACE – Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation; STAF – Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.
[a]Общее число пациентов не сообщается.

или нефармакологической кардиоверсии все еще должно рассматриваться в качестве полезного лечебного подхода. Из данных исследований можно сделать вывод, что контроль ЧЖС является целесообразной тактикой лечения у пожилых пациентов с минимальными проявлениями ФП, а эффективный метод поддержания синусового ритма с наименьшим количеством побочных эффектов помог бы удовлетворить существующую в настоящее время потребность в таком способе лечения.

8.1.3. Контроль частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий

Критерии контроля частоты. У пациентов с ФП может наблюдаться чрезмерное ускорение частоты желудочковых сокращений во время физической нагрузки, даже когда эта частота хорошо контролируется в покое. Помимо предоставления адекватного времени для наполнения желудочков и избежания развития ишемии, связанной с высокой частотой, улучшение внутрижелудочковой проводимости по мере уменьшения частоты ритма может приводить к улучшению гемодинамики. Полезным может быть проведение оценки реакции ЧЖС на субмаксимальную или максимальную физическую нагрузку либо мониторинга частоты в течение длительного периода времени (например, при 24-часовом холтеровском мониторировании). Кроме того, вариабельность частоты при ФП дает информацию о состоянии вегетативной нервной системы, что может иметь самостоятельное прогностическое значение [356–359].

Определение адекватности контроля ЧЖС было основано главным образом на краткосрочном улучшении гемодинамики и не было достаточно изучено с точки зрения регулярности или нерегулярности ответа желудочков на ФП, качества жизни, симптоматики или развития кардиомиопатии. Отсутствует стандартный метод оценки контроля ЧЖС, который мог быть рекомендован при ведении пациентов с ФП. Критерии контроля ЧЖС варьируют в зависимости от возраста пациентов, но обычно подразумевают достижение частоты сокращения желудочков в интервале 60–80 ударов в минуту в покое и 90–115 ударов в минуту при умеренной физической нагрузке. Для исследования AFFIRM адекватный контроль ЧЖС был определен как средняя ЧЖС до 80 ударов в минуту в покое и в среднем до 100 ударов при более чем 18-часовом амбулаторном холтеровском мониторировании, при отсутствии ЧЖС более 100% от максимальной частоты, предусмотренной для данного возраста при физической нагрузке, или максимальной ЧЖС 110 уд/мин во время 6-минутного теста ходьбы [360]. В исследовании RACE контроль ЧЖС определялся как менее 100 уд/мин в покое. В этих крупных клинических исследованиях выполнение аблации АВ-узла потребовалось только около 5% пациентов для достижения контроля ЧЖС в вышеуказанных пределах.

Гемодинамические и клинические последствия высокой частоты желудочковых сокращений. Пациентам с наличием симптоматики и с высокой частотой желудочковых сокращений во время ФП требуется незамедлительное проведение лечебных мероприятий, и кардиоверсию следует выполнять при развитии симптоматической гипотензии, стенокардии или СН. Устойчивая неконтролируемая тахикардия может приводить к ухудшению функции желудочков (кардиомиопатии, индуцированной тахикардией) [361], которая улучшается на фоне адекватного контроля ЧЖС. В исследовании Ablate and Pace Trial (APT) у 25% пациентов с ФП и исходной фракцией выброса менее 45% после аблации отмечалось увеличение ФВ более чем на 15% [363]. Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, имеет тенденцию к разрешению в течение 6 месяцев контроля ЧЖС или ритма; при рецидиве тахикардии – уменьшение фракции выброса ЛЖ и развитие СН происходит в течение

короткого периода времени, и это связано с относительно неблагоприятным прогнозом [364].

8.1.3.1. Фармакологический контроль частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий

Рекомендации

Класс I

(1) У больных с персистирующей или постоянной ФП рекомендовано измерение ЧЖС в покое и контроль ЧЖС с помощью фармакологических препаратов (в большинстве случаев с помощью бета-блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция). (Уровень доказательности: B)
(2) При отсутствии предвозбуждения внутривенное назначение бета-блокаторов (эсмолола, метопролола или пропранолола) или недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема) рекомендуется для замедления частоты желудочковых сокращений при ФП в острых ситуациях, при соблюдении осторожности у пациентов с артериальной гипотензией или СН. (Уровень доказательности: B)
(3) Внутривенное введение дигоксина или амиодарона рекомендуется для контроля ЧЖС у пациентов с ФП и СН при отсутствии дополнительных путей проведения. (Уровень доказательности: B)
(4) У пациентов с симптоматикой ФП при физической активности адекватность контроля ЧЖС должна быть оценена во время физической нагрузки, с регулированием фармакологического лечения, как это необходимо для поддержания частоты ритма в физиологических пределах. (Уровень доказательности: C)
(5) Дигоксин эффективен при пероральном приеме для контроля ЧЖС в покое у пациентов с ФП и показан пациентам с СН, дисфункцией ЛЖ или лицам, ведущим малоподвижный образ жизни. (Уровень доказательности: C)

Класс IIa

(1) Комбинация дигоксина с бета-блокаторами или антагонистами кальция недигидропиридинового ряда целесообразна для контроля ЧЖС как в покое, так и при физической нагрузке у больных с ФП. Выбор препаратов должен быть индивидуальным, и дозу следует корректировать во избежание брадикардии. (Уровень доказательности: B)
(2) При недостаточной эффективности фармакологической терапии или связанных с ней побочных эффектах целесообразно проведение аблации АВ-узла или дополнительного пути проведения для контроля ЧЖС. (Уровень доказательности: B)
(3) Внутривенное введение амиодарона может быть полезным для контроля ЧЖС у пациентов с ФП, если другие меры неэффективны или противопоказаны. (Уровень доказательности: C)
(4) Когда выполнение электрической кардиоверсии не обязательно у пациентов с ФП и наличием дополнительных путей проведения, разумной альтернативой является внутривенное введение прокаинамида или ибутилида. (Уровень доказательности: C)

Класс IIb

(1) При невозможности адекватного контроля ЧЖС как в покое, так и при нагрузке у пациентов с ФП на фоне приема бета-блокаторов, недигидропиридиновых антагонистов кальция или дигоксина при монотерапии или в комбинации для контроля ЧЖС может быть использован пероральный прием амиодарона. (Уровень доказательности: C)
(2) Назначение внутривенного прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона может быть рассмотрено у гемодинамически стабильных пациентов с ФП и проведением, превосходящим проведение по дополнительному пути. (Уровень доказательности: B)
(3) При невозможности контроля ЧЖС у пациентов с ФП с помощью фармакологических препаратов или при подозрении на возникновение кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, возможно проведение катетерной аблации АВ-узла для контроля ЧЖС. (Уровень доказательности: C)

Класс III

(1) Не следует проводить монотерапию дигоксином для контроля частоты желудочковых сокращений у больных с пароксизмальной формой ФП. (Уровень доказательности: B)
(2) У пациентов с ФП не следует проводить катетерную аблацию АВ-узла без предварительной попытки контроля ЧЖС с помощью фармакотерапии. (Уровень доказательности: C)
(3) Внутривенное введение недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов у пациентов с декомпенсированной СН и ФП не рекомендуется, так как это может ухудшить гемодинамику. (Уровень доказательности: C)
(4) Внутривенное введение сердечных гликозидов или недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов у пациентов с ФП и синдромом предвозбуждения не рекомендуется, так как это может привести к парадоксальному учащению желудочковых сокращений. (Уровень доказательности: C)

Главными факторами, определяющими частоту желудочковых сокращений во время ФП, являются характеристики проведения и рефрактерности АВ-узла, а также симпатический и парасимпатический тонус. Функциональный рефрактерный период АВ-узла имеет обратную корреляцию с частотой желудочковых сокращений во время ФП, поэтому препараты, удлиняющие рефрактерный период, в основном эффективны для контроля частоты ритма. Эффективность фармакологических воздействий, направленных на достижение контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП, в клинических исследованиях составила 80% [365]. Отсутствуют подтвержденные данные о том, что фармакологический контроль ЧЖС оказывает какое-либо неблагоприятное воздействие на функцию ЛЖ, однако нельзя исключить брадикардию и АВ-блокады как нежелательные влияния бета-блокаторов, амиодарона, сердечных гликозидов или недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов, особенно у пациентов с пароксизмальной ФП, главным образом у пожилых. При необходимости быстрого контроля частоты желудочковых сокращений или невозможности осуществления перорального приема препаратов лекарственные средства следует вводить внутривенно. В других ситуациях, у гемодинамически стабильных пациентов с частым желудочковым ритмом в ответ на ФП, возможно пероральное назначение препаратов с отрицательным хронотропным эффектом (табл. 10). Возможно, потребуется комбинированное назначение препаратов для достижения контроля ЧЖС как в острых, так и в хронических ситуациях, при этом для осуществления адекватной терапии необходимо осторожное титрование доз. У некоторых пациентов развивается симптоматическая брадикардия, что требует постановки постоянного электрокардиостимулятора. Решение о проведении нефармакологического лечения должно быть принято при неэффективности фармакологической терапии.

8.1.3.1.1. Бета-блокаторы. Внутривенное применение бета-блокаторов пропранолола, атенолола, метопролола и эсмолола эффективно для контроля частоты желудочковых сокращений при ФП. Эти препараты могут особенно успешно применяться при повышенном симпатическом тонусе (например, послеоперационной ФП). После некардиохирургических операций внутривенный эсмолол обеспечивал более быстрое восстановление синусового ритма, чем дилтиазем, но частота восстановления ритма через 2 часа и 12 часов была одинакова при обоих видах лечения [366].

В 7 из 12 сравнительных исследований бета-блокаторы доказали свою безопасность и эффективность для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП и превосходили плацебо. Надолол и атенолол оказались наиболее эффективными из протестированных лекарственных препаратов. У пациентов, принимающих бета-блокаторы, может наблюдаться замедление частоты ритма в покое или снижение толерантности к физической нагрузке вследствие неадекватного прироста ЧЖС в ответ на нагрузку (из-за чрезмерного снижения частоты ритма) [367]. Соталол, неселективный бета-блокатор со свойством антиаритмиков III класса, используемый для контроля ритма, также обеспечивает превосходный контроль ЧЖС в случае рецидива ФП [368] и может приводить к более выраженному снижению ЧЖС, чем метопролол, во время физической нагрузки. Атенолол, метопролол и соталол лучше обеспечивают контроль тахикардии, индуцированной физической нагрузкой, чем дигоксин [369, 370]. Карведилол также снижает ЧЖС в покое и во время физической нагрузки у таких пациентов и уменьшает желудочковую эктопическую активность [371]. С дигоксином или без него в исследовании AFFIRM бета-блокаторы оказались наиболее эффективным классом препаратов для контроля ЧЖС, позволив достигнуть такой конечной точки, как заданная частота ритма, у 70% пациентов, по сравнению с 54% от числа пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов [360]. Бета-блокаторы должны назначаться с осторожностью у пациентов с ФП и СН, у которых имеется сниженная фракция выброса [372].

8.1.3.1.2. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов – верапамил и дилтиазем – часто используются для лечения ФП и являются единственными препаратами, которые ассоциируются с улучшением качества жизни и увеличением толерантности к физической нагрузке. Внутривенное болюсное введение любого из этих препаратов эффективно для контроля частоты желудочковых сокращений [367, 373], однако их короткая продолжительность действия обычно требует длительной внутривенной инфузии для поддержания эффекта контроля ЧЖС. Эти препараты должны с осторожностью применяться или не применяться вовсе у пациентов с СН вследствие систолической дисфункции из-за их отрицательного инотропного эффекта. Восемь рандомизированных исследований, сравнивающих кальциевые блокаторы с плацебо [370], показали значительное снижение ЧЖС при применении дилтиазема. Верапамил снижал ЧЖС как в покое (на 8–23 уд/мин), так и при физической нагрузке (на 20–34 уд/мин). Прямое сравнение верапамила и дилтиазема показало

Таблица 10

Внутривенные и пероральные фармакологические препараты для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Препарат	Класс рекомендаций/ уровень доказательности	Нагрузочная доза	Начало действия	Поддерживающая доза	Основные побочные эффекты
Острые состояния					
Контроль ЧЖС у пациентов без дополнительных путей проведения					
Эсмолол[ab]	Класс I, C	500 мкг/кг в/в за 1 мин	5 мин	60–200 мкг/кг/мин в/в	↓АД, БС, ↓ЧСС, астма, СН
Метопролол[b]	Класс I, C	2,5–5 мг в/в болюсно за 2 мин; до 3 доз	5 мин	Не применяется	↓АД, БС, ↓ЧСС, астма, СН
Пропранолол[b]	Класс I, C	0,15 мг/кг в/в	5 мин	Не применяется	↓АД, БС, ↓ЧСС, астма, СН
Дилтиазем	Класс I, B	0,25 мг/кг в/в за 2 мин	2–7 мин	5–15 мг/час в/в	↓АД, БС, СН
Верапамил	Класс I, B	0,075–0,15 мг/кг в/в за 2 мин	3–5 мин	Не применяется	↓АД, БС, СН
Контроль ЧЖС у пациентов с дополнительными путями проведения[c]					
Амиодарон[d] εtcjs0952	Класс IIa, C	150 мг за 10 мин	Дни	0,5–1 мг/мин в/в	↓АД, БС, легочная токсичность, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, включения в роговице, нейропатия зрительного нерва,взаимодействие с варфарином, синусная брадикардия
Контроль ЧЖС у пациентов с сердечной недостаточностью и без дополнительных путей проведения					
Дигоксин	Класс I, B	0,25 мг в/в каждые 2 часа, до суммарной дозы 1,5 мг	60 мин или больше[c]	0,125–0,375 мг ежедневно в/в или per os	Дигиталисная интоксикация, БС, ↓ЧСС
Амиодарон[d]	Класс IIa, C	150 мг за 10 мин	Дни	0,5–1 мг/мин в/в	↓АД, БС, легочная токсичность, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, включения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусная брадикардия
Не острые состояния и хроническая поддерживающая терапия[e]					
Контроль ЧЖС					
Метопролол[b]	Класс I, C	Как поддерживающая доза	4–6 часов	25–100 мг 2 раза в день, per os	↓АД, БС,↓ЧСС, астма, СН
Пропранолол[b]	Класс I, C	Как поддерживающая доза	60–90 мин	80–240 мг/день в несколько приемов, per os	↓АД, БС, ↓ЧСС, астма, СН
Дилтиазем	Класс I, B	Как поддерживающая доза	2–4 часа	120–360 мг/день в несколько приемов, возможно применение ретардных форм, per os	↓АД, БС, СН
Верапамил	Класс I, B	Как поддерживающая доза	1–2 часа	120–360 мг/день в несколько приемов, возможно применение ретардных форм, per os	↓АД, БС, СН, взаимодействие с дигоксином
Контроль ЧЖС у пациентов с сердечной недостаточностью и без дополнительных путей проведения					
Дигоксин	Класс I, C	0,5 мг per os ежедневно	2 дня	0,125–0,375 мг/день, per os	Дигиталисная интоксикация, БС, ↓ЧСС
Амиодарон[d]	Класс IIb, C	800 мг/день в теч. 1 нед., per os 600 мг/день в теч. 1 нед., per os 400 мг/день в теч. 4–6 нед., per os	1–3 недели	200 мг/день, per os	↓АД, БС, легочная токсичность, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, включения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусная брадикардия

[a]Время начала действия препарата может варьировать, и некоторые эффекты могут проявляться раньше.

[b]В таблицу включены только репрезентативные представители бета-адреноблокаторов, другие похожие представители этого класса препаратов могут использоваться по этим показаниям в соответствующих дозах. Бета-блокаторы сгруппированы в алфавитном порядке среди перечисленных препаратов.

[c]Обычно рекомендуется восстановление синусового ритма и катетерная аблация дополнительного пути проведения; фармакологическая терапия для контроля ЧЖС может быть подходящей у определенных пациентов.

[d]Амиодарон может быть полезен для контроля ЧЖС у пациентов с ФП, когда другие методы безуспешны или противопоказаны.

[e]Адекватность контроля ЧЖС должна оцениваться как в покое, так и при физической нагрузке.

εtcjs0952 Если невозможно провести кардиоверсию или аблацию и необходим контроль ЧЖС, рекомендуется использовать внутривенный амиодарон.

↓АД – гипотензия; БС – блокады сердца; ↓ЧСС – брадикардия; СН – сердечная недостаточность.

схожую эффективность [374] с сохранением или увеличением толерантности к физической нагрузке у большинства пациентов [374]. Эти препараты могут быть предпочтительнее, чем бета-блокаторы, для длительного применения у пациентов с бронхоспазмом или хронической обструктивной болезнью легких.

8.1.3.1.3. Дигоксин. Хотя внутривенное введение дигоксина может уменьшить ЧЖС при ФП в покое, он имеет отсроченное действие по крайней мере до 60 минут перед началом терапевтического эффекта у большинства пациентов, а максимальный эффект не достигается ранее 6 часов. Дигоксин не более эффективен, чем плацебо, для восстановления синусового ритма и может поддерживать ФП [375, 376]. Его эффективность уменьшается при высоком симпатическом тонусе, который, вероятно, вызывает пароксизмальную форму ФП. При рассмотрении 139 эпизодов пароксизмальной ФП, обнаруженных при холтеровском мониторировании, не было различий в ЧЖС между пациентами, принимавшими дигоксин, и теми, кто его не принимал [376]. Другие исследования тем не менее сообщают, что дигоксин уменьшает частоту и тяжесть рецидивов ФП [30] и что комбинация дигоксина и атенолола эффективна для контроля ЧЖС [377]. Ввиду наличия более эффективных препаратов дигоксин больше не рассматривается как препарат первой линии для быстрого лечения пациентов с ФП, за исключением пациентов с СН или дисфункцией ЛЖ, или, возможно, пациентов, не нуждающихся в контроле ЧЖС при физической нагрузке в связи с неподвижным образом жизни.

Дигоксин оказывает только преходящий эффект снижения ЧЖС у пациентов с недавно возникшей ФП [378], возможно, в результате ваготонического влияния на АВ-узел. В отличие от его ограниченного отрицательного хронотропного эффекта у пациентов с пароксизмальной ФП, дигоксин умеренно эффективен у пациентов с персистирующей ФП, особенно при наличии СН [362, 370]. Согласно данным систематического обзора, дигоксин, назначаемый в качестве монотерапии, замедляет ЧЖС в большей степени, чем плацебо, в среднем на 4–21 уд/мин в покое, но не снижает ЧЖС во время физической нагрузки у пациентов с ФП [367, 370]. Наиболее частыми побочными эффектами дигоксина являются желудочковые аритмии, атриовентрикулярные блокады и синоатриальные паузы, которые все являются дозозависимыми. Из-за лекарственного взаимодействия концентрация дигоксина в сыворотке может увеличиваться, и токсические эффекты могут потенцироваться при одновременном назначении верапамила или таких антиаритмиков, как пропафенон или амиодарон.

8.1.3.1.4. Антиаритмические препараты. Амиодарон обладает как симпатолитическим свойством, так и свойством антагонистов кальция, замедляет АВ-проведение и эффективен для контроля ЧЖС у пациентов с ФП. Внутривенный амиодарон обычно хорошо переносится пациентами в критическом состоянии, у которых развивается быстрая предсердная тахиаритмия, резистентная к стандартной терапии, но эффективность амиодарона в таких ситуациях изучена недостаточно [379]. Амиодарон рассматривается как подходящий альтернативный препарат для контроля ЧЖС в случаях, когда традиционные методы неэффективны [379]. При неэффективности стандартных методов амиодарон может рассматриваться как альтернативный препарат для контроля ЧЖС у пациентов с ФП [379], но в Соединенных Штатах и некоторых других странах это означает использование препарата не по одобренным показаниям, с нарушением инструкции по применению, так что возможная польза и значительная потенциальная токсичность этого препарата должны быть тщательно взвешены. У пациентов, получавших амиодарон, но с невосстановившимся синусовым ритмом, наблюдалась значительно более низкая ЧЖС, чем у пациентов из группы плацебо [370], однако существенные побочные эффекты делают амиодарон препаратом второй линии для контроля ЧЖС. В одном из исследований пероральный прием амиодарона уменьшал ЧЖС, не влияя на переносимость физической нагрузки, качество жизни или симптомы ФП [380]. Высокие нагрузочные дозы перорального амиодарона могут ухудшать гемодинамику у пациентов с недавней декомпенсацией СН или артериальной гипотензией [381]. Амиодарон потенциально может быть фатально токсичным, вызывая легочный фиброз, повреждение печени и проаритмии.

Дофетилид и ибутилид эффективны для купирования трепетания предсердий и ФП, но неэффективны для контроля ЧЖС. Пропафенон оказывает слабый бета-блокирующий эффект, который может замедлить проведение через АВ-узел, но этого редко бывает достаточно для контроля ЧЖС у пациентов с ФП; а АВ-проведение может ускоряться, когда предсердный ритм замедляется и становится более регулярным, поэтому обычно дополнительно к пропафенону необходимы другие препараты для поддержания контроля ЧЖС при рецидиве ФП.

8.1.3.1.5. Комбинированная терапия. Комбинация препаратов может быть необходима для достижения адекватного контроля ЧЖС у некоторых пациентов с ФП, но применять их необходимо с осторожностью, чтобы избежать развития брадикардии [370]. Добавление других препаратов к те-

рапии дигоксином обычно необходимо для контроля ЧЖС при физической нагрузке. Комбинация дигоксина и атенолола производит синергический эффект на АВ-узел [377], а комбинация дигоксина и пиндолола обеспечивает лучший контроль ЧЖС во время физической нагрузки, чем применение дигоксина в виде монотерапии или в комбинации с верапамилом [382]. В общем, комбинация дигоксина и бета-блокатора показывает лучший эффект, чем сочетание дигоксина с блокатором кальциевых каналов [377].

8.1.3.1.6. Особые принципы ведения больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ). Внутривенные бета-блокаторы, дигиталис, аденозин, лидокаин и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, замедляющие проведение через АВ-узел, противопоказаны пациентам с синдромом ВПУ и тахикардией, ассоциированной с предвозбуждением желудочков, так как они могут способствовать антеградному проведению по дополнительному проводящему пути во время ФП [3], приводя к увеличению ЧЖС, гипотензии или фибрилляции желудочков [181]. Когда аритмия связана с ухудшением гемодинамики, показано раннее проведение электрической кардиоверсии. Гемодинамически стабильным пациентам с синдромом предвозбуждения могут назначаться антиаритмические препараты I класса или амиодарон внутривенно. Бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов приемлемы для длительного перорального применения [383].

8.1.3.2. Фармакологическая терапия для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий

Пациенты, получающие лечение препаратами, блокирующими проведение по АВ-узлу, с хорошо контролируемой ЧЖС во время ФП, могут испытывать повышение или снижение частоты сердцебиения при развитии у них трепетания предсердий. Подобные состояния также могут наблюдаться, когда антиаритмические препараты, такие как пропафенон или флекаинид, назначаются для профилактики рецидивов ФП. Эти препараты могут увеличить вероятность АВ-проведения 1:1 во время трепетания предсердий, приводя к крайне высокой частоте желудочковых сокращений. Таким образом, когда такие препараты назначаются для профилактики рецидивов пароксизмальной ФП или трепетания предсердий, необходимо рутинное дополнительное назначение препаратов, блокирующих проведение по АВ-узлу. Исключение могут составлять пациенты с пароксизмальной ФП, прошедшие процедуру катетерной аблации кавотрикуспидального перешейка для профилактики приступов трепетания.

8.1.3.3. Регуляция атриовентрикулярного проведения с помощью кардиостимуляции

Поскольку желудочковая стимуляция удлиняет рефрактерный период АВ-узла в результате скрытого ретроградного прохождения, она устраняет длинные желудочковые циклы и может сократить количество коротких желудочковых циклов, связанных с ускоренным АВ-проведением при ФП, что позволяет регулировать частоту желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий [384]. Это может быть полезным для пациентов с выраженной вариабельностью желудочкового ритма или для больных с развитием брадикардии в покое во время медикаментозного лечения. У некоторых пациентов улучшение гемодинамики вследствие реваскуляризации может быть сведено на нет за счет асинхронной активации желудочков во время стимуляции правого желудочка. Как минимум в двух мультицентровых исследованиях изучался алгоритм регуляции частоты желудочковых сокращений. В одном исследовании результаты у пациентов с пароксизмальной ФП указывали на преимущество тактики регуляции частоты желудочковых сокращений с помощью кардиостимуляции, тогда как у пациентов с постоянной формой ФП не выявлено такого преимущества, несмотря на уменьшение нерегулярности ЧЖС на 29% [385]. В другом исследовании регуляция желудочкового ритма не улучшила качество жизни пациентов с пароксизмальной или постоянной формами ФП [386].

8.1.3.4. Аблация АВ-узла

Аблация АВ-узла в сочетании с имплантацией постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) обеспечивает высокоэффективный контроль ЧЖС и уменьшает проявление симптомов у определенной группы пациентов с ФП [363, 387–389]. В целом, наибольшую пользу от подобной тактики лечения получают пациенты с выраженной симптоматикой или кардиомиопатией, индуцированной тахикардией, обусловленной высокой ЧЖС во время ФП, которая не подвергается адекватному контролю антиаритмическими препаратами и препаратами с отрицательным хронотропным эффектом. В метаанализе 21 исследования, опубликованных за период с 1989 по 1998 г., которые включали в себя 1181 пациента, было показано, что аблация АВ-узла и имплантация постоянного электрокардиостимулятора значительно снижают проявление симптомов, улучшают качество жизни и уменьшают частоту госпитализаций/обращений

к врачам у пациентов с симптоматической ФП, рефрактерной к медикаментозному лечению [389]. В исследовании APT у 156 пациентов с рефрактерной ФП наблюдалось улучшение качества жизни, толерантности к физическим нагрузкам и функции левого желудочка через 1 год после подобного лечения [363]. В исследовании, включавшем 56 пациентов со сниженной функцией ЛЖ (фракция выброса менее 40%), средняя фракция выброса увеличилась с 26±8% до 34±13% после аблации АВ-узла и имплантации постоянного электрокардиостимулятора и стала нормальной у 16 (29%) пациентов [390]. У пациентов со стойкой дисфункцией ЛЖ после аблации, вероятнее всего, была органическая патология сердца, в связи с чем выживаемость составляла менее 60% в течение 5 лет наблюдения. В небольших рандомизированных исследованиях, включавших пациентов с пароксизмальной [388] и персистирующей [387] ФП, у значительно большей части пациентов наблюдалось улучшение симптомов заболевания и качества жизни после аблации АВ-узла, по сравнению с больными, получавшими антиаритмическую медикаментозную терапию. Из 2027 пациентов, рандомизированных в контрольную группу в исследовании AFFIRM, аблация АВ-узла выполнялась у 5% [360] после безрезультатных попыток достигнуть контроля ЧЖС при помощи в среднем 2,4±0,7 препарата. Еще 147 пациентам потребовалась имплантация электрокардиостимулятора в связи с симптоматичной брадикардией. Катетерная аблация нижних предсердных путей к АВ-узлу замедляет частоту желудочковых сокращений при ФП и уменьшает выраженность симптомов заболевания без имплантации электрокардиостимулятора [391, 392]. Эта методика, однако, имеет ряд ограничений, включая непреднамеренную полную АВ-блокаду и тенденцию к увеличению частоты желудочковых сокращений через 6 месяцев после аблации. Два небольших рандомизированных исследования, сравнивающих этот тип модификации АВ-узла с полной аблацией АВ-узла и имплантацией постоянного электрокардиостимулятора, показали большее облегчение симптомов после процедуры создания полной блокады. Таким образом, модификация АВ-узла без постановки кардиостимулятора используется крайне редко.

Аблация АВ-путей в предсердии может улучшить надежность механизма соединительного выскальзывающего ритма [393]. Она включает селективную аблацию быстрого и медленного путей АВ-узлового проведения при необходимости с последующей аблацией между этими путями для достижения полной поперечной блокады. При аблации АВ-узла возникают осложнения, связанные с имплантацией ЭКС, желудочковые аритмии, тромбоэмболии, вызванные перерывом в приеме антикоагулянтов, редкие случаи дисфункции ЛЖ и переход ФП из пароксизмальной в персистирующую форму. Частота летальности через 1 год после аблации АВУ и имплантации постоянного ЭКС составляет приблизительно 6,3% (95% доверительный интервал – ДИ – от 5,5 до 7,2%), включая 2% риск внезапной смерти (95% ДИ 1,5–2,6%). Хотя причинная взаимосвязь между этой процедурой и внезапной смертью остается спорной, предполагается, что программирование электрокардиостимулятора на относительно высокую номинальную частоту (90 ударов в минуту) в течение первого месяца после аблации может уменьшить риск [394, 395].

Хотя преимущества аблации АВ-узла в отношении уменьшения симптомов очевидны, существуют ограничения, заключающиеся в необходимости постоянного приема антикоагулянтов, потере АВ-синхронизации и пожизненной зависимости от кардиостимулятора. Существует также некоторый риск внезапной сердечной смерти, связанный с развитием таких нарушений ритма, как желудочковая тахикардия типа torsades de pointes или фибрилляция желудочков [396]. Пациенты с диастолической дисфункцией, у которых сердечный выброс зависит от АВ-синхронности, например пациенты с гипертрофической кардиомиопатией или гипертонической болезнью сердца, могут продолжать испытывать симптомы заболевания после аблации АВ-узла и постановки ЭКС. Следовательно, до проведения этой необратимой процедуры пациенты должны быть осведомлены о возможности развития каждого из вышеперечисленных последствий.

Неблагоприятные гемодинамические эффекты стимуляции верхушки ПЖ являются причиной обеспокоенности. По сравнению со стимуляцией верхушки ПЖ, стимуляция ЛЖ значительно улучшает как показатели систолической функции ЛЖ (петля давление–объем, ударный объем, фракция выброса и dP/dt), так и диастолическое наполнение [379]. Стимуляция ЛЖ была связана с резким увеличением фракции выброса – на 6% и уменьшением митральной регургитации – на 17% [398]. В исследовании PAVE (Post AV Node Ablation Evaluation – оценка после аблации АВУ) 184 пациента, подвергшихся аблации АВ-узла в связи с постоянной формой ФП, были рандомизированы в группы с постоянной электрокардиостимуляцией со стандартной апикальной стимуляцией ПЖ или с бивентрикулярной стимуляцией [399]. Через 6 месяцев пациенты из группы с бивентрикулярной стимуляцией проходили в среднем на 25,6 метра больше в тесте с 6-минутной ходьбой (p=0,03), у них наблюдались большее пиковое потребление кислорода и более высокие показатели качества

жизни (в 9 из 10 областей), чем в группе со стандартной стимуляцией ПЖ. В то время как исходно в двух группах не было различий в величине фракции выброса ЛЖ, у пациентов из группы с бивентрикулярной стимуляцией фракция выброса ЛЖ не изменилась, тогда как в группе со стимуляцией ПЖ она снизилась (46% против 41% соответственно; p=0,03). В показателях летальности достоверной разницы выявлено не было. Анализ подгрупп показал, что функциональные улучшения наблюдались у пациентов, у которых фракция выброса ЛЖ до аблации была ниже 35%.

Наиболее вероятно, что пользу от стандартной аблации АВУ и имплантации электрокардиостимулятора получат пациенты с нормальной функцией ЛЖ или обратимой дисфункцией ЛЖ. Для пациентов со сниженной функцией ЛЖ, не обусловленной тахикардией, следует рассматривать возможность имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора с функцией дефибриллятора или без нее. Бивентрикулярная стимуляция должна рассматриваться у пациентов с СН и с системой стимуляции ПЖ, которым выполнена аблация АВ-узла [400].

8.1.4. Профилактика тромбоэмболии

Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с ФП, подвергающихся кардиоверсии, см. в разделе 8.2.7.

Рекомендации

Класс I

(1) Антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболии показана всем пациентам с ФП, за исключением пациентов с изолированной формой ФП или наличием противопоказаний. (Уровень доказательности: A)
(2) Выбор антитромботического препарата должен быть основан на учете абсолютного риска инсульта и кровотечения и относительного риска и пользы для данного пациента. (Уровень доказательности: A)
(3) Пациентам без механических клапанных протезов сердца с высоким риском инсульта показана постоянная пероральныя антикоагулянтная терапия антагонистами витамина K в дозе, достаточной для достижения целевых значений МНО от 2 до 3, в случае отсутствия противопоказаний. Факторами, связанными с наивысшим риском инсульта, у пациентов с ФП являются предшествующая тромбоэмболия (инсульт, транзиторные ишемические атаки – ТИА или системные эмболии) и ревматический митральный стеноз. (Уровень доказательности: A)
(4) Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина K показана пациентам с более чем одним умеренным фактором риска. Такие факторы включают в себя возраст 75 лет и старше, артериальную гипертензию, СН, нарушенную систолическую функцию ЛЖ (фракция выброса 35% и менее или фракция укорочения менее 25%) и сахарный диабет. (Уровень доказательности: A)
(5) МНО следует определять как минимум еженедельно во время подбора терапии и ежемесячно при достижении стабильной антикоагуляции. (Уровень доказательности: A)
(6) Аспирин в дозе 81–325 мг в день рекомендуется в качестве альтернативы антагонистам витамина K у пациентов с низким риском или с наличием противопоказаний к пероральным антикоагулянтам. (Уровень доказательности: A).
(7) Для пациентов с ФП, имеющих механические клапаны сердца, целевой уровень антикоагуляции должен подбираться с учетом типа клапана и поддержанием МНО на уровне не менее 2,5. (Уровень доказательности: B)
(8) Антитромботическая терапия, рекомендуемая пациентам с трепетанием предсердий, аналогична терапии у пациентов с ФП. (Уровень доказательности: C).

Класс IIa

(1) Для первичной профилактики тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, у которых имеет место лишь 1 из нижеследующих обоснованных факторов риска (возраст 75 лет или более, особенно у пациенток женского пола, гипертензия, СН, нарушение функции ЛЖ или сахарный диабет), целесообразно назначение антитромботической терапии либо аспирином, либо антагонистом витамина K, исходя из оценки риска кровотечений, способности безопасно переносить заданный уровень антикоагуляции, а также с учетом предпочтений пациента. (Уровень доказательности: A)
(2) Для пациентов с неклапанной ФП, у которых имеет место 1 или более из нижеследующих менее обоснованных факторов риска (возраст 65 лет – 74 года, женский пол или ИБС), целесообразно назначение антитромботической терапии либо аспирином, либо антагонистом витамина K для профилактики тромбоэмболии. Выбор препарата должен быть основан на оценке риска кровотечений, способности безопасно переносить заданный уровень антикоагуляции, а также с учетом предпочтений пациента. (Уровень доказательности: B)

(3) Целесообразно подбирать антитромботическую терапию с применением одних и тех же критериев независимо от формы ФП (то есть пароксизмальной, персистирующей или постоянной). (Уровень доказательности: B)
(4) У пациентов с ФП без механических протезов клапанов сердца целесообразно прерывать антикоагулянтную терапию на срок до 1 недели без заместительной терапии гепарином для проведения хирургических или диагностических процедур, связанных с риском кровотечения. (Уровень доказательности: C)
(5) Целесообразно регулярно проводить повторную оценку потребности в антикоагулянтной терапии через равные промежутки времени. (Уровень доказательности: C)

Класс IIb

(1) У пациентов в возрасте 75 лет и старше с повышенным риском кровотечений, но без явных противопоказаний к пероральному приему антикоагулянтов, а также у пациентов с умеренными факторами риска тромбоэмболии, неспособных безопасно переносить антикоагулянтную терапию стандартной интенсивности с МНО в интервале 2,0–3,0, может быть обоснованно снижение целевого МНО до 2,0 (в пределах 1,6–2,5) для первичной профилактики ишемического инсульта и системной эмболии. (Уровень доказательности: C)
(2) В случаях, когда выполнение хирургических вмешательств требует прерывания приема пероральных антикоагулянтов на срок более 1 недели у пациентов высокого риска, может назначаться нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в виде подкожных инъекций, хотя эффективность данного альтернативного метода лечения в подобных ситуациях точно не известна. (Уровень доказательности: C)
(3) После чрескожных коронарных вмешательств или хирургической реваскуляризации у пациентов с ФП низкие дозы аспирина (менее 100 мг/сут) и/или клопидогрель (75 мг/сут) могут назначаться одновременно с антикоагулянтами для профилактики эпизодов ишемии миокарда, однако данные подходы не подвергались тщательному изучению и связаны с повышенным риском кровотечения. (Уровень доказательности: C)
(4) У пациентов, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство, применение антикоагулянтов может быть прервано с целью профилактики кровотечения в месте пункции периферической артерии, однако прием антагонистов витамина К следует возобновить как можно раньше после проведения процедуры, в дозировке, достаточной, чтобы показатель МНО находился в терапевтических пределах. Временно на период прекращения антикоагулянтной терапии может назначаться аспирин, но назначаемая затем поддерживающая терапия должна состоять из комбинации клопидогреля – 75 мг в сутки и варфарина (МНО от 2,0 до 3,0). Клопидогрель следует назначать как минимум в течение 1 месяца после имплантации металлического стента без лекарственного покрытия, 3 месяцев – после имплантации стента, покрытого сиролимусом, 6 месяцев – после имплантации стента, покрытого паклитакселом, и в течение 12 месяцев или более у отдельных пациентов, после чего можно продолжить монотерапию варфарином при условии отсутствия последующих коронарных событий. Когда варфарин назначается в комбинации с клопидогрелем или с низкой дозой аспирина, следует тщательно регулировать назначаемую дозировку. (Уровень доказательности: C)
(5) У пациентов с ФП в возрасте моложе 60 лет без заболеваний сердца или факторов риска тромбоэмболии (изолированная ФП) риск тромбоэмболии является низким без лечения, и эффективность применения аспирина с целью первичной профилактики инсульта относительно риска развития кровотечения не была установлена. (Уровень доказательности: C)
(6) У пациентов с ФП, переносящих ишемический инсульт или системную эмболию во время лечения с низкой интенсивностью антикоагуляции (МНО 2,0–3,0), целесообразнее повысить уровень антикоагуляции до максимального целевого значения МНО 3,0–3,5, нежели добавлять к лечению антитромбоцитарный препарат. (Уровень доказательности: C)

Класс III

Длительная антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К не рекомендуется для первичной профилактики инсульта у пациентов моложе 60 лет без заболеваний сердца (изолированная ФП) или факторов риска развития тромбоэмболий. (Уровень доказательности: C)

8.1.4.1. Стратификация риска

8.1.4.1.1. Эпидемиологические данные. В небольшом ретроспективном популяционном исследовании в округе Олмстед, штат Миннесота, за период более чем 30 лет 15-летняя кумулятивная частота инсультов у пациентов с изолированной ФП (определяемой при развитии ФП у пациентов моложе 60 лет без анамнестических или эхокардиографических данных за сердечно-легочную патологию)

составляла 1,3% [11]. Напротив, во Фремингемском исследовании частота инсультов в группах, сопоставимых по возрасту, в среднем за более чем 11-летний период наблюдения составила 28,2% в группе пациентов с изолированной ФП, в которую в основном включали пациентов с анамнезом артериальной гипертонии или кардиомегалией по данным рентгенографии грудной клетки, по сравнению с частотой инсультов 6,8% в контрольной группе здоровых лиц [28]. В исследовании SPAF годовая частота ишемических инсультов во время терапии аспирином была схожей у пациентов с пароксизмальной (3,2%) и постоянной (3,3%) формами ФП [401]. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, риск последующих инсультов составляет от 10 до 12% в год при лечении аспирином, и такие пациенты получают значительную пользу от терапии подобранной дозой пероральных антикоагулянтов [402, 403]. Помимо предшествующей тромбоэмболии стойкими независимыми факторами риска ишемического инсульта, связанного с неклапанной ФП, оказались СН, артериальная гипертензия, пожилой возраст и сахарный диабет [47, 261, 264, 382, 405]. Другие факторы, такие как женский пол, систолическое давление выше 160 мм рт. ст. и дисфункция ЛЖ, непостоянно связаны с риском развития инсульта [261, 266, 406]. Относительный риск ишемического инсульта, связанный со специфическими клиническими характеристиками, полученный при объединенном анализе данных участников пяти рандомизированных исследований, не получавших антитромботическую терапию в контрольных группах, показан в таблице 11.

У пациентов с неклапанной ФП предшествующий инсульт или ТИА являются самым мощным независимым предиктором последующего инсульта и достоверно связаны с риском развития инсульта во всех 6 исследованиях, оценивающих его, с возрастающим относительным риском между 1,9 и 3,7 (в среднем около 3,0). При попытке выявить пациентов с предшествующим инсультом или ТИА, у которых наблюдался относительно низкий риск развития инсульта в силу отсутствия других факторов риска, не было обнаружено каких-либо надежных предикторов [261, 407–409]. Патогенетические механизмы развития инсульта при ФП недостаточно ясны, но имеются свидетельства, указывающие на то, что все пациенты с предшествующим инсультом или ТИА имеют высокий риск развития повторной тромбоэмболии, и им необходимо проведение антикоагулянтной терапии, если нет строгих противопоказаний. При попытках улучшить стратификацию риска пациенты со строгими противопоказаниями к антикоагулянтной терапии должны быть сняты с рассмотрения, и вместо этого необходима концентрация на прогностической значимости соответствующих факторов риска и абсолютной частоте развития инсультов для проведения первичной профилактики. Возраст пациентов является стойким независимым предиктором инсульта (рис. 8). В 7 исследованиях, в которых оценивался этот показатель, коэффициент риска развития инсульта составил в среднем 1,5 на 10 лет. Около половины инсультов, обусловленных ФП, происходят у пациентов в возрасте старше 75 лет, и ФП является самой частой причиной инвалидизирующих инсультов у пожилых женщин [21, 405, 406]. Пожилые люди также имеют повышенный риск развития кровотечений, связанный с приемом антикоагулянтов [410], и им реже проводят терапию пероральными антикоагулянтами, даже в случаях, когда эффективность данной терапии доказана, частично это связано

Таблица 11

Факторы риска развития ишемического инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Факторы риска	Относительный риск
Предшествующий инсульт или ТИА	2,5
Сахарный диабет	1,7
Артериальная гипертония в анамнезе	1,6
Сердечная недостаточность	1,4
Пожилой возраст (постоянный, по десятилетиям)	1,4

Данные получены при совместном анализе 5 нелеченных контрольных групп в исследованиях по первичной профилактике [47]. В качестве группы пациенты с неклапанной ФП имели в 6 раз более высокий риск развития тромбоэмболии по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Относительный риск касается сравнения пациентов с ФП с пациентами без этих факторов риска.
ТИА – транзиторные ишемические атаки.

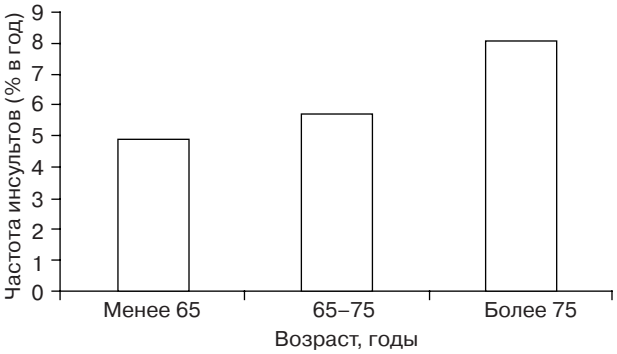


Рис. 8. Частота инсультов в зависимости от возраста у пациентов контрольных групп, не получавших лечение в рандомизированных исследованиях по антитромботической терапии.

Данные от исследователей ФП (Atrial Fibrillation Investigators). Факторы риска инсульта и эффективность антитромботической терапии при ФП. Анализ объединенных данных 5 рандомизированных контролируемых исследований. *Arch. Intern. Med.* 1994;154:1449–57 [47].

с озабоченностью риском кровотечений [411]. Поэтому принятие особых решений в отношении пожилых пациентов является критическим аспектом эффективной профилактики инсультов [405].

Женский пол являлся независимым предиктором риска развития инсульта в трех когортных исследованиях пациентов с ФП, но не был связан с этим риском в некоторых других исследованиях [47, 286, 404]. Относительное увеличение риска инсульта составило 1,6 в самом крупном когортном исследовании ATRIA [262]. В исследовании SPAF при анализе пациентов, проходящих лечение аспирином, наиболее высокий риск развития инсульта наблюдался при сочетании таких характеристик, как женский пол и возраст старше 75 лет, но такая взаимосвязь не была очевидной в когортном исследовании ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) [262, 412].

Артериальная гипертония также является стойким, мощным предиктором инсульта, с выявлением независимой прогностической значимости анамнеза артериальной гипертензии в 5 исследованиях (медиана относительного риска составляла около 2,0) и достоверной значимости систолического артериального давления в двух других исследованиях (средний относительный риск составил около 2,0). Анамнез артериальной гипертонии и систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст. являлись независимыми предикторами развития инсульта в исследовании SPAF в когортах пациентов, получавших аспирин.

Диабет являлся статистически значимым независимым предиктором развития инсульта со средним относительным риском 1,8 в 4 исследованиях, но не являлся таковым в 2 других исследованиях. Значимость диабета как предиктора может быть выше у пациентов с ФП из группы низкого риска развития инсульта, что вызывает предположение о его связи с некардиоэмболическими инсультами. Диабет является менее мощным независимым предиктором, чем перенесенный инсульт/ТИА, артериальная гипертензия или возраст, но не было проведено анализа типа, продолжительности и степени компенсации диабета для уточнения его прогностической значимости в определении риска развития тромбоэмболии у пациентов с ФП. Уменьшение частоты инсультов у пациентов с диабетом, принимающих варфарин, было ниже среднего показателя в 2 исследованиях [413, 414].

В 2 исследованиях во время проведения однофакторного анализа ИБС оказалась предиктором инсульта в группе пациентов с низким риском развития инсульта [47, 415], но не было показано, что ИБС имеет независимое прогностическое значение в развитии инсультов у пациентов с ФП.

Ни в одном из исследований пациентов с ФП не было убедительно показано, что клиническая СН обладала независимой прогностической значимостью в развитии инсульта. В исследованиях SPAF I и II [412] недавно развившаяся (в течение 3 месяцев) СН или сниженная систолическая функция ЛЖ (определяемая в М-режиме фракция укорочения ЛЖ была менее 25%) являлись статистически значимыми независимыми предикторами; также в некоторых исследованиях систолическая дисфункция ЛЖ, выявляемая в 2-мерном режиме у пациентов, получавших плацебо, являлась значимым независимым предиктором [266], что не подтверждалось в других исследованиях [261, 268]. Клиническая диагностика СН может быть затруднена у пожилых пациентов с ФП, и это может снизить силу связи СН с риском развития инсульта. Одним словом, хотя на основании патофизиологических представлений и эхокардиографических данных кажется логичным, что СН должна являться независимым предиктором развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП, доступные данные не подтверждают с достаточной убедительностью это предположение.

8.1.4.1.2. Эхокардиография и стратификация риска. ЭхоКГ является ценным методом для определения происхождения ФП (например, диагностика ревматического поражения митрального клапана или ГКМП) и позволяет получить дополнительную информацию, полезную для стратификации риска тромбоэмболии. У пациентов с ФП высокого риска снижение систолической функции ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии, наличие тромба, плотное спонтанное эхоконтрастирование или снижение скорости кровотока в УЛП, а также сложная атероматозная бляшка в грудном отделе аорты, выявленная по данным ЧПЭхоКГ, связаны с развитием тромбоэмболии. Пероральные антикоагулянты эффективно снижают риск инсульта у пациентов с ФП, имеющих эти признаки. Диаметр ЛП и фиброкальциноз эндокарда являются факторами, которые менее постоянно ассоциируются с развитием тромбоэмболии. Пока не установлено, позволяет ли отсутствие этих эхокардиографических признаков выявить группу пациентов с низким риском, которые могут безопасно избежать приема антикоагулянтной терапии. Это ограничивает ценность эхокардиографии как основного метода, определяющего потребность в постоянном приеме антикоагулянтов у пациентов с ФП.

Трансторакальная эхокардиография. По данным анализа групп плацебо в рандомизированных исследованиях по антитромботической терапии, трансторакальная эхокардиография является неза-

висимым предиктором тромбоэмболических событий у пациентов с ФП без клапанного поражения [265, 416]. Метаанализ трех исследований показал, что умеренная или выраженная дисфункция ЛЖ является единственным независимым эхокардиографическим предиктором инсульта у больных с ФП после сопоставления с клиническими показателями; диаметр ЛП оказался менее полезным параметром [266].

По данным вторичного анализа групп пациентов, получавших аспирин, в многоцентровых исследованиях выявлены вариабельные результаты касательно роли трансторакальной ЭхоКГ в определении риска тромбоэмболии [54, 203]. В I и II исследованиях SPAF единственным эхокардиографическим предиктором инсульта была фракция укорочения ЛЖ менее 25% (выявляемая с помощью М-режима ЭхоКГ). При обследовании 2012 пациентов, получавших аспирин в исследованиях SPAF (включая 290 пациентов в SPAF-III, принимавших относительно неэффективную комбинацию фиксированных доз аспирина и варфарина), ни один эхокардиографический параметр не являлся независимым предиктором тромбоэмболии при рассмотрении клинических факторов риска. В начале исследования Embolism in the Left Atrial Trombi (ELAT), включившем 409 пациентов с ФП без поражения клапанов, получавших аспирин в дозе 160 мг/сут, также не было найдено независимых предикторов тромбоэмболии с помощью трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ [268].

Чреспищеводная эхокардиография. ЧПЭхоКГ является чувствительным и специфичным методом определения тромбов в ЛП и УЛП, значительно превосходящим трансторакальную ЭхоКГ [203]. Это исследование также обеспечивает более качественное выявление других причин кардиогенной эмболии [320], а также определяет функцию УЛП [319]. С тромбоэмболией связаны несколько признаков, выявляемых с помощью ЧПЭхоКГ: тромбы, сниженная скорость кровотока, феномен спонтанного контрастирования в ЛП или УЛП, а также атеросклероз аорты [252, 417].

Выявление тромба в ЛП или УЛП является противопоказанием к проведению кардиоверсии при ФП. К сожалению, отсутствие видимого тромба не предотвращает развитие инсульта после кардиоверсии без терапии антикоагулянтами [324, 418]. Тактика проведения кардиоверсии под контролем ЧПЭхоКГ при ФП привела к сопоставимым результатам в отношении тромбоэмболии и смертности по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в течение 3 недель до и 4 недель после кардиоверсии [320].

8.1.4.1.3. Терапевтическое значение. Хорошо описаны эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов и торможения агрегации тромбоцитов с помощью аспирина для профилактики инсульта у пациентов с ФП [420]. Выбор подходящей антитромботической терапии обсуждается ниже в контексте тромбоэмболического риска (см. раздел 8.1.6 «Фармакологические препараты для поддержания синусового ритма» и раздел 8.1.7 «Начало приема антиаритмических препаратов пациентами с фибрилляцией предсердий вне стационара»). При лечении аспирином пациентов с ФП, имеющих низкую частоту развития инсультов, польза от антикоагулянтной терапии может не быть достаточной для того, чтобы перевесить сопутствующие риски и необходимость строгого пристального медицинского мониторинга [421, 422]. Для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии [54] чрезвычайно важной является оценка риска развития инсульта у конкретного пациента с ФП, однако порог риска, оправдывающего антикоагулянтную терапию, является спорным. Пациенты с риском развития инсульта 2% в год или менее, по существу, не выигрывают от пероральной антикоагулянтной терапии, что соответствовало бы необходимости лечения 100 или более пациентов в течение года для предотвращения одного инсульта [420]. В отношении пациентов с ФП с высоким риском развития инсульта – частотой инсультов 6% в год или более, сравнимое число нуждающихся в лечении составляет 25 или менее, что говорит в пользу назначения антикоагулянтов. Мнения относительно рутинного назначения антикоагулянтов пациентам с промежуточным риском развития инсульта (с ежегодной частотой развития инсультов 3–5%) остаются противоречивыми.

Для стратификации риска ишемического инсульта у пациентов с ФП было предложено несколько клинических схем, основанных на анализе данных проспективных клинических исследований, в которых контролировалась антитромботическая терапия [391, 421, 423]. Один набор критериев (Atrial Fibrillation Investigators – AFI) основан на многофакторном объединенном анализе данных 1593 участников контрольных или групп плацебо 5 рандомизированных исследований по первичной профилактике, в которых за средний период наблюдения 1,4 года произошло 106 ишемических инсультов. Сорок семь пациентов были распределены на две группы, разделяющие больных с низким риском от больных с промежуточным или высоким риском. Хотя вначале эхокардиографические признаки не учитывались, при последующем анализе трех из пяти исследований оказалось, что нарушенная систолическая функция ЛЖ является

независимым предиктором инсульта [421]. Критерии исследования SPAF были основаны на многофакторном анализе группы из 854 пациентов, получавших аспирин, в которой за средний период наблюдения 2,3 года было диагностировано 68 ишемических инсультов. Эти критерии в последующем были использованы для отбора группы низкого риска для лечения аспирином в исследовании SPAF-III. За средний период наблюдения более двух лет частота развития ишемических инсультов составила 2,0% в год (95% ДИ от 1,5 до 2,8%), а частота инвалидизирующих ишемических инсультов – 0,8% в год (95% ДИ от 0,5 до 1,3%). Пациенты с анамнезом артериальной гипертонии имели большую частоту тромбоэмболий (3,6% в год), чем пациенты без гипертонии (1,1% в год; p<0,001). Другие критерии были разработаны группой экспертов [423, 424] и основаны на предыдущих схемах разделения пациентов на группы с низким, промежуточным и высоким риском. Остальные все еще используют метод рекурсивного разделения и другие методы для идентификации групп пациентов с низким риском.

Были опубликованы 9 схем (включивших более 30 случаев ишемических инсультов), основанных на многофакторном анализе клинических и/или эхокардиографических предикторов. Три схемы были получены из частично совпадающих когорт пациентов, тогда как 6 – из полностью независимых когорт [47, 261, 266, 412, 415]. Из 6 исследований с определенными когортами пациентов два исследования включали участников рандомизированных исследований, два были основаны на серии клинических случаев, одно было популяционным эпидемиологическим исследованием и одно – госпитальным исследованием типа случай–контроль. Самое крупное исследование [262] ограничивалось анализом влияния женского пола как независимого предиктора развития инсульта.

Во время проведения многофакторного анализа во Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study) изучались факторы риска инсульта среди 705 пациентов с недавно выявленной ФП, исключая тех, кто перенес ишемический инсульт, ТИА или умер в течение 30 дней с момента диагностики [425]. Единственными статистически значимыми предикторами ишемического инсульта были возраст (коэффициент риска 1,3 за 10 лет), женский пол (коэффициент риска 1,9), перенесенный инсульт или ТИА (коэффициент риска 1,9) и сахарный диабет (коэффициент риска 1,8), что соответствовало данным предыдущих исследований. Систолическое артериальное давление стало статистически значимым предиктором инсульта, когда во времязависимую модель пропорционального риска Кокса был включен варфарин. По данным системы вычислений, основанной на возрасте, поле, систолической артериальной гипертонии, диабете и перенесенном инсульте или ТИА, доля пациентов с низким риском колебалась от 14,3 до 30,6%, в зависимости от того, составляла ли пороговая частота развития инсульта менее 1,5% в год или менее 2% в год. На основании 88 подтвержденных событий наблюдаемая частота развития инсультов составляла от 1,1 до 1,5% в год. В будущем, вероятно, будет возможным принять во внимание другие показатели, вносящие вклад в риск развития инсульта, такие как генетические дефекты факторов свертывания и эндотелиальная дисфункция; однако до сих пор не было установлено достаточного предсказательного значения ни одного из этих показателей для клинического использования в стратификации риска развития инсульта [230, 413].

Другая схема классификации риска инсульта, известная как $CHADS_2$ (Cardiac Failure – сердечная недостаточность, Hypertension – гипертензия, Age – возраст, Diabetes – диабет, Stroke – инсульт, 2 – удвоенное), включает в себя элементы некоторых ранее предложенных схем. Индекс риска $CHADS_2$ основан на системе баллов, в которой 2 балла указывают на анамнез инсульта или ТИА, а значение 1 балл присвоено каждому из таких показателей, как возраст старше 75 лет, анамнез гипертонии, диабет или недавняя сердечная недостаточность (табл. 12) [415, 426]. Прогностическое значение этой системы вычислений было оценено в исследовании Medicare у 1733 пациентов с благоприятными исходами с ФП без клапанной патологии в возрасте от 65 до 95 лет, которые не получали варфарин при выписке из больницы. Хотя в этой группе пожилых пациентов высокий балл был связан с высокой частотой инсульта, лишь несколько пациентов имели 5 баллов и более или нулевой балл. В той же когорте пациентов по модифицированной схеме AFI были выделены категории высокого риска (перенесенный инсульт или ТИА, гипертония или диабет) и умеренного риска (возраст старше 65 у пациентов без других признаков высокого риска), соответствующие частоте развития инсульта 5,4% в год (95% ДИ от 4,2 до 6,5% в год) для пациентов высокого риска и 2,2% в год (95% ДИ от 1,1 до 3,5% в год) для пациентов умеренного риска. У пациентов группы высокого риска в соответствии с критериями SPAF (перенесенный инсульт или ТИА, женщины старше 75 лет, недавняя сердечная недостаточность) частота инсульта составляла 5,7% в год (95% ДИ от 4,4 до 7,0% в год); у пациентов группы умеренного риска (анамнез гипертонии без каких-либо других факторов высокого риска) – 3,3% в год (95% ДИ от 1,7 до 5,2% в год); у пациентов низкого риска

Таблица 12

Риск инсульта у пациентов с ФП без поражения клапанов сердца, не получавших антикоагулянтной терапии, согласно индексу $CHADS_2$

Критерии риска $CHADS_2$	Балл
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Возраст > 75 лет	1
Гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Сердечная недостаточность	1

Пациенты (n=1733)	Корригированный показатель частоты инсультов (%/год)[a] (95% ДИ)	Балл $CHADS_2$
120	1,9 (1,2–3,0)	0
463	2,8 (2,0–3,8)	1
523	4,0 (3,1–5,1)	2
337	5,9 (4,6–7,3)	3
220	8,5 (6,3–11,1)	4
65	12,5 (8,2–17,5)	5
5	18,2 (10,5–27,4)	6

Данные по W. C. van Walraven, R. G. Hart, G. A. Wells и др. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163: 936–43 [415]; и Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864–70 [426].

ФП – фибрилляция предсердий; $CHADS_2$ – Сердечная недостаточность, Гипертензия, Возраст, Диабет и Инсульт (удвоенное); ДИ – доверительный интервал; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

[a]Корригированный показатель частоты инсультов был получен после проведения многофакторного анализа, предполагая отсутствие приема аспирина.

(без факторов риска) частота развития инсульта была 1,5% в год (95% ДИ от 0,5 до 2,8% в год).

Несмотря на то что с помощью схем для стратификации риска инсульта определены пациенты, которые получают наибольшую и наименьшую пользу от антикоагуляции, спорным остается вопрос начального назначения антикоагулянтной терапии. Мнения особенно расходятся в отношении применения антикоагулянтов у пациентов промежуточного риска (частота развития инсульта от 3 до 5% в год). Одни авторы рекомендуют рутинное назначение антикоагулянтов пациентам с частотой развития инсультов в этих пределах [427], в то время как другие придерживаются тактики избирательного назначения антикоагулянтов пациентам с промежуточным риском в зависимости от риска кровотечений и предпочтений пациента [54, 428]. Порог пользы, при которой пациенты с ФП предпочитают антикоагулятную терапию, варьирует – некоторые пациенты с промежуточным риском принимают антикоагулянты, другие – нет [429]. Наши рекомендации по антитромботической терапии у пациентов с ФП суммированы в таблице 13.

Трепетание предсердий редко бывает хроническим, и риск тромбоэмболии не столь хорошо определен, как при ФП, но установлено, что он выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, и ниже, чем при персистирующей или постоянной форме ФП. На основе многофакторного анализа Wood и соавт. [430] определили, что только артериальная гипертония значимо коррелирует с перенесенными эпизодами тромбоэмболии у пациентов с хронической формой ТП. Из обзора 8-летних ретроспективных данных 749 988 госпитализированных пациентов пожилого возраста, включавших 17 413 пациентов с трепетанием предсердий и 337 428 пациентов с ФП, у 3 из 4 пациентов с ТП также имелась или развивалась ФП. Суммарный коэффициент риска инсульта у пациентов с ТП составил 1,406, а у пациентов с ФП – 1,642 по сравнению с контрольной группой. Сопутствующие сердечная недостаточность, ревматическое поражение клапанов сердца и гипертония были предикторами ФП у больных с ТП. Коэффициенты риска у пациентов с этими сопутствующими состояниями составили 1,243, 1,464 и 1,333 соответственно [431].

Хотя общий риск развития тромбоэмболии, связанный с ТП, может быть несколько ниже, чем риск тромбоэмболии при ФП, наиболее благоразумным представляется способ оценки риска с по-

Таблица 13

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Рекомендуемая терапия	
Нет факторов риска	Аспирин, 81–325 мг ежедневно	
Один фактор умеренного риска	Аспирин, 81–325 мг ежедневно, или варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое значение – 2,5)	
Любой фактор высокого риска или более 1 фактора умеренного риска	Варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое значение – 2,5)[a]	
Менее доказанные факторы или факторы слабого риска	Факторы умеренного риска	Факторы высокого риска
Женский пол Возраст 65–74 года Ишемическая болезнь сердца Тиреотоксикоз	Возраст ⩾75 лет Гипертензия Сердечная недостаточность Фракция выброса ЛЖ 35% и менее Сахарный диабет	Предшествующий инсульт, ТИА или эмболия в анамнезе Митральный стеноз Протезированный клапан сердца[a]

[a]При наличии механического клапана международное нормализованное отношение (МНО) – более 2,5.

ЛЖ – левый желудочек; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 14

Основанный на риске подход к антитромботической терапии у пациентов с ФП

Характеристики пациента	Антитромботическая терапия	Класс рекомендаций
Возраст менее 60 л., нет заболеваний сердца (изолированная ФП)	Аспирин (81–325 мг/сут) или без терапии	I
Возраст менее 60 л., есть заболевание сердца, нет факторов риска[a]	Аспирин (81–325 мг/сут)	I
Возраст 65–74 г., нет факторов риска[a]	Аспирин (81–325 мг/сут)	I
Возраст 65–74 г. с СД или ИБС	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0)	I
Возраст 75 л. и старше, женщины	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0)	I
Возраст 75 л. и старше, мужчины, нет других факторов риска	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0) или аспирин (81–325 мг/сут)	I
Возраст 65 л. или старше, СН	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0)	I
ФВ ЛЖ менее 35% или фракция укорочения менее 25%, артериальная гипертензия	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0)	I
Ревматическое поражение сердца (митральный стеноз)	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0)	I
Протезированные клапаны	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0 или выше)	I
Тромбоэмболии в анамнезе	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0 или выше)	I
Персистирующий предсердный тромб по данным ЧПЭхоКГ	Пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0 или выше)	IIa

[a]Факторы риска тромбоэмболии включают сердечную недостаточность, фракцию выброса ЛЖ менее 35% и артериальную гипертонию в анамнезе.

ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МНО – международное нормализованное отношение, ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография.

мощью одних и тех же критериев стратификации для обоих видов аритмий, пока не появятся более точные и обоснованные данные (см. табл. 13 и 14).

8.1.4.2. Тактики антитромботического лечения для профилактики ишемического инсульта и системной эмболии

До 1990 г. антитромботическая терапия для профилактики ишемического инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП проводилась только больным с ревматическим поражением сердца или протезированными клапанами сердца [21]. Терапия антикоагулянтами была также принятой у пациентов, переносящих ишемический инсульт, для профилактики рецидива, однако ее часто откладывали во избежание перехода ишемического инсульта в геморрагический. Некоторые авторы рекомендовали проводить антикоагулянтную терапию пациентам с тиреотоксикозом и другими состояниями, связанными с развитием кардиомиопатии. С тех пор были опубликованы данные 24 рандомизированных исследований с участием пациентов с ФП без патологии клапанов сердца, включавших 20012 участников со средним периодом наблюдения 1,6 года, общей экспозицией около 32800 пациентов в год (табл. 15). В этих исследованиях средний возраст пациентов составил 71 год; 36% больных были женщины. Большинство исследований были проведены в Европе (14 исследований, 7273 участника) или в Северной Америке (7 исследований, 8349 участников). Больше всего изучали пероральные антагонисты витамина К и аспирин в различных дозировках/интенсивности; однако исследовались также другие антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин, ксимелагатран) и другие антиагреганты (дипиридамол, индобуфен, трифулзал). Девять исследований по сравнению антиагрегантной [57, 403, 432–435] или антикоагулянтной [436–438] терапии были двойными слепыми.

8.1.4.2.1. Антикоагуляция антагонистами витамина К. В пяти крупных рандомизированных исследованиях, опубликованных за период с 1989 по 1992 г., проводилась оценка пероральных антикоагулянтов в основном для первичной профилактики тромбоэмболии у пациентов с ФП без клапанной патологии сердца [57, 428, 432, 436, 437] (рис. 9, табл. 15). Шестое исследование было посвящено вторичной профилактике у пациентов, переживших неинвалидизирующий инсульт или ТИА [403]. Метаанализ в соответствии с принципом от «намерения к лечению» показал, что пероральные антикоагулянты в подобранной дозе высокоэффективны в отношении профилактики как ишемических, так и геморрагических инсультов, со снижением риска на 62% (95% ДИ от 48 до 72%) по сравнению с плацебо [420] (см. рис. 9). Это снижение риска было схожим как в отношении первичной, так и вторичной профилактики; как для инвалидизирующего, так и неинвалидизирующего инсультов. По результатам анализа проведенного лечения (исключая пациентов, не получавших пероральные антикоагулянты во время инсульта) профилактическая эффективность пероральных

Таблица 15

Рандомизированные исследования по антитромботической терапии у пациентов с ФП

Исследования	Ссылки	Год публикации	Число пациентов	Вмешательства
Большие опубликованные исследования				
Copengagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation I (AFASAK I)	432	1989	1007	АВК, аспирин, плацебо
Copengagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation II (AFASAK II)	439	1998	677	АВК; аспирин; аспирин в низкой дозе+аспирин; аспирин в низкой дозе
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation I (SPAF I)	57	1991	1330	АВК; аспирин; плацебо
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II)	440	1994	1100	АВК; аспирин
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III)	402	1996	1044	АВК; аспирин в низкой дозе+аспирин
Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF)	428	1990	420	АВК; контроль
Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA)	436	1991	378	АВК; плацебо
Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF)	437	1992	571	АВК; плацебо
European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)	403	1993	1007	АВК; аспирин; плацебо
Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA)	441	1997	916	АВК; индобуфен
Minidose Warfarin in Nonrheumatic Atrial Fibrillation	442	1998	303	АВК; аспирин в низкой дозе
Prevention of Arterial Tromboembolism in Atrial Fibrillation (PATAF)	443	1999	729	АВК; аспирин в низкой дозе; аспирин
Stroke Prevention using an Oral Direct Thrombin Ingibitor In Patients with Atrial Fibrillation (SPORTIF-III)	477	2003	3407	ПИТ; АВК
Stroke Prevention using an Oral Direct Thrombin Ingibitor In Patients with Atrial Fibrillation (SPORTIF-V)	438	2005	3922	ПИТ; АВК
National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation (NASPEAF)	445	2004	1209	АВК; трифлузал; АВК+трифлузал
Небольшие или пилотные исследования				
Harenberg et al.	446	1993	75	НМГ; контроль
Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation (LASAF)	447	1996	285	Аспирин; плацебо
Subgroups with AF in other trials				
European Stroke Prevention Study II (ESPS II)	404	1997	429	Аспирин; дипиридамол; плацебо

Адаптировано с разрешения Hart R. G., Benavente O., McBride R. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 492–501 [420].

АВК – антагонисты витамина К; ПИТ – прямые ингибиторы тромбина; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

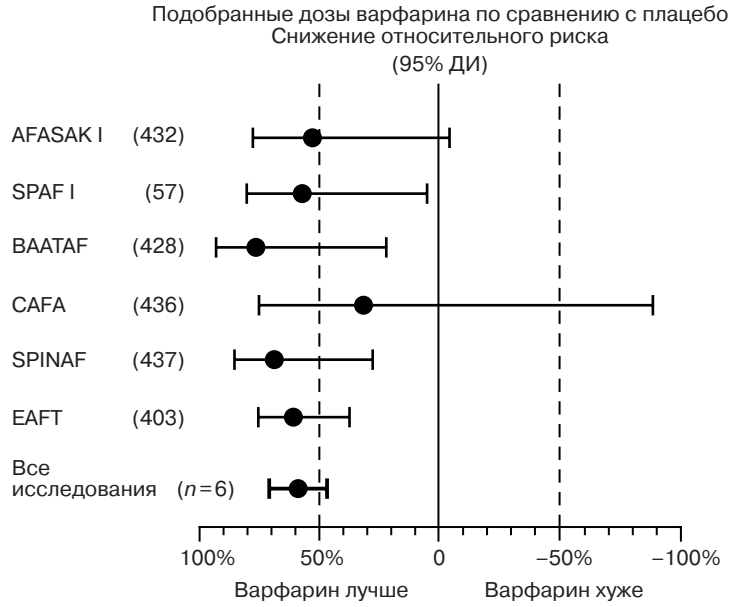


Рис. 9. Влияние терапии на развитие всех видов инсульта (ишемического и геморрагического) у пациентов с фибрилляцией предсердий. Варфарин в подобранной дозе по сравнению с плацебо (шесть рандомизированных исследований).

Приведено с изменениями с разрешения: Hart R. G., Benavente O., McBride R. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1999;131:492–501 [420].

AFASAK – Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation; BAATAF – Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA – Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT – European Atrial Fibrillation Trial; SPAF – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF – Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

антикоагулянтов превышала 80%. Четыре из этих исследований были плацебо-контролируемыми; из них два были двойными слепыми относительно антикоагуляции [437], одно было досрочно остановлено в связи с очевидным преимуществом пероральных антикоагулянтов перед плацебо, и одно исследование не включало пациентов женского пола. В трех исследованиях доза пероральных антикоагулянтов регулировалась в соответствии с протромбиновым индексом; в двух исследованиях были использованы целевые значения МНО 2,5–4,0 и 2,0–3,0. Эти исследования приведены в таблице 15. Период наблюдения, как правило, составлял 1 и 2 года, самое большее – 2,2 года, тогда как в клинической практике необходимость в антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП обычно составляет значительно больший период времени.

Из всех упомянутых исследований исключались пациенты, у которых риск кровотечения оценивался как высокий. Наиболее мощными предикторами развития массивного кровотечения являются возраст пациента и степень антикоагуляции [449–454]. Участники исследований со средним возрастом 69 лет были тщательно отобраны и проходили лечение, однако не ясно, будут ли распространяться в клинической практике полученные данные об относительно низкой частоте крупных кровотечений на пациентов с ФП, средний возраст которых составляет около 75 лет и у которых контроль за антикоагулянтной терапией менее регулярен [19, 431, 455].

Целевая степень антикоагуляции определяется равновесием между профилактикой ишемического инсульта и недопущением геморрагических осложнений (рис. 10). Достижение низкой адекватной интенсивности антикоагуляции с целью минимизации риска кровотечения особенно важно для пожилых пациентов с ФП. Максимальная профилактика ишемического инсульта при ФП, вероятно, достигается при значениях МНО от 2,0 до 3,0 [456]; тогда как значения МНО от 1,6 до 2,5 связаны с неполной эффективностью защиты от развития инсульта, составляющей приблизительно 80% от уровня эффективности защиты, достигаемой при более высокой интенсивности антикоагуляции [432, 449]. В двух рандомизированных исследованиях с целевыми значениями МНО от 1,4 до 2,8 (в среднем достигнуты значения МНО 2,0–2,1) было обнаружено самое большое снижение относительного риска развития ишемического инсульта. В исследовании, в котором пациенты с ФП, ранее перенесшие инсульт или ТИА, были рандомизированы по целевым значениям МНО: 2,2–3,5 против 1,5–2,1, наблюдалась большая частота развития значимых кровотечений при антикоагуляции более высокой интенсивности [450]. Для пациентов с ФП без клапанной патологии сердца значения МНО 1,6–3,0 эффективны и относительно безопасны. Для первичной профилактики у большинства больных до 75 лет, а также для вторичной профилактики рекомендуемое значение МНО составляет 2,5 (диапазон 2,0–3,0). Целевое значение МНО 2,0 (диапазон 1,6–2,5), скорее всего, целесообразно для первичной профилактики у пациентов старше 75 лет с высоким риском развития кровотечений. В клинических исследованиях достигнутый

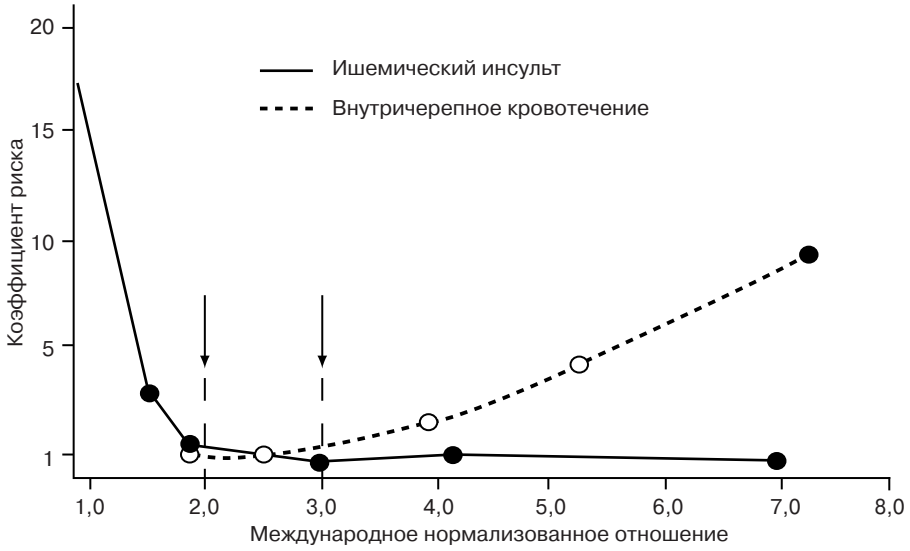


Рис. 10. Корригированные коэффициенты риска развития ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения в зависимости от уровня интенсивности антикоагуляции.

Изменено с разрешения: Hylek E. M., Singer D. E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann. Intern. Med.* 1994;120:897–902 [451]. Данные из: Odén A., Fahlén M., Hart R. G. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb. Res.* 2006;117:493–499 [452].

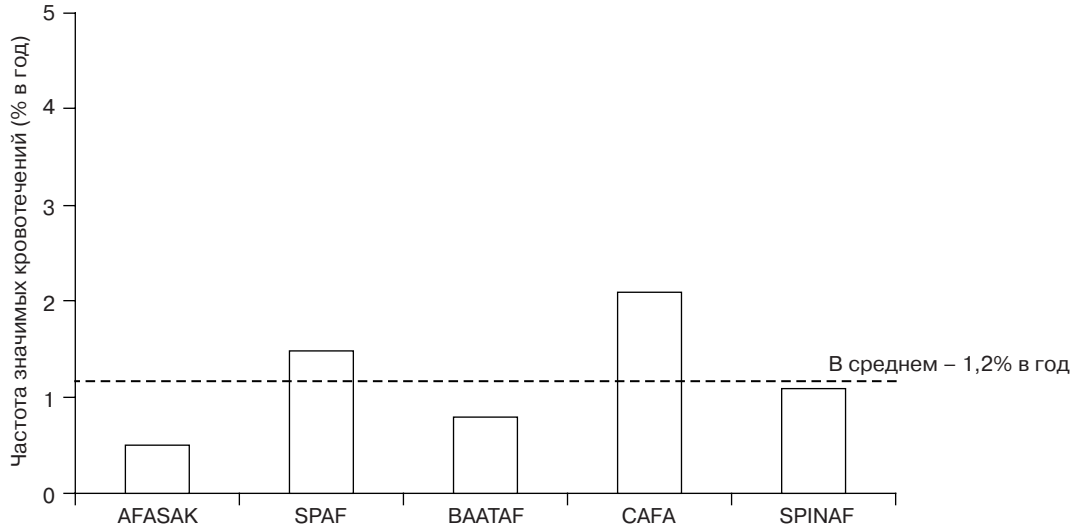


Рис. 11. Ежегодная частота значимых кровотечений при антикоагулянтной терапии в исследованиях по первичной профилактике, включающих пациентов с фибрилляцией предсердий без клапанной патологии сердца.

Средний возраст пациентов составил 69 лет. Определения значимых кровотечений были разчлиными, но в основном ими считались кровотечения, по тяжести требующие госпитализации, переливания крови или хирургического вмешательства, в т. ч. на критическом анатомическом участке, а также повлекшие потерю трудоспособности или оказавшиеся фатальными.

Данные адаптированы с разрешения: Hart R. G., Benavente O., McBride R. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1999;131:492–501 [420].

AFASAK – Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation; BAATAF – Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA – Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; SPAF – Stroke Prevention in Atrial; SPINAF – Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

за период наблюдения уровень МНО чаще всего был ниже верхней границы целевых значений. Антикоагуляция низкой интенсивности требует дополнительных усилий для минимизации времени пребывания на уровне ниже целевого диапазона МНО, в течение которого защита от инсульта резко ослаблена. Частота развития значимых кровотечений в 5 рандомизированных клинических исследованиях составила 1,2% в год [202] (рис. 11).

Несмотря на то что антикоагулянтная терапия проводится у пациентов с ФП более старшего возраста, частота развития внутричерепных кровоизлияний значительно ниже, чем в прошлом, и по современным сообщениям она составляет 0,1–0,6%. Это может быть связано с более низкой интенсивностью антикоагуляции, более тщательным подбором и регуляцией дозы или лучшим контролем артериальной гипертензии [438, 457]. В двух зависимых от времени анализах антикоагуляции на основе значений МНО в группах пожилых пациентов с ФП при значениях МНО более 3,5–4,0 внутричерепные кровоизлияния участились; а при значениях МНО 2,0–3,0 такого роста частоты внутричерепных кровоизлияний не наблюдалось по сравнению с более низкими значениями МНО [454, 456]. Однако объединенные результаты рандомизированных исследований и сравнения больших когорт пациентов свидетельствуют об удвоении частоты развития внутричерепных кровоизлияний при средних значениях МНО 2,0–2,5 [458]. Факторами, связанными с повышенной частотой развития внутричерепных кровоизлияний во время приема антикоагулянтной терапии, помимо дозы, пожилого возраста и артериальной гипертонии, являются сопутствующая цереброваскулярная патология и, возможно, сопутствующая антиагрегантная терапия, курение или употребление алкоголя, расовая принадлежность, генотип, определенные сосудистые поражения, диагностированные с помощью методов визуализации мозга, такие как амилоидная ангиопатия, лейкоареоз или микрокровоизлияния [457]. Пока не было проведено проспективного анализа схем стратификации риска внутричерепных кровоизлияний во время антикоагулянтной терапии.

8.1.4.2.2. Применение аспирина для антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. У пациентов с ФП аспирин обладает лишь умеренной протективной активностью в отношении развития инсульта [46, 57, 403, 432, 439, 440, 443, 447, 448] (рис. 12). Метаанализ 5 рандомизированных исследований показал, что частота инсультов при использовании аспирина снижалась на 19% (95% доверительный интервал от 2 до 34%) [420]. Эффект аспирина в отношении инсульта, согласно этим исследованиям, был менее постоянным, чем при использовании пероральных антикоагулянтов [420, 459], однако на эффективность аспирина могли повлиять различия

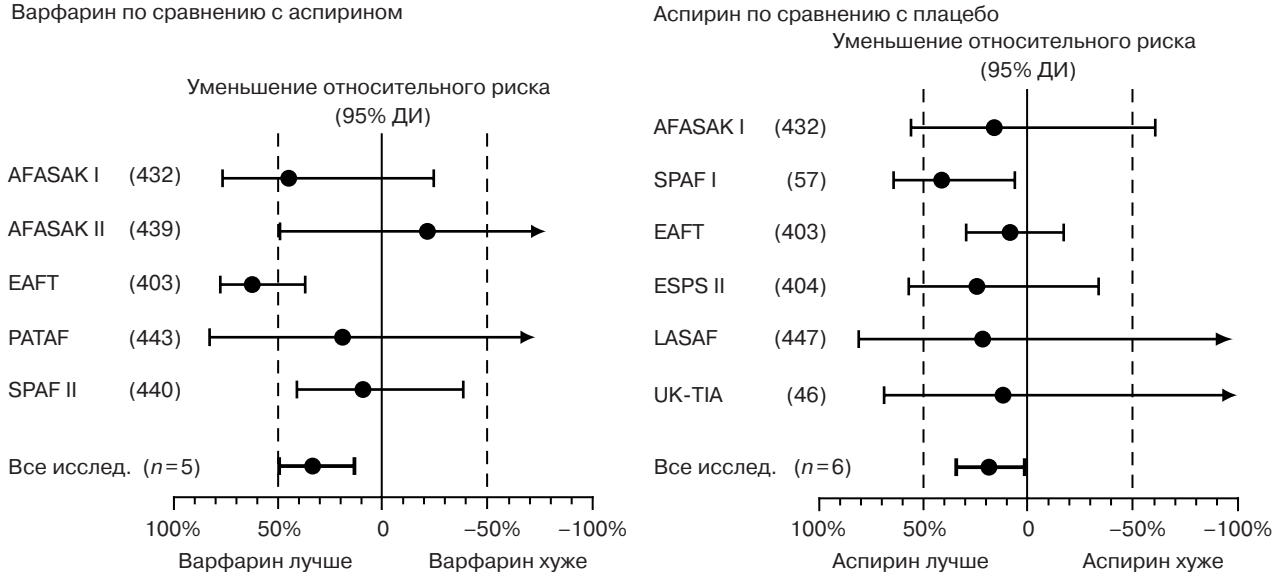


Рис. 12. Влияние различных видов терапии у пациентов с ФП на частоту возникновения инсультов (ишемических и геморрагических): варфарин в сравнении с аспирином и аспирин в сравнении с плацебо.

Изменено с разрешения: Hart R. G., Benavente O., McBride R. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1999;131:492–501 [420].

AFASAK – Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation; ДИ – доверительный интервал; EAFT – European Atrial Fibrillation Trial; ESPS – European Stroke Prevention Study; LASAF – Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation; UK-TIA – The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial; PATAF – Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation; SPAF – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF – Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

в характеристиках пациентов. Например, в исследованиях по первичной профилактике (в которых частота инсультов в группе плацебо в среднем составила 5% в год) аспирин снижал частоту возникновения инсультов на 33% по сравнению с 11% снижением в исследованиях по вторичной профилактике (в которых частота инсультов в группе плацебо составила в среднем 14% в год) [420]. При ФП аспирин может быть более эффективен в группе пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией или сахарным диабетом [459], а также более эффективен для снижения частоты некардиогенных эмболических инсультов, чем кардиоэмболических ишемических инсультов у пациентов с ФП [200]. Кардиоэмболические инсульты, в среднем, приводят к более серьезным нарушениям и инвалидизирующим состояниям, чем некардиоэмболические инсульты [250]. Видимо, аспирин в большей степени предотвращает развитие неинвалидизирующих инсультов, протекающих более благоприятно, чем инвалидизирующих инсультов [420]. Таким образом, чем выше риск тяжелого инвалидизирующего кардиоэмболического инсульта в популяции пациентов с ФП, тем меньше протективного эффекта может быть получено от применения аспирина [250].

Дополнительная информация о частоте событий при использовании аспирина или при отсутствии антитромботической терапии может быть получена из современных баз данных, таких как в исследовании ATRIA, охватывающей 13428 амбулаторных пациентов с ФП, включенных в медицинскую программу (Kaiser Permanente Medical Care Program) Северной Каролины за период с 1996 по 1999 г. [262, 456, 458, 461]. Из 11526 пациентов, не имевших явных противопоказаний к назначению антикоагулянтов [458], варфарин получали 6320 человек. Среди 5089 пациентов, не принимавших варфарин, абсолютная частота тромбоэмболий составила 2% в год [461]. Инсульт или ТИА в анамнезе были отмечены только у 4% пациентов, не получавших антикоагулянты, поэтому основу когорты составили пациенты, относившиеся к группе первичной профилактики [458]. В течение среднего периода наблюдения, равного 2,2 года (медиана 2,35 года), 249 тромбоэмболических событий (231 ишемический инсульт и 18 случаев системной эмболии за пределами центральной нервной системы) было зафиксировано среди пациентов, не получавших антикоагулянты (2,0% в год; 95% доверительный интервал от 1,8 до 2,3%). По результатам проведения исследования методом «случай–контроль», включавшего 294 пациента, было установлено, что около 45% из них принимали аспирин. При включении в исследование пациентов из более крупной когорты с противопоказаниями к назначению варфарина (старшего возраста или с более высокой частотой инсультов и ТИА в анамнезе) частота тромбоэмболий составила 2,5% в год.

Несмотря на то что административные данные и данные опросов, которые предоставляются организациями здравоохранения, характеризовались заниженной частотой инсультов, эти показатели не очень сильно отличались от тех, которые были получены в других популяциях. Для сравнения, среди 1853 пациентов без предшествующих тромбоэмболий, которым был назначен аспирин в исследованиях SPAF I, II и III, частота возникновения ишемического инсульта составила 2,7% в год [261]. Среди 2732 пациентов без инсультов или ТИА в анамнезе, включенных в когорту AFI, основанную на 6 рандомизированных исследованиях (около половины пациентов были из исследований SPAF), частота ишемического инсульта составила 2,1% в год на фоне приема аспирина. Среди 210 пациентов в популяционном исследовании Cardiovascular Health Study (средний возраст 74 года), не получавших антикоагулянтной терапии, частота инсультов составила 2,6% в год [462]. После стратификации в соответствии со схемой риска инсультов $CHADS_2$, среди пациентов, входивших в когорту ATRIA, с одним фактором риска возникновения инсульта (32% пациентов когорты) и не получавших антикоагулянты, частота инсульта и системных эмболий оказалась равной 1,5% в год (95% доверительный интервал от 1,2 до 1,9%) [458]. По данным 6 клинических исследований, среди 670 пациентов, принимавших аспирин, частота инсультов составила 2,2% в год у тех из них, кто имел 1 балл по системе $CHADS_2$ (95% доверительный интервал от 1,6 до 3,1% в год) [463].

В целом, пероральные антикоагулянты в подобранной дозе более эффективны, чем аспирин, для предотвращения возникновения инсультов среди пациентов с ФП, что подтверждается как результатами непрямых сравнений, так и 33% снижением риска (95% доверительный интервал от 13 до 49%) по данным метаанализа 5 клинических исследований [420]. В рандомизированных исследованиях, включавших пациентов с ФП, относящихся к группе высокого риска (частота инсультов в год более 6%) показано большее снижение относительного риска при применении антикоагулянтов в индивидуально подобранной дозе, чем при использовании аспирина (см. рис. 12). Соответственно, снижение относительного риска в группе пациентов с ФП и более низкой частотой возникновения инсульта было менее выражено. Таким образом, пероральные антикоагулянты могут быть наиболее эффективны для пациентов с ФП, имеющих более высокий риск развития тромбоэмболий, и обеспечивают лишь умеренное по сравнению с аспирином снижение как показателя относительного риска, так и абсолютной частоты возникновения инсультов у пациентов с низким риском развития тромбоэмболии. Индивидуальный риск меняется с течением времени, так что необходимость применения антикоагулянтов у всех пациентов с ФП должна периодически пересматриваться.

8.1.4.2.3. Применение других антитромбоцитарных препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий. В двух исследованиях, включивших 1395 пациентов, антикоагулянтная терапия с использованием пероральных антагонистов витамина К сравнивалась с назначением ингибиторов циклооксигеназы тромбоцитов, но не аспирина. В итальянском исследовании SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) [441] проводилось сравнение индобуфена в дозе – 100–200 мг дважды в день и варфарина (МНО от 2,0 до 3,5) у 916 пациентов, недавно перенесших церебральные ишемические события. По частоте комбинированных конечных точек, включавших нефатальный инсульт, внутримозговое кровоизлияние, легочную или системную эмболию, ИМ и сосудистую смерть, статистически значимых различий в группах получено не было, однако большее количество ишемических инсультов было отмечено в группе индобуфена [18], чем в группе варфарина [10]. По данным испанского исследования по первичной профилактике NASPEAF (Spanish National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation) [445], частота комбинированной конечной точки — тромбоэмболия плюс сердечно-сосудистая смерть — была ниже при использовании аценокумарола, чем трифлузала. Статистически значимых различий по частоте возникновения ишемических инсультов и системных эмболий обнаружено не было. Ни индобуфен, ни трифлузал не являются широко доступными препаратами; не проводилось их сравнение с аспирином в отношении эффективности и безопасности, и они не показали преимуществ перед антикоагулянтной терапией с использованием антагонистов витамина К у пациентов с ФП и высоким риском развития тромбоэмболий.

В исследовании ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events), которое было остановлено по рекомендации DSMB (Data Safety and Management Board – Совет по безопасности проведения клинических исследований) раньше завершения предполагаемого срока наблюдения, было показано, что комбинация антитромбоцитарного препарата из группы тиенопиридинов, клопидогреля (75 мг в день) с аспирином (75–100 мг в день) оказалась менее эффективной по сравнению с варфарином (целевой уровень МНО от 2,0 до 3,0) среди пациентов с ФП, имеющих в среднем еще два фактора риска развития инсульта помимо ФП [464].

В настоящее время продолжаются дополнительные исследования, оценивающие результаты такой терапии среди пациентов, не способных или не желающих принимать варфарин.

8.1.4.2.4. Комбинация антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов. В нескольких исследованиях изучалась возможность использования комбинации пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов для снижения риска геморрагических осложнений на фоне антикоагуляции низкой интенсивности или для повышения эффективности лечения в отдельной группе пациентов с особенно высоким риском тромбоэмболии, например, после перенесенного инсульта. Такой подход доказал свою эффективность в снижении риска тромбоэмболии у пациентов с механическими клапанами сердца [465]. Еще одной целью комбинированной терапии является усиление защиты от ишемических коронарных событий среди пациентов с ФП и сопутствующим атеросклерозом коронарных артерий или сахарным диабетом. По данным двух исследований, SPAF III и Копенгагенского AFASAK 2 (Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation), у пациентов с ФП комбинация низких доз пероральных антикоагулянтов (МНО менее 1,5) с аспирином в незначительной степени снижала риск инсульта по сравнению с назначением одного аспирина [402, 439].

В двух других исследованиях оценивалась эффективность применения значительно более высоких доз антикоагулянтов в комбинации с антитромбоцитарными препаратами у пациентов с ФП. Использование у пациентов с ФП, имеющих высокий риск возникновения инсульта, комбинации перорального антикоагулянта флуиндиона (целевой уровень МНО от 2,0 до 2,6) с аспирином в дозе 100 мг в день или с плацебо по сравнению с монотерапией флуиндионом изучалось в исследовании FFAACS (French Fluindione-Aspirin Combination in High Risk Patients With AF). Данное исследование было остановлено в тот момент, когда оно включало только 157 пациентов (средний срок наблюдения 0,84 года), по причине большого числа геморрагических осложнений в группе пациентов, получавших комбинированную терапию [433].

В более крупном испанском исследовании NASPEAF (National Study for Primary Prevention of Embolism in Nonrheumatic Atrial Fibrillation) в группу высокого риска (n=495) входили пациенты с ФП и ревматическим митральным стенозом или с ФП и инсультом, ТИА, системными эмболиями в анамнезе, а группа низкого риска (n=714) включала пациентов с ФП старше 60 лет, артериальной гипертензией или ХСН [445]. Пациенты из группы высокого риска были рандомизированы на терапию антикоагулянтом аценокумаролом (целевой уровень МНО от 2,0 до 3,0) или аценокумаролом (целевой уровень МНО от 1,4 до 2,4) в комбинации с ингибитором циклооксигеназы тромбоцитов трифлузалом (600 мг ежедневно). Пациенты из группы низкого риска были рандомизированы на монотерапию трифлузалом или аценокумаролом (МНО от 2,0 до 3,0), или на комбинацию трифлузала с аценокумаролом (МНО от 1,25 до 2,0). Однако достигнутые уровни МНО при назначении только антикоагулянта и при комбинированной терапии оказались гораздо ближе друг к другу, чем ожидалось (при назначении только аценокумарола средний уровень МНО составил 2,5 в двух группах риска, против 1,96 и 2,18 при комбинированной терапии в группах низкого и высокого риска при средней длительности наблюдения в течение 2,6 и 2,9 года, соответственно). Основным оцениваемым результатом была частота комбинации тромбоэмболии и сердечно-сосудистой смерти (внезапной смерти или смерти вследствие тромбоэмболии, инсульта, кровотечения или сердечной недостаточности, но не ИМ). В обеих группах риск возникновения вышеперечисленных осложнений был ниже при использовании комбинированной терапии, чем при назначении только аценокумарола. Эти наблюдения позволяют предположить, что комбинация антитромбоцитарного препарата с антикоагулянтом может быть эффективной и относительно протективной, если целевые уровни МНО приближены к стандартному диапазону, однако не было получено убедительных доказательств преимущества комбинированной терапии над монотерапией антагонистами витамина К для профилактики ишемических инсультов и ИМ.

Комбинация аспирина с пероральным антикоагулянтом в более высоких дозах может увеличивать риск возникновения внутричерепных кровоизлияний, особенно у пациентов с ФП в старшей возрастной группе [466]. При ретроспективном анализе данных 10 093 пациентов с ФП после выписки из стационара (средний возраст 77 лет) назначение антитромбоцитарного препарата сопровождалось повышением частоты внутричерепных кровоизлияний (относительный риск 3,0, 95% доверительный интервал от 1,6 до 5,5%) [467], однако в двух исследованиях типа «случай–контроль» были получены противоречивые результаты [454, 468].

В европейском исследовании European Atrial Fibrillation Trial было продемонстрировано, что антикоагулянты являются более эффективным средством для предотвращения рецидивов инсульта у пациентов с ФП, чем аспирин [403]. Поэтому при отсутствии явных противопоказаний пациентам с ФП и недавно перенесенным инсультом или ТИА

скорее следует длительно принимать антикоагулянты, чем антитромбоцитарные препараты. Не существует доказательств того, что комбинация антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов уменьшает риск возникновения инсультов по сравнению с монотерапией антикоагулянтами. Следовательно, в ожидании появления в будущем данных для пациентов с ФП, продолжающих переносить кардиоэмболические события на фоне приема низких доз антикоагулянтов, следует увеличивать целевой уровень МНО до максимального значения 3,0–3,5, вместо рутинного добавления к терапии антитромбоцитарных препаратов.

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность комбинации антикоагулянтов с аспирином для предотвращения кардиальных ишемических событий у пациентов с ИБС. Основываясь на этих данных, можно будет сделать выводы в отношении назначения антитромбоцитарных препаратов пациентам, страдающим одновременно ИБС и ФП. Метаанализ результатов 31 рандомизированного исследования по изучению пероральной антикоагулянтной терапии, опубликованных за период с 1960 по 1999 г. и включавших пациентов с ИБС, которые получали терапию по крайней мере в течение трех месяцев и были разделены на группы в зависимости от интенсивности антикоагулянтной терапии и использования аспирина, позволил сделать следующие выводы [469]. Высоко интенсивные (МНО от 2,8 до 4,8) и умеренно интенсивные режимы пероральной антикоагулянтной терапии (МНО от 2,0 до 3,0) уменьшали частоту возникновения ИМ и инсультов, но увеличивали риск кровотечения в 6–7,7 раза. Комбинированная терапия аспирином с низкими дозами антикоагулянтов (МНО меньше 2,0) не показала преимуществ перед монотерапией аспирином. Несмотря на то что комбинированный прием от умеренных до высоких доз пероральных антикоагулянтов с аспирином казался многообещающим по сравнению с монотерапией аспирином, данная комбинация сопровождалась увеличением частоты кровотечений.

Согласно результатам более современных исследований, включающих данные о длительном лечении пациентов с острой ишемией миокарда [470–473], и данным исследования CHAMP (Combined Hemotherapy and Mortality Prevention Study) [474], терапия пероральными антикоагулянтами в высоких дозах (МНО от 3,0 до 4,0) является более эффективной, чем монотерапия аспирином, но она увеличивает риск кровотечений. Комбинация аспирина и средних доз варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) более эффективна, чем монотерапия аспирином, но сопровождается повышенным риском кровотечений. Комбинация аспирина и средних доз варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) так же эффективна, как применение высоких доз варфарина, и сопровождается схожим риском возникновения кровотечений. Тем не менее, в последних исследованиях не изучалась эффективность монотерапии варфарином в средних дозах (МНО от 2,0 до 3,0). При отсутствии прямых доказательств нельзя предположить, что монотерапия с использованием средних доз варфарина превосходит терапию аспирином в предотвращении смерти или повторных инфарктов. Таким образом, вариантами длительного лечения пациентов с ИБС и ФП являются: монотерапия аспирином, аспирин в комбинации с варфарином в средних дозах (МНО от 2,0 до 3,0) или монотерапия варфарином (МНО от 2,0 до 3,0). Для пациентов, имеющих факторы риска развития инсульта, два последних режима являются более эффективными, чем монотерапия аспирином, но сочетаются с большим риском развития кровотечений и неудобствами для пациента. Кроме того, при отсутствии строгого контроля за уровнем МНО комбинированный режим может быть связан с еще большим риском кровотечений. У большинства пациентов с ФП и стабильной ИБС антикоагулянтная терапия с использованием только варфарина (целевой уровень МНО от 2,0 до 3,0) должна обеспечить достаточную (удовлетворительную) антитромботическую защиту как от церебральных, так и от кардиальных ишемических осложнений.

Важность антитромбоцитарных препаратов для профилактики рецидивирующей ишемии миокарда повышается у пациентов, подвергающихся эндоваскулярным вмешательствам на коронарных артериях, однако соответствующих исследований, в которых бы специально рассматривалась данная проблема применительно к пациентам, которым также необходима длительная антикоагулянтная терапия в связи с ФП, опубликовано не было. Авторы данных рекомендаций пришли к общему мнению о том, что наиболее важным препаратом для поддержания проходимости коронарных сосудов и стентов является производное тиенопиридина – клопидогрель, и что добавление аспирина к постоянной антикоагулянтной терапии в большей степени повышает риск, чем приносит пользу. И хотя обычно бывает необходимым прервать прием антикоагулянтов или снизить их дозу для того, чтобы предотвратить развитие кровотечения из места пункции периферической артерии, прием антагонистов витамина К должен быть возобновлен после процедуры так рано, как это только возможно, а дозы антикоагулянтов скорректированы таким образом, чтобы достигнуть терапевтического уровня МНО. Аспирин может быть временно назначен во время этого перерыва, однако последующий

поддерживающий режим должен состоять из комбинации клопидогреля в дозе 75 мг в день и варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) в течение 9–12 месяцев, после чего при отсутствии последующих коронарных осложнений прием варфарина может быть продолжен в качестве монотерапии.

8.1.4.2.5. Новые и экспериментальные антитромбоцитарные препараты. Несмотря на то что варфарин, без сомнения, эффективен для профилактики инсультов у пациентов с ФП, его назначение сопровождается значительным риском кровотечений, наличие узких терапевтических границ требует частого мониторинга уровня МНО, а взаимодействие с множеством лекарств и пищевых продуктов может потребовать коррекции дозы. Эти ограничения приводят к недоназначению варфарина у значительной части пациентов с ФП и факторами риска, особенно у пациентов старшего возраста, которые обычно получают большое количество дополнительных препаратов [455, 475]. Все это способствовало поиску более безопасных и удобных в использовании альтернативных препаратов.

Тромбин (фактор IIa), играющий центральную роль в тромбообразовании, представляет собой привлекательную мишень для специфического ингибирования. Прямые ингибиторы тромбина связываются с активным участком тромбина и предотвращают его расщепление фибриногеном для образования фибрина. Эти соединения также подавляют опосредованную тромбином активацию тромбоцитов и факторов свертывания V, VIII, XI и XIII. Ксимелагатран назначается перорально и после абсорбции превращается в мелагатран, активный прямой ингибитор тромбина. Это вещество, видимо, имеет стабильную фармакокинетику, не зависящую от печеночных ферментов системы Р [450], и низкий потенциал для взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами [476]. В III фазе двух длительных исследований SPORTIF-III и SPORTIF-V (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in patients with atrial Fibrillation), включивших в общей сложности более 7000 больных, сравнивали ксимелагатран с варфарином у пациентов с ФП [444]. В этих исследованиях ксимелагатран назначался без титрования дозы или мониторинга показателей коагуляции и сравнивался с варфарином (МНО от 2,0 до 3,0) для оценки первичной конечной точки – всех инсультов (ишемических и геморрагических) и системных эмболий.

Дизайн исследования SPORTIF-III был открытым [444], и в группе пациентов, получавших варфарин, дозы препарата тщательно регулировались с поддержанием МНО в рамках терапевтических границ для 66% от длительности экспозиции. Снижение относительного риска на 29% и абсолютного риска на 0,7% в год в соответствии с анализом «от намерения к лечению» подтвердило, что ксимелагатран не уступает варфарину. Согласно методу анализа «on-treatment» («во время лечения»), снижение относительного риска за счет ксимелагатрана составило 41% ($p=0,018$). Не было обнаружено статистически значимых различий между группами ксимелагатрана и варфарина по частоте геморрагических инсультов, фатальных кровотечений или других серьезных кровотечений, но при включении в анализ данных о незначительных кровотечениях было показано, что на фоне приема ксимелагатрана они возникали значительно реже (25,5% против 29,5% в год; $p=0,007$).

Результаты исследования SPORTIF-V, в котором препараты назначались по двойному слепому протоколу, были аналогичны результатам SPORTIF-III [438]. Частота первичных конечных точек составила 1,6% в год в группе ксимелагатрана и 1,2% в год в группе варфарина (абсолютная разница 0,45% в год, 95% доверительный интервал от 0,13 до 1,03% в год, $p<0,001$ для гипотезы об отсутствии преимуществ одного препарата перед другим). Также не было различий между группами по частоте серьезных кровотечений, но, как и в исследовании SPORTIF-III, общее число кровотечений (массивных и незначительных) было ниже в группе ксимелагатрана.

В исследованиях SPORTIF-III и SPORTIF-V примерно у 6% пациентов, получавших ксимелагатран, наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови в 3 раза от верхней границы нормы. Таким образом, несмотря на доказательства эффективности, сопоставимой с тщательно подобранной дозой варфарина, и некоторые преимущества в отношении риска развития кровотечений, ксимелагатран не будет выпускаться для клинического использования в качестве антикоагулянта, главным образом из-за его гепатотоксичности [478]. В настоящее время проводится или планируется проведение целого ряда исследований по изучению различных экспериментальных пероральных антикоагулянтных соединений, которые напрямую ингибируют тромбин, являются антагонистами фактора Xa или инактивируют протромбин, но на сегодняшний день нет альтернативных антагонистам витамина К препаратов.

8.1.4.2.6. Перерыв в приеме антикоагулянтов для проведения диагностических или лечебных процедур. Время от времени появляется необходимость в прерывании приема пероральных антико-

агулянтов во время подготовки к проведению плановых хирургических процедур. У пациентов с механическими искусственными клапанами сердца наиболее распространенным способом предотвращения тромбозов является переход на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [479, 480]. Однако для пациентов с ФП, не имеющих механических клапанов, согласно общей точке зрения Редакционного комитета, на основании экстраполяции данных о ежегодной частоте тромбоэмболий среди пациентов с неклапанной ФП, антикоагуляционная терапия может быть прервана на срок до 1 недели без перехода на гепарин для проведения хирургических или диагностических процедур, сопровождающихся риском кровотечений. Пациентам с высоким риском (особенно с предшествующим инсультом, ТИА или системными эмболиями) или в тех случаях, когда для проведения серии процедур требуется прекращение пероральной антикоагулянтной терапии на более длительное время, может быть назначено внутривенное или подкожное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Использование низкомолекулярного гепарина вместо нефракционированного гепарина у пациентов с ФП в большей степени основано на экстраполяции свидетельств о развитии у пациентов венозных тромбоэмболий и данных небольшого числа обсервационных исследований [481]. В целом, низкомолекулярные гепарины имеют несколько фармакологических преимуществ перед нефракционированными гепаринами. К ним относятся более длительный период полувыведения, более предсказуемая биодоступность (более 90% после подкожной инъекции), предсказуемый клиренс (возможность одно- или двукратного в день подкожного введения) и предсказуемый антитромботический эффект, зависящий от массы тела, что позволяет проводить лечение фиксированными дозами препарата без лабораторного мониторинга, за исключением особых обстоятельств, таких как ожирение, почечная недостаточность или беременность [482]. Лечение низкомолекулярным гепарином связано с более низким риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, чем лечение нефракционированным гепарином [483]. Перечисленные благоприятные свойства низкомолекулярных гепаринов могут упростить лечение ФП в острых ситуациях и сократить или вообще отказаться от необходимости госпитализации для начала антикоагулянтной терапии. Самостоятельное введение никомолекулярных гепаринов вне стационара пациентами с ФП, подвергающимися плановой кардиоверсии, является многообещающим подходом, который может привести к уменьшению затрат на лечение [484].

8.1.4.3. Нефармакологические методы профилактики тромбоэмболий

Новым и еще недостаточно изученным для того, чтобы широко использоваться в клинике, вариантом лечения пациентов с ФП, которые не могут безопасно принимать антикоагулянты, является облитерация ушка ЛП (УЛП), позволяющая удалить основной источник образования тромбов [485, 486]. В дополнение к хирургическому удалению и иссечению части ушка, для этой цели разрабатываются несколько методик с использованием внутрисосудистых катетеров или трансперикардиального доступа [487]. Эффективность этих подходов, вероятно, связана с полным прекращением и постоянством устранения кровотока через ушко ЛП (в УЛП и из него). Это было продемонстрировано при помощи трансэзофагеальной эхокардиографии во время выполнения вмешательства, но длительность сохранения эффекта не была подтверждена при последующих исследованиях в течение нескольких лет. Остается установить, докажут ли эти механические методы, предназначенные для предотвращения эмболий тромботическим материалом из ушка ЛП, свою эффективность и безопасность по сравнению с терапией антикоагулянтами у некоторых пациентов с ФП [488]. В настоящий момент эти методы должны рассматриваться как экспериментальные, и показания для этого вида вмешательств еще не разработаны.

8.1.5. Кардиоверсия при фибрилляции предсердий

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Класс I

Для проведения фармакологической кардиоверсии при ФП рекомендуется использовать флекаинид, дофетилид, пропафенон или ибутилид. (Уровень доказательности: A)

Класс IIa

(1) Амиодарон является приемлемым препаратом выбора для проведения фармакологической кардиоверсии при ФП. (Уровень доказательности: A)

(2) Однократная пероральная болюсная доза пропафенона или флекаинида может быть применена для купирования персистирующей формы ФП (лечебная тактика «таблетки в кармане») вне стационара, поскольку подобная тактика лечения уже доказала свою безопасность в клинических условиях у группы пациентов без дисфункции синусного или АВ-узла, блокады ножек пучка Гиса, пролонгированного интервала *Q–T,* синдрома Бругада, структурной

патологии сердца. Перед приемом данных антиаритмических препаратов пациенту необходимо дать бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда с целью предотвращения развития быстрого атриовентрикулярного проведения при трепетании предсердий. (Уровень доказательности: С)

(3) Применение амиодарона может быть целесообразным у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, когда быстрое восстановление ритма не является необходимым условием. (Уровень доказательности: С)

Класс IIb

Назначение хинидина или прокаинамида можно рассматривать для проведения фармакологической кардиоверсии при ФП, однако полезность и эффективность этих фармакологических препаратов в этих целях пока не установлена. (Уровень доказательности: С)

Класс III

(1) Дигоксин и соталол могут быть опасными для фармакологической кардиоверсии при ФП, поэтому их использование в этих целях не рекомендуется. (Уровень доказательности: А)

(2) Хинидин, прокаинамид, дизопирамид и дофетилид не должны применяться амбулаторно для восстановления синусового ритма при ФП. (Уровень доказательности: В)

8.1.5.1. Основы кардиоверсии при ФП

Кардиоверсия может быть проведена выборочно (избирательно) у пациентов с персистирующей формой ФП для восстановления синусового ритма. Кардиоверсию следует проводить немедленно, когда аритмия является основным индуцирующим фактором развития острой сердечной недостаточности, гипотензии, ухудшения течения стенокардии у пациентов с ИБС. Однако кардиоверсия сопряжена с риском развития тромбоэмболии, если перед началом процедуры не проводилась адекватная антикоагулянтная терапия. Риск развития тромбоэмболии наиболее высок при длительности ФП более 48 часов.

8.1.5.2. Методы проведения кардиоверсии

Кардиоверсия может быть осуществлена с помощью фармакологических препаратов или электроимпульсной терапии (ЭИТ). До того как электрическая кардиоверсия стала стандартной общепринятой процедурой, для восстановления синусового ритма при ФП широко использовались фармакологические препараты. Разработка и появление новых лекарственных средств увеличили популярность метода фармакологической кардиоверсии, но ее применение ассоциируется с риском развития лекарственно-индуцированных аритмий типа тахикардии «torsade de pointes» и других потенциально опасных нарушений ритма. Однако фармакологическая кардиоверсия менее эффективна, чем электрическая кардиоверсия бифазным электрическим током. Недостатком ЭИТ является необходимость проведения анестезии или седации, что не требуется при применении фармакологической кардиоверсии.

В настоящее время не получено доказательств о различии риска развития тромбоэмболии или инсульта при проведении фармакологической и электрической кардиоверсии. Поэтому рекомендации по антикоагулянтной терапии одинаковы при обоих видах кардиоверсии (см. подробнее раздел 8.1.4. «Профилактика тромбоэмболии»). Правила проведения кардиоверсии у пациентов с ФП, развившейся после кардиохирургических вмешательств или инфаркта миокарда, рассмотрены в отдельном разделе (смотри раздел 8.4 «Особые ситуации»).

8.1.5.3. Фармакологическая кардиоверсия

Достоверность данных, доступных для оценки эффективности фармакологической кардиоверсии, ограничена вследствие наличия немногочисленных примеров, недостатков стандартных критериев включения пациентов в исследование (во многие исследования включались пациенты как с ФП, так и с ТП), а также в связи с разными промежутками времени от начала введения препарата до оценки эффективности его действия и произвольным выбором дозы. Хотя прямого сравнения эффективности фармакологической и электрической кардиоверсии не проводилось, первая является более простой в применении, но менее эффективной. Основной риск связан с токсичностью антиаритмических препаратов. При разработке настоящих рекомендаций основной упор был сделан на результаты плацебо-контролируемых исследований по применению фармакологической кардиоверсии, в которых препараты назначались в течение короткого промежутка времени специально с целью восстановления синусового ритма. Также рассматриваются исследования, в которых контрольной группе назначали другой антиаритмический препарат.

Фармакологическая кардиоверсия наиболее эффективна при ее проведении в течение первых 7 дней от начала ФП [489–492]. У большинства таких пациентов это первый документированный эпизод ФП или неизвестный тип ФП на момент лечения (см. раздел 3 «Классификация»). У большей части пациентов с недавно развившейся ФП восстановление ритма происходит спонтанно

в течение 24–48 часов [493–495]. У пациентов с длительностью ФП более 7 дней спонтанное восстановление синусового ритма происходит реже, и эффективность фармакологической кардиоверсии у таких пациентов также значительно ниже. Фармакологическая кардиоверсия может ускорить восстановление синусового ритма у больных с недавно развившейся ФП, однако через 24–48 часов ее преимущество перед плацебо становится весьма умеренным, и наконец эффективность фармакологической кардиоверсии резко снижается у больных с персистирующей формой ФП. Некоторые препараты обладают отсроченным началом действия, и поэтому восстановление ритма может происходить только спустя несколько дней от начала лечения [496]. В некоторых исследованиях фармакотерапия укорачивала время восстановления синусового ритма по сравнению с плацебо, однако процент пациентов, у которых синусовый ритм сохранялся более 24 часов, оставался одинаковым [494]. Возможные взаимодействия между антиаритмическими препаратами и пероральными антикоагулянтами группы антагонистов витамина К, как усиливающих, так и снижающих эффективность антикоагулянтов, представляют собой важную клиническую проблему при их добавлении в схему лечения или при изъятии из схемы. Важность проблемы еще более увеличивается, когда антикоагулянтную терапию начинают при подготовке к плановой кардиоверсии. Добавление антиаритмического препарата для увеличения вероятности восстановления и поддержания синусового ритма может вывести антикоагуляцию за пределы терапевтического интервала действия, повышая тем самым риск кровотечения или тромбоэмболических осложнений.

Обзор рекомендаций по применению фармакологических препаратов и рекомендуемые дозы для восстановления синусового ритма при ФП представлены в таблицах 16–18. Алгоритмы фармакологического лечения ФП приведены на рисунках 13–16. В рамках настоящего документа используется классификации антиаритмических препаратов по E. M. Vaughan Williams [497], с внесением некоторых изменений, включающих препараты, которые стали доступными после появления данной классификации (табл. 19). Обсуждение некоторых антиаритмических препаратов приведено ниже. В рамках каждой категории антиаритмические препараты перечислены по алфавиту. Все нижеприведенные антиаритмические препараты разрешены к клиническому применению федеральными органами в США и/или Европе, но их использование для лечения ФП не было одобрено во всех клинических ситуациях. Кроме того, не все препараты, рассмотренные в этих рекомендациях, были разрешены к применению во всех странах. Настоящие рекомендации основаны на опубликованных данных и не обязательно соответствуют нормативным требованиям официальных органов различных стран.

8.1.5.4. Препараты с доказанной эффективностью для проведения фармакологической кардиоверсии при ФП

8.1.5.4.1. Амиодарон. Данные по применению амиодарона могут несколько различаться в связи с тем, что препарат применяется как внутривенно, так и перорально, и эффекты различаются в зависимости от пути его введения. Проведены пять метаанализов исследований, сравнивающих амиода-

Таблица 16

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий длительностью до 7 дней

Препарат*	Способ применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательства	Ссылки
Препараты с доказанной эффективностью				
Дофетилид	Перорально	I	A	[498–503]
Флекаинид	Перорально или внутривенно	I	A	[489–491, 493, 504–509]
Ибутилид	Внутривенно	I	A	[510–515]
Пропафенон	Перорально или внутривенно	I	A	[491, 494, 495, 505, 509, 516–526, 557]
Амиодарон	Перорально или внутривенно	IIa	A	[496, 504, 516, 527–534]
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты				
Дизопирамид	Внутривенно	IIb	B	[544]
Прокаинамид	Внутривенно	IIb	B	[510, 512, 536]
Хинидин	Перорально	IIb	B	[489, 494, 524, 529, 537–539, 698]
Не следует применять				
Дигоксин	Перорально или внутривенно	III	A	[375, 494, 505, 526, 530, 542]
Соталол	Перорально или внутривенно	III	A	[513, 538–540, 543]

*Дозы препаратов, применявшихся в данных исследованиях, могут отличаться от рекомендованных производителями. Препараты приведены в алфавитном порядке в пределах каждой категории рекомендаций и уровня доказательства.

Таблица 17

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий длительностью более 7 дней

Препарат*	Способ применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательства	Ссылки
Препараты с доказанной эффективностью				
Дофетилид	Перорально	I	A	[498–503]
Амиодарон	Перорально или внутривенно	IIa	A	[496, 504, 516, 527–534]
Ибутилид	Внутривенно	IIa	A	[510–515]
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты				
Дизопирамид	Внутривенно	IIb	B	[544]
Флекаинид	Перорально	IIb	B	[489–491, 493, 504-509]
Прокаинамид	Внутривенно	IIb	C	[510, 512, 536, 557]
Пропафенон	Перорально или внутривенно	IIb	B	[494, 495, 505, 509, 516–526]
Хинидин	Перорально	IIb	B	[489, 494, 524, 529, 537–539, 698]
Не следует применять				
Дигоксин	Перорально или внутривенно	III	B	[375, 494, 505, 526, 530, 542]
Соталол	Перорально или внутривенно	III	B	[513, 538–540, 543]

*Дозы препаратов, применявшихся в данных исследованиях, могут отличаться от рекомендованных производителями. Препараты приведены в алфавитном порядке в пределах каждой категории рекомендаций и уровня доказательства.

Таблица 18

Рекомендуемые дозы препаратов с доказанной эффективностью для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Препарат[a]	Способ применения	Дозировка[b]		Возможные побочные эффекты	Ссылки
Амиодарон	Внутрь	В стационаре: 1,2–1,8 г в день в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем поддерживающая доза 200–400 мг в день или 30 мг/кг в виде однократной дозы. Амбулаторно: 600–800 мг в день в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем поддерживающая доза 200–400 мг в день		Гипотензия, брадикардия, удлинение инт. *Q–T,* тахикардия типа «пируэт» (редко), расстройства ЖКТ, запор, флебит (в/в)	[496, 504, 516, 527–534, 537, 545]
	Внутривенно/ внутрь	5–7 мг/кг в течение 30–60 мин, затем 1,2–1,8 г в день продолжить в/в или в несколько приемов внутрь до общей дозы 10 г, затем поддерживающая доза 200–400 мг в день			
Дофетилид	Внутрь	Клиренс креатинина (мл/мин) >60 40–60 20–40 <20	Доза (мкг 2 р. в день) 500 250 125 противопоказан	Удлинение инт. *Q–T,* тахикардия типа «пируэт»; требуется коррекция дозы в зависимости от функции почек, массы тела и возраста	[498–503]
Флекаинид	Внутрь	200–300 мг[c]		Гипотензия, трепетание предсердий с высокой частотой сокращения желудочков	[489–491, 493, 504, 505, 507–509]
	Внутривенно	1,5–3,0 мг/кг веса в течение 10–20 минут[c]			
Ибутилид	Внутривенно	1 мг в течение 10 минут; при необходимости повторить введение 1 мг		Удлинение инт. *Q–T,* тахикардия типа «пируэт»	[510–515]
Пропафенон	Внутрь	600 мг		Гипотензия, трепетание предсердий с высокой частотой сокращения желудочков	[491, 494, 495, 505, 506, 509, 516–526, 557]
	Внутривенно	1,5–2,0 мг/кг в течение 10–20 минут[c]			
Хинидин[d]	Внутрь	0,75–1,5 г в несколько приемов в течение 6–12 часов, обычно в сочетании с препаратом, замедляющим частоту ритма		Удлинение инт. *Q–T,* тахикардия типа «пируэт», расстройства ЖКТ, гипотензия	[489, 494, 524, 529, 537–539]

[a]Препараты приведены в алфавитном порядке.
[b]Дозировки, приведенные в таблице, могут отличаться от рекомендованных производителями.
[c]Существует недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать какой-либо режим введения нагрузочной дозы препарата у пациентов с ИБС или сниженной функцией левого желудочка, поэтому эти препараты у таких пациентов следует использовать с осторожностью или вообще не использовать.
[d]Данные о применении нагрузочной дозы хинидина для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий противоречивы, поэтому для этой цели рекомендуется использование более безопасных альтернативных фармакологических препаратов, приведенных в таблице. Хинидин следует применять с осторожностью.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, в/в – внутривенный.

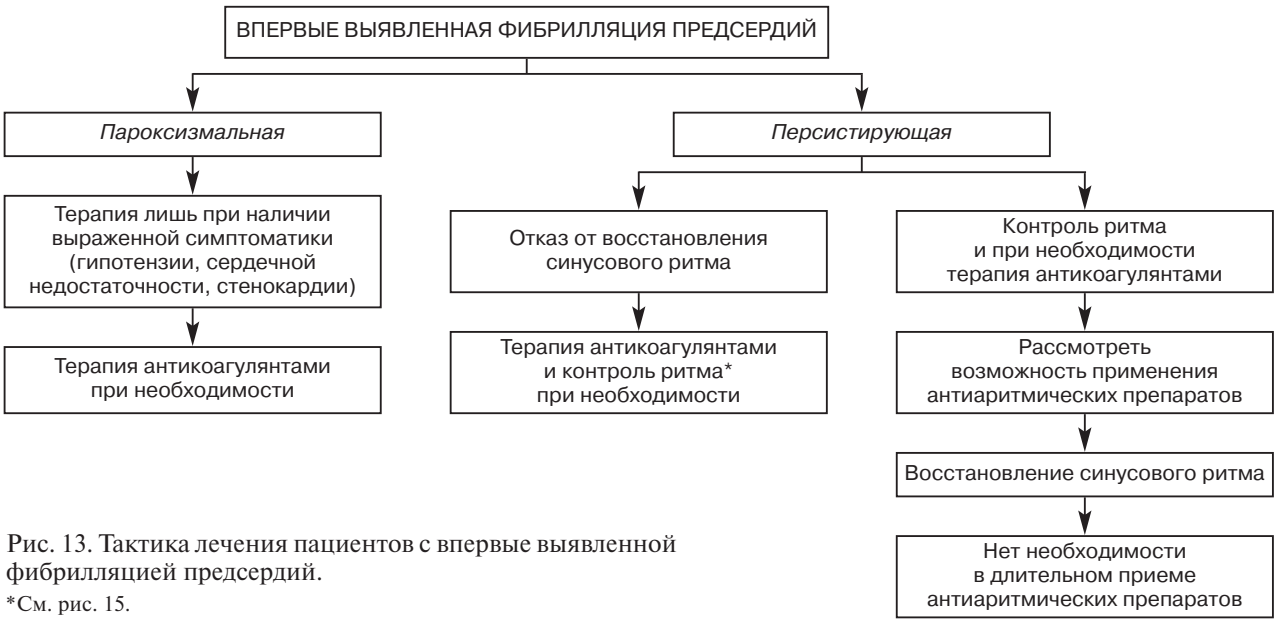


Рис. 13. Тактика лечения пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.
*См. рис. 15.

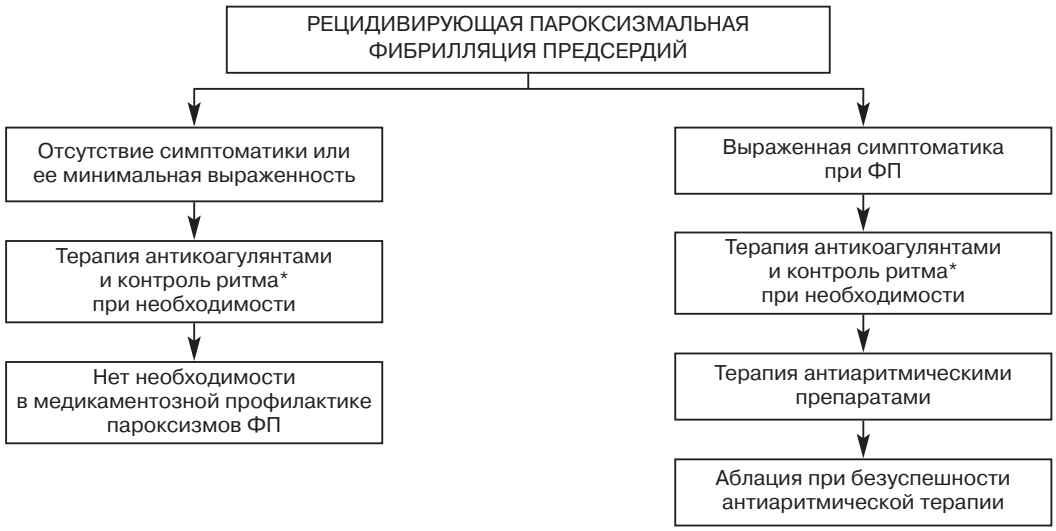


Рис. 14. Тактика лечения пациентов с рецидивирующей пароксизмальной фибрилляцией предсердий.
*См. рис. 15.

рон с плацебо или с другими антиаритмическими препаратами для восстановления синусового ритма в случае недавно возникшей ФП [546–549].

По данным одного метаанализа внутривенное введение амиодарона не являлось более эффективным по сравнению с плацебо [550], в то время как данными другого метаанализа была доказана эффективность амиодарона, однако его применение ассоциировалось с целым рядом побочных эффектов [546]. Один из метаанализов показал, что амиодарон эффективен при применении через 6–8 часов и через 24 часа после возникновения ФП, но неэффективен при применении в течение первых 1–2 часов по сравнению с плацебо [547]. Амиодарон был менее эффективен, чем препараты группы 1С при длительности пароксизма около 8 часов, однако при применении через 24 часа от начала возникновения ФП эффективность амиодарона и препаратов 1С не отличалась, указывая тем самым на отсроченность кардиоверсии при использовании амиодарона. По данным метаанализа 21 исследования, в которых изучалась гетерогенная популяция пациентов, вероятность восстановления синусового ритма за период продолжительностью более 4 недель перорального/внутривенного приема амиодарона составила 4,33 у пациентов с длительностью ФП более 48 часов и 1,40 у пациентов с длительностью ФП менее 48 часов [548].

В метаанализе 18 исследований оказалось, что эффективность применения амиодарона колебалась в пределах от 34 до 69% при болюсном введении (в дозе 3–7 мкг/кг) и от 55 до 95%, если болюсное введение сопровождалось постоянной инфузией амиодарона (в дозе 900–3000 мг в день) [550].

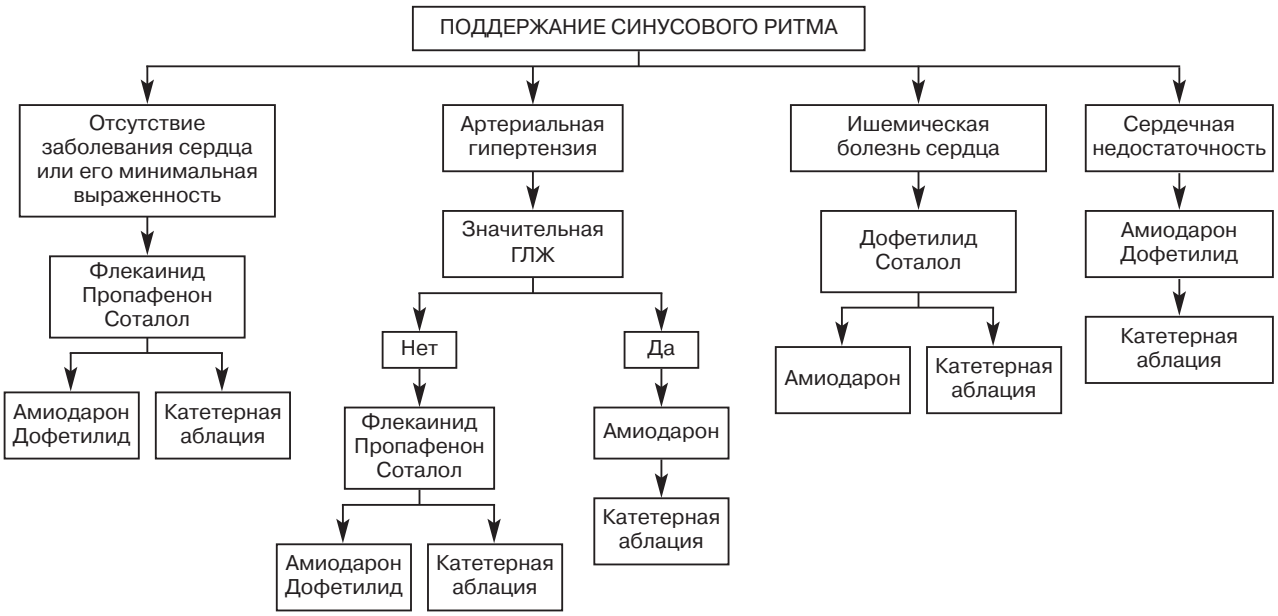


Рис. 15. Антиаритмическая терапия для поддержания синусового ритма у пациентов с рецидивирующей пароксизмальной или постоянной формой ФП.

Внутри каждой рамки препараты приведены в алфавитном порядке, а не в рекомендуемом порядке применения. Вертикальный порядок означает предпочтительную последовательность назначений при каждом состоянии. Значимость заболеваний сердечно-сосудистой системы возрастает в порядке слева направо. Выбор терапии у пациентов с множественной патологией зависит от доминирующего состояния (см. подробности в разделе 8.3.3.3).

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

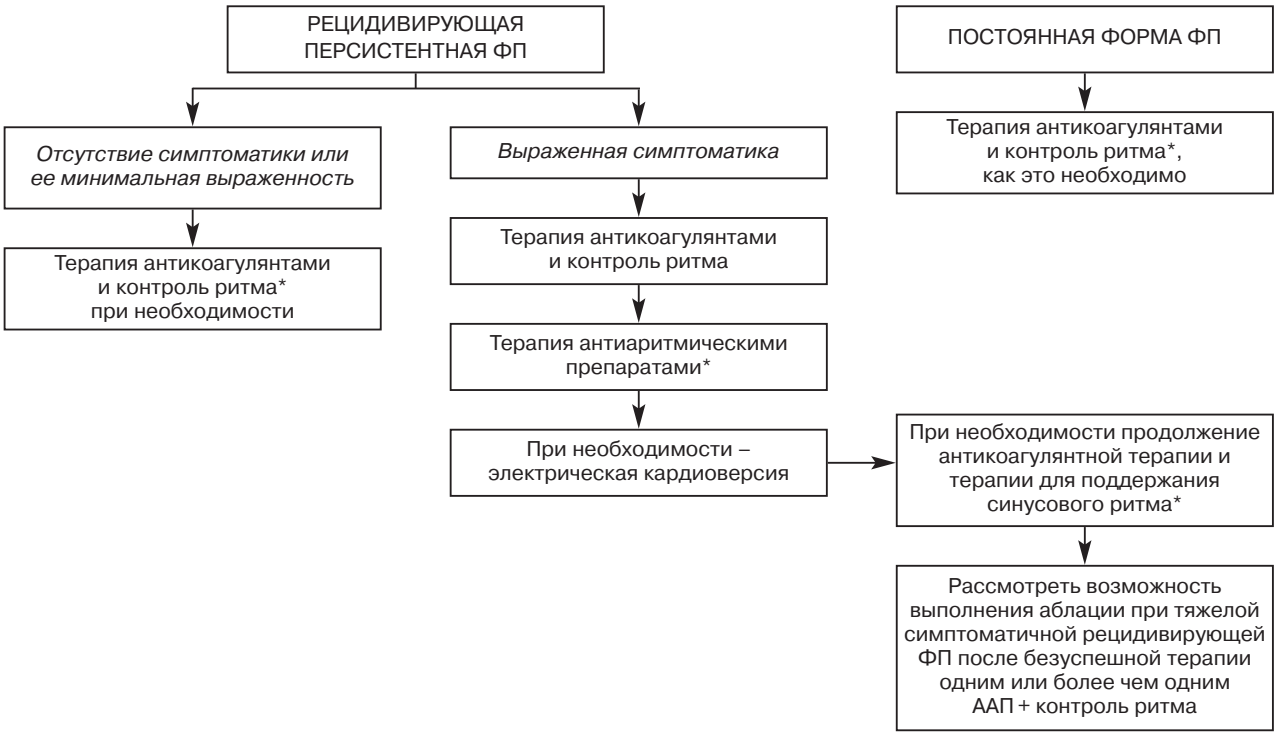


Рис. 16. Тактика лечения пациентов с рецидивирующей персистентной или постоянной формой фибрилляции предсердий.

*См. рис. 15. Начинайте фармакотерапию до кардиоверсии для снижения вероятности раннего рецидива ФП.

ААП – антиаритмический препарат.

Таблица 19

Классификация антиаритмических препаратов по E. M. Vaughan Williams

Тип IA
Дизопирамид
Прокаинамид
Хинидин
Тип IB
Лидокаин
Мексилетин
Тип IC
Флекаинид
Пропафенон
Тип II
Бета-блокаторы (напр., пропранолол)
Тип III
Амиодарон
Бретилий
Дофетилид
Ибутилид
Соталол
Тип IV
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем)

Таблица включает препараты, появившиеся после создания оригинальной классификации.

Модифицирована с разрешения E. M. Vaughan Williams. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 1984;24:129–147 [497]. © 1984 Sage Publications Inc.

Предикторами успешного восстановления синусового ритма являлись: небольшая продолжительность ФП, небольшие размеры ЛП, применение высоких доз амиодарона. Амиодарон не превосходил по эффективности другие антиаритмические средства для кардиоверсии при недавно возникшей ФП, но его применение было относительно безопасным у пациентов со структурными заболеваниями сердца, включая пациентов с дисфункцией ЛЖ, у которых применение антиаритмиков класса 1С противопоказано. Существует небольшое количество свидетельств в пользу того, что амиодарон одинаково эффективен для фармакологической кардиоверсии при ФП или ТП. В связи с тем, что в настоящее время получено недостаточно данных о безопасности амиодарона, необходимо проведение рандомизированных исследований для определения эффективности амиодарона с целью кардиоверсии при недавно возникшей фибрилляции предсердий у определенной категории больных.

В исследование SAFE-T были включены 665 пациентов с персистирующей формой ФП. Восстановление синусового ритма произошло у 27% пациентов с ФП при продолжительности терапии амиодароном более 28 дней, при применении соталола восстановление ритма произошло в 24% случаев и при применении плацебо – только в 0,8% случаев [292]. Хотя скорость ответа на проводимую пероральную терапию была различной, использование амиодарона, пропафенона и соталола оказалась одинаково эффективным для восстановления синусового ритма при персистирующей форме ФП. Кроме внутривенного применения препарата с целью раннего восстановления синусового ритма при недавно возникшем пароксизме ФП (в течение 24 часов), антиаритмические препараты могут быть также рекомендованы к длительному применению в целях восстановления ритма и при длительной ФП. Оказалось, что при пероральном применении амиодарона частота восстановления синусового ритма составляла 15–40% в течение более 28 дней [292, 529, 533, 551]. При проведении сравнительного анализа оказалось, что применение амиодарона и пропафенона при персистирующей ФП сопровождалось одинаковой частотой восстановления синусового ритма (40%) в среднем в течение 5 месяцев [551]. Следует отметить, что во всех случаях восстановление синусового ритма в группе пациентов, принимавших амиодарон, происходило на 7–28-й день приема препарата, в то время как при приеме пропафенона восстановление ритма происходило несколько быстрее (на 1–14 день терапии).

Применение амиодарона связано с риском возникновения целого ряда побочных эффектов, в число которых входят брадикардия, гипотония, нарушение зрения, нарушение функции щитовидной железы, тошнота, запоры при пероральном применении амиодарона, возможно развитие флебита при внутривенном применении амиодарона. Один из наиболее опасных побочных эффектов связан с развитием брадикардии и высоким риском остановки сердца [496, 504, 516, 527–534, 537, 551].

8.1.5.4.2. Дофетилид. Пероральное применение дофетилида является более эффективным, чем плацебо, для проведения кардиоверсии при ФП продолжительностью более 1 недели. Необходимо отметить, что пока в проведенных исследованиях с использованием дофетилида не проводилось дальнейшей стратификации пациентов по продолжительности аритмии. Дофетилид является более эффективным препаратом в лечении ТП, чем ФП. Ответа на пероральную терапию можно ожидать в течение нескольких дней или недель. Внутривенная форма дофетилида еще только проходит клинические испытания [498–502].

8.1.5.4.3. Флекаинид. Как было показано в плацебо-контролируемых исследованиях, флекаинид эффективен при пероральном или внутривенном введении для восстановления синусового ритма

при недавно возникшей ФП. В 7 исследованиях было выявлено, что при применении флекаинида в нагрузочной дозе 300 мг с целью восстановления ритма при ФП, возникшей недавно, восстановление синусового ритма происходило в 57–68% случаев через 2–4 часа от начала применения препарата и в 75–91% случаев спустя 8 часов от начала его применения [552]. При применении флекаинида перорально или внутривенно в нагрузочной дозе эффективность была примерно одинаковой, но при пероральном приеме эффект наступал в течение 3 часов, а при внутривенном введении – в течение 1 часа. Такие аритмии, как трепетание предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений и брадикардия, после восстановления ритма являются относительно частыми побочными эффектами. Иногда могут возникать транзиторная гипотензия и незначительные неврологические осложнения. В целом побочные эффекты возникают несколько чаще при применении флекаинида, чем пропафенона. Применения этих препаратов следует избегать у пациентов с органической патологией сердца и нарушением функции желудочков [489–491, 493, 504, 505, 507–509].

8.1.5.4.4. Ибутилид. В плацебо-контролируемых исследованиях было доказано, что внутривенное введение ибутилида эффективно для кардиоверсии при ФП давностью несколько недель. В настоящее время нет достаточного количества данных по оценке эффективности ибутилида для кардиоверсии при ФП большей длительности. Ибутилид может быть использован в лечении пациентов, у которых применение пропафенона не привело к восстановлению синусового ритма [553] или у которых аритмия рецидивировала во время лечения пропафеноном или флекаинидом [554]. Риск развития тахикардии типа «torsade de pointes» в этих исследованиях составил 1%, что ниже, чем наблюдалось при монотерапии ибутилидом (4%) [555]. Это, по-видимому, связано с протективным эффектом блокады натриевых ионных каналов препаратами IC-класса [554]. Ибутилид более эффективен для купирования ТП, чем ФП. Эффект от применения ибутилида наступает в течение часа после введения препарата. В клинической практике риск развития тахикардии типа «torsade de pointes» составляет 4%, поэтому при введении этого препарата необходимо иметь соответствующий набор для проведения реанимационных мероприятий. Женщины более подвержены развитию такого осложнения, чем мужчины (по данным метаанализа частота развития «torsade de pointes» составляла 5,6% у женщин и 3% у мужчин) [555].

Применения ибутилида следует избегать у пациентов с очень низкой фракцией выброса или сердечной недостаточностью в связи с высоким риском развития желудочковых аритмий [556]. До начала введения ибутилида необходимо определять концентрацию калия и магния в плазме крови. Пациенты должны находится под непрерывным мониторингом в течение 4 часов после введения ибутилида. Гипотония является нечастым побочным эффектом [510–515].

8.1.5.4.5. Пропафенон. В плацебо-контролируемых исследованиях было доказано, что пропафенон при пероральном или внутривенном применении эффективен для проведения фармакологической кардиоверсии при недавно возникшем пароксизме ФП. Эффект проявляется в течение первых 2–6 часов после перорального приема и несколько раньше после внутривенного введения препарата. В 12 плацебо-контролируемых исследованиях была показана эффективность перорального пропафенона в дозе 600 мг в целях кардиоверсии при недавно возникшем пароксизме ФП (частота восстановления синусового ритма составила 56–83%) [557]. Применение перорального пропафенона так же эффективно, как и применение флекаинида, но более эффективно, чем перорального амиодарона и комбинации хинидина с дигоксином [494, 558].

Накоплено недостаточно данных, свидетельствующих о том, что пропафенон обладает меньшей эффективностью в лечении пациентов с персистирующей ФП, с ТП и у пациентов со структурной патологией сердца. Побочные эффекты при применении пропафенона возникают не часто и включают: ТП с быстрым атриовентрикулярным проведением, ЖТ, нарушения внутрижелудочковой проводимости, гипотонию, брадикардию при восстановлении ритма. Данные о различных схемах назначения пропафенона у пациентов с органической патологией сердца представлены весьма скудно. Этот препарат следует использовать с определенной осторожностью или не использовать вообще у пациентов с органической патологией сердца. Его применения следует избегать у пациентов с сердечной недостаточностью или тяжелыми обструктивными заболеваниями легких [491, 495, 505, 506, 509, 516–526, 557].

8.1.5.5. Менее эффективные или недостаточно изученные препараты для кардиоверсии при ФП

8.1.5.5.1. Хинидин. Хинидин используется менее часто, чем другие фармакологические препараты, в связи с данными о его меньшей эффективности и более частых побочных эффектах, хотя было проведено мало сравнительных исследований. Хинидин, как правило, назначается на фоне контролируемой частоты желудочковых сокращений,

достигаемой предварительным приемом дигоксина или верапамила. Потенциальным побочным эффектом хинидина является удлинение интервала *Q–T,* что может способствовать развитию ЖТ типа «torsade de pointes». При применении хинидина часто возникают тошнота, диарея, лихорадка, нарушение функции печени, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. Во время начала терапии хинидином при ФП возможно развитие ваголитических эффектов – гипотензии и ускорения частоты желудочковых сокращений. Клинический эффект наступает через 2–6 часов от начала приема препарата [489, 491, 494, 524, 529, 537–539, 545].

8.1.5.5.2. Прокаинамид. Инъекционное введение прокаинамида широко использовалось для купирования ФП в первые сутки от начала приступа, причем эффект, по данным некоторых исследований, может превосходить таковой плацебо [510, 512, 536]. Однако прокаинамид менее эффективен в сравнении с некоторыми другими препаратами, и его действие адекватно не тестировалось у пациентов с персистирующей формой ФП. Гипотензия – основной побочный эффект при внутривенном введении прокаинамида.

8.1.5.5.3. Бета-адреноблокаторы. При внутривенном введении короткодействующего бета-блокатора эсмолола при недавно возникшем приступе ФП достигается умеренный купирующий эффект. Однако этот факт не был установлен при сравнении с плацебо. Восстановление синусового ритма может быть нивелировано урежением частоты желудочковых сокращений. Бета-блокаторы неэффективны у пациентов с персистирующей ФП, и нет данных о сравнительной эффективности их применения при ТП и ФП. Наступления клинического эффекта можно ожидать в течение часа от начала внутривенной инфузии препарата. Гипотензия и бронхоспазм – основные побочные эффекты при применении эсмолола и других бета-адреноблокаторов [422, 559].

8.1.5.5.4. Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (верапамил и дилтиазем). Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (верапамил и дилтиазем) неэффективны для фармакологической кардиоверсии при недавно возникшей или персистирующей ФП, но они являются быстродействующими препаратами для контроля частоты желудочковых сокращений [373, 491, 492, 532]. Отрицательный инотропный эффект блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда может привести к развитию гипотензии; их следует применять с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью.

8.1.5.5.5. Дигоксин. Сердечные гликозиды не превосходят по эффективности плацебо для восстановления синусового ритма в случае недавно возникшей ФП. У некоторых пациентов дигоксин может пролонгировать продолжительность пароксизма ФП [375], а у пациентов с персистирующей формой ФП он способствует достижению контроля частоты желудочковых сокращений. У дигоксина после введения в терапевтических дозировках, кроме атриовентрикулярной блокады и повышенной эктопической желудочковой активности, могут наблюдаться и несколько других побочных эффектов, но обычно все проявления дигиталисной интоксикации дозозависимы [375, 378, 494, 505, 526, 530, 540, 542].

8.1.5.5.6. Дизопирамид. Дизопирамид адекватно не оценивался для фармакологической кардиоверсии при ФП, но он может быть эффективен при внутривенном применении. Побочные эффекты дизопирамида включают: сухость слизистых оболочек, особенно полости рта, запоры, задержку мочи, нарушение сократимости ЛЖ. Последнее обстоятельство делает его непривлекательным препаратом для фармакологической кардиоверсии при ФП.

8.1.5.5.7. Соталол. Соталол относительно эффективен для поддержания синусового ритма, но не эффективен для фармакологической кардиоверсии недавно возникшей или персистирующей ФП (как перорально, так и внутривенно). Тем не менее он способствует контролю частоты желудочковых сокращений [513, 538–540, 543]. У пациентов, которые относительно нормально переносят ФП, тактика ожидания и наблюдения с использованием перорального соталола может быть подходящим методом выбора. Основным побочным эффектом соталола является удлинение интервала *Q–T,* ассоциирующееся с развитием тахикардии типа «torsade de pointes».

8.1.6. Фармакологические препараты для поддержания синусового ритма

8.1.6.1. Препараты для поддержания синусового ритма с доказанной эффективностью

Было проведено 36 контролируемых исследований по оценке эффективности применения 7 антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, 14 контролируемых исследований по оценке эффективности медикаментозной профилактики у пациентов с пароксизмальной ФП и 22 исследования по оценке эффективности медикаментозной профилактики для

Таблица 20

Стандартные дозы препаратов, применяемых для поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий[a]

Препарат[b]	Ежедневная дозировка	Возможные побочные эффекты
Амиодарон[c]	100–400 мг	Фоточувствительность, легочная токсичность, полинейропатия, расстройство ЖКТ, брадикардия, тахикардия типа «пируэт» (редко), гепатотоксичность, дисфункция щитовидной железы, осложнения со стороны глаз
Дизопирамид	400–750 мг	Тахикардия типа «пируэт», СН, глаукома, задержка мочи, сухость во рту
Дофетилид[d]	500–1000 мкг	Тахикардия типа «пируэт»
Флекаинид	200–300 мг	Желудочковая тахикардия, СН, трансформация в трепетание предсердий с быстрым проведением через АВ-узел
Пропафенон	450–900 мг	Желудочковая тахикардия, СН, трансформация в трепетание предсердий с быстрым проведением через АВ-узел
Соталол[d]	160–320 мг	Тахикардия типа «пируэт», СН, брадикардия, обострение хронического обструктивного или бронхоспатического заболевания легких

[a]Приведенные препараты и дозировки согласованы и выработаны по данным анализа результатов опубликованных исследований.
[b]Препараты приведены в алфавитном порядке.
[c]Нагрузочная доза 600 мг в день обычно дается в течение 1 месяца, либо 1000 мг в день – в течение 1 недели.
[d]Дозу следует корригировать с учетом функции почек и изменения интервала *Q–T* на этапе начала антиаритмической терапии в стационаре.
ФП – фибрилляция предсердий; АВ – атриовентрикулярный; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СН – сердечная недостаточность.

поддержания синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП. Сравнительных данных проведенных исследований недостаточно для создания классификации по отдельным препаратам или по этиологии. Препараты, рекомендуемые для использования в целях поддержания синусового ритма, приведены алфавитном порядке с указанием доз в таблице 20. Необходимо отметить, что любой мембранно-активный препарат может обладать проаритмогенной активностью.

8.1.6.1.1. Амиодарон. Доказано, что амиодарон является более эффективным препаратом, чем антиаритмики I класса, соталол или плацебо, при применении для длительного поддержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, рефрактерной к лечению другими препаратами [560–574]. Однако применение амиодарона ассоциируется с относительно высокой частотой развития выраженных экстракардиальных побочных эффектов, в связи с чем во многих случаях его относят к препаратам второго ряда или последним среди резервных препаратов. Использование амиодарона в низких дозах (200 мг в день или менее) может быть эффективным и ассоциируется с меньшим числом побочных эффектов, чем его применение в высоких дозах [537, 561, 565, 566]. У пациентов с ЛЖН, СН, ИБС и/или перенесенным ИМ применение амиодарона сопряжено с низким риском развития проаритмических эффектов, что делает его подходящим препаратом первой линии для предотвращения рецидивов ФП у таких пациентов. Кроме того, при применении амиодарона достигается эффективный контроль частоты ритма, что часто устраняет необходимость приема для этой цели других антиаритмических препаратов.

У большинства из 403 пациентов в исследовании CTAF [561] была впервые выявленная пароксизмальная ФП (46%) или персистирующая форма ФП длительностью менее 6 месяцев (54%). В этом исследовании ФП рассматривалась как персистирующая, когда более половины предыдущих эпизодов требовали проведения кардиоверсии. Также необходимо иметь в виду, что во многих случаях при предположении о наличии у больных персистирующей формы ФП в действительности оказывалась спонтанно купирующаяся пароксизмальная ФП. На протяжении более 16 месяцев амиодарон более эффективно поддерживал синусовый ритм, чем пропафенон или соталол (69% против 39%). Уменьшение рецидивов ФП способствовало улучшению качества жизни пациентов, уменьшению количества процедур для купирования ФП и снижению стоимости лечения [347]. Тем не менее 18% пациентов прекратили прием амиодарона в среднем через 468 дней из-за побочных эффектов, по сравнению с 11% пациентов, вынужденных отменить прием соталола или пропафенона.

Из 222 пациентов в исследовании AFFIRM, рандомизированных по приему амиодарона или антиаритмиков I класса, синусовый ритм сохранялся в течение 1 года у 62% пациентов, принимавших амиодарон, и только у 23%, принимавших антиаритмики I класса. Из 256 пациентов, рандомизированных по приему амиодарона и соталола, у 60% против 38% соответственно сохранялся синусовый ритм [570]. У пациентов с пароксизмальной формой ФП амиодарон оказался более эффективным, чем пропафенон [575] и соталол [562],

но это преимущество нивелировалось высокой частотой развития побочных эффектов [562]. При развитии рецидивов ФП у пациентов, длительно принимающих пероральный амиодарон, внутривенное введение амиодарона создавало дополнительный эффект для подавления рецидивов аритмии [576].

Применение амиодарона увеличивает успех электрической кардиоверсии и предотвращает рецидивы путем подавления предсердной эктопической активности у пациентов с персистирующей формой ФП [577–579].

В экспериментальных исследованиях амиодарон, а не дофетилид или флекаинид вызывает обратное развитие индуцированного электрокардиостимуляцией ремоделирования предсердий и ингибирует индуцируемость и стабильность ФП [580]. На сегодняшний день проведено только небольшое число рандомизированных исследований по оценке эффективности применения амиодарона после кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой ФП. Амиодарон был тестирован как препарат первой линии в исследовании в группе пациентов, которым была проведена кардиоверсия, стратифицированных по возрасту, длительности ФП, патологии митрального клапана и перенесенному кардиохирургическому вмешательству [537]. В течение периода наблюдения (6 месяцев) оказалось, что амиодарон был более эффективен в поддержании синусового ритма (у 83% пациентов сохранялся синусовый ритм), чем хинидин (синусовый ритм сохранялся у 43% пациентов). Применение амиодарона ассоциировалось с меньшим риском возникновения побочных эффектов, чем использование хинидина, на протяжении более 6 месяцев, однако частота возникновения побочных эффектов увеличивалась при более длительном лечении амиодароном. В перекрестном исследовании у 32 пациентов с персистирующей формой ФП длительностью более 3 недель, рандомизированных по приему амиодарона и хинидина [537], когда фармакологическая кардиоверсия с помощью хинидина не была эффективной (прямая электрическая кардиоверсия не проводилась), амиодарон оказался значительно более эффективным для восстановления и длительного поддержания синусового ритма и переносился лучше, чем хинидин. Через 9 месяцев у 18 (67%) из 27 пациентов, принимавших амиодарон, сохранялся синусовый ритм, в то время как в группе принимавших хинидин синусовый ритм сохранялся у 2 (12%) из 17 пациентов.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SAFE-T [292] были включены 665 пациентов с персистирующей формой ФП, рандомизированных следующим образом: 267 пациентов получали амиодарон, 261 пациент – соталол, и 137 пациентов – плацебо. Через 28 дней от начала терапии до проявления полного антиаритмического эффекта спонтанное восстановление синусового ритма наблюдалось у 27% пациентов, получавших амиодарон, у 24% пациентов, получавших соталол, и только у 0,8% пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, у которых фармакологическая кардиоверсия не была эффективной, впоследствии неэффективной оказалась и электрическая кардиоверсия – у 28, 26,5 и 32% пациентов в трех группах соответственно. Это указывает на то, что при длительной терапии амиодарон и соталол одинаково эффективны для восстановления синусового ритма при персистирующей форме ФП (см. раздел 8.1.5.4. «Препараты с доказанной эффективностью для проведения фармакологической кардиоверсии при ФП»). Среднее время до возникновения рецидива ФП было значительно больше при применении амиодарона (487 дней), чем при применении соталола (74 дня) или плацебо (6 дней). У пациентов с ИБС среднее время до срыва ритма было примерно одинаковым при применении амиодарона (569 дней) и соталола (428 дней). При этом не было значительных различий в вероятности возникновения побочных эффектов, поскольку прием амиодарона был не столь длительным для проявления его токсичности. Хотя амиодарон был более эффективен, чем соталол, последний был так же эффективен, как и амиодарон, у пациентов с ИБС, для которых его применение было предпочтительным в связи с меньшей токсичностью.

В одном неконтролируемом исследовании, включавшем 89 пациентов с персистирующей формой ФП, у которых ранее проводившееся лечение оказалось неэффективным, актуарно у 53% пациентов был синусовый ритм после терапии амиодароном в течение 3 лет [566]. В другом исследовании [563] в группе из 110 пациентов с рефрактерной ФП (57% с пароксизмальной ФП) или ТП, у которых применение в среднем двух антиаритмиков I класса оказалось неэффективным, было выявлено, что при применении амиодарона (в средней дозе 268±100 мг/день) рецидивы ФП возникали у 9% пациентов с персистирующей формой ФП и у 40% пациентов с пароксизмальной формой ФП при длительности терапии более 5 лет. В ряде других неконтролируемых исследований также было показано, что амиодарон является последним препаратом резервного ряда [564, 568, 581, 582]. В одном неконтролируемом исследовании амиодарон в дозе 200 мг в день оказался эффективным в группе пациентов, у которых кардиоверсия была безуспешной; 52% пациентов подверглись повторной кардиоверсии с положительным эффектом в течение 12 месяцев [531].

8.1.6.1.2. Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы, как правило, не рассматриваются как препараты первого ряда для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и структурной патологией сердца. Различные бета-адреноблокаторы показали умеренную, но стойкую эффективность для предотвращения рецидивов ФП или снижения частоты пароксизмов ФП, сравнимую с эффективностью традиционно используемых антиаритмиков [583–586]. В одном плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 394 пациента с персистирующей формой ФП, было выявлено, что на фоне постоянного приема метопролола риск ранних рецидивов ФП после кардиоверсии был меньше по сравнению с плацебо, а также отмечалась меньшая частота желудочковых сокращений в случае возобновления ФП по сравнению с плацебо [583]. В двух исследованиях по изучению эффективности атенолола [587] и бисопролола [584] оказалось, что они так же эффективны, как и соталол, и более эффективны, чем плацебо, в снижении частоты возникновения и длительности пароксизма ФП и уменьшении вероятности развития рецидива ФП после кардиоверсии, но проаритмогеные эффекты возникали чаще при лечении соталолом. У пациентов с персистирующей формой ФП карведилол и бисопролол, применяемые после кардиоверсии, также способствовали уменьшению частоты рецидивов ФП в течение года [585]. Эти данные подтверждают результаты предыдущего исследования, в котором бета-адреноблокаторы уменьшали риск развития ФП в течение в среднем 3,2 года наблюдения [25]. Бета-адреноблокаторы обладают тем преимуществом, что способны эффективно контролировать частоту желудочковых сокращений при рецидивах ФП и уменьшать или устранять сопутствующие симптомы, но при этом незнание о возникновении рецидива ФП может иметь неблагоприятные последствия. Бета-адреноблокаторы могут быть эффективными при применении у пациентов после кардиохирургических операций, но они могут потенциально усугублять вагусно-индуцированную ФП.

8.1.6.1.3. Дофетилид. В двух крупномасштабных двойных слепых рандомизированных исследованиях было подтверждено, что дофетилид эффективен в целях профилактики ФП или ТП [503]. В исследовании SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide) было выявлено, что при применении дофетилида синусовый ритм восстанавливался у 87% пациентов в течение 30 часов от начала приема препарата [503]. В исследовании SAFIRE-D применение дофетилида в дозе 500 мкг в день давало эффективность 58% для поддержания синусового ритма в течение года после кардиоверсии, по сравнению с эффективностью плацебо, составлявшей 25% [503]. В исследовании DIAMOND (Distensibility Improvement And Remodeling in Diastolic Heart Failure) у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка синусовый ритм сохранялся у 79%, принимавших дофетилид, и у 42%, принимавших плацебо [588]. Частота возникновения желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes» составила 0,8%. Четыре из 5 случаев ЖТ типа «torsade de pointes» возникли в течение первых трех дней лечения. Для того чтобы снизить риск возникновения ранних проаритмогенных эффектов, назначение дофетилида должно быть начато в стационаре, в дозе, титруемой в соответствии с функцией почек и длительностью интервала *Q–T*.

8.1.6.1.4. Дизопирамид. В нескольких небольших рандомизированных исследованиях была показана эффективность применения дизопирамида для профилактики рецидивов ФП после проведения электрической кардиоверсии. В одном исследовании, сравнивающем пропафенон и дизопирамид, они оказались одинаково эффективными, но переносимость пропафенона была лучше [589]. В одном неконтролируемом исследовании лечение дизопирамидом на протяжении более 3 месяцев после кардиоверсии привело к отличным отдаленным результатам: у 98 из 106 пациентов не возникали рецидивы ФП, и у 67% пациентов синусовый ритм сохранялся в течение в среднем 6,7 года. Хотя продолжительность ФП у большинства пациентов была более 12 месяцев, однако лишь у некоторых из них наблюдалась значимая кардиальная патология, кроме ранее леченного тиреотоксикоза. Поэтому не ясно, являлось ли применение дизопирамида решающим в подавлении ФП [544]. Дизопирамид обладает негативным инотропным и дромотропным эффектом, поэтому может стать причиной развития сердечной недостаточности или атриовентрикулярной блокады [544, 589–592]. Дизопирамид может быть препаратом первой линии при лечении вагусной формы ФП и благодаря его отрицательному инотропному эффекту может применяться у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, ассоциированной с динамической обструкцией выводного отдела ЛЖ [593].

8.1.6.1.5. Флекаинид. В двух плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что флекаинид эффективен для отсрочки возникновения первого рецидива ФП и уменьшения длительности ФП [594, 595]. В других рандомизмированных исследованиях эффективность флекаинида была сравнимой с эффективностью хинидина, но с меньшим числом побочных эффектов [596, 597].

Несколько других неконтролируемых исследований показали, что флекаинид удлиняет период до развития рецидивов ФП [598–600]. Опасных желудочковых проаритмий или внезапной сердечной смерти не наблюдалось при приеме флекаинида в средней дозе 199 мг/день у пациентов с незначимыми структурными заболеваниями сердца или без них. Побочные эффекты у 5 (9%) пациентов были преимущественно связаны с отрицательным дромотропным действием, с развитием или без развития синкопальных состояний. Флекаинид в дозе 200 мг в день был более эффективен, чем длительно действующий хинидин (1100 мг в день), в предотвращении развития рецидива ФП после кардиоверсии и ассоциировался с меньшим числом побочных эффектов, однако один пациент умер месяц спустя после начала терапии флекаинидом, вероятно, в связи с развитием проаритмогенного эффекта [600].

8.1.6.1.6. Пропафенон. В крупномасштабном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании UK PSVT (The United Kingdom Paroxysmal Supraventricular Tachycardia) проводилась оценка эффективности пропафенона путем выявления рецидивов ФП с помощью телефонного мониторинга [601]. Конечной точкой исследования являлось время до возникновения первого рецидива ФП или побочного эффекта. Пропафенон был эффективен при применении в дозе 300 мг дважды в день, и еще более эффективен в дозе 300 мг 3 раза в день, но более высокие дозы ассоциировались с увеличением частоты развития побочных эффектов. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании [602] было выявлено, что применение пропафенона ассоциировалось с уменьшением продолжительности ФП (в днях) на 27–51% по сравнению с плацебо. В другом рандомизированном исследовании пропафенон был более эффективен, чем хинидин [603]. В открытом рандомизированном исследовании, включавшем 100 пациентов с ФП (со сбалансированным соотношением пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП), пропафенон и соталол были одинаково эффективны в поддержании синусового ритма (у 30 и 37% пациентов соответственно сохранялся синусовый ритм в течение 12 месяцев) [604]. Форма ФП (пароксизмальная или персистирующая), размер левого предсердия и предшествующий ответ на проводимую медикаментозную терапию не являлись предикторами эффективности, но статистическая значимость этого вторичного анализа была ограничена. В других неконтролируемых исследованиях, в которые были включены пациенты с ФП, рефрактерной к лечению другими антиаритмическими препаратами, также была подтверждена эффективность пропафенона [605–609].

В рандомизированном исследовании, сравнивающем пропафенон и дизопирамид, оба препарата оказались эффективными для предотвращения рецидивов ФП после кардиоверсии, но переносимость пропафенона была лучше [589]. В некоторых наблюдательных исследованиях, включавших смешанную популяцию пациентов как с пароксизмальной, так и с персистирующей ФП, пропафенон был эффективен для поддержания синусового ритма и уменьшения ассоциированной с аритмией симптоматики [608].

В двух плацебо-контролируемых исследованиях, включавших пациентов с симптоматической ФП, применение ретардных форм пропафенона (225, 325 и 425 мг дважды в день) приводило к задержке развития первого рецидива ФП и способствовало уменьшению частоты желудочковых сокращений в случае возникновения приступа [610, 611].

Аналогично другим антиаритмическим препаратам класса IC, пропафенон не рекомендуется использовать у пациентов с ИБС или дисфункцией ЛЖ в связи с высоким риском развития проаритмогенных эффектов. Необходимо проведение мониторирования в ближайшем периоде от начала приема препарата для предотвращения развития ишемии или сердечной недостаточности.

8.1.6.1.7. Соталол. Соталол неэффективен для восстановления синусового ритма при ФП, но он может быть использован для профилактики развития пароксизмов ФП. В двух плацебо-контролируемых исследованиях [612, 613], включавших пациентов с синусовым ритмом и по крайней мере одним документированным ранее эпизодом ФП, соталол был безопасным и эффективным в дозе 80–160 мг два раза в день. Пациенты с риском развития проаритмий, сердечной недостаточности или атриовентрикулярной блокады были исключены из исследования; не было сведений о том, подвергались ли ранее включенные в исследование пациенты электроимпульсной терапии [561, 612]. Риск развития побочных эффектов и проаритмогенного действия соталола был выше после восстановления синусового ритма через редкий ритм, чем при ФП с быстрой частотой сокращения желудочков.

В другом исследовании пропафенон и соталол оказались одинаково эффективными для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП [604]. В исследовании CTAF соталол и пропафенон (при раздельном применении) были менее эффективны, чем амиодарон, при оценке числа пациентов без документированных рецидивов ФП. Различия

между результатами лечения этими препаратами были менее значимы при учете числа пациентов, продолжающих терапию без развития побочных эффектов. В другом неконтролируемом исследовании проводилась оценка эффективности «пошагового» лечения: лечение начиналось с применения пропафенона, при неэффективности которого применялся соталол; пароксизмальная ФП возникла приблизительно у 50% пациентов, но только у 27% пациентов с персистирующей ФП синусовый ритм восстановился в течение 6 месяцев [609].

В мультицентровом исследовании соталол был так же эффективен для предотвращении рецидивов ФП, как хинидина сульфат с медленным периодом полувыведения, и переносимость соталола была лучше [614]. Кроме того, соталол был более эффективным для подавления симптомов у пациентов с рецидивами ФП, вероятно, за счет того, что замедлял частоту желудочковых сокращений. У пациентов с рецидивами ФП пропафенон был так же эффективен, как соталол, для поддержания синусового ритма в течение года после кардиоверсии. Рецидивы ФП возникали позже, и симптоматика была менее выражена при применении пропафенона или соталола, чем плацебо [615]. В некоторых исследованиях было выявлено, что соталол и комбинация хинидина и верапамила были одинаково эффективны после кардиоверсии при ФП, однако желудочковые нарушения ритма (в том числе «torsade de pointes») возникали чаще при применении хинидина [538, 615]. Применения соталола следует избегать при астме, сердечной недостаточности, почечной недостаточности и пролонгированном интервале *Q–T*.

8.1.6.2. Препараты, эффективность которых не доказана и применение которых не рекомендуется

8.1.6.2.1. Дигоксин. В результате проведенных исследований не было получено доказательств того, что дигоксин способен подавлять рецидивы ФП у большинства пациентов. Недостаточное блокирование атриовентрикулярного проведения во время симпатической стимуляции приводит к недостаточному контролю частоты ритма при применении дигоксина, и поэтому он не способствует уменьшению симптомов, ассоциированных с рецидивами пароксизмальной ФП [30].

8.1.6.2.2. Прокаинамид. В настоящее время не проведено адекватных исследований по оценке эффективности прокаинамида. Длительное применение прокаинамида часто сопровождается синтезом антинуклеарных антител, что иногда является причиной развития артралгии или агранулоцитоза.

8.1.6.2.3. Хинидин. Эффективность применения хинидина не оценивалась у пациентов с пароксизмальной ФП, но этот препарат приблизительно так же эффективен, как антиаритмические препараты IC класса [596, 597, 616]. В одном исследовании [603] хинидин был менее эффективен, чем пропафенон (при применении хинидина у 22% пациентов не наблюдалось ФП, в то время как при применении пропафенона ФП не наблюдалось у 50%). При применении хинидина развиваются более выраженные побочные эффекты, чем при применении других антиаритмиков, и особенную обеспокоенность вызывает опасность развития проаритмогенных эффектов. По данным метаанализа 6 исследований, при применении хинидина результаты превосходили таковые при отсутствии приема препаратов для поддержания синусового ритма после кардиоверсии при ФП (синусовый ритм сохранялся у 50% пациентов против 25% соответственно в течение года и более). Однако общая смертность была значительно выше у пациентов, получавших хинидин (12 из 413 пациентов умерли, что составило 2,9%), чем среди пациентов, не принимавших хинидин (умерли 3 из 387 пациентов, или 0,8%) [609]. При анализе регистра [616] было выявлено, что 6 из 570 пациентов в возрасте менее 65 лет умерли вскоре после восстановления синусового ритма на фоне приема хинидина. До 30% пациентов на фоне приема хинидина испытывают непереносимые побочные эффекты, среди которых наиболее часто возникает диарея. В других исследованиях была показана одинаковая эффективность соталола и хинидина для поддержания синусового ритма после электрической кардиоверсии ФП [614]. Главным образом соталол, а не хинидин снижал частоту ритма у пациентов при рецидиве ФП, и выраженность симптомов при использовании соталола была меньше [535, 592, 614, 617–624].

В двух европейских мультицентровых исследованиях было показано, что комбинация хинидина с верапамилом была так же эффективна или более эффективна, чем применение соталола в предотвращении рецидивов пароксизмальной или персистирующей ФП. В исследовании SOPAT (Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias) [625] из 1033 пациентов (в возрасте в среднем 60 лет, среди которых 62% составляли мужчины) с частыми эпизодами симптоматической пароксизмальной ФП 263 пациента получали хинидин (480 мг в день) в комбинации с верапамилом (240 мг в день), 255 пациентов – хинидин в более низкой дозе (320 мг в день) в комбинации с верапамилом (160 мг в день), 264 пациента – соталол (320 мг в день) и 251 пациент – плацебо. Каждый из активных видов терапии по эффективности статистически превосходил

плацебо, и эти исследуемые группы не отличались друг от друга по времени возникновения первого рецидива ФП или прекращения приема препарата. Продолжительность симптоматичной ФП также сократилась (3,4; 4,5; 2,9 и 6,1% дней для каждой из исследуемых групп соответственно). Умерли 4 пациента, у 13 пациентов наблюдались синкопальные состояния, и у одного пациента был документирован 1 эпизод ЖТ. Один летальный исход и возникновение ЖТ наблюдались в группе с применением комбинации хинидина и верапамила. Применение соталола и комбинации хинидина с верапамилом ассоциировалось с развитием более тяжелых побочных эффектов.

В исследовании PAFAC (Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion) [287] проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности применения комбинации хинидина с верапамилом (377 человек), соталола (383 человека) и плацебо (88 человек) у пациентов с персистирующей формой ФП или после электрической кардиоверсии с ежедневным телефонным мониторингом для выявления рецидивов ФП. Рецидивы ФП или летальный исход отмечались у 572 (67%) пациентов, и ФП перешла в персистирующую форму у 348 (41%) пациентов. В течение периода наблюдения более 1 года частота рецидивов ФП составила 83% в группе плацебо, 67% в группе пациентов, получавших соталол, и 65% у пациентов, получавших хинидин в комбинации с верапамилом, последняя комбинация статистически превосходила плацебо, но не отличалась от группы соталола. Персистирующая ФП возникла у 77, 49 и 38% пациентов соответственно, с превосходящей эффективностью сочетания хинидина с верапамилом над плацебо и соталолом. 70% рецидивов ФП были асимптоматичными. Побочные эффекты были сравнимы в группе соталола и хинидина/верапамила, за исключением ЖТ типа «torsade de pointes», которая была характерной только для группы соталола. Поэтому комбинация хинидин/верапамил рассматривалась как наиболее полезная для предотвращения рецидивов ФП после кардиоверсии при персистирующей ФП.

8.1.6.2.4. Верапамил и дилтиазем. Не существует свидетельств в пользу антиаритмической эффективности блокаторов кальциевых ионных каналов у пациентов с пароксизмальной ФП. Однако известно, что блокаторы кальциевых ионных каналов снижают частоту ритма во время пароксизма ФП, так что симптомы могут нивелироваться, несмотря на рецидив ФП. В одном из исследований было показано, что дилтиазем уменьшил частоту эпизодов ФП приблизительно на 50% в течение 3 месяцев наблюдения [626].

8.1.7. Начало приема антиаритмических препаратов пациентами с фибрилляцией предсердий вне стационара

Один из наиболее часто возникающих вопросов при фармакологической кардиоверсии ФП касается того, где начинать антиаритмическую терапию – в стационаре или в амбулаторных условиях. Основным поводом для опасений служит риск развития серьезных побочных эффектов, включая ЖТ типа «torsade de pointes» (табл. 21). За исключением исследований с применением низких пероральных

Таблица 21

Типы проаритмий, возникающих при лечении фибрилляции и трепетания предсердий различными антиаритмическими препаратами, согласно классификации E. M. Vaughan Williams*

Желудочковые проаритмии
Тахикардия типа «пируэт» (препараты[a] групп IA и III по V. W.)
Устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия (обычно препараты группы IC по V. W.)
Устойчивая полиморфная желудочковая тахикардия/ФЖ без удлинения *Q–T* (препараты групп IA, IC, III по V. W.)
Предсердные проаритмии
Провоцирование рецидивов (возможно, препараты групп IA, IC, III по V. W.)
Трансформация ФП в трепетание предсердий (обычно препараты группы IC по V. W.)
Повышение порога дефибрилляции (возможная проблема при применении препаратов группы IC по V. W.)
Нарушения проведения или формирования импульса
Ускорение желудочкового ритма при ФП (препараты групп IA и IC по V. W.)
Ускоренное проведение по дополнительным проводящим путям (дигоксин, верапамил внутривенно или дилтиазем[b])
Дисфункция синусного узла, атриовентрикулярная блокада (почти все препараты)

*Здесь и в табл. 22 классификация антиаритмических препаратов по Vaughan Williams приводится с разрешения E. M. Vaughan Williams A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs, *J. Clin. Pharmacol,* 1984;24:129–147 [497].

[a]Данное осложнение является редким для амиодарона.

[b]Хотя данные о способности бета-блокаторов потенцировать проведение по дополнительным путям проведения противоречивы, следует соблюдать осторожность при использовании этих препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с предвозбуждением.

ФЖ – фибрилляция желудочков.

доз амиодарона [533], практически все исследования по фармакологической кардиоверсии проводились в стационарных условиях, хотя в одном исследовании [627] была продемонстрирована возможность проведения фармакологической кардиоверсии с использованием антиаритмиков группы IC вне стационара (см. таблицы 6–8).

Тактика «таблетки в кармане» подразумевает самостоятельный пероральный прием пациентом однократной дозы препарата вскоре после появления симптомов ФП с целью улучшения качества жизни, снижения частоты госпитализаций и стоимости лечения [628]. Рекомендации по внегоспитальному применению – началу приема или интермиттирующего использования антиаритмических препаратов различаются для пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП целью лечения является купирование эпизода или профилактика рецидива ФП. У пациентов с персистирующей формой ФП целью применения фармакологических препаратов является фармакологическая кардиоверсия ФП, для того чтобы избежать проведения прямой электрической кардиоверсии, или повышение эффективности электрической кардиоверсии за счет уменьшения порога дефибрилляции и предотвращения раннего рецидива ФП.

У пациентов с изолированной формой ФП без органической патологии сердца можно начинать прием препаратов класса IC в амбулаторных условиях. У других пациентов без дисфункции синусного или АВ-узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала *Q–T,* синдрома Бругада или органической патологии сердца, назначение пропафенона или флекаинида вне стационара по принципу «таблетки в кармане» возможно после того, как безопасность лечения доказана в условиях стационара (отсутствие органотоксичности, низкий риск развития проаритмий) [181, 557, 629–631]. Однако до начала лечения этими препаратами обычно рекомендуется прием бета-блокаторов или блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда для предотвращения быстрого атриовентрикулярного проведения в случае развития трепетания предсердий [632–636]. Если проведение в АВ-узле не нарушено, бета-блокаторы короткого действия или блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда следует назначать как минимум за 30 минут до применения антиаритмиков класса IC для купирования острого эпизода ФП, или препараты, блокирующие проведение в АВ-узле, должны назначаться в качестве постоянного фонового лечения. Внезапная сердечная смерть, ассоциированная с идиопатической фибрилляцией желудочков, может произойти у пациентов с синдромом Бругада после применения антиаритмиков класса IC даже при морфологически нормальном сердце [637, 638]. Поскольку купирование пароксизмальной ФП может сопровождаться брадикардией из-за дисфункции синусного или АВ-узла, первоначальная попытка конверсии должна быть предпринята в стационаре, прежде чем пациент будет расценен как подходящий кандидат для амбулаторного применения флекаинида или пропафенона по принципу «таблетки в кармане» с целью конверсии последующих рецидивов ФП. В таблице 22 представлены другие факторы, связанные с проаритмической токсичностью препаратов класса IC, включая проаритмогенные эффекты, которые варьируют в зависимости от электрофизиологических свойств различных лекарств. Для антиаритмических препаратов класса IC фактором риска развития проаритмий также является женский пол.

В настоящее время доступными являются данные небольшого числа проспективных исследований по сравнительной безопасности начала антиаритмической терапии в амбулаторных условиях или в стационаре, и решение относительно возможности начала терапии вне стационара должно приниматься строго индивидуально. Эффективность и безопасность самостоятельного применения нагрузочных доз флекаинида и пропафенона перорально вне стационара для купирования недавно возникшего приступа ФП были проанализированы у 268 пациентов с минимально выраженной структурной патологией сердца и гемодинамически хорошо переносимой недавно возникшей ФП [627]. 58 (22%) пациентов были исключены из исследования в связи с неэффективностью лечения или развитием побочных эффектов. Исчезновение ощущения сердцебиения в течение 6 часов от начала приема препарата рассматривалось критерием эффективности препарата. С учетом этого критерия лечение было успешным при 534 (94%) эпизодах ФП в течение 15 месяцев наблюдения, с восстановлением синусового ритма в среднем в течение двух часов. По сравнению с традиционным лечением при применении метода «таблетки в кармане» значительно снижалась частота поступлений больных в отделение интенсивной терапии и частота госпитализаций. Среди пациентов с рецидивами ФП лечение было эффективным в 84% случаев, а побочные эффекты были выявлены у 7% пациентов. Несмотря на эффективность такого рода терапии, 5% пациентов выбыли из исследования из-за множественных рецидивов ФП, побочных эффектов (в основном тошноты) или тревожных состояний. Таким образом, лечебный подход «таблетки в кармане» представляется осуществимым и безопасным для определенной группы пациентов с ФП, однако степень безопасности дан-

Таблица 22

Факторы, предрасполагающие к развитию лекарственно-индуцированных желудочковых проаритмий

Препараты групп IA и III по V. W.	Препараты группы IC по V. W.
Удлинение интервала $Q–T$ ($Q–Tc \geqslant 460$ мс)	Уширение *QRS* (более 120 мс)
Синдром удлиненного $Q–T$	Сопутствующая желудочковая тахикардия
Органические заболевания сердца, выраженная гипертрофия левого желудочка	Органическое заболевание сердца
Снижение функции левого желудочка*	Снижение функции левого желудочка*
Гипокалиемия/гипомагниемия*	
Женский пол	
Нарушение функции почек*	
Брадикардия*	Ускорение частоты ответа желудочков*
1. (Лекарственно-индуцированное) нарушение функции синусного узла или АВ-блокада	1. При физической нагрузке
2. (Лекарственно-индуцированное) восстановление синусового ритма при ФП	2. При быстром АВ-проведении
3. Эктопическая активность, вызывающая чередование коротких и длинных *RR*-интервалов	
Быстрое повышение дозы	Быстрое повышение дозы
Высокая доза (соталол, дофетилид), накопление препарата*	Высокая доза, накопление препарата*
Добавление препаратов*	Добавление препаратов*
1. Диуретиков	1. Отрицательные инотропные препараты
2. Других антиаритмиков, удлиняющих $Q–T$	
3. Неантиаритмичексие препараты на сайте http://www.torsades.org/	
Наличие проаритмии в анамнезе	
После начала приема препарата	
Чрезмерное удлинение $Q–T$	Чрезмерное (более 150%) уширение *QRS*

*Некоторые из этих факторов могут возникнуть через некоторое время от начала применения препаратов. См. подробнее раздел 8.3.3.3.

ФП – фибрилляция предсердий; АВ – атриовентрикулярный; ЖТ – желудочковая тахикардия; $Q–Tc$ – корригированный $Q–T$.

ного подхода без предыдущей оценки в условиях стационара остается неясной.

Прием соталола в амбулаторных условиях может быть начат у пациентов с незначимой кардиальной патологией или ее отсутствием, при длительности некорригированного интервала $Q–T$ менее 450 мс, нормальном уровне электролитов крови и учете факторов риска, ассоциирующихся с проаритмиями, индуцированными антиаритмическими препаратами III класса (табл. 23). Безопаснее всего начать терапию соталолом у пациентов на фоне синусового ритма. Также безопасно назначать амиодарон в амбулаторных условиях, даже при наличии у пациентов персистирующей ФП, поскольку препарат вызывает минимальное снижение функции миокарда и обладает низким проаритмическим потенциалом [566]. Однако назначение ударной дозы в условиях стационара может оказаться необходимым для более раннего восстановления синусового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью или другими формами нарушения гемодинамики, обусловленными ФП. Схемы назначения нагрузочных доз включают прием 600 мг в день в течение 4 недель [566] или 1 г в день в течение 1 недели [531] с последующим приемом более низких поддерживающих доз. Применение амиодарона, препаратов класса IA или IC, или соталола может сопровождаться развитием брадикардии, требующей имплантации постоянного кардиостимулятора [639]; это наблюдается чаще при приеме амиодарона, и обусловленная применением амиодарона брадикардия чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Лечение хинидином, прокаинамидом и дизопирамидом не следует начинать вне стационара. В настоящее время не разрешено амбулаторное начало приема дофетилида. ЭКГ по телефону или другие методы мониторинга ЭКГ могут быть использованы для оценки сердечного ритма и проводимости при начале антиаритмической терапии у пациентов с ФП. В частности, должны быть измерены: интервал $P–R$ (в случае применения флекаинида, пропафенона, соталола или амиодарона), длительность комплекса *QRS* (при применении флекаинида и пропафенона) и интервал $Q–T$ (при применении дофетилида, соталола или амиодарона). Как правило, прием антиаритмических препаратов должен начинаться с относительно низких доз с последующим титрованием в зависимости от ответа на терапию, и после каждого изменения дозировки необходим повторный анализ ЭКГ. Мониторинг частоты ритма следует проводить приблизительно

Таблица 23

Фармакологическое лечение до кардиоверсии у пациентов с персистирующей ФП: эффективность различных антиаритмических препаратов в предотвращении острых и подострых рецидивов ФП после наружной электрической кардиоверсии

Эффективность	Повышение эффективности НКВ и профилактика РРФП*	Подавление ПРФП и класс поддерживающей терапии	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Известная	Амиодарон Флекаинид Ибутилид Пропафенон Хинидин Соталол	Все препараты класса рекомендаций I (кроме ибутилида) плюс бета-блокаторы	I	B
Неопределенная/ неизвестная	Бета-блокаторы Дилтиазем Дизопирамид Дофетилид Прокаинамид Верапамил	Дилтиазем Дофетилид Верапамил	IIb	C

*Прием всех препаратов (кроме бета-блокаторов и амиодарона) следует начинать в условиях стационара. Препараты перечислены в алфавитном порядке внутри каждого класса рекомендаций.

ФП – фибрилляция предсердий; НКВ – наружная кардиоверсия; РРФП – ранние (непосредственные) рецидивы ФП; ПРФП – подострые рецидивы ФП.

с недельными интервалами, путем проверки пульса, использования холтеровского мониторирования ЭКГ или снятия записи ЭКГ в кабинете врача. Дозировка других препаратов для контроля ритма должна быть снижена в случае урежения ритма после начала приема амиодарона, а при чрезмерном снижении частоты ритма прием этих препаратов следует прекратить. Необходимо также тщательно контролировать прием сопутствующих препаратов, при этом и пациент, и врач должны остерегаться возможных неблагоприятных взаимодействий (см. табл. 19). С особой осторожностью должны назначаться дигоксин и варфарин. Дозировка этих препаратов обычно должна быть уменьшена на фоне приема амиодарона, так как на фоне лечения амиодароном типично повышение содержания дигоксина в сыворотке крови и увеличение показателя международного нормализованного отношения.

8.1.8. Препараты, находящиеся в стадии разработки

В настоящее время с целью преодоления ограниченной эффективности и токсичности антиаритмических препаратов, используемых для поддержания синусового ритма, разрабатывается ряд новых препаратов – селективные блокаторы ионных каналов миокарда предсердий и неселективные блокаторы ионных каналов. Роль неантиаритмических препаратов, таких как ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и статины, которые, возможно, влияют на процесс ремоделирования предсердий, пока еще не была широко исследована для этой цели [640–645].

8.1.8.1. Атриоселективные препараты

Было выявлено, что в миокарде предсердий представлены ультрабыстрые калиевые каналы, обеспечивающие ток с задержанным выпрямлением (Ikur), которые отсутствуют в миокарде желудочков. Этот факт дал возможность создать атриоселективные препараты без желудочковой проаритмогенной токсичности для лечения пациентов с ФП [643, 646]. Блокаторы Ikur-канала (NIP-142, RSD1235, AVE0118) пролонгируют рефрактерный период предсердий (в большей степени левого предсердия, чем правого), не оказывая никакого влияния на реполяризацию желудочков, и обладают выраженной антиаритмической активностью в отношении предсердий [642, 644, 645, 647]. AVE0118 – блокатор IKur и Ito каналов, в отличие от дофетилида, увеличивает рефрактерность в электрически ремоделированном предсердии, пролонгирует длительность волн возбуждения в предсердиях и способствует восстановлению синусового ритма при персистирующей ФП без влияния на скорость внутрипредсердного проведения или удлинения интервала *Q–T* [648].

8.1.8.2. Неселективные блокаторы ионных каналов

Азимилид и дронедарон блокируют множественные калиевые, натриевые и кальциевые токи и пролонгируют длительность сердечного потен-

циала действия без отрицательной обратной связи [641–643, 645].

Азимилид имеет длительный период полувыведения (114 часов), что позволяет назначать его один раз в день. У пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией в 4 клинических исследованиях азимилид в дозе 100 и 125 мг в день пролонгировал время до возникновения рецидива ФП и ТП [647, 649] и уменьшал симптоматику, сопровождающую рецидивы ФП [650]. Препарат оказался более эффективен у пациентов с ИБС и СН, чем у пациентов без структурной кардиальной патологии. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 3717 пациентов, переживших после инфаркта миокарда, с систолической дисфункцией ЛЖ [651] при приеме азимилида в дозе 100 мг в день смертность в исследуемой группе и группе плацебо в течение года была одинаковой. У небольшого числа пациентов, принимавших азимилид, возникали приступы ФП или происходило ухудшение течения сердечной недостаточности в отличие от группы плацебо [651], также у большего числа пациентов происходило восстановление синусового ритма по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [652]. Основными побочными эффектами при применении азимилида являлись тяжелая нейтропения (менее 500 клеток на мкл) (у 0,9% пациентов) и ЖТ типа «torsade de pointes» (у 0,5% леченых пациентов) [651].

Дронедарон – это нейодированный дериват амиодарона [653, 654]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 204 пациента с персистирующей формой ФП, подвергавшихся кардиоверсии [655], применение дронедарона (в дозе 800 мг в день) пролонгировало время до возникновения первого рецидива ФП с 5,3 дня до 60 дней. Применение более высоких доз препарата (1200 и 1600 мг в день) было неэффективным и сопровождалось развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота). В настоящее время при приеме дронедарона не зафиксировано ни органной токсичности, ни проаритимии. В двух плацебо-контролируемых исследованиях EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm) [656] и ADONIS (American-Australian Trial with Dronedarone in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for Maintenance of Sinus Rhythm) [657] дронедарон пролонгировал время до возникновения первого документированного рецидива ФП/ТП и способствовал контролю частоты желудочковых сокращений.

Тедисамил – антиангинальный препарат, блокирует несколько калиевых каналов и приводит к частотно-зависимому удлинению интервала *Q–T*. Тедисамил (в дозе 0,4 и 0,6 мг/кг) превосходил по эффективности плацебо для быстрого восстановления синусового ритма (в течение 35 минут) при недавно возникшем приступе ФП или ТП [658]. Основными побочными эффектами являлись боль в месте инъекции и развитие ЖТ.

8.2. Электрическая кардиоверсия при фибрилляции и трепетании предсердий

Рекомендации

Класс I

(1) У пациентов с ФП с высокой частотой желудочковых сокращений, быстро не поддающейся фармакологическому воздействию, при текущей ишемии миокарда, симптоматичной гипотензии, стенокардии или сердечной недостаточности рекомендуется незамедлительно проводить синхронизированную с *R*-волной электрическую кардиоверсию. (Уровень доказательности: C)

(2) Электрическую кардиоверсию рекомендуется проводить немедленно у пациентов с ФП, сочетающейся с синдромом предвозбуждения желудочков, при очень высокой частоте ритма или развитии гемодинамической нестабильности. (Уровень доказательности: B)

(3) Кардиоверсию рекомендуется проводить пациентам с ФП без гемодинамической нестабильности, когда симптомы аритмии непереносимы для пациента. В случае раннего рецидива ФП после кардиоверсии можно предпринять повторные попытки электрической кардиоверсии на фоне антиаритмической терапии. (Уровень доказательности: C)

Класс IIa

(1) Электрическая кардиоверсия может быть эффективной для восстановления синусового ритма как часть тактики длительного лечения пациентов с ФП. (Уровень доказательности: B)

(2) При лечении симптоматичных или рецидивирующих эпизодов ФП решение о проведении редких повторных кардиоверсий зависит от пациента. (Уровень доказательности: C)

Класс III

(1) Частое проведение кардиоверсий не рекомендуется пациентам с относительно непродолжительными эпизодами синусового ритма между рецидивами ФП, после многократно выполненных процедур кардиоверсии, несмотря на профилактику антиаритмическими препаратами. (Уровень доказательности: C)

(2) Проведение электрической кардиоверсии противопоказано пациентам с гликозидной интоксикацией или гипокалиемией. (Уровень доказательности: C)

8.2.1. Терминология

Электрическая кардиоверсия представляет собой нанесение электрического разряда, синхронизированного с внутренней активностью сердца, с зубцом *R* на ЭКГ, для того чтобы не допускать электрической стимуляции во время уязвимой фазы сердечного цикла [659]. Электрическая кардиоверсия используется для лечения всех нарушений ритма сердца, за исключением фибрилляции желудочков. Термин «дефибрилляция» означает асинхронный разряд, который наносится для купирования фибрилляции желудочков, потому что синхронизация с *R*-волной в таких случаях, в отличие от ФП, невозможна [659].

8.2.2. Технические аспекты

Успех электрической кардиоверсии при ФП зависит от характера основного заболевания сердца и плотности тока, приложенного к миокарду предсердий. Ток может подводиться посредством электродов, находящихся на наружной поверхности грудной клетки, или с помощью внутрисердечного электрода. Хотя последний вариант считается более эффективным по сравнению с наружной электрической кардиоверсией, он не получил широкого распространения у пациентов с избыточной массой тела или с обструктивными заболеваниями легких. Частота рецидивов ФП после электрической кардиоверсии не отличается при применении того или иного метода [355, 660–664].

Плотность подаваемого тока при проведении кардиоверсии с помощью трансторакальных электродов зависит от напряжения заряда конденсатора дефибриллятора, формы волны выходного импульса, размера и расположения пластин электродов и сопротивления грудной клетки. Для данной площади поверхности пластин плотность тока уменьшается с увеличением сопротивления, обусловленного толщиной и составом пластин, контактным слоем между электродами и кожей, расстоянием между пластинами, площадью поверхности организма человека, фазой дыхания, количеством разрядов и интервалами между разрядами [665].

Применение пластин электродов, импрегнированных электролитами, может минимизировать электрическое сопротивление между электродами и кожей. Легочная ткань между пластинами электродов и сердцем ингибирует сопротивление, в результате разряды, доставляемые сердцу во время выдоха или компрессии грудной клетки, высокоэнергетичны. Широкие пластины уменьшают сопротивление, но могут делать недостаточной плотность тока в ткани сердца; напротив, пластины маленького размера могут стать причиной травмы из-за чрезмерной плотности электрического тока. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что оптимальный диаметр электродов ориентировочно должен определяться по площади поперечного сечения сердца. Нет точных данных относительно наилучшего размера пластин электродов для кардиоверсии при ФП, однако обычно рекомендуют использовать пластины диаметром от 8 до 12 см [665].

Поскольку комбинация высокого сопротивления и низкой энергии снижает успех кардиоверсии, было предложено измерять сопротивление для укорочения времени проведения процедуры и улучшения результатов [666, 667]. Kerber и соавт. сообщили о повышении эффективности процедуры путем автоматического увеличения мощности доставляемой энергии при сопротивлении, превышающем 70 Ом [668].

Форма волны электрического импульса также влияет на доставляемую энергию при электрической кардиоверсии. В рандомизированном исследовании у 77 пациентов, которым электрическая кардиоверсия проводилась синусоидальными монофазными разрядами, кумулятивная частота успеха составила 79%, а у 88 пациентов, которым электрическая кардиоверсия проводилась прямолинейными бифазными разрядами, кумулятивная частота успеха составила 94%, при этом требовалась энергия меньшей мощности. Помимо прямолинейных бифазных разрядов, предикторами эффективности кардиоверсии являлись сопротивление грудной клетки и длительность ФП [669]. Для электрической кардиоверсии при ФП применение бифазных разрядов является значительно более эффективным, при этом требуется меньшее число разрядов и энергия меньшей мощности, что приводит к меньшему повреждению кожи, чем использование монофазных разрядов. В настоящее время применение бифазных электрических разрядов рассматривается в качестве рекомендуемого стандарта для проведения кардиоверсии при ФП [670].

В своих оригинальных сообщениях Lown и соавт. [659, 671] рекомендовали передне-заднее расположение электродов, а не передне-переднее их расположение, однако многие исследователи не согласны с таким утверждением [665, 672, 673]. Передне-заднее расположение электродов позволяет электрическому току достичь достаточной массы миокарда предсердий, для того чтобы обеспечить кардиоверсию при ФП, когда в патологический процесс вовлечены оба предсердия (как, например, у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки или с кардиомиопатией). Недостатком данного расположения электродов является масса легочной ткани между передней пластиной электрода и сердцем, особенно у пациентов с эмфиземой легких. Расположение переднего элект-

рода левее грудины уменьшает расстояние между электродами. Пластины электродов должны быть расположены строго в проекции грудной клетки, скорее под, чем над молочными железами. При другом варианте расположения электродов меньше вероятность достижения электрическим током важнейших участков сердца [665]. В рандомизированном исследовании, включавшем 301 пациента, которым проводилась наружная электрическая кардиоверсия, при передне-заднем расположении электродов мощность необходимого электрического разряда была меньше и общая частота успеха (включавшая результаты разрядов низкой и высокой мощности) была выше (87%), чем при передне-латеральном расположении электродов (76%) [674]. Экспериментальные исследования на животных показали широкий диапазон безопасности между энергией, необходимой для кардиоверсии при ФП и ассоциирующейся с повреждением миокарда [675, 676]. Даже при отсутствии видимого повреждения миокарда после кардиоверсии на ЭКГ может наблюдаться преходящая элевация сегмента *ST* [677, 678], а в крови может повыситься уровень креатинкиназы. По данным одного исследования, охватывавшего 72 процедуры кардиоверсии со средней мощностью разряда более 400 Дж (от 50 до 1280 Дж), не наблюдалось повышения содержания тропонина Т и тропонина I в сыворотке крови [679]. У 10% пациентов уровень МВ-фракции креатинкиназы был выше уровня, характерного для травмы скелетной мышцы, что было обусловлено нанесенным электрическим разрядом. Микроскопически не было подтверждено повреждения миокарда, вызванного электрической кардиоверсией. Таким образом, при возможном повреждении миокарда оно, вероятно, не является клинически значимым.

8.2.3. Особенности проведения процедуры

Кардиоверсия должна выполняться натощак под адекватной общей анестезией. Предпочтительнее использовать короткодействующие анестетические препараты, чтобы обеспечить быстрое восстановление пациента после выполнения процедуры. После проведения электрической кардиоверсии иногда возникает необходимость в госпитализации на одну ночь [680]. Электрический разряд должен быть точно синхронизирован с *QRS*-комплексом, и сигналом к нанесению разряда является появление зубца *R* на мониторе. Отведение ЭКГ для наблюдения за зубцами следует выбирать и с целью четкого отображения предсердной электрической активности для возможности оценить результат электрической кардиоверсии. Для купирования трепетания предсердий начальная мощность электрического разряда может быть низкой, но для купирования ФП требуется более высокая мощность разряда. Традиционно мощность разряда последовательно увеличивают на 100 Дж до достижения максимума в 400 Дж, но некоторые врачи предпочитают начинать с применения разрядов высокой мощности, чтобы уменьшить количество наносимых разрядов и сократить общую энергоемкость. Во избежание повреждения миокарда было предложено, чтобы интервал между двумя последовательными разрядами составлял не менее 1 минуты [681]. В исследовании, в котором участвовали 64 пациента, рандомизированные по применению первоначальных разрядов мощностью 100, 200 и 360 Дж с монофазной кривой тока, было выявлено, что разряды изначально высокой мощности были достоверно более эффективными, чем разряды более низкой мощности (частота немедленного восстановления синусного ритма составляла соответственно 14% при 100 Дж, 39% при 200 Дж и 95% при 360 Дж), при этом число разрядов и суммарная энергия были меньше при изначальном применении разряда мощностью 360 Дж [682]. Эти данные указывают на то, что начальный разряд 100 Дж с монофазной кривой тока часто слишком низкий для электрической кардиоверсии при ФП. Поэтому рекомендуется применение начальной мощности разряда 200 Дж и больше. Аналогичные рекомендации о начале электрической кардиоверсии с разряда мощностью 200 Дж существуют касательно бифазных разрядов, особенно при кардиоверсии у пациентов с длительно существующей ФП [683]. Применение разряда с прямолинейной бифазной кривой тока при наружной кардиоверсии было более эффективно (99,1% из 1877 процедур у 1361 пациента), чем использование монофазного синусоидального тока (92,4% из 2818 процедур у 2025 пациентов, $p < 0{,}001$), но сопоставимо с эффективностью у пациентов с трепетанием предсердий (99,2 и 99,8% соответственно). Средним успешным уровнем разряда для бифазного тока был разряд в 100 Дж, а для монофазного тока – 200 Дж [684].

8.2.4. Электрическая кардиоверсия у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и кардиовертерами-дефибрилляторами

При соблюдении необходимых мер предосторожности кардиоверсия является безопасной процедурой у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами или дефибрилляторами. В электрических генераторах искусственных водителей ритма и дефибрилляторов заложена схема защиты от внезапных наружных электрических разрядов, однако программные данные могут быть изменены увеличением мощности генератора

импульсов. Проведение электротока по имплантированному электроду может привести к повреждению эндокарда, к временному или постоянному увеличению порога стимуляции и к потере желудочкового захвата. Непосредственно до и после электрической кардиоверсии необходимо провести тестирование имплантированного устройства, для того чтобы убедиться в его нормальной работе, а при необходимости – перепрограммировать. Электрокардиостимуляторы или дефибрилляторы обычно имплантируют спереди, поэтому пластины для наружной электрической кардиоверсии следует расположить как можно дальше от имплантированного устройства, предпочтительно в передне-задней позиции. Риск развития блокады выхода наиболее высок, когда одна из пластин располагается вблизи от импульсного генератора, а другая – над верхушкой сердца, и этот риск ниже при передне-заднем расположении электродов и наличии биполярной системы электродов [685, 686]. Внутренняя электрическая кардиоверсия с низкой мощностью разряда не влияет на функцию электрокардиостимулятора у пациентов с расположением электродов в правом предсердии, коронарном синусе или левой легочной артерии [687].

8.2.5. Риск и осложнения электрической кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Риск электрической кардиоверсии в основном связан с развитием тромбоэмболии или нарушений ритма сердца. Имеются сообщения о развитии тромбоэмболии у 1–7% пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию до проведения кардиоверсии при ФП [688, 689]. Профилактическая антитромботическая терапия обсуждается ниже (см. раздел 8.2.7. «Профилактика тромбоэмболии у пациентов с ФП, подвергающихся кардиоверсии»).

Различные доброкачественные аритмии, такие как желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, брадикардия и кратковременная остановка синусного узла, могут возникать после электрической кардиоверсии, и обычно они купируются спонтанно [690]. Более опасные аритмии, такие как желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ), могут возникать на фоне гипокалиемии, дигиталисной интоксикации или неадекватной синхронизации [691, 692]. Для безопасного и эффективного проведения электрической кардиоверсии уровень сывороточного калия должен быть в пределах нормы. Содержание магния в сыворотке крови не оказывает влияния на эффективность электрической кардиоверсии [693]. Проведение электрической кардиоверсии противопоказано при гликозидной интоксикации, так как развивающиеся при этом желудочковые тахиаритмии могут трудно поддаваться лечению. Наличие в сыворотке крови сердечных гликозидов в терапевтических пределах не исключает возможности клинической интоксикации, но обычно не сопровождается развитием злокачественных желудочковых аритмий во время кардиоверсии [694], поэтому прекращение терапии сердечными гликозидами не является необходимым условием перед проведением электрической кардиоверсии при ФП. Тем не менее очень важно исключить клинические и ЭКГ-признаки превышения уровня дигоксина и отсрочить кардиоверсию до коррекции интоксикации, которая обычно требует отмены дигоксина более чем на 24 часа.

У пациентов с длительно существующей ФП после проведения кардиоверсии обычно проявляются имеющиеся нарушения функции синусного узла. Низкая частота желудочковых сокращений при ФП без применения медикаментов, замедляющих проведение по атриовентрикулярному узлу, может свидетельствовать о нарушении функции синусного узла. Пациенты должны быть обследованы на предмет развития дисфункции синусного узла до кардиоверсии, для возможности проведения профилактической трансвенозной или чрескожной имплантации электрокардиостимулятора [695].

8.2.6. Повышение эффективности электрической кардиоверсии с помощью медикаментозной терапии

Рекомендации

Класс IIа

(1) Лечение амиодароном, флекаинидом, ибутилидом, пропафеноном или соталолом перед электрической кардиоверсией может повысить эффективность этой процедуры и уменьшить вероятность развития рецидивов ФП (Уровень доказательности: B)

(2) У пациентов с рецидивом ФП после успешной электрической кардиоверсии проведение повторной кардиоверсии может быть эффективным после профилактического назначения антиаритмической терапии (Уровень доказательности: C)

Класс IIб

(1) У пациентов с персистирующей формой ФП возможно применение бета-адреноблокаторов, дизопирамида, дилтиазема, дофетилида, прокаинамида или верапамила, хотя их роль для повышения эффективности электрической кардиоверсии или профилактики ранних рецидивов ФП до настоящего времени точно неизвестна (Уровень доказательности: C)

(2) Начало применения антиаритмической терапии на догоспитальном этапе возможно для повышения эффективности электрической кардиоверсии у пациентов с ФП без сопутствующей патологии сердца. (Уровень доказательности: C)
(3) Применение антиаритмической терапии на догоспитальном этапе возможно для повышения эффективности электрической кардиоверсии у пациентов с определенными формами кардиальной патологии при доказанной безопасности данного препарата у данного пациента. (Уровень доказательности: C)

Хотя большинство случаев рецидива ФП возникает в течение первого месяца после электрической кардиоверсии, в ходе исследований по эффективности внутренней предсердной кардиоверсии [696] и так называемых постконверсионных исследований с применением наружной электрической кардиоверсии [697] было выявлено несколько вариантов рецидивов ФП (рис. 17). В некоторых случаях наносимые контрразряды не вызывали появления даже единичных изолированных синусовых или предсердных эктопических комплексов, что было равносильно высокому порогу дефибрилляции предсердий. В других случаях рецидивы ФП возникали в течение нескольких минут после кратковременного восстановления синусового ритма [698, 699], а иногда рецидивы ФП возникали через

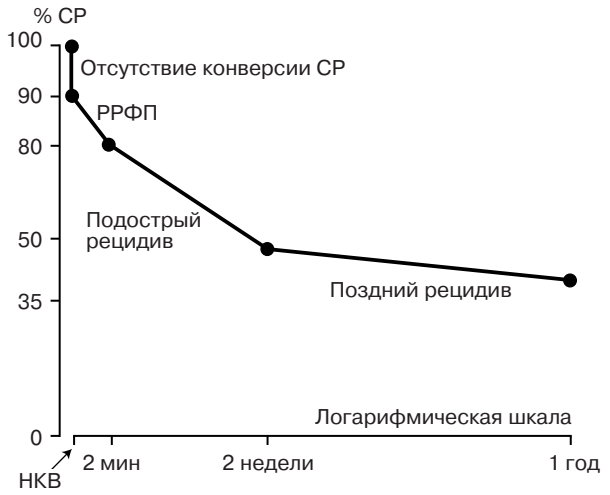


Рис. 17. Гипотетическая иллюстрация неэффективности кардиоверсии.

Показаны три типа рецидивов ФП после электрической кардиоверсии персистирующей ФП. Эффективность действия препаратов заключается в повышении результативности наносимого разряда и подавлении рецидивов ФП. Модифицировано с разрешения Gelder I. C., Tuinenburg A. E., Schoonderwoerd B. S. et al. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Amer. J. Cardiol.* 1999; 84:147R–51R, с разрешения Excerpta Medica Inc. [704].

СР – синусовый ритм; НКВ – наружная кардиоверсия; РРФП – ранние рецидивы ФП.

несколько дней или недель после кардиоверсии [697]. Приблизительно у 25% пациентов, подвергающихся электрической кардиоверсии при ФП, отмечается полная безуспешность данной процедуры и возникают ранние (незамедлительные) рецидивы. Почти у такого же числа пациентов в течение 2 недель после электрической кардиоверсии возникают подострые рецидивы ФП [698].

Восстановление и поддержание синусового ритма менее вероятно у пациентов с длительностью ФП более 1 года, чем у тех, у кого ФП имеет меньшую длительность. По данным литературы ранняя (непосредственная) эффективность электрической кардиоверсии варьирует от 70 до 99% [617, 682, 684, 700, 701]. Это можно отчасти объяснить различием в характеристиках пациентов и используемых формах наносимых разрядов (монофазные или бифазные), а также различием в критериях определения эффективности процедуры, поскольку интервал времени, в течение которого оценивается результат, колеблется от нескольких секунд до нескольких дней. Со временем уменьшилась распространенность ФП, вызванной ревматическими заболеваниями сердца, увеличился средний возраст популяции пациентов с ФП [700–702], а частота встречаемости изолированной формы ФП осталась неизменной. Все эти факты затрудняют сравнительную оценку результатов кардиоверсии в различных исследованиях.

При последовательной серии исследований многочисленной когорты пациентов с ФП, подвергающихся кардиоверсии, в соответствии с данными, опубликованными в 1991 г., оказалось, что у 24% этих пациентов наблюдалась ИБС, у 24% – ревматическая клапанная патология, у 15% – изолированная ФП, у 11% – артериальная гипертензия, у 10% – кардиомиопатия, у 8% – неревматические поражения клапанов сердца, у 6% – врожденные пороки сердца, у 2% – гипертиреоидизм [700]. У 70% сохранялся синусовый ритм в течение 24 часов после проведения кардиоверсии. При многофакторном анализе было выявлено, что короткая продолжительность ФП, ТП и молодой возраст являются независимыми предикторами восстановления синусового ритма, в то время как увеличение размеров левого предсердия, наличие органической патологии сердца и кардиомегалия ассоциированы с развитием сердечной недостаточности. 10 лет спустя в другом исследовании, охватывавшем 166 пациентов, подвергавшихся проведению первой электрической кардиоверсии, было выявлено, что короткая продолжительность ФП, небольшие размеры левого предсердия, терапия бета-адреноблокаторами, верапамилом и дилтиаземом были клиническими предикторами как исходно эффективного восстановления, так и

поддержания синусового ритма [703]. В другом исследовании, включавшем 100 пациентов, синусовый ритм сохранялся в течение 3 дней после проведения кардиоверсии в 86% случаев [701], эффективность проведения электрической кардиоверсии увеличивалась до 94% при повторной кардиоверсии на фоне лечения хинидином или дизопирамидом. Только у 23% пациентов сохранялся синусовый ритм через 1 год после кардиоверсии, а у 16% пациентов синусовый ритм сохранялся более 2 лет. У пациентов с рецидивом ФП проведение повторной кардиоверсии после начала медикаментозной терапии антиаритмическими препаратами привело к восстановлению и сохранению синусового ритма у 40 и 33% пациентов соответственно через 1 и 2 года с момента проведения кардиоверсии. У пациентов с повторным рецидивом ФП проведение кардиоверсии в третий раз приводило к восстановлению и сохранению синусового ритма у 54% пациентов через 1 год и у 41% через 2 года от момента проведения процедуры. Таким образом, синусовый ритм может быть восстановлен с помощью электрической кардиоверсии у существенного числа пациентов, но частота рецидивов ФП без сопутствующей антиаритмической терапии остается высокой (см. рис. 17) [704].

Основной целью применения антиаритмиков в дополнение к электрической кардиоверсии является увеличение вероятности успеха процедуры электрической кардиоверсии (например, путем снижения порога кардиоверсии) и предотвращение рецидивов ФП. Повышение эффективности процедуры может происходить благодаря многим механизмам, таким, например, как снижение мощности разряда, требуемого для достижения кардиоверсии, увеличение рефрактерного периода предсердий, подавление предсердной эктопической активности, которая может служить причиной ранних рецидивов ФП [580, 705]. Применение антиаритмических препаратов может быть начато на догоспитальном этапе или в клинике, непосредственно перед началом электрической кардиоверсии (см. раздел 8.1.7. «Начало приема антиаритмических препаратов пациентами с фибрилляцией предсердий вне стационара»). Риск, связанный с фармакологическим лечением, включает возможность парадоксального увеличения порога дефибрилляции, как, например, при применении флекаинида [600], что связано с возможным увеличением частоты желудочковых сокращений при применении антиаритмиков классов IA и IC без приема препаратов, блокирующих проведение в атриовентрикулярном узле [632–636, 706], в результате возрастает риск возникновения желудочковых аритмий (см. табл. 21).

Вопрос о применении антиаритмиков для профилактики ранних рецидивов ФП после восстановления синусового ритма следует решать строго индивидуально для каждого пациента. Пациенты с изолированной ФП сравнительно небольшой продолжительности менее склонны к развитию раннего рецидива ФП, чем пациенты с органической патологией сердца и ФП большей длительности, которые по этой причине гораздо больше выигрывают от профилактического назначения антиаритмических препаратов. Предварительная терапия фармакологическими препаратами наиболее целесообразна у пациентов с неэффективной электрической кардиоверсией и у тех, у кого наблюдаются ранние или подострые рецидивы ФП. У пациентов с поздними рецидивами ФП, а также у больных, которым проводится первичная кардиоверсия при персистирующей ФП, предварительное лечение антиаритмическими препаратами необязательно. Антиаритмическая терапия рекомендуется в сочетании со второй попыткой кардиоверсии, особенно когда имели место ранние рецидивы ФП. Третья и последующие попытки кардиоверсии имеют ограниченную эффективность и должны применяться лишь у тщательно отобранных пациентов. Нечастые повторные кардиоверсии могут быть приемлемы у пациентов с выраженной симптоматикой при рецидивах ФП.

Специфические фармакологические препараты для профилактики рецидивов ФП у пациентов, подвергающихся электрической кардиоверсии

8.2.6.1. Амиодарон

У пациентов с персистирующей формой ФП лечение амиодароном в течение 6 недель до и после электрической кардиоверсии повышало вероятность восстановления и поддержания синусового ритма и способствовало уменьшению наджелудочковой эктопической активности, служащей триггером рецидивов ФП [579]. Профилактическое применение амиодарона было также эффективным при безуспешности первой попытки электрической кардиоверсии [531, 569]. У пациентов с персистирующей формой ФП и произвольным отбором для терапии карведилолом, амиодароном или плацебо за 4 недели до проведения электрической кардиоверсии применение двух лекарственных препаратов ассоциировалось с одинаковой эффективностью кардиоверсии, однако амиодарон доказал свое превосходство для поддержания синусового ритма после кардиоверсии [707].

8.2.6.2. Бета-адреноблокаторы

Хотя бета-адреноблокаторы не способствуют повышению эффективности электрической кардиоверсии или подавлению ранних или поздних рецидивов ФП, они могут снижать вероятность развития подострых рецидивов ФП [583].

8.2.6.3. Блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда

При оценке эффективности применения антагонистов кальция до электрической кардиоверсии ФП были получены противоречивые результаты. В нескольких исследованиях было выявлено, что верапамил снижал риск развития непосредственных или ранних рецидивов ФП [708, 709]. Однако верапамил и дилтиазем могут увеличивать длительность ФП, укорачивать рефрактерность и увеличивать спонтанную дисперсию рефрактерности, что может приводить к развитию более устойчивой ФП [710, 711]. У пациентов с персистирующей формой ФП применение верапамила дополнительно к антиаритмикам I или II классов может предотвращать ранние рецидивы ФП после кардиоверсии [712], а использование данной комбинации препаратов за 3 дня до и после кардиоверсии повышало эффективность профилактики подострых рецидивов ФП [713, 714]. Верапамил также уменьшал вероятность рецидивов ФП при второй попытке электрической кардиоверсии, предпринятой после возникновения раннего рецидива ФП [714]. В сравнительном исследовании амиодарон и дилтиазем оказались более эффективными, чем дигоксин, в профилактике ранних рецидивов ФП, тогда как через месяц частота рецидивов была меньше в группе амиодарона (28%), чем в группе дилтиазема (56%) или дигоксина (78%) [715]. У пациентов с персистирующей формой ФП применение верапамила за 1 месяц до и после электрической кардиоверсии не улучшало результаты данной процедуры [716].

8.2.6.4. Хинидин

Применение нагрузочной дозы хинидина (1200 мг перорально за 24 часа до электрической кардиоверсии) способствовало значительному уменьшению количества разрядов и мощности энергии, необходимой для электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой ФП. Хинидин предотвратил ранние рецидивы ФП в 25 случаях, в то время как в контрольной группе рецидивы возникли у 7 из 25 пациентов [698]. При неэффективности восстановления синусового ритма с помощью хинидина (в дозе от 600 до 800 мг 3 раза в день в течение 2 дней), не было выявлено различий в пороге дефибрилляции в группах пациентов, рандомизированных на продолжение или отмену приема данного препарата [617].

8.2.6.5. Антиаритмики класса IC

Применение перорального пропафенона в стационаре за 2 дня до проведения электрической кардиоверсии уменьшает вероятность ранних рецидивов ФП после кардиоверсии, позволяя таким образом выписать большее число пациентов с синусовым ритмом. Пропафенон по сравнению с плацебо не влиял на средний порог дефибрилляции или на частоту конверсии (эффективность наносимых разрядов составила 84% против 82% соответственно), но подавлял ранние рецидивы ФП (в течение 10 мин), и через 2 дня 74% пациентов против 53% имели синусовый ритм [522]. У пациентов с персистирующей формой ФП предварительное, до электрической кардиоверсии, применение внутривенного флекаинида не оказывало значимого влияния на ее эффективность [717].

8.2.6.6. Антиаритмики III класса

Для определения методов наиболее эффективного лечения ранних и подострых рецидивов ФП необходимо проведение контролируемых исследований. Антиаритмические препараты III класса являются менее эффективными в подавлении подострых, чем поздних рецидивов ФП (см. табл. 23). Согласно данным имеющихся сообщений, начало фармакологической терапии и установление терапевтической концентрации препарата в плазме крови повышает раннюю эффективность процедуры электрической кардиоверсии и способствует подавлению ранних рецидивов ФП. После восстановления синусового ритма пациенты, получающие антиаритмические препараты, удлиняющие интервал *Q–T,* должны находиться в стационаре под мониторингом в течение 24–48 часов для выявления эффектов снижения частоты ритма и своевременного начала лечебных мероприятий при развитии ЖТ типа «torsade de pointes».

В рандомизированных исследованиях по изучению электрической кардиоверсии у пациентов, получавших ибутилид до процедуры, синусовый ритм восстанавливался чаще, чем у нелеченых пациентов из контрольной группы и у тех, у кого электрическая кардиоверсия оказалась изначально безуспешной, вероятность восстановления синусового ритма была больше при повторе процедуры после предварительного лечения ибутилидом [556, 718]. Ибутилид был более эффективным, чем верапамил, для предотвращения ранних рецидивов ФП [705].

8.2.7. Профилактика тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся кардиоверсии

Рекомендации

Класс I

(1) При длительности ФП 48 часов или более, или когда длительность ФП неизвестна, рекомендуется прием антикоагулянтов в течение

3 недель до и 4 недель после проведения кардиоверсии (целевой уровень МНО 2,0–3,0) вне зависимости от используемого метода кардиоверсии (электрический или фармакологический) для восстановления синусового ритма. (Уровень доказательности: B)

(2) При длительности ФП более 48 часов, требующей проведения немедленной кардиоверсии в связи с гемодинамической нестабильностью, параллельно должно быть начато введение гепарина (при отсутствии противопоказаний) – вначале внутривенное болюсное введение с последующей постоянной инфузией в дозе, регулируемой по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), которое при адекватной терапии должно увеличиться в 1,5–2 раза по сравнению с исходным значением. Затем необходимо проводить пероральную антикоагулянтную терапию (целевой уровень МНО 2,0–3,0), по крайней мере, в течение 4 недель, как это делается стандартно у пациентов, подвергающихся элективной кардиоверсии. В настоящее время существует недостаточно свидетельств в пользу назначения подкожного низкомолекулярного гепарина при вышеописанном состоянии. (Уровень доказательности: C)

(3) При длительности ФП менее 48 часов, ассоциирующейся с гемодинамической нестабильностью (стенокардией, инфарктом миокарда, шоком или отеком легких), кардиоверсия должна быть выполнена незамедлительно, без задержки на предварительное проведение антикоагулянтной терапии (Уровень доказательности: C)

Класс IIa

(1) В течение первых 48 часов после начала ФП антикоагулянтную терапию до и после кардиоверсии следует проводить с учетом индивидуального риска развития тромбоэмболии. (Уровень доказательности: C)

(2) В качестве альтернативы проведению антикоагулянтной терапии при ФП до кардиоверсии целесообразным является выполнение чреспищеводной ЭхоКГ для выявления тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия. (Уровень доказательности: B)

(2a) При отсутствии тромба кардиоверсию целесообразно проводить незамедлительно после антикоагуляции нефракционированным гепарином (например, начать с его внутривенного болюсного введения с последующей инфузией в дозе, регулируемой по АЧТВ, которое при адекватной терапии должно в 1,5–2 раза превышать исходное значение; такую терапию продолжают до начала пероральной антикоагуляции с помощью антагониста витамина K – например, варфарина, до достижения целевого уровня МНО, равного или превышающего 2,0). (Уровень доказательности: B). Далее пероральную антикоагулянтную терапию (целевой уровень МНО 2,0–3,0) целесообразно проводить не менее 4 недель, как это делается стандартно у пациентов, подвергающихся элективной кардиоверсии. (Уровень доказательности: B)

В настоящее время накоплено недостаточно свидетельств в пользу назначения подкожного низкомолекулярного гепарина при подобных состояниях. (Уровень доказательности: C)

(2b) При обнаружении тромба с помощью ЧПЭхоКГ пероральную антикоагулянтную терапию (целевой уровень МНО 2,0–3,0) необходимо проводить в течение 3 недель до и 4 недель после кардиоверсии. Даже после успешного восстановления синусового ритма целесообразно более длительное проведение антикоагулянтной терапии из-за часто сохраняющегося повышенного риска развития тромбоэмболии в таких ситуациях. (Уровень доказательности: C)

(3) Согласно рекомендациям у пациентов с ТП, подвергающихся кардиоверсии, полезным является проведение антикоагулянтной терапии, так же, как у пациентов с ФП. (Уровень доказательности: C)

В настоящее время проведено недостаточно рандомизированных исследований по оценке эффективности антитромботической терапии у пациентов с ФП или ТП, подвергающихся кардиоверсии, однако в сериях исследований типа «случай–контроль» риск тромбоэмболии составлял 1–5% [689, 719]. Риск тромбоэмболии был близок к нижней границе этого интервала при предварительной терапии антикоагулянтами (до достижения целевого уровня МНО 2,0–3,0) в течение 3–4 недель до и после восстановления синусового ритма [54, 181, 695]. В настоящее время стандартной практикой является назначение антикоагулянтов пациентам с длительностью ФП более 2 дней при подготовке к кардиоверсии. Manning и соавт. [304] предложили использовать ЧПЭхоКГ для выявления пациентов без тромбов в ушке левого предсердия, которым не требуется терапия антикоагулянтами, однако последующие исследования [324] и метаанализ нескольких клинических исследований показали ненадежность этого подхода [720].

Если большинство инсультов, связанных с ФП, развивается вследствие эмболии тромбами, образовавшимися в результате стаза крови в ушке ЛП, то логично предположить, что восстановление

и поддержание нормальной сократительной функции предсердий должно снизить риск тромбоэмболии. Функция левого желудочка может также улучшаться после кардиоверсии [721], способствуя потенциальному снижению риска эмболии и улучшению кровообращения головного мозга [722]. Тем не менее, не существует убедительных данных в пользу того, что кардиоверсия с последующим длительным поддержанием синусового ритма надежно снижает количество случаев тромбоэмболии у пациентов с ФП. Восстановление синусового ритма после ФП приводит к развитию временной механической дисфункции ЛП и УЛП [417], известной как «оглушенное» состояние миокарда (stunning), которое может возникать после спонтанной, фармакологической [723, 724] или электрической [724–726] кардиоверсии при ФП или после радиочастотной катетерной аблации ТП [226] и которое может быть ассоциировано с эффектом спонтанного контрастирования [417]. Восстановление механической функции может задерживаться на несколько недель, что отчасти зависит от длительности ФП до кардиоверсии [191, 727, 728]. Этим можно объяснить, почему у некоторых пациентов без наличия тромба в ЛП по данным ЧПЭхоКГ до кардиоверсии впоследствии развиваются тромбоэмболии [324]. Предполагают, что тромб формируется в период «оглушенности» миокарда и выбрасывается в системный кровоток после восстановления механической функции, что объясняет частое развитие тромбоэмболических событий в течение первых 10 дней после кардиоверсии [212].

У пациентов с ФП или ТП, у которых с помощью ЧПЭхоКГ обнаруживают тромб в УЛП, наблюдается высокий риск развития тромбоэмболии. Поэтому таким пациентам следует проводить антикоагулянтную терапию за 3 недели до и 4 недели после фармакологической или электрической кардиоверсии. В многоцентровом исследовании, включавшем 1222 пациента с длительностью ФП более 2 дней или с ТП и ФП в анамнезе [729], они были рандомизированы по тактике ведения в соответствии с включением в план обследования и контроля лечения ЧПЭхоКГ. В группе пациентов, которым выполнялась ЧПЭхоКГ, при выявлении тромба кардиоверсия откладывалась, а пациентам назначали варфарин в течение 3 недель, после чего ЧПЭхоКГ повторяли для подтверждения исчезновения тромба. Непосредственно перед кардиоверсией проводили короткий курс гепаринотерапии, а после кардиоверсии назначали варфарин в течение 4 недель. Другая группа получала антикоагулянты в течение 3 недель до и 4 недель после кардиоверсии без проведения промежуточной (контрольной) ЧПЭхоКГ. В обеих группах риск развития инсульта был сравнительно низким (0,81% при ЧПЭхоКГ-контроле и 0,50% при стандартном подходе без контрольной ЧПЭхоКГ) в течение 8 недель наблюдения. В обеих группах также не наблюдалось достоверных различий в эффективности кардиоверсии и в риске развития значимого кровотечения. Клиническое преимущество тактики с проведением ЧПЭхоКГ сводилось лишь к сокращению продолжительности подготовительного периода перед проведением кардиоверсии.

У пациентов с ФП неизвестной продолжительности или длительностью более 48 часов рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии в течение 3–4 недель до и после кардиоверсии. Хотя тромбы в ЛП и системные эмболии наблюдались и у пациентов с ФП меньшей длительности, необходимость антикоагуляции в таких случаях менее ясна. Когда острая ФП приводит к нестабильности гемодинамики в виде приступа стенокардии, ИМ, шока или отека легких, не следует откладывать кардиоверсию для проведения антикоагулянтной терапии, однако до проведения электрической кардиоверсии или внутривенного введения антиаритмического препарата следует ввести нефракционированный гепарин внутривенно или низкомолекулярный гепарин подкожно.

Для профилактики поздних тромбоэмболий может потребоваться продолжение антикоагулянтной терапии в течение более длительного периода времени после проведения процедуры кардиоверсии. Длительность приема антикоагулянтов после кардиоверсии зависит как от вероятности рецидива симптоматичной или асимптоматичной ФП у конкретного пациента, так и от индивидуального риска развития тромбоэмболии. Причинами поздних тромбоэмболий могут быть как формирование тромба вследствие «оглушения» миокарда предсердий, так и замедленное восстановление сократительной функции предсердий после кардиоверсии. По объединенным данным 32 исследований по изучению кардиоверсии при ФП или ТП оказалось, что 98% клинических случаев тромбоэмболии происходит в течение 10 дней после кардиоверсии [212]. Эти данные, пока еще не подтвержденные в проспективных исследованиях, свидетельствуют в пользу применения антикоагулянтов в течение 4 недель после кардиоверсии, и продолжение антикоагулянтной терапии в течение значительно более длительного периода времени может быть оправданным даже после очевидно эффективной кардиоверсии.

Инсульт или системная эмболия также наблюдаются и у пациентов с трепетанием предсердий, подвергающихся кардиоверсии [730–732], и при таких состояниях следует проводить антикоагулянтную терапию с применением тактики, включающей выполнение ЧПЭхоКГ до и после ее нача-

ла (ЧПЭхоКГ-контролируемой), или традиционной тактики без контрольной ЧПЭхоКГ. Применение ЧПЭхоКГ-контролируемой кардиоверсии при ТП сопровождалось низкой частотой развития системной эмболии, особенно в случаях, когда пациенты были стратифицированы по другим факторам риска на основании клинических данных и/или данных ЧПЭхоКГ [600, 733].

8.3. Поддержание синусового ритма

Рекомендации

Класс I

До начала антиаритмической терапии рекомендуется проводить лечение провоцирующих состояний или обратимых причин ФП. (Уровень доказательности: C)

Класс IIa

(1) Фармакологическая терапия может быть полезной для поддержания синусового ритма и предотвращения развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с ФП. (Уровень доказательности: C)
(2) Редкие и хорошо переносимые пациентами рецидивы ФП можно обоснованно считать успешным результатом антиаритмической терапии. (Уровень доказательности: C)
(3) Амбулаторное начало антиаритмической терапии обоснованно у пациентов с ФП без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы при хорошей переносимости антиаритмического препарата. (Уровень доказательности: C)
(4) У пациентов с изолированной формой ФП без структурной патологии сердечно-сосудистой системы начало приема пропафенона или флекаинида может быть результативным в амбулаторных условиях, если при этом у пациентов с пароксизмальной ФП наблюдается синусовый ритм. (Уровень доказательности: B)
(5) Соталол может быть действенным антиаритмическим препаратом в амбулаторных условиях у пациентов на синусовом ритме, с незначимой патологией сердечно-сосудистой системы или при ее отсутствии, склонных к развитию пароксизмов ФП, при условии, что длительность некорригированного интервала $Q–T$ составляет менее 460 мс, концентрация электролитов в плазме крови в норме и отсутствуют факторы риска развития проаритмий на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. (Уровень доказательности: C)
(6) Катетерная аблация – приемлемая альтернатива фармакологической терапии для профилактики рецидивов ФП у симптоматичных пациентов с неувеличенным или небольших размеров левым предсердием. (Уровень доказательности: C)

Класс III

(1) Не рекомендуется проводить антиаритмическую терапию определенным препаратом для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП с хорошо идентифицированными факторами риска развития проаритмогенных эффектов при приеме этого препарата. (Уровень доказательности: A)
(2) Не рекомендуется применять фармакологические препараты для поддержания синусового ритма у пациентов с выраженной дисфункцией синусного или атриовентрикулярного узла при отсутствии функционирующего ЭКС. (Уровень доказательности: C)

8.3.1. Фармакологическое лечение

8.3.1.1. Цели лечения

Любая форма ФП, пароксизмальная или персистирующая, – это хроническое заболевание, и у большинства пациентов рано или поздно возможно возникновение рецидива ФП [704, 734, 735] (см. рис. 13). Многим пациентам с ФП в конечном итоге необходима профилактическая антиаритмическая терапия для поддержания синусового ритма, подавления симптоматики, улучшения переносимости физических нагрузок и гемодинамической функции и предотвращения развития аритмогенной кардиомиопатии. В связи с тем, что факторы, предрасполагающие к рецидивированию ФП (пожилой возраст, СН, артериальная гипертензия, увеличение ЛП и дисфункция ЛЖ), также являются факторами риска тромбоэмболии, риск развития инсульта не может быть снижен только путем коррекции аритмии. Неизвестно, предотвращает ли поддержание синусового ритма развитие тромбоэмболии, сердечной недостаточности или смерти у пациентов с ФП в анамнезе [736, 737]. В исследованиях, сравнивающих лечебную тактику контроля частоты ритма с тактикой восстановления ритма у пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП [293, 294, 296, 343, 344], не было выявлено снижения частоты смертности, инвалидизирующих инсультов, госпитализаций, развития новых аритмий или тромбоэмболических осложнений в группе восстановления ритма [296]. Поддержание синусового ритма с помощью фармакологических препаратов может снизить заболеваемость у пациентов с СН [501, 738], но в одном из обзорных наблюдательных исследований было выявлено, что последовательная кардиоверсия у пациентов с персистирующей ФП не способствовала снижению частоты развития осложнений [739].

Фармакологическая терапия для поддержания синусового ритма показана пациентам с тяжело переносимыми симптомами, обусловленными пароксизмами ФП или рецидивами ФП после кардиоверсии, которые хорошо переносят лечение антиаритмическими препаратами и имеют хорошие шансы для удержания синусового ритма в течение длительного периода времени (например, молодые пациенты без органической патологии сердца или гипертензии, с короткой продолжительностью ФП и нормальными размерами ЛП) [293, 740]. Если при применении антиаритмиков не уменьшается выраженность симптомов или возникают побочные эффекты, то от них следует отказаться.

8.3.1.2. Конечные точки исследований по оценке эффективности антиаритмических препаратов

Изучалось применение различных антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП. Количество и качество проведенных по каждому препарату исследований ограничены; конечные точки этих исследований отличаются, и лишь несколько исследований отвечают современным стандартам хорошей клинической практики (good clinical practice). Распространенность аритмии и качество жизни оценивались не во всех исследованиях. В исследованиях, включавших пациентов с пароксизмальной ФП, оценивались время до возникновения первого рецидива, количество рецидивов в течение определенного периода времени, число пациентов без рецидивов во время дальнейшего периода наблюдения и комбинация этих данных. Число пациентов с синусовым ритмом во время дальнейшего периода наблюдения – более полезный показатель в исследованиях с персистирующей ФП, чем с пароксизмальной ФП. В большинстве исследований по персистирующей ФП антиаритмические препараты назначались до или после электрической кардиоверсии. Поскольку частота рецидивов ФП наибольшая в течение первых нескольких недель после кардиоверсии [697, 713], среднее время до возникновения первого рецидива, выявляемое с помощью телефонного мониторинга, может не отличаться при применении двух тактик лечения. Кроме того, поскольку рецидивы ФП могут быть персистирующими, ни интервал между рецидивами, ни количество эпизодов ФП за определенный промежуток времени не являются подходящими конечными точками, если не используется тактика проведения последовательных кардиоверсий. С учетом этих факторов у соответствующих конечных точек для оценки эффективности лечения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП мало общего. Это препятствует проведению сравнительной оценки лечения, направленного на поддержание синусового ритма в когортах, включающих пациентов с обоими видами ФП. Поэтому исследования со смешанной популяцией пациентов мало учитывались в настоящих рекомендациях. Длительность последующего периода наблюдения значительно отличалась в проводимых исследованиях, и поэтому в целом оказалась недостаточной для имеющей огромное значение экстраполяции данных к годам лечения, поскольку ФП часто рассматривается как хроническое нарушение ритма сердца.

Рецидивы ФП не являются эквивалентом неэффективного лечения. В некоторых исследованиях [594, 598] пациенты с рецидивирующей ФП часто предпочитали продолжать антиаритмическую терапию, возможно из-за того, что эпизоды ФП становились менее частыми, более короткими или менее симптоматичными. Поэтому уменьшение тяжести аритмии может являться основой успешности терапии у некоторых пациентов, в то время как для других любой рецидив ФП может казаться непереносимым. При анализе, основанном на определении времени до возникновения рецидива ФП у пациентов с пароксизмальной ФП или на числе пациентов с персистирующей ФП и сохраненным синусовым ритмом после кардиоверсии, можно недооценить потенциально полезные лечебные подходы. Проведенные исследования также отличаются друг от друга и по другим критериям и фактам. Обычно об эффективности лечения ТП и ФП не сообщается отдельно. Кардиальная патология или экстракардиальные заболевания наблюдаются у 80% пациентов с персистирующей ФП, но этот факт не всегда описывается в деталях. Часто не ясно, когда у пациентов впервые возникла ФП или была ли она персистирующей, и частота предыдущих эпизодов ФП и кардиоверсий описываются по-разному. Большинство контролируемых исследований по изучению антиаритмических препаратов включали нескольких пациентов с риском развития лекарственно-индуцированной СН, проаритмии или нарушений проводимости, и эти факты необходимо учитывать при применении данных рекомендаций.

В рамках исследования AFFIRM было выявлено, что в случаях рецидива ФП при принятии решения о кардиоверсии ритма и дальнейшем лечении пациента тем же антиаритмическим препаратом или при кардиоверсии ритма и лечении пациента другим антиаритмическим препаратом около 80% пациентов будут иметь синусовый ритм к концу одного года наблюдения [570].

8.3.1.3. Предикторы рецидивов фибрилляции предсердий

У большинства пациентов с ФП, за исключением послеоперационной или вторичной ФП, обуслов-

ленной преходящим или острым заболеванием, рано или поздно возникает рецидив ФП. Факторами риска частых рецидивов пароксизмальной ФП (более одного эпизода в месяц) являются женский пол и фоновая кардиальная патология [741]. В одном исследовании у пациентов с персистирующей ФП после электрической кардиоверсии одним разрядом без сопутствующей профилактической лекарственной терапии частота выживаемости без аритмий в течение 4 лет составляла менее 10% [735]. Предикторами рецидивов ФП за этот период времени являлись артериальная гипертензия, возраст старше 55 лет и длительность ФП более 3 месяцев. Последовательные кардиоверсии и профилактика лекарственными препаратами привели к свободе от рецидивов ФП приблизительно у 30% пациентов [735], и при такой тактике лечения предикторами рецидивов ФП являлись возраст старше 70 лет, длительность ФП более 3 месяцев и наличие СН [735]. Другими факторами риска рецидивов ФП являются увеличение ЛП и ревматическое поражение сердца.

8.3.2. Общий подход к лечению антиаритмическими препаратами

Перед назначением любого антиаритмического препарата в первую очередь следует выявить и корригировать состояния, провоцирующие развитие ФП. В большинстве случаев подобными причинами являются ишемическая болезнь или клапанная патология сердца, артериальная гипертензия или сердечная недостаточность. Те пациенты, у которых развитие ФП связано с приемом алкоголя, должны воздерживаться от его употребления. Антиаритмические препараты редко назначаются после первого эпизода ФП, хотя их прием в течение нескольких недель может помочь стабилизировать синусовый ритм после проведения кардиоверсии. При редких, умеренных и хорошо переносимых рецидивах ФП может не требоваться замена одного антиаритмического препарата (принимаемого пациентом) на другой. Бета-адреноблокаторы могут быть эффективными у пациентов с развитием ФП только на фоне физических нагрузок, однако в редких случаях одно определенное состояние или обстоятельство является единственным причинно-пусковым фактором возникновения всех приступов аритмии, и у большинства пациентов синусовый ритм не сохраняется без назначения антиаритмической терапии. Выбор подходящего антиаритмического препарата прежде всего основан на его безопасности, а также зависит от наличия органического заболевания сердца, количества и характера предшествующих эпизодов ФП [742].

У пациентов с изолированной формой ФП лечение можно начать с бета-адреноблокатора, однако особенно эффективными у этой категории пациентов являются флекаинид, пропафенон и соталол. Амиодарон и дофетилид рекомендуются в качестве альтернативных препаратов. Не приветствуется применение хинидина, прокаинамида и дизопирамида, кроме случаев неэффективности амиодарона или при наличии противопоказаний к его применению. Тем не менее, у пациентов с вагусной формой ФП антихолинергическая активность длительно действующего дизопирамида теоретически делает его препаратом выбора. В этой ситуации флекаинид и амиодарон являются препаратами второй и третьей линии выбора соответственно, в то время как пропафенон не рекомендован к применению в связи с тем, что его (хотя и слабая) внутренняя бета-блокирующая активность может ухудшать течение вагусной пароксизмальной ФП. У пациентов с катехоламин-индуцированной ФП бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора первой линии, далее следуют соталол и амиодарон. У пациентов с катехоламин-индуцированной изолированной ФП амиодарон является менее удачным средством выбора. Вагусная форма ФП может возникать сама по себе, но чаще всего она является составной частью многофакторной ФП, наблюдаемой у большинства пациентов с ФП. У пациентов с ночной ФП необходимо помнить о возможности возникновения апноэ во время сна (см. рис.15).

При неэффективности монотерапии можно попробовать применить комбинированную терапию. Эффективными комбинациями являются: бета-блокатор, соталол или амиодарон плюс препарат класса IC. Комбинации блокатора кальциевых каналов, такого как дилтиазем, с препаратом класса IC, таким как флекаинид или пропафенон, имеют преимущество у ряда пациентов. Изначально безопасный препарат может приобрести проаритмогенные свойства при развитии у пациента ИБС или СН или в случае начала приема пациентом другого препарата, который вызывает проаритмогенное взаимодействие. Поэтому пациента следует предупредить о важности возникновения таких симптомов, как обморок, стенокардия или одышка, а также о нежелательности приема некардиогенных препаратов, которые могут удлинять интервал *Q–T*. Полезная информация по этому вопросу находится на сайте http://www.torsades.org.

Оптимальные методы мониторинга фармакотерапии антиаритмическими препаратами различаются в зависимости от используемого конкретного препарата и разных состояний, наблюдающихся у пациентов. Данные проспективных исследований о верхней границе индуцированного антиаритмическими препаратами уширения *QRS*-комплекса или удлинения интервала *Q–T* в настоящее время

недоступны. В данных рекомендациях мы предлагаем согласованные нашим комитетом сведения по этому вопросу. При приеме препаратов класса IC уширение комплекса *QRS* не должно превышать 50%. Пробы с физической нагрузкой могут помочь выявить уширение комплекса *QRS,* которое проявляется лишь при высокой ЧСС (замедление проведения, зависимое от приема препарата). При приеме препаратов IA или III классов, возможно, за исключением амиодарона, корригированная длительность интервала *Q–T* при синусовом ритме должна оставаться менее 520 мс. При последующем наблюдении за пациентами следует периодически проводить оценку уровня калия и магния в плазме крови и показателей функции почек, поскольку почечная недостаточность приводит к накоплению препарата и таким образом предрасполагает к развитию проаритмий. Некоторым пациентам показано проведение целого ряда неинвазивных исследований для оценки функции ЛЖ, особенно при развитии клиники сердечной недостаточности в процессе лечения ФП.

8.3.3. Выбор антиаритмических препаратов у пациентов с заболеваниями сердца

Алгоритмы фармакотерапии для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП (см. рис. 13–16) и подходы к лечению при отдельных заболеваниях сердца основаны на доступных данных и на экстраполяции опыта применения различных препаратов в других ситуациях.

8.3.3.1. Сердечная недостаточность

Пациенты с СН особенно склонны к развитию желудочковых проаритмий на фоне приема антиаритмических препаратов, что связано с уязвимостью миокарда и электролитными нарушениями. В рандомизированных исследованиях была показана безопасность амиодарона и дофетилида (по отдельности) у пациентов с СН [501, 743], и эти препараты рекомендованы для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП на фоне СН.

При анализе данных, полученных в подгруппах исследования Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT) [738], амиодарон уменьшал частоту возникновения эпизодов ФП на протяжении более 4 лет у пациентов с СН на 4% по сравнению с 8% при приеме плацебо. Восстановление синусового ритма произошло у 31% пациентов в группе амиодарона против 8% в группе плацебо и сочеталось со значительно лучшими показателями выживаемости.

В исследовании Danish Investigations of Arrhythmias and Mortality on Dofetilide in Heart Failure (DIAMOND-CHF) trial были рандомизированы 1518 пациентов с симптоматичной СН. В подисследовании 506 пациентов с сердечной недостаточностью и ФП или трепетанием предсердий [501, 588] дофетилид (в дозе 0,5 мг 2 раза в день, прием начат в стационаре) увеличивал вероятность сохранения синусового ритма через 1 год у 79% больных в сравнении с 42% в группе плацебо. В группе дофетилида у 44% пациентов с ФП восстановился синусовый ритм (по сравнению с 39% в группе плацебо). Дофетилид не оказывал влияния на смертность, однако сочетанные конечные точки – смертность от всех причин и частота госпитализаций по поводу СН были ниже в группе дофетилида, чем в группе плацебо [501, 588]. Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes) развилась у 25 пациентов, получавших дофетилид (3,3%), и ¾ этих случаев возникали в первые 3 дня лечения.

Пациентам с дисфункцией ЛЖ и персистирующей формой ФП необходимо назначать бета-блокаторы и ингибиторы АПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II, так как эти препараты помогают контролировать частоту сердечных сокращений, улучшают функцию ЛЖ и продлевают выживаемость [744–747]. У пациентов с СН или постинфарктной дисфункцией ЛЖ терапия ингибиторами АПФ уменьшает частоту возникновения ФП [36, 748, 749]. При ретроспективном анализе пациентов с дисфункцией ЛЖ в исследованиях SOLVD [38] эналаприл уменьшал частоту возникновения ФП на 78% по сравнению с плацебо. В исследованиях CHARM и Val-HeFT антагонисты рецепторов ангиотензина II назначались в комбинации с ингибиторами АПФ, что дало лучшие результаты по сравнению с применением только ингибиторов АПФ для профилактики ФП. Однако вторичный анализ исследования The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II) показал отсутствие влияния бисопролола на выживаемость или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности у пациентов с ФП [750]. В исследованиях Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) [751] и Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) [752] ФП и трепетание предсердий встречались чаще в группе плацебо, чем у пациентов, пролеченных карведилолом. По данным ретроспективного анализа пациентов с сердечной недостаточностью, осложненной ФП, в программе U.S. Carvedilol Heart Failure Trial [753], карведилол улучшал фракцию выброса ЛЖ. В исследовании Khan и соавт. [754] комбинация карведилола и дигоксина уменьшала симптомы, улучшала функцию ЛЖ и контроль ЧЖС по сравнению с назначением каждого из этих препаратов в отдельности.

8.3.3.2. Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с ИБС в стабильном состоянии препаратами выбора первой линии могут быть бета-блокаторы, хотя польза от их применения подтверждена лишь в двух исследованиях [583, 587], а данные об их эффективности для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с персистирующей ФП неубедительны [583]. Для контроля ФП у выживших больных после ОИМ помимо назначения бета-блокаторов необходима антиаритмическая терапия, и в нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что соталол [755], амиодарон [756, 757], дофетилид [758] и азимилид [651] не оказывали влияния на выживаемость. Соталол обладает выраженной бета-блокирующей активностью у пациентов с ФП и может быть предпочтительным антиаритмическим препаратом первого ряда у пациентов с ФП на фоне ИБС, поскольку его применение ассоциируется с меньшей токсичностью при длительном применении, чем у амиодарона. Амиодарон увеличивает риск брадиаритмий, требующих имплантации постоянного кардиостимулятора у пожилых пациентов с ФП предшествующим ИМ в анамнезе [759], однако применение амиодарона может быть предпочтительнее соталола у пациентов с сердечной недостаточностью [755–757]. Ни флекаинид, ни пропафенон не рекомендуются в этих ситуациях, но хинидин, прокаинамид и дизопирамид могут считаться препаратами выбора третьего ряда у пациентов с ИБС. В исследование Danish Investigation of arrhythmias and Mortality on Dofetilide in Myocardial Infarction (DIAMOND-MI) [758] были включены пациенты после ИМ, у которых антиаритмическое преимущество дофетилида уравновешивало риск его проаритмической токсичности, что делает дофетилид антиаритмическим препаратом выбора второго ряда. Однако у пациентов с ИБС без развития ИМ или СН не ясно, перевешивает ли польза от дофетилида возможный риск, поэтому прежде чем рекомендовать применение дофетилида даже как антиаритмического препарата второго ряда у этих пациентов, необходимо проанализировать больше клинических наблюдений и накопить больший опыт.

8.3.3.3. Гипертоническая болезнь сердца

Артериальная гипертензия является наиболее распространенным и потенциально поддающимся коррекции независимым фактором риска развития ФП и ее осложнений, включая тромбоэмболии [760, 761]. Контроль артериального давления может стать своевременной и полезной тактикой для профилактики ФП. У пациентов с гипертрофией ЛЖ может наблюдаться повышенный риск развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes), обусловленной ранней постдеполяризацией желудочков [742, 762, 763]. Таким образом, препараты класса IC и амиодарон предпочтительнее антиаритмических препаратов IA и III классов в качестве препаратов выбора первого ряда. При отсутствии ишемии или гипертрофии ЛЖ пропафенон или флекаинид являются целесообразными препаратами выбора. Проаритмия при использовании одного препарата не предсказывает ее развитие при использовании другого препарата, поэтому пациенты с гипертрофией ЛЖ, у которых развилась желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (torsades de pointes) на фоне лечения препаратами III класса, могут переносить антиаритмические препараты класса IC без развития подобных осложнений. Амиодарон удлиняет интервал *Q–T,* но обладает очень низким риском развития желудочковых проаритмий. За счет экстракардиальной токсичности он относится к препаратам второго ряда у этих пациентов, но становится препаратом первого ряда при наличии выраженной гипертрофии ЛЖ. При неэффективности амиодарона и соталола или когда их применение является неподходящим, рациональной альтернативой являются дизопирамид, хинидин или прокаинамид.

Бета-блокаторы могут являться препаратами первого ряда для поддержания синусового ритма у пациентов с ИМ, СН и гипертензией. По сравнению с пациентами с изолированной ФП, у пациентов с гипертензией более вероятно поддержание синусового ритма после кардиоверсии персистирующей ФП в случае лечения бета-блокатором [764]. Препараты, модулирующие ренин-ангиотензиновую систему, уменьшают структурные изменения миокарда [765]. Использование ингибиторов АПФ ассоциировалось с меньшей частотой развития ФП по сравнению с использованием блокаторов кальциевых каналов у пациентов с гипертензией в ходе последующего наблюдения (4,5 года) в ретроспективном продольном когортном исследовании на базе данных из 8 миллионов пациентов в условиях управляемой терапии [42]. У пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий терапия ингибитором АПФ рамиприлом [766–768] или антагонистом ангиотензиновых рецепторов лозартаном [769, 770] снижала риск развития инсульта. Сходное преимущество было отмечено при применении периндоприла для пациентов с ФП с целью профилактики рецидива инсульта [771]. Частота развития вновь возникшей ФП и инсульта значительно снижалась при приеме лозартана по сравнению с атенололом у пациентов с АГ и с ЭКГ-документированной гипертрофией ЛЖ, несмотря на одинаковую степень снижения АД [41]. Преимущество лозартана было более

выраженным у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом, в отношении первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт и ИМ), а также отдельно в отношении сердечно-сосудистой смертности [777]. Вероятно, благоприятные эффекты бета-блокаторов и препаратов, модулирующих ренин-ангиотензиновую систему, отчасти обусловлены снижением артериального давления.

8.3.4. Нефармакологические методы лечения ФП

Нестабильная эффективность и потенциальная токсичность антиаритмических препаратов дали толчок исследованиям широкого спектра альтернативных нефармакологических методов профилактики и контроля ФП.

8.3.4.1. Хирургическая аблация

За прошедшие 25 лет хирургия внесла свой вклад в понимание анатомии и электрофизиологии часто встречаемых аритмий, таких как синдром WPW, АВ-узловая риентри тахикардия, желудочковая тахикардия и предсердная тахикардия. За десятилетие исследовательской работы в 1980-х годах были выявлены ключевые элементы успеха, необходимые для хирургического излечения от ФП, включая методики, которые полностью ликвидируют круги макрориентри в предсердиях при сохранении функции синусного узла и транспортных функций предсердий. Хирургический подход был основан на гипотезе о том, что риентри является преобладающим механизмом, ответственным за развитие и поддержание ФП [773], что привело к формированию концепции о том, что нанесение разрезов в ткани предсердий в критических зонах приведет к созданию барьеров на пути проведения и к предотвращению устойчивой ФП. Предложенная для достижения этих целей процедура была основана на концепции географического лабиринта, в связи с чем для описания данного типа операции на сердце применяется термин «операция «лабиринт» [774].

С момента внедрения были разработаны три модификации операции «лабиринт» («лабиринт» I, II и III) с применением технологии нанесения разрезов и сшивания (cut-and-sew technique), что обеспечивает изоляцию ЛВ трансмуральными повреждениями, соединяет эти разделяющие линии с кольцом митрального клапана и создает в ПП электрические барьеры, препятствующие превращению макрориентри ритмов – ТП или ФП – в устойчивые нарушения ритма [775]. Эффективность этой операции составляла около 95% на протяжении 15 лет наблюдения у пациентов, подвергавшихся хирургическим операциям на митральном клапане [776]. В других исследованиях речь идет о приблизительно 70% эффективности этой операции [777]. Транспортная функция предсердий сохраняется, и в сочетании с иссечением или облитерацией УЛП частота послеоперационных тромбоэмболических событий существенно снижается. Операционные риски включают летальный исход (менее 1% в случае выполнения изолированной процедуры), потребность в постоянной электрокардиостимуляции (в случае правосторонних повреждений), рецидивирующее кровотечение с необходимостью повторной операции, ухудшение транспортной функции предсердий, отсроченные предсердные аритмии (особенно трепетание предсердий) и предсердно-пищеводную фистулу.

В нескольких центрах исследовались варианты операции «лабиринт», чтобы определить необходимые зоны нанесения разрезов для получения лучших результатов. Исследования у пациентов с персистирующей формой ФП показали важность полных повреждений, распространяющихся на кольцо митрального клапана. Изолированная операция электрической изоляции легочных вен сочеталась с меньшими показателями успеха. Биполярная радиочастотная аблация [778], криоаблация и микроволновая энергия использовались как альтернатива методике «разрезать и сшить» («cut-and-sew»). В одном исследовании восстановление и поддержание синусового ритма, последовавшее после операции «лабиринт» у пациентов с ФП, ассоциировалось с улучшением некоторых аспектов качества жизни [348].

Несмотря на высокую эффективность, операция «лабиринт» не стала широко используемой, помимо случаев выполнения других кардиохирургических операций с необходимостью искусственного кровообращения. В настоящее время исследуются самые различные менее инвазивные модификации данного вмешательства, включая торакоскопические и катетерные эпикардиальные методики [777]. Если эффективность этих модификаций окажется близкой к эффективности операции «лабиринт», то их можно будет выполнять безопасно, и они смогут стать более приемлемыми альтернативами для большой популяции пациентов с ФП.

8.3.4.2. Катетерная аблация

Ранние методики радиочастотной катетерной аблации соперничали с хирургической операцией «лабиринт» в создании линейных рубцов в эндокарде предсердий [779]. Хотя эффективность манипуляции составляла от 40 до 50%, сравнительно высокая частота осложнений сдерживала энтузиазм в отношении использования данного подхода [105]. Энтузиазм в отношении применения катетерной аблации возобновился после того, как в целом ряде исследований и наблюдений был показан провоцирующий эффект электрических потенциалов, возникающих в устьях ЛВ или около них,

в развитии ФП, и было выявлено, что элиминация этих очагов приводила к устранению ФП [105]. Первоначально вмешательство было направлено на очаги автоматизма в области ЛВ, и в группе из 45 пациентов с пароксизмальной ФП у 62% не наблюдалось симптомной ФП на протяжении среднего периода последующего наблюдения (8 месяцев), но у 70% потребовалось проведение многократных процедур [105]. В другом исследовании степень эффективности составила 86% в ходе последующего наблюдения в течение более 6 месяцев [780]. Дальнейшие исследования показали, что очаги аритмии могут возникать во множестве участков ПП и ЛП, включая заднюю стенку ЛП, верхнюю полую вену, вену Маршалла, пограничный гребень, межпредсердную перегородку и коронарный синус [109]. Модифицированные процедуры стали включать в себя линейную аблацию ЛП, аблацию митрального перешейка или и то и другое для определенной группы пациентов [781].

Эволюция техники аблации продолжалась, начиная с ранних попыток воздействия на отдельные эктопические очаги в ЛВ до циркулярной электрической изоляции всей мышечной массы ЛВ. В группе из 70 пациентов у 73% после изоляции ЛВ не наблюдалось ФП в течение среднего периода наблюдения (4 месяца) без антиаритмической фармакотерапии, однако 29 пациентам потребовалось выполнение повторной процедуры для достижения данной цели. Тем не менее в течение первых двух месяцев после аблации может возникнуть преходящая ФП [782]. Согласно сообщениям, прогресс, достигнутый за счет изоляции ЛВ в полости с применением циркулярного картирующего катетера, направляемого с помощью внутрисердечной эхокардиографии, обеспечил примерно 80% свободы от рецидивов ФП и трепетания предсердий после первых 2 месяцев у пациентов с пароксизмальной ФП [783], но показатели эффективности были ниже у пациентов с нарушением функции сердца [784]. При другой методике [785, 786] используется нефлюоресцентная навигационная система, и радиочастотная энергия направляется по окружности кнаружи от устьев ЛВ. В группе из 26 пациентов у 85% наблюдалось исчезновение рецидивов ФП в ходе среднего периода последующего наблюдения (9 месяцев), из них 62% не принимали антиаритмических препаратов. Накопленный опыт применения радиочастотной катетерной аблации ЛВ включает около 4000 пациентов [786], с эффективностью, равной 90% при пароксизмальной ФП и 80% – при персистирующей ФП [784, 787, 788]. При другом анатомическом подходе к радиочастотной катетерной аблации мишенями воздействия служат комплексные фракционированные электрограммы [789]. Сообщается о 91% эффективности этого метода в течение 1 года. Восстановление синусового ритма после катетерной аблации ФП достоверно улучшало функцию ЛЖ, переносимость физической нагрузки, симптоматику и качество жизни (обычно в течение первых 3–6 месяцев), даже на фоне сопутствующего заболевания сердца и при адекватном контроле частоты сокращения желудочков до аблации [790]. В приводимом исследовании отсутствовала контрольная группа пациентов с СН, однако в другом исследовании было показано, что катетерная аблация ФП сопровождается снижением смертности и заболеваемости вследствие СН и тромбоэмболии [791].

У отдельных пациентов проведение радиочастотной катетерной аблации АВ-узла и имплантация электрокардиостимулятора приводили к снижению симптоматики ФП и улучшению качества жизни по сравнению с фармакотерапей [363, 387, 388, 792–794]. Основные показатели качества жизни обычно ниже у пациентов с ФП или ТП, чем у пациентов, подвергающихся катетерной аблации по поводу других аритмий [795]. По данным метаанализа 10 исследований у пациентов с ФП [389] наблюдалось уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни после аблации и электрокардиостимуляции. Хотя в эти исследования были включены некоторые пациенты, у которых сохранялась ФП, наблюдаемое стабильное улучшение свидетельствовало о том, что качество жизни у этих пациентов до выполнения вмешательства было снижено. В двух исследованиях было описано симптоматическое улучшение и повышение качества жизни после РЧА трепетания предсердий [796, 797]. Проводятся новые исследования по сравнению «жесткого» и «мягкого» контроля ЧЖС для дальнейшего изучения этого вопроса.

Несмотря на достигнутый прогресс, отдаленная эффективность катетерной аблации в плане профилактики рецидивов ФП все еще требует дальнейшего изучения. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии периода длительностью в 1 год и более, свободного от рецидивов ФП, у большинства пациентов (хотя тщательно отобранных) [798–800]. При этом важно помнить, что ФП может рецидивировать в бессимптомной форме, оставаясь нераспознанной как пациентом, так и врачом. Поэтому остается не ясным, говорят ли полученные результаты катетерной аблации об исчезновении ФП или об ее трансформации в бессимптомную форму пароксизмальной ФП. Разграничение между этими понятиями имеет большое значение при расчете длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с факторами риска развития инсульта, связанными с ФП. Кроме того, имеется недостаточно информации об отдаленной эффективности аблации у пациентов с СН и дру-

гими значимыми структурными заболеваниями сердца, у которых исчезновение рецидивов ФП менее вероятно.

8.3.4.2.1. Осложнения катетерной аблации. К осложнениям катетерной аблации, помимо нежелательных явлений, специфичных для аблации ФП, относятся нежелательные явления, связанные с любой процедурой катетеризации сердца. Основные осложнения наблюдались при 6% процедур катетерной аблации и включали стеноз ЛВ, тромбоэмболии, предсердно-пищеводную фистулу и трепетание ЛП [788]. Первоначальные методики выполнения аблации, воздействующие на эктопические очаги ЛВ, сопровождались неприемлемо высокой частотой стенозов ЛВ [780, 781], но после изменения техники выполнения процедуры частота стенозов ЛВ значительно снизилась. Современные подходы предусматривают воздействие на области, окружающие легочные вены, с целью изоляции их устьев от остатков проводящей ткани ЛП, избегая применения радиочастотной энергии внутри полости легочных вен. Также сообщалось, что снижению частоты стенозов ЛВ способствует эхокардиографическое выявление формирования микропузырьков в полости сердца, что позволяет регулировать мощность применяемой радиочастотной энергии [783].

Эмболический инсульт относится к наиболее грозным осложнениям процедур катетерной аблации у пациентов с ФП. Частота его встречаемости варьирует от 0 до 5%. Высокая интенсивность антикоагуляции способствует снижению риска формирования тромбов во время аблации [802]. В сравнительном исследовании двух режимов дозирования гепарина тромбы в ЛП были выявлены у 11,2% пациентов при значении активированного времени свертывания 250–300 с и у 2,8% при значении активированного времени свертывания более 300 с. На основании этих наблюдений можно полагать, что более агрессивная антикоагулянтная терапия может снижать частоту развития тромбоэмболии, связанной с катетерной аблацией ФП.

О формировании предсердно-пищеводных фистул сообщалось как в случае применения циркулярной методики катетерной аблации Pappone [803, 804], так и в случаях применения методик аблации ЛВ Haissaguerre [804], но следует отметить, что это осложнение относительно редкое. Появление этого осложнения более вероятно в случае проведения обширной аблации задней стенки ЛП, что повышает риск перфорации предсердия. К типичным проявлениям данного осложнения относятся внезапные неврологические симптомы или эндокардит, а исход в большинстве случаев, к сожалению, фатальный.

В зависимости от применяемой методики аблации в ходе лечения ФП может развиваться трепетание ЛП [805], и это обычно связано с рубцами, создаваемыми во время аблационной процедуры. Неполная линия аблации является важным предиктором развития послеоперационного трепетания левого предсердия. Поэтому расширение аблационной линии к кольцу митрального клапана может уменьшить частоту этих осложнений. В большинстве случаев трепетание левого предсердия в дальнейшем поддается аблации [806].

8.3.4.2.2. Будущие направления катетерной аблации для лечения ФП. Катетерная аблация ФП представляется значительным достижением в лечении большинства пациентов с ФП, являющихся резистентными к фармакологической или электрической кардиоверсии для восстановления синусового ритма. Небольшое количество доступных исследований свидетельствует о том, что катетерная аблация обладает преимуществами у определенной категории пациентов с ФП, однако эти исследования не содержат убедительных данных об оптимальном позиционировании катетера или об абсолютных показателях частоты успеха лечения. При выявлении пациентов, которые могут получить пользу от процедуры аблации, необходимо учитывать как потенциальные преимущества, так и ранние и отдаленные риски. Эффективность и частота осложнений варьируют, иногда значительно, от одного исследования к другому, в зависимости от характеристик пациентов, типов ФП, критериев для определения эффективности процедуры, длительности последующего наблюдения, а также технических аспектов. Регистры последовательной серии наблюдений должны включать четкие и предполагаемые переменные конечного результата. Проводить двойные слепые исследования в данном случае практически невозможно, хотя существует потребность в рандомизированных исследованиях, в которых оценка результатов проводится в слепом режиме по отношению к типу выполняемого лечения. Всесторонняя оценка благоприятных и неблагоприятных эффектов различных методик аблации должна включать в себя оценку качества жизни и частоты рецидивов, в сравнении с фармакологическими методами контроля ритма, и, в случаях, когда это безуспешно, с такими методиками контроля частоты желудочковых сокращений, как аблация АВ-узла и электрокардиостимуляция. Сбор этих сравнительных данных за относительно длительные промежутки времени позволил бы оценить широкий спектр имеющихся инвазивных и консервативных подходов, доступных для лечения пациентов с ФП, с формированием фундамента для разработки будущих практических рекомендаций.

8.3.4.3. Подавление фибрилляции предсердий кардиостимуляцией

В ходе нескольких исследований проводилось изучение применения предсердной стимуляции, изолированно в ПП или более чем в одной зоне предсердий, с целью предотвращения рецидивирующей пароксизмальной ФП. У пациентов с симптоматической брадикардией риск ФП ниже при стимуляции предсердий, чем при стимуляции желудочков [807]. У пациентов с дисфункцией синусного узла и нормальным АВ-проведением данные нескольких рандомизированных исследований свидетельствуют о преимуществе предсердной или двухкамерной стимуляции перед желудочковой стимуляцией для профилактики ФП [808–811]. Механизмы, благодаря которым предсердная стимуляция предотвращает ФП у пациентов с дисфункцией синусного узла, включают в себя профилактику индуцированной брадикардией дисперсии реполяризации и подавление предсердных экстрасистол. Предсердная или двухкамерная стимуляция также поддерживает АВ-синхронию, предотвращая ретроградное желудочково-предсердное проведение, которое может вызывать явления регургитации на клапане и вызванные растяжением изменения в электрофизиологии предсердий. Если невозможно избежать стимуляции желудочков в двухкамерных устройствах по причине сопутствующей патологии системы АВ-проведения, превосходство предсердной стимуляции становится уже не столь очевидным.

Хотя предсердная стимуляция является эффективным способом предупреждения развития ФП у пациентов с симптоматической брадикардией, ее польза в лечении пароксизмальной формы ФП у пациентов без традиционных показаний для стимуляции не была доказана [812]. В исследовании Atrial Pacing Peri-Ablation for the Prevention of AF (PA3) пациентам после принятия решения об аблации АВ-соединения устанавливали двухкамерный стимулятор, и они были рандомизированы в две группы: с предсердной стимуляцией и без нее. Не было различий во времени до возникновения первого эпизода ФП или всех эпизодов ФП [812]. В продолжении этого исследования при сравнении предсердной стимуляции с АВ-синхронизированной стимуляцией пациенты были рандомизированы по режиму DDDR против VDD-узловой стимуляции после аблации АВ-соединения. И снова не было выявлено различий во времени до первого рецидива ФП или всех эпизодов ФП, и у 42% пациентов ФП перешла в перманентную форму к концу первого года [813].

Было сделано предположение, что частота развития ФП может быть меньше при стимуляции межпредсердной перегородки или мультифокальной стимуляции предсердий, чем при стимуляции ушка ПП [814]. Стимуляция межпредсердной перегородки с правой стороны приводит к проведению преимущественно к левому предсердию через пучок Бахмана. Стимуляция в этом месте укорачивает длительность *P*-волны и время межпредсердного проведения. В клинических исследованиях по стимуляции межпредсердной перегородки для предупреждения эпизодов пароксизмальной ФП были получены смешанные результаты [815–817]. Однако в двух небольших рандомизированных исследованиях было обнаружено, что стимуляция межпредсердной перегородки уменьшала количество случаев пароксизмальной ФП и частоту персистирующей ФП в течение 1 года по сравнению со стимуляцией ушка ПП [815, 816], а в большом исследовании было показано отсутствие влияния на частоту возникновения ФП, несмотря на уменьшение количества симптоматических эпизодов ФП [817].

Как биатриальная стимуляция (ушко правого предсердия и проксимальный или дистальный отдел коронарного синуса), так и стимуляция двух зон, или двухфокусная стимуляция (обычно ушко правого предсердия и устье коронарного синуса), были изучены в качестве способов предотвращения ФП. В небольшом исследовании по изучению биатриальной стимуляции для предотвращения рецидивов ФП не было обнаружено преимуществ по сравнению с традиционной стимуляцией ПП [818]. В крупномасштабном исследовании не было выявлено преимуществ двухфокусной стимуляции перед однофокусной стимуляцией, за исключением некоторых подгрупп [819]. Для проведения двухфокусной стимуляции требуются более сложные и большие аппараты, что ограничивает ее применение.

Было разработано несколько алгоритмов для увеличения процента времени предсердной стимуляции с целью подавления предсердных экстрасистол, предупреждения предсердных пауз и снижения вариабельности длительности предсердного цикла в надежде предотвращения развития ФП. Проспективные исследования устройств с этими алгоритмами дали смешанные результаты. В одном большом исследовании эти алгоритмы стимуляции уменьшали частоту симптоматических эпизодов ФП, однако абсолютная разница была мала, и не наблюдалось улучшения качества жизни, уменьшения среднего количество эпизодов ФП, госпитализаций или увеличения средней продолжительности ФП, выявляемой автоматическим режимом «switch-mode» электрокардиостимулятора [820]. В других исследованиях не было выявлено преимущества предсердной стимуляции в предотвращении развития ФП [817, 821].

В дополнение к алгоритмам стимуляции для предупреждения развития ФП некоторые устройства запрограммированы осуществлять стимуляцию для купирования ФП. Несмотря на эффективность в купировании большинства более регулярных предсердных тахиаритмий, был получен незначительный эффект на общую частоту встречаемости ФП [821, 822].

В заключение следует отметить, что хотя предсердная стимуляция и обусловливает меньший риск развития ФП и инсульта, чем желудочковая стимуляция у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами по поводу брадиаритмий, не было доказано значения такой стимуляции в качестве первичной основной терапии для предупреждения рецидивов ФП.

8.3.4.4. Имплантируемые предсердные дефибрилляторы

На экспериментальной модели овцы было показано, что внутренняя кардиоверсия при ФП [354], с нанесением синхронизирующих разрядов между верхней частью правого предсердия и коронарным синусом, эффективно купировала эпизоды ФП. В клиническом исследовании была показана безопасность внутрипредсердной кардиоверсии с помощью низкоэнергетического трансвенозного предсердного кардиовертера, доставляющего синхронизированный с *R*-волной 3/3-мс бифазный шок, но энергия разряда, требующаяся пациентам с персистирующей формой ФП, была относительно высокой (в среднем 3,5 Дж) [355]. Тщательные базовые и клинические исследования по выявлению хорошо переносимых электрических разрядов привели к оценке имплантируемого аппарата, с функциями предсердного сенсинга и кардиоверсии, а также желудочкового сенсинга и стимуляции у 290 пациентов со средней фракцией выброса ЛЖ более 50%, у которых не наблюдалось удовлетворительного ответа на терапию 4 антиаритмическими препаратами [355]. В целом, 614 эпизодов ФП были прерваны 1497 разрядами (в среднем 2,4 шока на эпизод), а частота восстановления синусового ритма составила 93%. По мере того как спонтанные эпизоды подвергались быстрому купированию, интервал между эпизодами ФП увеличивался.

Для лечения предсердных и желудочковых аритмий с помощью стимуляции перед нанесением низко- или высокоэнергетических разрядов было разработано несколько доступных имплантируемых устройств, сочетающих функции предсердной кардиоверсии и дефибрилляции желудочков с функциями двухкамерного сенсинга и двухкамерной стимуляции. В стадии исследования находятся другие технические приемы купирования ФП с помощью стимуляции, но показания к их применению ограничиваются предсердной тахикардией и трепетанием предсердий. Так как эти устройства точно регистрируют эпизоды ФП, они дают ценную информацию о контроле ФП.

Важным ограничением предсердных дефибрилляторов, не связанным с их эффективностью, является то, что большинство пациентов испытывают дискомфорт при разрядах с энергией более 1 Дж без медикаментозной седации (что требует соответствующих условий), в то время как средняя величина порога кардиоверсии составляет 3 Дж, что делает такие устройства в их современной форме неприемлемыми для широкого клинического использования. В оптимальных устройствах предсердная стимуляция была бы направлена на поддержание синусового ритма после кардиоверсии, а некоторым пациентам потребовалась бы дополнительная терапия, для того чтобы избежать частых пароксизмов ФП. Кандидаты на применение предсердных кардиовертеров с нечастыми эпизодами плохо переносимой ФП обычно являются также кандидатами на проведение катетерной аблации. В результате имплантируемые аппараты приносят ограниченную пользу, за исключением пациентов с дисфункцией ЛЖ, которые являются кандидатами на имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов для проведения дефибрилляции желудочков.

8.4. Особые состояния

8.4.1. Послеоперационные ФП

Рекомендации

Класс I

(1) Для предупреждения послеоперационной ФП пациентам, подвергающимся кардиохирургическому вмешательству, рекомендовано назначение пероральных бета-блокаторов при отсутствии противопоказаний. (Уровень доказательности: A)

(2) При возникновении послеоперационной ФП для контроля частоты желудочковых сокращений ритма рекомендовано назначение препаратов, блокирующих АВ-узел. (Уровень доказательности: B)

Класс IIa

(1) Дооперационное назначение амиодарона позволяет снизить частоту встречаемости ФП у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, и является рациональной профилактической терапией для пациентов с высоким риском развития послеоперационной ФП. (Уровень доказательности: A)

(2) Пациентам с послеоперационной ФП целесообразно восстановить синусовый ритм при помощи фармакологической кардиоверсии ибутилидом или электрической кардиоверсии, в соответствии с рекомендациями для неоперированных пациентов. (Уровень доказательности: B)
(3) У пациентов с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП целесообразно назначение антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма, как рекомендовано для других пациентов с развившейся ФП. (Уровень доказательности: B)
(4) У пациентов с развившейся послеоперационной ФП рационально назначение антитромботических препаратов, как рекомендовано для неоперированных пациентов. (Уровень доказательности: B)

Класс IIb

У пациентов с риском развития ФП после кардиохирургического вмешательства можно рассмотреть возможность профилактического назначения соталола. (Уровень доказательности: B)

Хотя ФП может возникнуть после некардиохирургических операций, частота встречаемости предсердных аритмий, включая ФП, после операций на открытом сердце составляет от 20 до 50% [823–825], в зависимости от определения и методов диагностики. Частота встречаемости послеоперационной ФП увеличивается скорее в связи с возрастом оперируемых пациентов, чем с техническими факторами, что соответственно приводит к увеличению заболеваемости и стоимости лечения.

8.4.1.1. Клинические и патофизиологические взаимосвязи

Послеоперационная ФП обычно развивается в течение 5 дней после операций на открытом сердце, с пиком возникновения на второй день. В ряде исследований определяли предикторы ФП, влияние на стоимость лечения, длительность госпитализации и эффективность различных профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты возникновения ФП [824, 826–830], однако многие из этих исследований отражали более ранние схемы ведения пациентов. В наблюдательном исследовании, включившем 4657 пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ) в 70 центрах за период между 1996 и 2000 гг., предикторами развития ФП были возраст, анамнез ФП, ХОБЛ, клапанная патология сердца, расширение предсердия, периоперационная сердечная недостаточность, прекращение приема бета-блокаторов или ингибиторов АПФ до или после операции [831] (табл. 24). Однако у многих пациентов не было выявлено ни одного из этих факторов, и, возможно, большая склонность к развитию ФП после кардиохирургических вмешательств [832] обусловлена высоким содержанием коллагена в предсердиях пожилых пациентов и другими факторами, обусловленными возрастными изменениями [825] (см. табл. 24). Другими факторами риска являются перикардит [826] и повышение симпатического тонуса. В обзоре, в который вошли 8051 тщательно отобранных пациентов без ранее документально подтвержденной ФП (средний возраст 64 года, 67% мужчины), подвергшихся кардиохирургическому вмешательству (84% – только АКШ) за период с 1994 по 2004 г., была выявлена стойкая независимая корреляция между ожирением (индекс массы тела более 30,1 кг/м^2) и развитием послеоперационной ФП. Согласно показателям госпитализации, ФП развилась в 22,5% всех случаев, 52% из них – у пациентов старше 85 лет, в сравнении с 6,2% у пациентов моложе 40 лет. Среди очень тучных пациентов относительный риск послеоперационной ФП составил 2,39. Операция АКШ на работающем сердце была связана со снижением вероятности развития ФП на 39% по сравнению с традиционным АКШ с ИК, а риск развития ФП коррелировал с длительностью ИК [833]. Аритмия обычно купируется самостоятельно; синусовый ритм восстанавливается более чем у 90% пациентов к 6–8 неделе после операции [832], а частота спонтанного восстановления выше, чем при других формах ФП. У пациентов с послеоперационной ФП госпитальная летальность выше, чем у пациентов без этой аритмии (4,7% против 2,1%), а также продолжительнее длительность госпитализации (медиана разницы 2 дня)

Таблица 24

Предикторы послеоперационных предсердных аритмий у пациентов, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда, полученные во время многофакторного анализа

Пожилой возраст
Мужской пол
Дигоксин
Поражение периферических артерий
Хронические заболевания легких
Клапанные пороки сердца
Увеличение левого предсердия
Ранее перенесенная кардиохирургическая операция
Прекращение приема бета-блокаторов
Предсердные тахиаритмии до операции
Перикардит
Повышение адренергического тонуса после операции

Адаптировано с разрешения Общества торакальных хирургов (Cresswell L. L., Schuessler R. B., Rosenbloom M., Cox J. L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann. Thorac. Surg.* 1993;56:539–549) [824].

[831]. В другом исследовании послеоперационная ФП явилась независимым предиктором отдаленной летальности (корригированный коэффициент риска – 1,5; $p<0,001$ в ретроспективной группе, и коэффициент риска 3,4; $p=0,0018$ при анализе случай–контроль) в течение 4–5 лет [834].

8.4.1.2. Профилактика послеоперационной ФП

В метаанализе 13 рандомизированных исследований, посвященных профилактической антиаритмической терапии, включившем 1783 пациента, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, изучалось ее влияние на длительность пребывания в стационаре; оказалось, что несмотря на стойкое уменьшение частоты возникновения ФП, влияние на длительность госпитализации было не столь скоординированным и составило 1,0±0,2 дня уменьшения длительности госпитализации ($p<0,001$) [835]. При обзоре систематизированной базы данных Cochrane было обнаружено 58 исследований с общим количеством участников – 8565, которым проводилась терапия амиодароном, бета-блокаторами, соталолом или кардиостимуляцией. Согласно мета-анализу, влияние профилактического лечения ФП на предупреждение развития инсульта не было статистически значимым, также не было обнаружено влияния на длительность или стоимость госпитализации. Бета-блокаторы оказывали наиболее значимое влияние в 28 исследованиях (4074 пациента) [836]. Согласно метаанализу 24 исследований [825], включавших только пациентов с фракцией выброса более 30%, подвергшихся АКШ, профилактическое назначение бета-блокаторов предотвращало развитие суправентрикулярной тахикардии (коэффициент риска 0,28, 95% ДИ 0,21–0,36). При метаанализе 27 исследований с включением 3840 пациентов соталол (в дозе 80 или 120 мг 2 раза в день) оказался более эффективным для снижения частоты возникновения послеоперационной ФП, чем другие бета-блокаторы или плацебо [829]; однако, эти результаты не были подтверждены в другом исследовании [491], в котором различия между соталолом и бета-блокаторами оказались невелики.

В рандомизированном исследовании, включившем 124 пациента, подвергшихся кардиохирургической операции, было выявлено, что после профилактического назначения амиодарона в дозе 600 мг/сут как минимум за 7 дней до операции частота возникновения послеоперационной ФП составила 25% в исследуемой группе (леченной амиодароном) в сравнении с 53% в группе плацебо ($p=0,003$) [837]. Этот подход не практичен, если не определена группа пациентов и лечение не начато как минимум за 1 неделю до операции. В исследовании The Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH), включившем 300 пациентов, было выявлено, что внутривенное назначение амиодарона после операции (1 г в день в течение 2 дней) уменьшало частоту возникновения послеоперационной ФП с 47 до 35% по сравнению с плацебо ($p=0,01$). Более высокая суммарная частота встречаемости послеоперационной ФП и менее выраженный профилактический эффект по сравнению с другими исследованиями могут отчасти объясняться менее частым назначением бета-блокаторов в этом исследовании [838]. Более убедительные доказательства эффективности амиодарона для предупреждения ФП у пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, получены в исследовании Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early after Revascularization, Valve Replacement, or Repair (PAPABEAR), в котором 13-дневный периоперационный курс перорального амиодарона (10 мг/кг в день per os), который был начат за 6 дней до операции и длился в течение 6 дней после операции, позволил наполовину снизить частоту возникновения послеоперационных предсердных тахиаритмий, включая и ФП, у пациентов, подвергшихся АКШ, протезированию или пластике клапана, изолированно или в сочетании с АКШ [839]. Несмотря на очевидную эффективность вне зависимости от сопутствующего назначения бета-блокаторов, не было доложено о частоте отмены бета-блокаторов; следовательно, дифференцированная отмена бета-блокаторов у большей части пациентов в группе плацебо могла преувеличить видимый эффект амиодарона [840].

Ни дигоксин, ни верапамил при предварительном назначении не предотвращали развитие послеоперационной ФП [825, 841, 842]. Результаты относительно применения прокаинамида оказались противоречивыми, и этот препарат широко не используется для профилактики послеоперационной ФП [843]. В одном из сообщений было высказано предположение, что n-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут быть эффективны для предупреждения ФП у пациентов, подвергшихся АКШ [844].

Имеются ограниченные свидетельства того, что однокамерная и биатриальная электрическая стимуляция в режиме «overdrive» предотвращает развитие послеоперационной ФП. В рандомизированном исследовании, включившем 132 пациента, подвергшихся операции АКШ, послеоперационная биатриальная стимуляция значимо снизила частоту развития ФП в группе биатриальной стимуляции, составив 12,5%, по сравнению с тремя другими группами (36% в группе стимуляции ЛП, 33% – в группе стимуляции ПП и 42% – в группе без стимуляции; $p<0,05$). Длительность госпитализации

также значительно снизилась в группе биатриальной стимуляции [845]. В результате мета-анализа 10 рандомизированных исследований, сравнивающего различные виды предсердной стимуляции с рутинным ведением пациентов после операции АКШ, было обнаружено, что частота развития ФП уменьшалась при стимуляции ПП (коэффициент риска 0,68, 95% ДИ 0,39–1,19), при стимуляции ЛП (коэффициент риска 0,57, 95% ДИ 0,28–1,16) и при биатриальной стимуляции (коэффициент риска 0,46, 95% ДИ 0,30–0,71), однако в анализ было включено небольшое число пациентов, а протоколы и точки приложения стимуляции варьировали [846]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что биатриальная стимуляция предпочтительнее стимуляции правого или левого предсердий для предупреждения развития послеоперационной ФП; однако этих данных недостаточно для формулировки четких выводов или рекомендаций в отношении ее профилактической способности.

8.4.1.3. Лечение послеоперационной ФП

Сопутствующие состояния, такие как симпатоадреналовый стресс, часто затрудняют контроль частоты желудочковых сокращений у пациентов с послеоперационной ФП. Бета-блокаторы короткого действия особенно эффективны в случае гемодинамической нестабильности. В качестве альтернативы могут использоваться другие препараты, блокирующие АВ-узел, такие как недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, однако при высоком адренергическом тонусе дигоксин менее эффективен. В таких ситуациях улучшение гемодинамики вызывало внутривенное введение амиодарона [379].

В связи с тем, что послеоперационная ФП может самостоятельно купироваться, обычно не возникает необходимости в проведении электрической кардиоверсии, за исключением случаев, когда аритмия развивается в раннем периоде гипотермии. При выраженной симптоматике или при затруднении достижения контроля частоты желудочковых сокращений кардиоверсия может быть выполнена с использованием тех же мер предосторожности, касающихся антикоагуляции, что и в нехирургических случаях. Для восстановления синусового ритма могут быть эффективными различные фармакологические агенты, такие как амиодарон [837, 838, 847], прокаинамид [841], ибутилид и соталол. Несмотря на то что в одном из исследований [848] препараты III класса (например, ибутилид) оказались эффективнее плацебо для лечения послеоперационной ФП, назначение перорального соталола в такой ситуации заманчиво, поскольку его бета-блокирующие свойства позволяют замедлять желудочковый ритм, а его проаритмогенное действие проявляется относительно нечасто; однако этот препарат кажется менее эффективным, чем другие, для проведения кардиоверсии при ФП.

Ряд исследований показали повышенный риск развития инсульта у пациентов после операции АКШ. Соответственно, если ФП персистирует более 48 часов, уместна антикоагулянтная терапия гепарином или пероральными антикоагулянтами [849, 850]. Это влечет за собой дополнительные сложности из-за большой вероятности кровотечения у хирургических больных. Выбор препарата, гепарина и/или перорального антикоагулянта, должен быть основан на индивидуальной клинической ситуации.

Трепетание предсердий не так часто встречается после кардиохирургических операций, как ФП [851], но его фармакотерапия такая же, как при ФП. Предотвращение послеоперационного трепетания предсердий так же сложно, как и предотвращение ФП; для купирования трепетания предсердий обычно используется предсердная стимуляция в режиме «overdrive» при установленных эпикардиально электродах.

8.4.2. Острый инфаркт миокарда

Рекомендации

Класс I

(1) У пациентов с острым ИМ и ФП рекомендуется проведение электрической кардиоверсии при выраженной гемодинамической нестабильности, или труднокупируемой ишемии, или когда не удается достичь адекватного контроля частоты желудочковых сокращений с помощью фармакологических препаратов. (Уровень доказательности: С)

(2) У пациентов с ОИМ рекомендуется внутривенное назначение амиодарона с целью замедления частого желудочкового ритма при ФП и улучшения функции ЛЖ. (Уровень доказательности: С)

(3) Внутривенное введение бета-блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция рекомендуется для урежения частого желудочкового ритма при ФП у пациентов с ОИМ при отсутствии клинической дисфункции ЛЖ, бронхоспазма или АВ-блокады. (Уровень доказательности: С)

(4) Пациентам с ФП и ОИМ при отсутствии противопоказаний к антикоагулянтам рекомендуется назначение нефракционированного гепарина или путем длительной внутривенной инфузии, или прерывистыми подкожными инъекциями в дозе, достаточной для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза выше контрольных показателей. (Уровень доказательности: С)

Класс IIa

Внутривенное введение сердечных гликозидов целесообразно для урежения частоты желудочковых сокращений и улучшения функции ЛЖ у пациентов с ОИМ и ФП, ассоциирующихся с выраженной дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью. (Уровень доказательности: C)

Класс III

Назначение антиаритмических препаратов класса IC не рекомендуется пациентам с ФП на фоне ОИМ. (Уровень доказательности: C)

Частота возникновения ФП среди пациентов с ОИМ варьирует в зависимости от исследуемых популяций. В программе Cooperative Cardiovascular Project 22% пациентов из группы Medicare в возрасте 65 лет или старше, госпитализированных по поводу ОИМ, имели ФП [270]. В исследовании Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) среди пациентов с дисфункцией ЛЖ, обусловленной ОИМ, 21% имели ФП [852]. Более низкие показатели ФП наблюдались у пациентов, отобранных для других проспективных исследований, таких как исследование Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I), в котором частота развития ФП составила 10,4% [853], что может быть связано с более молодым возрастом пациентов с ОИМ с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ. ФП чаще развивается на фоне ОИМ у пожилых пациентов и у пациентов с высоким классом острой сердечной недостаточности по Killip или дисфункцией ЛЖ.

ФП коррелирует с повышенной внутригоспитальной летальностью при ОИМ (25,3% при ФП против 16% – в группе без ФП), 30-дневной летальностью (29,3 против 19,1%) и годовой летальностью (48,3 против 32,7%) [270]. Пациенты, у которых ФП развилась во время госпитализации, имели худший прогноз, чем пациенты с ФП при поступлении в стационар [270]. Частота развития инсультов также увеличивается у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с ФП по сравнению с пациентами без ФП [853]. Результаты лечения у пациентов с ФП на фоне ОИМ улучшились в эру тромболитиков по сравнению с предыдущим опытом, однако частота развития инсультов, равная 3,1% [853], подчеркивает важность сочетания этих состояний в современной клинической практике.

Специальные рекомендации по ведению пациентов с ФП на фоне ОИМ основаны преимущественно на согласованном мнении экспертов, поскольку отсутствуют адекватные исследования по изучению альтернативных стратегий. Рекомендации в этом документе соответствуют рекомендациям Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST* (ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST–Elevation Myocardial Infarction) [854]. Практические врачи должны применять рекомендации по ведению пациентов, указанные в этом документе, акцентируя внимание на выявлении ФП, стратификации риска и определения значимости аритмии как независимого предиктора неблагоприятных отдаленных результатов у пациентов с ОИМ [855, 856].

Пациентам с ОИМ и ФП при некупирующейся ишемии или гемодинамической нестабильности показана срочная электрическая кардиоверсия. Внутривенное введение бета-блокатора рекомендуется для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ОИМ для уменьшения потребности миокарда в кислороде. Дигоксин является подходящей альтернативой для пациентов с ОИМ в сочетании с острой дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Антикоагулянты показаны пациентам с распространенным передним ИМ, а также выжившим пациентам после ОИМ с развившейся персистирующей формой ФП. Лечение ингибиторами АПФ, видимо, снижает частоту возникновения ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ после ОИМ [857]. Плацебо-контролируемое исследование CAPRICORN продемонстрировало значительное снижение частоты возникновения ФП и/или трепетания предсердий у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ после ИМ, пролеченных карведилолом (5,4% против 2,3%) [858].

8.4.3. Синдром предвозбуждения Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW)

Рекомендации

Класс I

(1) Катетерная аблация дополнительных путей рекомендована симптоматичным пациентам с ФП в сочетании с синдромом WPW, особенно пациентам с синкопальными состояниями, обусловленными ускоренной частотой желудочковых сокращений, или пациентам с коротким рефрактерным периодом дополнительного проводящего пути. (Уровень доказательности: B)

(2) Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендуется для предотвращения фибрилляции желудочков у пациентов с коротким рефрактерным периодом антеградного дополнительного проводящего пути, у которых ФП развивается с высокой частотой желудочковых сокращений, ассоциирующейся с гемодинамической нестабильностью. (Уровень доказательности: B)

(3) Внутривенное введение прокаинамида или ибутилида рекомендуется для восстановления синусового ритма у пациентов с синдромом WPW, у которых ФП возникает без гемодинамической нестабильности в сочетании с широкими *QRS*-комплексами на ЭКГ (длительностью, равной или превышающей 120 мс) или с ускоренным желудочковым ритмом, вызванным предвозбуждением. (Уровень доказательности: C)

Класс IIa

Внутривенное введение флекаинида или электрическая кардиоверсия целесообразны при возникновении очень частого желудочкового ритма у пациентов с ФП при наличии проведения по дополнительному пути. (Уровень доказательности: B)

Класс IIb

Целесообразным может быть внутривенное введение хинидина, прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона у гемодинамически стабильных пациентов с ФП с вовлечением проведения по дополнительному проводящему пути. (Уровень доказательности: B)

Класс III

Внутривенное введение сердечных гликозидов или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов не рекомендуется у пациентов с синдромом WPW и признаками предвозбуждения желудочков во время ФП. (Уровень доказательности: B)

Хотя самым грозным осложнением ФП у пациентов с синдромом WPW является фибрилляция желудочков и внезапная смерть в результате антеградного проведения предсердных импульсов через дополнительный путь проведения, в действительности это наблюдается редко. Частота внезапной смерти у пациентов с синдромом WPW колеблется от 0 до 0,6% в год [460, 634, 823, 859]. Напротив, в большом популяционном исследовании в округе Олмстед, штат Миннесота, было обнаружено 4 новых диагностированных случая синдрома WPW на 100 000 человек в год. Однако при последующем наблюдении в течение года были выявлены только 2 внезапных смерти среди 1338 пациентов. Среди 113 пациентов с синдромом WPW у 6 была документально подтвержденная ФП и у 3 – трепетание предсердий. У пациентов с синдромом WPW высокий риск внезапной смерти определяется коротким рефрактерным периодом антеградного дополнительного пути (меньше 250 мс) и коротким интервалом *R–R* во время ФП, связанной с предвозбуждением (180 ± 29 мс) [178, 860]. У пациентов, склонных к развитию фибрилляции желудочков, также отмечается высокая частота встречаемости множественных дополнительных путей [178].

При клинической стабильности пациентов с ФП, сочетающейся с синдромом предвозбуждения, для перевода ФП в синусовый ритм может быть использовано внутривенное введение прокаинамида. Чрезвычайно важно избегать назначения препаратов, способных удлинять рефрактерность АВ-узла, что может способствовать предпочтительному проведению возбуждения по дополнительному пути. В частности, противопоказано назначение препаратов, блокирующих АВ-узел, таких как дигоксин, дилтиазем или верапамил. Бета-блокаторы неэффективны в такой ситуации, и их назначение внутривенно может повлечь за собой неблагоприятные гемодинамические последствия.

Флекаинид может замедлять сверхчастый желудочковый ритм у пациентов с ФП, обусловленный наличием дополнительных путей проведения, и купировать ФП [861–864] путем удлинения самого короткого цикла предвозбуждения во время ФП. Пропафенон представляется менее эффективным в этом отношении [861].

Для пациентов с синдромами предвозбуждения и ФП, с синкопальными состояниями (обусловленными частым сердечным ритмом) или коротким рефрактерным периодом антероградного дополнительного пути проведения предпочтительной тактикой является немедленная электрическая кардиоверсия с последующей катетерной аблацией дополнительных путей [865]. Аблация дополнительного пути проведения не обязательно предотвращает ФП, особенно у пожилых пациентов, и поэтому может потребоваться дополнительная фармакотерапия. После устранения дополнительных путей проведения выбор фармакотерапии может быть таким же, как для пациентов без синдрома предвозбуждения.

8.4.4. Гипертиреоидизм

Рекомендации

Класс I

(1) Назначение бета-блокаторов рекомендуется для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП, осложняющей тиреотоксикоз, при отсутствии противопоказаний. (Уровень доказательности: B)

(2) В случае если бета-блокаторы не могут быть использованы, рекомендуется назначение недигидропириновых блокаторов кальциевых каналов (дилтиазема или верапамила) для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП и тиреотоксикозом. (Уровень доказательности: B)

(3) Пациентам с ФП на фоне тиреотоксикоза рекомендованы пероральные антикоагулянты (МНО 2,0–3,0) для профилактики тромбоэмболии, так же как для пациентов с ФП и другими факторами риска инсульта. (Уровень доказательности: C)
(4) При восстановлении эутиреоидного состояния рекомендации по антитромботической профилактике остаются теми же, что и для пациентов без гипертиреоза. (Уровень доказательности: C)

ФП наблюдается у 10–25% пациентов с гипертиреозом, чаще у мужчин и пожилых пациентов, чем у женщин или пациентов моложе 75 лет [866]. Лечение направлено в первую очередь на восстановление эутиреоидного состояния, которое обычно сопровождается спонтанным восстановлением синусового ритма. Антиаритмические препараты и электрическая кардиоверсия обычно неэффективны, пока у пациента остается тиреотоксическое состояние [867, 868]. В этом случае эффективными для контроля частоты желудочковых сокращений являются бета-блокаторы; агрессивное лечение внутривенным введением бета-блокаторов особенно важно при тиреотоксическом кризе, когда могут потребоваться высокие дозы этих препаратов. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов также могут быть эффективны [869]. Несмотря на то что отсутствуют специфические сведения в отношении ФП, обусловленной гипертиреозом, для профилактики системных эмболий рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов [870].

В нескольких сообщениях было высказано предположение, что пациенты с ФП на фоне тиреотоксикоза, часто ассоциирующегося с декомпенсированной сердечной недостаточностью, также имеют высокий риск развития инсульта [418, 419, 422], хотя механизм, лежащий в основе повышенного риска эмболий, остается неясным [203, 416, 423]. Представление о повышенном риске тромбоэмболий при тиреотоксической ФП было основано на результатах сравнительного анализа пациентов с синусовым ритмом и логистического регрессионного анализа, по данным которого возраст оказался единственным независимым предиктором церебральных ишемических событий [319]. Хотя у 13% пациентов с ФП отмечались ишемические цереброваскулярные события (6,4% в год), по сравнению с 3% пациентов с синусовым ритмом (1,7% в год) [203, 268, 320], не было согласованности по длительности наблюдения или времени до возникновения цереброваскулярных событий. Когда транзиторные ишемические атаки не принимались в расчет, повышенный риск развития инсульта у пациентов с ФП достигал статистической значимости (p=0,03) [319]. Хотя остается спорным вопрос, имеют ли пациенты с ФП вследствие тиреотоксикоза повышенный риск развития тромбоэмболических цереброваскулярных событий [421], авторы этих рекомендаций предпочитают назначение антикоагулянтных препаратов при отсутствии особых противопоказаний как минимум до тех пор, пока не будет восстановлен эутиреоидный статус и не будет вылечена сердечная недостаточность.

8.4.5. Беременность

Рекомендации

Класс I

(1) Беременным пациенткам с ФП для контроля частоты желудочковых сокращений рекомендуется прием дигоксина, бета-блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. (Уровень доказательности: C)
(2) Проведение электрической кардиоверсии рекомендуется беременным пациенткам при гемодинамической нестабильности, обусловленной ФП. (Уровень доказательности: C)
(3) Профилактику тромбоэмболий рекомендуется проводить в течение всего срока беременности всем пациенткам с ФП (кроме случаев изолированной ФП и/или при низком риске развития тромбоэмболий). Выбор препарата (антикоагулянт или аспирин) зависит от срока беременности. (Уровень доказательности: C)

Класс IIb

(1) Назначение гепарина может быть рассмотрено во время первого триместра и последнего месяца беременности пациенткам с ФП и факторами риска развития тромбоэмболий. Нефракционированный гепарин может назначаться либо в виде продолжительной внутривенной инфузии в дозе, достаточной для увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза по сравнению с исходным уровнем, либо в виде подкожных инъекций каждые 12 часов в дозе от 10 000 до 20 000 единиц, подобранной таким образом, чтобы в середине интервала (через 6 часов после инъекции) увеличить активированное частичное тромбопластиновое время в 1,5 раза по сравнению с контрольным показателем. (Уровень доказательности: B)
(2) Несмотря на ограниченное количество имеющихся данных, подкожное введение низкомолекулярного гепарина может быть назначено в течение первого триместра и последнего месяца беременности пациенткам с ФП и факторами риска развития тромбоэмболий. (Уровень доказательности: C)

(3) Беременным пациенткам с ФП и высоким риском развития тромбоэмболий пероральные антикоагулянты могут быть назначены во время второго триместра беременности.
(4) Для фармакологической кардиоверсии ФП, возникшей во время беременности, при стабильной гемодинамике может быть назначен хинидин или прокаинамид. (Уровень доказательности: С)

ФП во время беременности возникает редко и вызывается обычно легко распознаваемыми причинами, такими как митральный стеноз [875], врожденный порок сердца [876] или гипертиреоз [877]. Высокая частота желудочковых сокращений при ФП может приводить к серьезным гемодинамическим последствиям как для матери, так и для плода.

У женщины с ФП, возникшей во время беременности, первостепенной задачей является выявление и лечение причины, лежащей в основе развития аритмии. Контроль частоты желудочковых сокращений следует осуществлять с помощью дигоксина, бета-блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция [878–880]. Все доступные в настоящее время антиаритмические препараты могут проникать через плаценту и попадать в грудное молоко, поэтому их назначения следует по возможности избегать. Хинидин [879], соталол [881], флекаинид [881] и амиодарон [870, 876–878] с успехом использовались во время беременности, но только у относительно небольшого числа пациенток. Безопасность применения хинидина при беременности изучена дольше и лучше всего, поэтому в данной ситуации он считается препаратом выбора для фармакологической кардиоверсии при развитии ФП [497, 879]. В случае ухудшения гемодинамики может быть выполнена электрическая кардиоверсия, которая не приводит к повреждению плода [879].

Роль антикоагулянтов для профилактики системных артериальных эмболий во время беременности у пациенток с ФП систематически не изучалась, однако эта аритмия часто сочетается с заболеваниями, характеризующимися высоким риском развития тромбоэмболий, включая врожденные или приобретенные клапанные пороки сердца. Рекомендуется избегать назначения варфарина, потому что он проходит через плацентарный барьер и может приводить к тератогенной эмбриопатии в первом триместре беременности и развитию кровоизлияний у плода на поздних сроках беременности [880-886]. Предпочтительным антикоагулянтом является гепарин, потому что он не проникает через плаценту. Безопасность и эффективность подкожно вводимого нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина для профилактики развития ишемического инсульта у пациенток с ФП во время беременности не были доказаны, и опыт применения этих препаратов получен главным образом у пациентов с искусственными клапанами сердца или венозными тромбоэмболиями. У пациенток с искусственными клапанами сердца и ФП нефракционированный гепарин может назначаться или в виде продолжительной внутривенной инфузии, или в виде подкожных инъекций два раза в день в дозе от 10 000 до 20 000 единиц, подобранной таким образом, чтобы в середине интервала (через 6 часов после инъекции) увеличить активированное частичное тромбопластиновое время в 1,5 раза по сравнению с контрольным показателем. Для пациенток с ФП без искусственных клапанов сердца и факторами риска развития тромбоэмболий рекомендованы аналогичные подходы лечения [887, 888].

8.4.6. Гипертрофическая кардиомиопатия

Рекомендации

Класс I

Пациентам с гипертрофической кардиомиопатией и возникшей ФП рекомендован прием пероральных антикоагулянтов (МНО от 2,0 до 3,0), так же как и другим пациентам с высоким риском развития тромбоэмболий. (Уровень доказательности: В)

Класс IIа

Антиаритмические препараты могут быть полезны для профилактики рецидивов ФП у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Имеющиеся данные недостаточны, чтобы в данной ситуации рекомендовать тот или иной препарат, но в основном предпочтение отдается: (а) дизопирамиду в комбинации с бета-блокатором или недигидропиридиновым антагонистом кальциевых каналов или (б) монотерапии амиодароном. (Уровень доказательности: С)

Имеются различные точки зрения относительно клинической значимости ФП, возникающей у пациентов с ГКМП. В ретроспективных исследованиях, включивших 52 пациента, которые наблюдались за период с 1960 по 1985 г., у 89% пациентов было отмечено ухудшение гемодинамики при возникновении ФП, и улучшение наступало при восстановлении синусового ритма [889]. При проведении многофакторного анализа в популяционной когорте, включавшей 37 пациентов с ГКМП, в которой ежегодная частота сердечной смертности составляла 5%, наличие ФП сопровождалось снижением выживаемости [402]. Снижение частоты

ежегодной смертности (1,3%) было отмечено в одноцентровом ретроспективном исследовании 277 пациентов с ГКМП. Распространенность ФП составляла 18%. Из 50 случаев с ФП было зарегистрировано 15 смертей, одна треть которых была обусловлена инсультом [890]. О естественном течении ГКМП лучше судить по общим данным 3 крупных центров, чей опыт включает 717 случаев со средним периодом наблюдения 8±7 лет, в течение которого было зарегистрировано 86 смертей (12%), 51% из которых были внезапными (средний возраст 45±20 лет). Смерти были обусловлены СН у 36% пациентов (средний возраст 56±19 лет) и инсультом у 13% (средний возраст 73±14 лет). Хотя большинство внезапных смертей объяснялись желудочковыми аритмиями, роль кардиогенных эмболий в качестве причины смерти могла быть недооценена. Десять из 11 фатальных инсультов были обусловлены ФП. В исследовании, включившем 480 пациентов, распространенность ФП составляла 22% на протяжении 9 лет. Наличие ФП сочеталось с повышенным риском смерти, связанной с ГКМП (коэффициент риска 3,7) за счет повышения смертности, обусловленной СН, но не внезапной сердечной смертью. У пациентов с ФП был повышен риск возникновения инсульта (коэффициент риска 17,7) и выраженных функциональных ограничений (коэффициент риска для III или IV класса по NYHA составлял 2,8) [891].

Во всех исследованиях пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и ФП [892] единогласно сообщалось о высокой частоте инсультов и системных тромбоэмболий [871–874]. Эти ретроспективные многолетние исследования описывают инсульт или системную эмболию у 20–40% пациентов с ГКМП и ФП за среднее время наблюдения от 4 до 11 лет; частота тромбоэмболий составила от 2,4 до 7,1% в год. Помимо ФП, другими факторами риска развития системных эмболий у пациентов с ГКМП являются пожилой возраст [874], гипертензия [872], кальциноз митрального клапана и увеличение левого предсердия [872]. При проведении многофакторного анализа возраст и ФП оказались независимыми предикторами тромбэмболий [874]. Хотя и нет сообщений о каких-либо рандомизированных исследованиях по антикоагулянтной терапии, частота тромбоэмболий у пациентов с ГКМ и ФП является высокой, что указывает на обоснованность назначения антикоагулянтов при ФП, продолжающейся более 48 часов, или при высокой вероятности рецидива ФП.

Отсутствуют систематические исследования по лечению ФП у пациентов с ГКМП, тем не менее используются различные антиаритмические препараты, включая дизопирамид, пропафенон и амиодарон. Deedwania и соавт. [738] рекомендуют использование амиодарона как для предупреждения эпизодов ФП, так и для коррекции частоты желудочковых сокращений. Использование ЭКС для профилактики ФП не изучалось.

8. 4. 7. Заболевания легких

Рекомендации

Класс I

(1) Коррекция гипоксемии и ацидоза является первоочередным лечебным мероприятием у пациентов с ФП, развившейся на фоне острого заболевания легких или в период обострения хронического заболевания легких. (Уровень доказательности: C)
(2) Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем или верапамил) рекомендуются для контроля частоты желудочковых сокращений при ФП, развившейся у пациентов с обструктивными заболеваниями легких (Уровень доказательности: C)
(3) Попытка электрической кардиоверсии должна быть предпринята у пациентов с заболеваниями легких при появлении нестабильной гемодинамики вследствие ФП. (Уровень доказательности: C)

Класс III

(1) Теофиллин и бета–адреномиметики не рекомендуются пациентам с бронхоспастическими заболеваниями легких, у которых развивается ФП. (Уровень доказательности: C)
(2) Бета-блокаторы, соталол, пропафенон и аденозин не рекомендуются пациентам с обструктивными заболеваниями легких, у которых развивается ФП. (Уровень доказательности: C)

Наджелудочковые аритмии, включая ФП, распространены у пациентов с ХОБЛ [893, 894]. ФП имеет неблагоприятное прогностическое значение у пациентов с обострением ХОБЛ [895]. Лечение основного заболевания легких и коррекция гипоксии и кислотно-щелочного дисбаланса являются наиболее важными в этой ситуации. Теофиллин и бета-адреномиметики, которые широко используются для облегчения бронхоспазма, могут ускорять ФП и затруднять контроль ЧЖС. Бета-блокаторы, соталол, пропафенон и аденозин противопоказаны пациентам с бронхоспазмом. Контроль ЧЖС может безопасно достигаться с помощью недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [896], дигоксин в этом случае не имеет преимуществ перед блокаторами кальциевых каналов. Фармакологическая антиаритмическая терапия и электрическая кардиоверсия могут быть неэффективными для купирования ФП, пока не будет

корригирована декомпенсация респираторной функции. Внутривенный флекаинид может быть эффективным для восстановления синусового ритма у некоторых пациентов [508], хотя у гемодинамически нестабильных пациентов может выполняться электрическая кардиоверсия. У пациентов, рефрактерных к медикаментозной терапии, может оказаться необходимой абляция АВ-узла и желудочковая стимуляция для контроля ЧЖС. Хотя антикоагулянтная терапия не исследовалась конкретно у пациентов с ФП, обусловленной заболеваниями легких, используются общие рекомендации по антикоагулянтной терапии с учетом факторов риска.

8.5. Первичная профилактика

Хотя меры по первичной профилактике ФП широко не исследованы, было предложено, что предсердная или АВ-синхронная стимуляция могут уменьшать частоту возникновения ФП у пациентов с брадикардией по сравнению с желудочковой стимуляцией [807, 808]. С другой стороны, в исследованиях у пациентов с интермиттирующими предсердными тахиаритмиями не было выявлено общего преимущества предсердной стимуляции [808, 822, 897]. Другие потенциальные подходы к первичной профилактике были выдвинуты после вторичного анализа плацебо-контролируемых исследований по лечению ингибиторами АПФ [36, 749]. В исследованиях LIFE [41] и CHARM [898] антагонисты рецепторов ангиотензина лозартан и кандесартан уменьшали частоту развития ФП у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ [41] и симптоматической СН [40, 898] соответственно. Результаты данных исследований совместно с благоприятными безопасными свойствами этих препаратов, по сравнению с безопасностью антиаритмических препаратов, предопределили роль ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина в первичной профилактике впервые возникшей ФП или рецидивирующей ФП, ассоциирующихся с артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью или диабетом. При обзоре 11 клинических исследований, охвативших более 56 000 пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией в качестве основного заболевания, было выдвинуто предположение, что ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина могут уменьшать частоту возникновения и количество рецидивов ФП [43].

Еще недостаточно исследованные статины также были предложены для профилактики ФП [335, 899], и диетические липидные компоненты могут влиять на склонность пациентов к развитию ФП [900]. У 449 пациентов с ИБС, наблюдаемых в течение 5 лет, терапия статинами уменьшала частоту развития ФП; подобный эффект не наблюдался у других гиполипидемических препаратов [899]. На модели асептического перикардита у собаки аторвастатин предотвращал электрофизиологические и структурные изменения в предсердиях, вызванные воспалением, и уменьшал частоту ФП [119]. В настоящее время накоплено недостаточно данных, чтобы рекомендовать в группах риска в качестве первичной профилактики ФП определенную диету, фармакотерапию, электрокардиостимуляцию или какие-либо другие имплантируемые устройства.

9. ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

9.1. Обзор алгоритмов ведения пациентов с фибрилляцией предсердий

Ведение пациентов с ФП требует знания формы фибрилляции предсердий (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), основного заболевания и решения вопроса о восстановлении и поддержании синусового ритма или контроле частоты желудочковых сокращений и антитромботической терапии. Эти вопросы рассмотрены в разделах по различным алгоритмам ведения пациентов при соответствующих формах ФП (см. рис. 13–16).

9.1.1. Впервые выявленная фибрилляция предсердий

Не всегда ясно, является ли впервые выявленная ФП действительно первым приступом ФП, особенно у больных с минимальной выраженностью симптоматики или с отсутствием симптоматики, связанной с аритмией. Пациентам, у которых эпизоды ФП купируются самостоятельно, обычно нет необходимости в применении антиаритмических препаратов для профилактики рецидивов, если только приступ не сопровождается выраженной гипотензией, ишемией миокарда или СН. Что касается проведения антикоагулянтной терапии, то результаты исследования AFFIRM [296] указывают на то, что пациенты с ФП и высоким риском инсульта, установленным на основании выявленных факторов риска, обычно получают пользу от антикоагулянтной терапии даже после восстановления синусового ритма. Поэтому, если нет явных обратимых факторов, провоцирующих развитие ФП, таких, например, как гипертиреоз, который может быть скорригирован, при диагностике ФП у пациента с факторами риска тромбоэмболии следует рекомендовать длительную антикоагулянтную терапию.

В случае персистенции ФП один из вариантов тактики – принять прогрессирование до постоянной формы ФП, уделяя особое внимание антитромботической терапии и контролю частоты желудочковых сокращений. Хотя, вероятно, разумно будет предпринять хотя бы одну попытку восстановления синусового ритма, в исследовании AFFIRM не было показано каких-либо различий в показателях выживаемости или качества жизни при сравнении тактики восстановления синусового ритма с тактикой контроля частоты желудочковых сокращений [296]. В других исследованиях, посвященных данному вопросу, получены аналогичные выводы [293, 294, 343, 344]. Таким образом, решение о попытке восстановления синусового ритма должно приниматься исходя из тяжести симптоматики, обусловленной аритмией, а также исходя из потенциального риска применения антиаритмических препаратов. Если принято решение о восстановлении и поддержании синусового ритма, то важным и необходимым является проведение антикоагулянтной терапии и контроль ЧЖС до кардиоверсии. Хотя в проведении длительной антиаритмической терапии для профилактики рецидива ФП после кардиоверсии может не быть необходимости, полезным может оказаться кратковременный курс антиаритмиков. У пациентов с длительностью ФП более 3 месяцев часто возникают ранние рецидивы после кардиоверсии. В таких случаях лечение антиаритмическими препаратами можно начать до кардиоверсии (после адекватной антикоагулянтной терапии) для уменьшения вероятности рецидива, и длительность фармакотерапии может быть небольшой (например, 1 месяц).

9.1.2. Рецидивирующая пароксизмальная фибрилляция предсердий

У пациентов с кратковременными или минимально симптоматичными рецидивами пароксизмальной ФП целесообразно избегать применения антиаритмических препаратов, однако выраженная симптоматика обычно является показанием к применению супрессивной антиаритмической терапии. Контроль ЧЖС и профилактика тромбоэмболий уместны в обеих ситуациях. У каждого конкретного пациента эффективными могут оказаться несколько различных антиаритмических препаратов, а начальный выбор препарата основывается преимущественно на его безопасности и переносимости (см. рис. 15). У пациентов с отсутствием органических заболеваний сердца или их минимальными проявлениями в качестве начальной антиаритмической терапии можно рекомендовать флекаинид, пропафенон и соталол в связи с тем, что эти препараты в основном хорошо переносятся и имеют сравнительно небольшой риск токсичности. Для пациентов с рецидивирующими эпизодами симптомной ФП, которые хорошо переносят данные препараты, тактика приема препарата по потребности («таблетка в кармане») может снизить риск токсичности по сравнению с постоянной терапией. При неэффективности этих препаратов или при развитии нежелательных явлений можно назначить препараты выбора второго или третьего ряда, включающие амиодарон, дофетилид, дизопирамид, прокаинамид или хинидин, у которых больше вероятность развития побочных эффектов. При неэффективности или непереносимости антиаритмических препаратов первого ряда в качестве альтернативы лечению амиодароном или дофетилидом можно рассмотреть проведение изоляции ЛВ или модификации субстрата ЛП. Если постоянный сценарий развития аритмии указывает на наличие вагусной формы ФП, подходящими препаратами первого ряда будут дизопирамид или флекаинид, в то время как применение бета-блокаторов или соталола рекомендуется пациентам с адренергической формой ФП. У пациентов с особенно выраженной симптоматикой при ФП в случае неэффективности контроля аритмии только антиаритмическими препаратами можно рассмотреть целесообразность нефармакологических вариантов лечения, таких как аблация ЛП.

Многих пациентов с наличием органического заболевания сердца можно отнести к категориям с наличием СН, ИБС или артериальной гипертензии. Другие разновидности заболеваний сердца также могут быть связаны с ФП, и врач-клиницист должен определить, какой категории преимущественно соответствует тот или иной пациент. У больных с СН данные по безопасности свидетельствуют в пользу выбора амиодарона или дофетилида для поддержания синусового ритма. Пациентам с ИБС часто показаны бета-блокаторы, а препаратом выбора первого ряда при отсутствии СН считается соталол, сочетающий в себе бета-блокирующие свойства и первичное антиаритмическое действие. Амиодарон и дофетилид – препараты второго ряда, и в отдельных индивидуальных случаях клиницист должен рассмотреть возможность назначения дизопирамида, прокаинамида или хинидина.

Выбор антиаритмических препаратов у пациента с анамнезом артериальной гипертензии затруднен в связи с недостатком проспективных контролируемых исследований по сравнению безопасности и эффективности фармакотерапии ФП. У пациентов с гипертензией без гипертрофии ЛЖ более безопасными могут быть препараты, которые не удлиняют реполяризацию или интервал

Q–T, такие как флекаинид и пропафенон, которые являются препаратами выбора первого ряда. При их неэффективности или развитии побочных эффектов препаратами второго ряда являются амиодарон, дофетилид или соталол. Препаратами третьего ряда в этой ситуации являются дизопирамид, прокаинамид и хинидин. Гипертрофия миокарда – фактор, предрасполагающий к проявлению проаритмической токсичности и развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт». У больных с гипертрофией ЛЖ препаратом выбора первого ряда считается амиодарон в связи с его относительной безопасностью по сравнению с некоторыми другими препаратами. Поскольку ни при ЭКГ, ни при эхокардиографии гипертрофия ЛЖ, определяемая по измерению массы миокарда, может убедительно не выявляться, клиницист может встать перед нелегким выбором.

Недостаточное количество данных рандомизированных исследований по антиаритмическим препаратам в лечении ФП характерно для всех групп пациентов. Поэтому алгоритм выбора препаратов, представленный здесь, был разработан на основании консенсуса экспертов и подлежит пересмотру по мере появления новых данных.

9.1.3. Рецидивирующая персистирующая форма фибрилляции предсердий

У пациентов с минимальной симптоматикой, имеющей отношение к ФП, или при ее отсутствии, у которых по меньшей мере 1 раз предпринималась попытка восстановления синусового ритма, ФП после рецидива может сохраняться, что требует при необходимости проведения терапии по контролю ЧЖС и профилактике тромбоэмболии. Больным же с симптоматикой, при которой показано восстановление синусового ритма, следует проводить антиаритмическую фармакотерапию (помимо препаратов для контроля ЧЖС и антикоагулянтов) до кардиоверсии. Выбор антиаритмического препарата должен быть основан на том же алгоритме, что и для пациентов с рецидивирующей пароксизмальной ФП. Если у пациента сохраняется симптоматика в условиях контроля ЧЖС, а антиаритмический препарат плохо переносится или неэффективен, можно рассмотреть варианты применения нефармакологического лечения. К последним относятся: аблация ЛП, операция «лабиринт», аблация АВ-узла и электрокардиостимуляция.

9.1.4. Постоянная форма ФП

К постоянной форме ФП относят те случаи, при которых синусовый ритм невозможно длительно сохранить после кардиоверсии ФП, или когда пациент и его лечащий врач решили сохранить ФП без дальнейших попыток восстановления синусового ритма. Всем пациентам этой категории важно поддерживать контроль за частотой желудочковых сокращений и применять антитромботические препараты по схемам, указанным выше.

Штат:

Американский колледж кардиологов:

Thomas E. Arend, Jr, Esq., временно исполняющий обязанности руководителя штата
Allison B. McDougall, специалист, практические рекомендации
Mark D.Stewart, MPH, помощник директора, доказательная медицина
Susan A. Keller, RN, BSN, MPH, старший специалист, доказательная медицина
Erin A. Barrett, специалист, клинические руководства и документация
Kristina Petrie, MS, помощник директора, практические рекомендации
Peg Christiansen, библиотекарь

Американская ассоциация сердца:

M. Cass Wheeler, президент
Rose Marie Robertson, MD, FACC, FAHA, научный руководитель
Kathryn A. Taubert, PhD, FAHA, старший научный сотрудник

Европейское общество кардиологии:

Alan J. Howard, президент, группа EOK
Keith H. McGregor, научный руководитель
Veronica L. Dean, руководитель работ, практические рекомендации

Приложение I

Взаимоотношения с фирмами-производителями или фармакологическими фирмами членов комитета АКК/ААС по обновлению рекомендаций 2001 года по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий

Член комитета	Исследовательский грант	Коллектив лекторов	Статус акционера	Совет директоров	Консультант/член консультативного органа
Д-р David S. Cannom	Guidant	AstraZeneca L.P. Guidant Medtronic	–	–	Cardionet Cryden DSMB Guidant
Д-р Harry J.G.M. Crijns	AstraZeneca L.P. Guidant Medtronic Sanofi Aventis	–	–	–	AstraZeneca L.P. Sanofi Aventis
Д-р Anne B. Curtis	Medtronic St. Jude	Guidant Medtronic St. Jude Medical	–	–	Medtronic
Д-р Kenneth A. Ellenbogen	AstraZeneca Bristol Myers Squibb/Sanofi Partnership Guidant Medtronic Pfizer St. Jude Medical	–	–	–	Ablation Frontiers Biosense Webster Stereotaxis
Д-р Valentin Fuster	–	–	–	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline Kereos Vasogen
Д-р Jonathan L. Halperin	–	–	–	–	Astellas Pharma AstraZeneca Bayer AG HealthCare Boehringer Ingelheim Daiichi Medical Research GlaxoSmithKline Sanofi-Aventis Vasogen
Д-р Jean-Yves Le Heuzey	Sanofi Aventis Medtronic	–	–	–	3M AstraZeneca, L.P. GlaxoSmithKline Guidant
Д-р James E. Lowe	–	–	–	–	–
Д-р G. Neal Kay	–	–	–	–	–
Д-р S. Bertil Olsson	AstraZeneca L.P.	–	AstraZeneca L.P. Upjohn	–	AstraZeneca L.P. Boeringer-Ingelheim
Д-р Eric N. Prystowsky	Sanofi-Aventis	–	CardioNet	CardioNet	Bard Guidant Sanofi-Aventis Stereotaxis
Д-р Lars E. Ryde'n	AFA Insurance AstraZeneca Pfizer Sanofi-Aventis Swedish Heart Lung Foundation	Периодически читаемые лекции на различных встречах	–	Председатель SBU Alert (Шведская HTA (health technology assessment – оценка технологий здравоохранения) организация по оценке новых медицинских технологий)	Sanofi-Aventis
Д-р Juan Tamargo	–	–	–	–	–
Д-р Samuel Wann	–	–	–	–	–

DSMB – комиссия по мониторингу данных и безопасности.
В настоящей таблице отражены действительные или потенциальные взаимоотношения с фирмами-производителями или фармакологическими фирмами, о которых сообщалось на первой встрече редакционного комитета по подготовке рекомендаций, состоявшейся 27 августа 2004 г.
Данная таблица будет обновляться на каждом собрании или конференции редакционного комитета по подготовке рекомендаций.

Приложение II

Взаимоотношения с фирмами-производителями или фармакологическими фирмами внешних рецензентов комитета АКК/ААС по обновлению рекомендаций 2001 г. по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий

Рецензент	Представляемая организация	Исследовательский грант	Коллектив лекторов	Статус акционера	Совет директоров	Консультант/член консультативного органа
Д-р Carina Blomstrom-Lundvist	Официальное лицо – ЕОК	–	–	–	–	–
Д-р Mark Estes	Официальное лицо – ААС; также комитет ЕСА ААС, комитет показателей работы ФП	Guidant	Guidant Medtronic St. Jude Medical	–	–	–
Д-р Robert Hart	Официальное лицо – ААС	–	–	–	–	–
Д-р Jerry Kennett	Официальное лицо – Совет попечителей АКК	–	–	–	–	–
Д-р Richard Page	Официальное лицо – рабочая группа рекомендаций; комитет ЕР АККФ, комитет ЕСА ААС	–	AstraZeneca Proctor and Gamble Pharmaceuticals	–	–	AstraZeneca Berlex Laboratories Cardiome Hewlett Packard Proctor and Gamble Pharmaceuticals Sanofi Aventis
Д-р Panagiotis Vardas	Официальное лицо – ЕОК	–	–	–	–	–
Д-р Mary Walsh	Официальное лицо – Совет управляющих	–	–	–	–	–
Д-р Jonathan Kalman	Организация – Общество сердечного ритма	Boston Scientific EP Med Systems Guidant Medtronic St. Jude Medical	EP Med Systems St. Jude Medical	–	–	–
Д-р George Wyse	Организация – Общество сердечного ритма	Cardiome/ Astellas Medtronic Organon/Sanofi Aventis	Biovail Pharma Cardiome/Astellas Chugai Pharma Medtronic Sanofi Aventis	Cardiome	«Руководящий комитет по DSMB» для: Bristol Myers Squibb/ Sanofi Aventis Cardiome/Astellas Medtronic Organon/Sanofi Aventis Orion/Abbott	Biovail Pharma Boehringer Ingelheim Medtronic Sanofi Aventis
Д-р Etienne Aliot	Действительный член – ЕОК	–	–	–	–	–

Рецензент	Представляемая организация	Исследовательский грант	Коллектив лекторов	Статус акционера	Совет директоров	Консультант/член консультативного органа
Д-р Elliott Antman	Действительный член – Комитет по подготовке рекомендаций по ИМ с подъемом сегмента *ST*	Aventis Bayer Biosite Boehringer Mannheim Bristol-Myers Squibb British Biotech Centocor Cor/Millennium Corvas Dade Genentech Lilly Merck Pfizer Sunol	–	–	–	Aventis
Д-р Dan Atar	Действительный член – ЕОК	–	–	–	–	–
Д-р Martin Borggrefe	Действительный член – ЕОК, Комитет по подготовке рекомендаций по ЖА ВСС	Medtronic	–	–	–	Proctor and Gamble Syncor
Д-р Josep Brugada	Действительный член – ЕОК	–	–	–	–	–
Д-р Al Buxton	Действительный член – Совет управляющих	–	–	–	–	–
Д-р John Camm	Действительный член – ЕОК, Комитет по подготовке рекомендаций по ЖА ВСС	–	Vitatron	–	–	Astellas Cardiome/Fusiawa Cryocor Guidant Procter and Gamble Sanofi Aventis Servier St. Jude Medical Wyeth
Д-р Francisco Cosio	Действительный член – ЕОК	Medtronic	3M Pharmaceuticals Medtronic	Medtronic (в прошлом – получатель выплат)		AstraZeneca
Д-р Ravin Davidoff	Действительный член – Комитет по подготовке рекомендаций по АКШ	–	–	–	–	–
Д-р Alan Forker	Действительный член – Совет управляющих	–	–	–	–	–

Приложение II *(продолжение)*

Рецензент	Представляемая организация	Исследовательский грант	Коллектив лекторов	Статус акционера	Совет директоров	Консультант/член консультативного органа
Д-р Larry Goldstein	Действительный член – Комитет по инсультам	AGA Corp Boehringer Ingleheim CDC/UNC-Chapel Hill NIH Pfizer-Parke-Davis Veteran's Admin	Bayer Pfizer-Parke-Davis	–	–	AstraZeneca BMS/Sanofi CuraGen Corp DPharm GlaxoSmithKline Johnson&Johnson Merck Research Labs Pfizer-Parke-Davis Proneuron Biotechnologies
Д-р David Haines	Действительный член – Комитет ЕР АККФ	–	–	–	–	–
Д-р Richard Hauer	Действительный член – ЕОК	–	–	–	–	–
Д-р Stefan Hohnloser	Действительный член – ЕОК	St. Jude Medical	Sanofi-Aventis	–	–	Sanofi-Aventis Solvay Pharmaceuticals St. Jude Medical
Д-р Charles Kerr	Действительный член – рабочий комитет по стандартам данных ФП	Guidant, Canada Medtronic St. Jude Medical, Canada	AstraZeneca, Canada Medtronic	–	–	AstraZeneca Biovail Medtronic
Д-р Bradley Knight	Действительный член – комитет ЕСА АКК, комитет ЕР АККФ	Guidant Medtronic St. Jude	Guidant Medtronic	–	–	Guidant Medtronic
Д-р Lars Kober	Действительный член – ЕОК	–	–	–	–	–
Д-р Peter Kowey	Действительный член – Комитет ЭФ АККФ	–	–	–	–	–
Д-р Judith Mackall	Действительный член – Комитет ЕСА АКК	–	–	–	–	–
Д-р Aldo Maggioni	Действительный член – ЕОК	Novartis Pharma	–	–	–	–
Д-р Barry Maron	Действительный член – ГКМ СДКЭ	–	–	–	–	–
Д-р Robert McNamara	Действительный член – Комитет стандартов данных ФП	–	–	–	–	–

Рецензент	Представляемая организация	Исследовательский грант	Коллектив лекторов	Статус акционера	Совет директоров	Консультант/член консультативного органа
Д-р Suneet Mittal	Действительный член – Комитет стандартов данных ФП	–	Medtronic	–	–	–
Д-р Andrew Morris	Действительный член – Совет управляющих	–	–	–	–	–
Д-р Michael Nabauer	Действительный член – ЕОК	Novartis Pharma	–	–	–	–
Д-р Melvin Scheinman	Действительный член – рабочий комитет по НЖА	–	Guidant	–	–	–
Д-р Lynne Warner Stevenson	Действительный член – Комитет по подготовке рекомендаций по СН	–	–	–	–	–
Д-р Albert Waldo	Действительный член – Комитет показателей работы по ФП	–	Bristol-Myers Squibb Reliant Pharmaceuticals	–	–	Cryocor Reliant Pharmaceuticals
Д-р Stuart Winston	Действительный член – Совет управляющих	Biotronik Guidant Medtronic St. Jude Medical	–	–	–	–
Д-р Jose Zamorano	Действительный член – ЕОК	–	–	–	–	–
Д-р Douglas Zipes	Действительный член – ЕОК, Комитет по подготовке рекомендаций по ЖА ВСС	Medtronic	–	–	–	Burril and Company Cardiofocus CV Therapeutics Medtronic Michael Marcus and Associates Science Partners, LLC Physical Logic Solvay Pharmaceuticals

Приложение III

Сокращения

АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент	CHAMP	Исследование по гемотерапии и профилактике смертности
ABC	Активированное время свертывания	CHARM	Кандесартан при сердечной недостаточности, оценка снижения смертности и заболеваемости
ACTIVE-W	Исследование клопидогреля при фибрилляции предсердий с ирбесартаном для профилактики сосудистых явлений	CHF-STAT	Исследование выживаемости при антиаритмической терапии при застойной сердечной недостаточности
ADONIS	Американско-австралийское исследование с дронедароном у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий для поддержания синусового ритма	ДИ	Доверительный интервал
		CIBIS	Исследование бисопролола при сердечной недостаточности
		COMET	Европейское исследование «Карведилол или Метопролол»
ФП	Фибрилляция предсердий	CONSENSUS	Кооперативное северно-скандинавское исследование по выживаемости с эналаприлом
AFASAK	Копенгаген, фибрилляция предсердий, аспирин, антикоагуляция	COPERNICUS	Проспективное рандомизированное исследование кумулятивной выживаемости с карведилолом
ФП-ЗСН	Фибрилляция предсердий и застойная сердечная недостаточность		
AFFIRM	Фибрилляция предсердий – исследование по восстановлению синусового ритма с последующим наблюдением	ХОЗЛ	Хронические обструктивные заболевания легких
		СРБ	С-реактивный белок
		ФРСТ	Фактор роста соединительной ткани
AFI	Исследователи фибрилляции предсердий	ОФК-1	Объемная фракция коллагена типа 1
ALFA	Etude en Activite' Libe'rale sur la Fibrillation Auriculaire	DIAMOND	Датские исследования аритмий и смертности с дофетилидом
ПНП	Предсердный натрийуретический пептид	DIAMOND-MI	Датские исследования аритмий и смертности с дофетилидом – Инфаркт Миокарда
АРТ	Исследование «Аблация и кардиостимуляция»		
ARCH	Снижение амиодарона при ИБС	EAFT	Европейское исследование по фибрилляции предсердий
ATRIA	Антикоагулянтная терапия и факторы риска при фибрилляции предсердий	ЭКГ	Электрокардиограмма
		ЭТЛП	Эмболия тромбами из левого предсердия
АВ	Атриовентрикулярный	EMERALD	Европейское и австралийское многоцентровое оценочное исследование по фибрилляции предсердий с дофетилидом
BAATAF	Исследование антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в регионе Бостона		
BNP	Натрийуретический пептид В-типа	ЭФ	Электрофизиологический
		ERK-2-мРНК	Информационная РНК киназы ERK-2
CABG	Аортокоронарное шунтирование	ЭРП	Эффективный рефрактерный период
ИБС	Ишемическая болезнь сердца		
CAFA	Канадское исследование фибрилляции предсердий и антикоагулянтной терапии	ESPS II	Европейское исследование по профилактике инсульта II
		EURIDIS	Европейское исследование пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий, получающих дронедарон для поддержания синусового ритма
CAPRICORN	Исследование контроля постинфарктной выживаемости с карведилолом при дисфункции левого желудочка		
CHADS2	Сердечная недостаточность, гипертензия, возраст, диабет, инсульт [удвоенный]	FFAACS	Французская комбинация Флуиндион-Аспирин у пациентов высокого риска с ФП

Приложение III *(окончание)*

GESICA	Grupo Estudio de la Sobrevida en la Insufficienca Cardiaca en Argentina (V)
GUSTO-1	Глобальное использование стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий
ГКМП	Гипертрофическая кардиомиопатия
СН	Сердечная недостаточность
HOT CAFE'	Как лечить хроническую фибрилляцию предсердий
ВСР	Вариабельность сердечного ритма
IMP-2	Предсердный инсулино-подобный фактор роста-II и мРНК-связывающий протеин
МНО	Международное нормализованное отношение
НРФП	Немедленное рецидивирование фибрилляции предсердий
НПВ	Нижняя полая вена
ЛП	Левое предсердие
УЛП	Ушко левого предсердия
LASAF	Низкая доза аспирина, инсульт, фибрилляция предсердий
LIFE	Применение лосартана для уменьшения числа конечных точек в исследовании по гипертензии
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
ЛЖ	Левый желудочек
MERIT-HF	Рандомизированное исследование по применению метопролола CR/XL при застойной сердечной недостаточности
ИМ	Инфаркт миокарда
ММП-2	Матриксная металлопротеиназа-2
NASPEAF	Национальное исследование по профилактике эмболии при фибрилляции предсердий
PAFAC	Профилактика фибрилляции предсердий после кардиоверсии
PAPABEAR	Профилактика аритмий, которые начинаются в раннем периоде после реваскуляризации, протезирования или пластики клапана
PATAF	Профилактика тромбоэмболии артерий при фибрилляции предсердий
PAVE	Оценка после аблации АВ-узла
PIAF	Фармакологическое вмешательство при фибрилляции предсердий
ЛВ	Легочные вены
ПП	Правое предсердие
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
RACE	Контроль ЧЖС против электрической кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий
ПЖ	Правожелудочковый
SAFE-T	Исследование эффективности соталола и амиодарона при фибрилляции предсердий
SAFIRE-D	Исследование симптоматической фибрилляции предсердий с дофетилидом
ЭСК	Эффект спонтанного контрастирования
SIFA	Итальянское исследование по фибрилляции предсердий
SOLVD	Исследования дисфункции левого желудочка
SOPAT	Подавление пароксизмальных предсердных тахиаритмий
SPAF	Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий
SPINAF	Профилактика инсульта при неревматической фибрилляции предсердий
SPORTIF	Профилактика инсульта с применением перорального прямого ингибитора тромбина у пациентов с фибрилляцией предсердий
SRAF	Подострый рецидив фибрилляции предсердий
STAF	Стратегии лечения фибрилляции предсердий
ВПВ	Верхняя полая вена
ЧПЭхоКГ	Чреспищеводная эхокардиография
ТФР-бета1	Трансформирующий фактор роста – бета-1
ТИА	Транзиторная ишемическая атака
TRACE	Кардиологическое исследование при применении трандолаприла
UK-TIA	Исследование применения аспирина при транзиторных ишемических атаках в Великобритании
Val-HeFT	Исследование валсартана при сердечной недостаточности
ФЖ	Фибрилляция желудочков
WPW, ВПУ	Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

References

1. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, *et al.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias–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 (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1493–531.
2. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
3. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p1661.
4. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, *et al.* Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;**19**:1294–320.
5. Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, *et al.* Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J Electrocardiol* 1999;**32**:315–9.
6. Allessie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RW, eds. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. Armonk, NY: Futura; 1994. p.37–49.
7. Levy S, Novella P, Ricard P, *et al.* Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;**6**:69–74.
8. Sopher SM, Camm AJ. Therapy for atrial fibrillation: control of the ventricular response and prevention of recurrence. *Coron Artery Dis* 1995;**6**:106–14.
9. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:18N–28N.
10. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000;**15**:54–7.
11. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, *et al.* The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;**317**:669–74.
12. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, *et al.* Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 1997;**28**:1101–6.
13. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, *et al.* Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;**14**: 666–72.
14. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;**108**:711–6.

14a. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;**327**:685–91.

14b. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302.

14c. Massie BM, Fisher SG, Deedwania PC, *et al.*, for the CHF-STAT Investigators. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996;**93**:2128–34.

14d. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**:2001–7.

14e. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;**84**:40–8.

14f. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, *et al.* Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**: 1902]. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:1458–63.

14g. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;**316**:1429–35.

15. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, *et al.* Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur Heart J* 2001;**22**:693–701.
16. Le Heuzey JY, Paziaud O, Piot O, *et al.* Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;**147**:121–6.
17. Stewart S, Murphy N, Walker A, *et al.* Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;**90**:286–92.
18. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;**285**:2370–5.
19. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, *et al.* Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;**155**:469–73.
20. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [published erratum appears in *Lancet* 1987;1:878]. *Lancet* 1987;**1**:526–9.
21. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–8.
22. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;**74**:236–41.
23. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, *et al.* Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; **106**:389–96.
24. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, *et al.* Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003;**92**:1419–23.
25. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, *et al.* Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;**96**:2455–61.
26. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, *et al.* Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:429–35.
27. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954;**16**:194.
28. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, *et al.* Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;**254**:3449–53.
29. Levy S, Maarek M, Coumel P, *et al.* Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;**99**:3028–35.
30. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;**99**:2765–70.
31. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, *et al.* Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;**26**:2422–34.
32. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;**147**:1561–4.
33. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, *et al.* The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;**98**:476–84.
34. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;**110**:1042–6.
35. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;**271**:840–4.
36. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, *et al.* Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;**100**: 376–80.
37. Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, *et al.* Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;**21**:1238–45.
38. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, *et al.* Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;**107**:2926–31.
39. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, *et al.* Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;**106**:331–6.
40. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, *et al.* Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results

from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;**149**:548–57.
41. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, *et al*. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:712–9.
42. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:159–64.
43. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, *et al*. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**: 1832–9.
44. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, *et al*. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;**354**:1751–6.
45. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, *et al*. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:611–6.
46. Farrell B, Godwin J, Richards S, *et al*. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;**54**:1044–54.
47. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in Arch Intern Med 1994;**154**: 2254]. *Arch Intern Med* 1994;**154**:1449–57.
48. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, *et al*. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;**113**:359–64.
49. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, *et al*. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;**87**:VI102–VI110.
50. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, *et al*. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:695–703.
51. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, *et al*. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7–13.
52. Wang TJ, Larson MG, Levy D, *et al*. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;**107**: 2920–5.
53. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002;**144**: 597–607.
54. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;**131**: 688–95.
55. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, *et al*. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;**150**:2340–4.
56. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988;**19**:955–7.
57. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;**84**:527–39.
58. Petersen P, Madsen EB, Brun B, *et al*. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;**18**:1098–100.
59. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, *et al*. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;**28**:973–7.
60. Guiraudon CM, Ernst NM, Yee R, *et al*. The pathology of drug resistant lone atrial fibrillation in eleven surgically treated patients. In: Kingma JH, Van Hernel NM, Lie KI, eds. *Atrial Fibrillation: A Treatable Disease?* Dordrecht: Kluwer Academic Pub; 1992. p41–57.
61. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;**54**:230–46.
62. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, *et al*. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;**96**:1180–4.
63. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, eds. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press; 1992. p15–39.
64. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, *et al*. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;**69**:13–20.
65. Xu J, Cui G, Esmailian F, *et al*. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**109**:363–8.
66. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, *et al*. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1577–86.
67. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, *et al*. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:883–91.
68. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, *et al*. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;**52**:188–99.
69. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, *et al*. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005;**83**:79–83.
70. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, *et al*. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;**110**:3129–35.
71. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993;**103**:253–8.
72. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, *et al*. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;**9**:612–7.
73. Rocken C, Peters B, Juenemann G, *et al*. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;**106**:2091–7.
74. Leone O, Boriani G, Chiappini B, *et al*. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;**25**:1237–41.
75. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:2670–4.
76. Barretto AC, Mady C, Nussbacher A, *et al*. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol* 1998;**67**:19–25.
77. Lee YA, Liang CS, Lee MA, *et al*. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:11035–40.
78. Goette A, Staack T, Rocken C, *et al*. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**: 1669–77.
79. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, *et al*. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;**102**:67–74.
80. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000;**15**:264–72.
81. Willems R, Sipido KR, Holemans P, *et al*. Different patterns of angiotensin II and atrial natriuretic peptide secretion in a sheep model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:1387–92.
82. Lendeckel U, Arndt M, Wrenger S, *et al*. Expression and activity of ectopeptidases in fibrillating human atria. *J Mol Cell Cardiol* 2001;**33**:1273–81.
83. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, *et al*. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003;**60**: 315–25.
84. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, *et al*. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2197–204.
85. Goette A, Arndt M, Rocken C, *et al*. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;**101**:2678–81.

86. Li D, Shinagawa K, Pang L, *et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;**104**:2608–14.
87. Boyden PA, Hoffman BF. The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ Res* 1981;**49**:1319–31.
88. Boyden PA, Tilley LP, Albala A, *et al.* Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease. *Circulation* 1984;**69**:1036–47.
89. Li D, Fareh S, Leung TK, *et al.* Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;**100**:87–95.
90. Everett TH, Li H, Mangrum JM, *et al.* Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**102**:1454–60.
91. Shi Y, Li D, Tardif JC, *et al.* Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002;**54**:456–61.
92. Verheule S, Wilson E, Everett T, *et al.* Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;**107**:2615–22.
93. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, *et al.* Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;**108**:1461–8.
94. Tai CT, Chen SA, Tzeng JW, *et al.* Prolonged fractionation of paced right atrial electrograms in patients with atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1651–7.
95. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, *et al.* Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;**91**:1588–95.
96. Ausma J, Wijffels M, Thone F, *et al.* Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;**96**:3157–63.
97. Schoonderwoerd BA, Ausma J, Crijns HJ, *et al.* Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1167–74.
98. Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, *et al.* Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; **54**:315–24.
99. Ausma J, van der Velden HM, Lenders MH, *et al.* Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 2003;**107**:2051–8.
100. Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1983; **106**:145–7.
101. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, *et al.* High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; **89**:1665–80.
102. Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J* 1948;**36**:241.
103. Scherf D, Schaffer AI, Blumfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *Arch Intern Med* 1953;**91**:333–52.
104. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, *et al.* A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;**95**:572–6.
105. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;**339**:659–66.
106. Chen SA, Tai CT, Yu WC, *et al.* Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;**10**:328–35.
107. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:560–6.
108. Hsu LF, Jais P, Keane D, *et al.* Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;**109**:828–32.
109. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, *et al.* Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;**107**:3176–83.
110. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, *et al.* Biatrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;**89**:1381–7.
111. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol* 1972; **30**:844–54.
112. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966;**34**:412–22.
113. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 1972;**29**:372–6.
114. Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1981;**314**:445–56.
115. Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature* 1981;**294**:582–4.
116. Paes de Almeida O, Bohm CM, de Paula CM, *et al.* The cardiac muscle in the pulmonary vein of the rat: a morphological and electrophysiological study. *J Morphol* 1975;**145**:409–33.
117. Jais P, Hocini M, Macle L, *et al.* Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;**106**:2479–85.
118. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, *et al.* Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;**26**:1631–5.
119. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004;**62**:105–11.
120. Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, *et al.* Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:927–32.
121. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, *et al.* Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;**110**:3181–6.
122. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, *et al.* Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2001;**103**:2631–6.
123. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;**58**:59–70.
124. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, *et al.* Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;**62**:395–410.
125. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 1964; **4**:447–60.
126. Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, *et al.* Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias.* New York: Grune & Stratton; 1985. p265–76.
127. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, *et al.* The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;**101**:406–26.

127a. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;**101**:194–9.

127b. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;**110**:3181–6.

127c. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, *et al.* Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;**112**:789–97.

128. Ramanna H, Hauer RN, Wittkampf FH, *et al.* Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**101**:995–1001.
129. Li Z, Hertervig E, Yuan S, *et al.* Dispersion of atrial repolarization in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2001;**3**:285–91.
130. Akyurek O, Sayin T, Dincer I, *et al.* Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001;**42**:575–84.
131. O'Donnell D, Furniss SS, Bourke JP. Paroxysmal cycle length shortening in the pulmonary veins during atrial fibrillation correlates with arrhythmogenic triggering foci in sinus rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;**13**:124–8.
132. Nakao K, Seto S, Ueyama C, *et al.* Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;**13**:996–1002.
133. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, *et al.* Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:405–13.

134. Sakabe K, Fukuda N, Soeki T, *et al.* Relation of age and sex to atrial electrophysiological properties in patients with no history of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;**26**:1238–44.
135. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, *et al.* Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:109–16.
136. Niwano S, Wakisaka Y, Kojima J, *et al.* Monitoring the progression of the atrial electrical remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2003;**67**:133–8.
137. Ricard P, Levy S, Trigano J, *et al.* Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;**79**:815–6.
138. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, *et al.* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;**92**:1954–68.
139. Attuel P, Pellerin D, Gaston J. Latent atrial vulnerability: new means of electrophysiologic investigations in paroxysmal atrial arrhythmias. In: Attuel P, Coumel P, Janse MJ, eds. *The Atrium in Health and Disease*. Mount Kisco, NY: Futura; 1989. p81–94.
140. Franz MR, Karasik PL, Li C, *et al.* Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1785–92.
141. Olsson SB, Cotoi S, Varnauskas E. Monophasic action potential and sinus rhythm stability after conversion of atrial fibrillation. *Acta Med Scand* 1971;**190**:381–7.
142. Hurwitz JL, German LD, Packer DL, *et al.* Occurrence of atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;**13**:705–10.
143. Brugada J, Mont L, Matas M, *et al.* Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1997;**79**:681–2.
144. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:552–71.
145. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;**415**:219–26.
146. Yue L, Feng J, Gaspo R, *et al.* Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;**81**:512–25.
147. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, *et al.* Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; **104**:2849–54.
148. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation* 1996;**94**:2953–60.
149. Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, *et al.* Sinus pacemaker function after cardioversion of chronic atrial fibrillation: is sinus node remodeling related with recurrence? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:800–6.
150. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, *et al.* Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:507–12.
151. Yu WC, Lee SH, Tai CT, *et al.* Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res* 1999;**42**:470–6.
152. Anne W, Willems R, Van der MN, *et al.* Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004;**90**:1025–30.
153. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, *et al.* Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003;**107**:1440–6.
154. White CW, Kerber RE, Weiss HR, *et al.* The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982;**51**:205–15.
155. Kamkin A, Kiseleva I, Wagner KD, *et al.* Mechanically induced potentials in atrial fibroblasts from rat hearts are sensitive to hypoxia/reoxygenation. *Pflugers Arch* 2003;**446**:169–74.
156. Spach MS. Non uniform anisotropic cellular coupling as a basis for reentrant arrhythmias. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, eds. *Atrial Arrhythmias: State of the Art*. Armonk, NY: Futura; 1995. p123–47.
157. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, *et al.* C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004;**45**:441–5.
158. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, *et al.* Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;**108**:3006–10.
159. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, *et al.* C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;**104**:2886–91.
160. Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, *et al.* Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004;**110**:2313–9.
161. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, *et al.* Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**102**:2774–80.
162. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, *et al.* Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**109**:327–34.
163. Elvan A, Pride HP, Eble JN, *et al.* Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 1995;**91**:2235–44.
164. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;**105**:2753–9.
165. Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:285–91.
166. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, *et al.* Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation* 1999;**100**:2237–43.
167. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, *et al.* Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:592–9.
168. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, *et al.* Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**:559–64.
169. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, *et al.* Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;**25**:1242–8.
170. Gami AS, Pressman G, Caples SM, *et al.* Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;**110**:364–7.
171. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**:1636–44.
172. Prystowsky EN. Tachycardia-induced-tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, eds. *Atrial Arrhythmias: State of the Art*. Armonk, NY: Futura; 1995.
173. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;**77**:260–5.
174. Lagendorf R, Pick AL, Katz LN. Ventricular response in atrial fibrillation: role of concealed conduction in the AV junction. *Circulation* 1965; **32**:69–75.
175. Page RL, Tang AS, Prystowsky EN. Effect of continuous enhanced vagal tone on atrioventricular nodal and sinoatrial nodal function in humans. *Circ Res* 1991;**68**:1614–20.
176. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, *et al.* Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)* 1994;**86**:531–5.
177. Gouaux JL, Ashman R. Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 1947;**34**:366–73.
178. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, *et al.* Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;**301**:1080–5.
179. Chen PS, Prystowsky EN. Role of concealed and supernormal conductions during atrial fibrillation in the preexcitation syndrome. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1329–34.
180. Dreifus LS, Haiat R, Watanabe Y, *et al.* Ventricular fibrillation. A possible mechanism of sudden death in patients and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1971;**43**:520–7.
181. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, *et al.* Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;**93**:1262–77.
182. Naito M, David D, Michelson EL, *et al.* The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983;**106**:284–91.

183. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, *et al.* Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1039–45.
184. Brookes CI, White PA, Staples M, *et al.* Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;**98**:1762–8.
185. Upshaw CB Jr. Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1070–6.
186. Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, *et al.* Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998;**63**:63–70.
187. Wichmann J, Ertl G, Hohne W, *et al.* Alpha-receptor restriction of coronary blood flow during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1983; **52**:887–92.
188. Kochiadakis GE, Skalidis EI, Kalebubas MD, *et al.* Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 2002;**23**:734–41.
189. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, *et al.* Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;**82**:792–7.
190. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, *et al.* Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:1666–72.
191. Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, *et al.* Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;**75**:944–7.
192. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, *et al.* Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:1535–40.
193. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;**57**:563–70.
194. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, *et al.* Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;**69**:1570–3.
195. Philips E, Levine SA. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: a cause of reversible heart failure. *Am J Med* 1949; **7**:478–89.
196. Kieny JR, Sacrez A, Facello A, *et al.* Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; **13**:1290–5.
197. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:709–15.
198. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;**19**:937–41.
199. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, *et al.* Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;**40**:1046–50.
200. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, *et al.* Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;**43**:32–6.
201. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, *et al.* Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994;**154**:1372–7.
202. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;**32**:803–8.
203. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, *et al.* Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:163–6.
204. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, *et al.* Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:599–607.
205. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, *et al.* Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993;**24**:1015–9.
206. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, *et al.* Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:452–9.
207. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, *et al.* Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;**155**:2193–8.
208. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, *et al.* Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;**13**:617–23.
209. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, *et al.* Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:1359–66.
210. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;**145**:787–94.
211. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;**121**:1–3.
212. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;**82**:1545–7, A8.
213. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:961–9.
214. Hwang JJ, Ko FN, Li YH, *et al.* Clinical implications and factors related to left atrial spontaneous echo contrast in chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology* 1994;**85**:69–75.
215. Pop GA, Meeder HJ, Roelandt JR, *et al.* Transthoracic echo/Doppler in the identification of patients with chronic non-valvular atrial fibrillation at risk for thromboembolic events. *Eur Heart J* 1994;**15**:1545–51.
216. Li YH, Lai LP, Shyu KG, *et al.* Clinical implications of left atrial appendage flow patterns in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 1994;**105**:748–52.
217. Mitusch R, Lange V, Stierle U, *et al.* Transesophageal echocardiographic determinants of embolism in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Card Imaging* 1995;**11**:27–34.
218. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, *et al.* Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:451–7.
219. Yang Y, Grosset DG, Li Q, *et al.* Identification of echocardiographic 'smoke' in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000;**31**:907–14.
220. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, *et al.* Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**:603–10.
221. Tsai LM, Chen JH, Lin LJ, *et al.* Natural history of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;**80**:897–900.
222. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001; **77**:63–8.
223. Gonzalez-Torrecilla E, Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, *et al.* Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and thrombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;**86**:529–34.
224. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000;**17**:373–82.
225. Goldman ME, Pearce LA, Hartz RG, *et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;**12**:1080–7.
226. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, *et al.* Left atrial 'stunning' following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:468–75.
227. Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1506–11.
228. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, *et al.* Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;**77**:407–11.
229. Lip GY. Hypercoagulability and haemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart* 1997;**77**:395–6.
230. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, *et al.* Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002;**106**:1962–7.

231. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, *et al.* Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis* 2003;**16**:155–61.
232. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, *et al.* Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003;**107**:3141–5.
233. Freestone B, Lip GY, Chong AY, *et al.* Circulating endothelial cells in atrial fibrillation with and without acute cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2005;**94**:702–6.
234. Mitusch R. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996;**75**:219–23.
235. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, *et al.* Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996;**94**:425–31.
236. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, *et al.* Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996;**131**:724–30.
237. Marin F, Roldan V, Climent VE, *et al.* Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 2004;**90**:1162–6.
238. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, *et al.* Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990;**21**:47–51.
239. Sohara H, Amitani S, Kurose M, *et al.* Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:106–12.
240. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, *et al.* Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:377–80.
241. Oltrona L, Broccolino M, Merlini PA, *et al.* Activation of the hemostatic mechanism after pharmacological cardioversion of acute nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 1997;**95**:2003–6.
242. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001;**56**:375–80.
243. Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, *et al.* Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;**94**:805–7.
244. Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, *et al.* Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:107–12.
245. Peverill RE, Harper RW, Gelman J, *et al.* Determinants of increased regional left atrial coagulation activity in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1996;**94**:331–9.
246. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, *et al.* Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;**92**:160–3.
247. Hwang JJ, Shyu KG, Hsu KL, *et al.* Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast formation, but not against systemic embolism. *Chest* 1994;**106**:8–12.
248. Movsowitz C, Movsowitz HD, Jacobs LE, *et al.* Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast and thrombus as assessed by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;**6**:107–14.
249. Blackshear JL, Pearce LA, Asinger RW, *et al.* Mitral regurgitation associated with reduced thromboembolic events in high-risk patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Am J Cardiol* 1993;**72**:840–3.
250. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, *et al.* Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;**10**:39–43.
251. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, *et al.* Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999;**12**:1088–96.
252. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, *et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1622–6.
253. Dreslinski GR, Frohlich ED, Dunn FG, *et al.* Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: atrial emptying index. *Am J Cardiol* 1981;**47**:1087–90.
254. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, *et al.* The heart in hypertension [published erratum appears in N Engl J Med 1992;**327**(24):1768]. *N Engl J Med* 1992;**327**:998–1008.
255. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;**275**:1507–13.
256. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, *et al.* Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Am Heart J* 1999;**137**:494–9.
257. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, *et al.* Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999;**30**:834–40.
258. Cushman M, Psaty BM, Macy E, *et al.* Correlates of thrombin markers in an elderly cohort free of clinical cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;**16**:1163–9.
259. Hursting MJ, Stead AG, Crout FV, *et al.* Effects of age, race, sex, and smoking on prothrombin fragment 1.2 in a healthy population. *Clin Chem* 1993;**39**:683–6.
260. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, *et al.* Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997;**97**:775–84.
261. Hart RG, Pearce LA, McBride R, *et al.* Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;**30**:1223–9.
262. Fang MC, Singer DE, Chang Y, *et al.* Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;**112**:1687–91.
263. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: a differential effect of aspirin in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;**3**:181–8.
264. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;**116**:1–5.
265. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;**116**:6–12.
266. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;**158**:1316–20.
267. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, *et al.* Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;**56**:61–70.
268. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, *et al.* Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998;**128**:630–8.
269. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, *et al.* Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997;**58**:163–9.
270. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, *et al.* Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;**101**:969–74.
271. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, *et al.* Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;**143**:519–27.
272. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, *et al.* Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;**336**:905–11.
273. Wang TJ, Parise H, Levy D, *et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;**292**:2471–7.
274. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation: is one epidemic feeding the other? *JAMA* 2004;**292**:2519–20.
275. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;**118**:489–95.
276. Alaud-din A, Meterissian S, Lisbona R, *et al.* Assessment of cardiac function in patients who were morbidly obese. *Surgery* 1990;**108**:809–18.

277. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, *et al*. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;**291**:2851–5.
278. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, *et al*. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14–16. *Circulation* 2003;**107**:2880–3.
279. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, *et al*. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2185–92.
280. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, *et al*. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;**299**:251–4.
281. Yang Y, Xia M, Jin Q, *et al*. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet* 2004;**75**:899–905.
282. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;**93**:1043–65.
283. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, *et al*. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;**22**:743–9.
284. Herweg B, Dalal P, Nagy B, *et al*. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:869–74.
285. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, eds. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press; 1992. p109–25.
286. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1269–70.
287. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, *et al*. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; **25**:1385–94.
288. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, *et al*. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:47–52.
289. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, *et al*. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;**89**:224–7.
290. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, *et al*. Asymptomatic or 'silent' atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003;**107**:1141–5.
291. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, *et al*. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:82N–5N.
292. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, *et al*. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1861–72.
293. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, *et al*. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–40.
294. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:1789–94.
295. Hagens VE, Ranchor AV, Van SE, *et al*. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:241–7.
296. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, *et al*. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–33.
297. Ganiats TG, Browner DK, Dittrich HC. Comparison of Quality of Well-Being scale and NYHA functional status classification in patients with atrial fibrillation. New York Heart Association. *Am Heart J* 1998;**135**: 819–24.
298. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, *et al*. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;**74**:826–9.
299. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, *et al*. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;**306**:1018–22.
300. Cuddy TE, Connolly SJ. Atrial fibrillation and atrial flutter. *Can J Cardiol* 1996;12(suppl A):9A–11A.
301. Mestroni L. Genomic medicine and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2193–6.
302. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;**4**:369–82.
303. Daniel WG, Nellessen U, Schroder E, *et al*. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988;**11**:1204–11.
304. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, *et al*. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993;**328**:750–5.
305. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, *et al*. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; **156**:2221–4.
306. Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, *et al*. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991;**83**: 162–9.
307. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, *et al*. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 1993;**88**:2618–22.
308. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000;**139**:814–9.
309. Hakala T, Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2003;**37**:309–15.
310. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, *et al*. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1256–62.
311. Mattioli AV, Bonatti S, Bonetti L, *et al*. Left atrial size and function after spontaneous cardioversion of atrial fibrillation and their relation to N-terminal atrial natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1478–81, A8.
312. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. Atrial natriuretic peptide level after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2002;**83**:159–65.
313. Wozakowska-Kaplon B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1555–8.
314. Seino Y, Shimai S, Ibuki C, *et al*. Disturbed secretion of atrial natriuretic peptide in patients with persistent atrial standstill: endocrinologic silence. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:459–63.
315. Shimizu H, Murakami Y, Inoue S, *et al*. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2002;**33**:1005–10.
316. Mabuchi N, Tsutamoto T, Maeda K, *et al*. Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure. *Jpn Circ J* 2000;**64**:765–71.
317. Kowey PR, Yannicelli D, Amsterdam E. Effectiveness of oral propafenone for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;**94**:663–5.
318. Seward JB, Khandheria BK, Freeman WK, *et al*. Multiplane transesophageal echocardiography: image orientation, examination technique, anatomic correlations, and clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1993;**68**:523–51.
319. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, *et al*. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1867–77.
320. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, *et al*. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;**17**:66–72.
321. Leung DY, Black IW, Cranney GB, *et al*. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:755–62.
322. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, *et al*. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;**109**:1509–13.
323. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, *et al*. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:1354–61.
324. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, *et al*. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994;**89**:2509–13.
325. Klein AL, Grimm RA, Black IW, *et al*. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized,

controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med* 1997;**126**:200–9.
326. Barkhausen J, Hunold P, Eggebrecht H, *et al.* Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;**179**:1539–44.
327. Paydak H, Kall JG, Burke MC, *et al.* Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter: time to onset, determinants, and clinical course. *Circulation* 1998;**98**:315–22.
328. Healey JS, Crystal E, Lamy A, *et al.* Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;**150**:288–93.
329. Webster MW, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, *et al.* Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;**56**:566–9.
330. Van Den Berg MP, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ, *et al.* Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Card Fail* 1995;1:355–63.
331. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, *et al.* Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;**24**:2090–8.
332. Zaman AG, Kearney MT, Schecter C, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;**147**:823–7.
333. Zaman AG, Alamgir F, Richens T, *et al.* The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;**77**:527–31.
334. Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, *et al.* Long-term efficacy of combination therapy using antiarrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: importance of the timing of administration. *J Cardiol* 2003;**41**:73–80.
335. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1343–5.
336. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;**101**:207–13.
337. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;**109**:III39–III43.
338. Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res* 2001;**42**:346–51.
339. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, *et al.* Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005; **165**:1185–91.
340. Oral H, Pappone C, Chugh A, *et al.* Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;**354**:934–41.
341. Brundel BJ, Ausma J, Van Gelder IC, *et al.* Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;**54**:380–9.
342. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, *et al.* Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1430–6.
343. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, *et al.* Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1690–6.
344. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, *et al.* Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;**126**:476–86.
345. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–33.
346. Pelargonio G, Prystowsky EN. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;**2**:514–21.
347. Dorian P, Mangat I. Quality of life variables in the selection of rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: observations from the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;**7**:276–9.
348. Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, *et al.* Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**101**:2607–11.
349. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996;**156**:1829–36.
350. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, *et al.* The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000;**320**:1380–4.
351. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–40.
352. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, *et al.* Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;**109**:1973–80.
353. Rienstra M, Crijns H, Hagens VE, *et al.* Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: substudy of the RACE Study (abstr). *Heart Rhythm* 2004;**1** (Suppl): 168.
354. Ayers GM, Alferness CA, Ilina M, *et al.* Ventricular proarrhythmic effects of ventricular cycle length and shock strength in a sheep model of transvenous atrial defibrillation. *Circulation* 1994;**89**:413–22.
355. Levy S, Ricard P, Lau CP, *et al.* Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:750–5.
356. Fitts SM, Hill MR, Mehra R, *et al.* Design and implementation of the Dual Site Atrial Pacing to Prevent Atrial Fibrillation (DAPPAF) clinical trial. DAPPAF Phase 1 Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;**2**:139–44.
357. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, *et al.* Variability of the ventricular response in atrial fibrillation and prognosis in chronic nonischemic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1994;**74**:906–11.
358. Frey B, Heinz G, Binder T, *et al.* Diurnal variation of ventricular response to atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 1995;**129**:58–65.
359. Atwood JE, Myers J, Sandhu S, *et al.* Optimal sampling interval to estimate heart rate at rest and during exercise in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;**63**:45–8.
360. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, *et al.* The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1201–8.
361. Lemery R, Brugada P, Cheriex E, *et al.* Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;**60**:1406–8.
362. Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, *et al.* Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993;**72**:567–73.
363. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, *et al.* The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;**2**:121–35.
364. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;**110**:247–52.
365. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, *et al.* The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1697–702.
366. Balser JR, Martinez EA, Winters BD, *et al.* Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998;**89**:1052–9.
367. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, *et al.* The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;**49**:47–59.
368. Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: an important new antiarrhythmic. *Am Heart J* 1999;**137**:388–409.
369. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;**13**:1–6.
370. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;**22**:35–45.
371. Agarwal AK, Venugopalan P. Beneficial effect of carvedilol on heart rate response to exercise in digitalised patients with heart failure in atrial fibrillation due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:437–40.

372. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1503–5.
373. Boudonas G, Lefkos N, Efthymiadis AP, *et al.* Intravenous administration of diltiazem in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Acta Cardiol* 1995;**50**:125–34.
374. Lundstrom T. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:86–90.
375. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, *et al.* Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987;**106**:503–6.
376. Rawles JM. What is meant by a 'controlled' ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990;**63**:157–61.
377. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, *et al.* Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:304–10.
378. Jordaens L. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;**18**: 643–8.
379. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, *et al.* Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;**81**:594–8.
380. Tse HF, Lam YM, Lau CP, *et al.* Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;**28**:446–50.
381. Gottlieb SS, Riggio DW, Lauria S, *et al.* High dose oral amiodarone loading exerts important hemodynamic actions in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:560–4.
382. James MA, Channer KS, Papouchado M, *et al.* Improved control of atrial fibrillation with combined pindolol and digoxin therapy. *Eur Heart J* 1989;**10**:83–90.
383. Petri H, Kafka W, Rudolph W. [Discrepant effects of oral and intravenous verapamil on A-V conduction in patients with ventricular preexcitation and atrial fibrillation]. *Herz* 1983;**8**:144–52.
384. Wittkampf FH, de Jongste MJ, Lie HI, *et al.* Effect of right ventricular pacing on ventricular rhythm during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;**11**:539–45.
385. Simpson CS, Yee R, Lee JK, *et al.* Safety and feasibility of a novel rate-smoothed ventricular pacing algorithm for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;**142**:294–300.
386. Tse HF, Newman D, Ellenbogen KA, *et al.* Effects of ventricular rate regularization pacing on quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation (Atrial fibrillation symptoms mediated by pacing to mean rates [AF SYMPTOMS study]). *Am J Cardiol* 2004;**94**:938–41.
387. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, *et al.* Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;**98**:953–60.
388. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, *et al.* Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;**96**:2617–24.
389. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, *et al.* Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;**101**:1138–44.
390. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, *et al.* Significant effects of atrioventricular node ablation and pacemaker implantation on left ventricular function and long-term survival in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2003;**92**:33–7.
391. Williamson BD, Man KC, Daoud E, *et al.* Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation [published erratum appears in N Engl J Med 1995;332:479]. *N Engl J Med* 1994;**331**:910–7.
392. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, *et al.* Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994;**90**:2299–307.
393. Strohmer B, Hwang C, Peter CT, *et al.* Selective atrionodal input ablation for induction of proximal complete heart block with stable junctional escape rhythm in patients with uncontrolled atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;**8**:49–57.
394. Nowinski K, Gadler F, Jensen-Urstad M, *et al.* Transient proarrhythmic state following atrioventricular junction radiofrequency ablation: pathophysiologic mechanisms and recommendations for management. *Am J Med* 2002;**113**:596–602.
395. Nowinski K, Gadler F, Jensen-Urstad M, *et al.* Transient proarrhythmic state following atrioventricular junctional radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;**25**:291–9.
396. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, *et al.* Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991;**84**:1924–37.
397. Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE, *et al.* Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1013–8.
398. Puggioni E, Brignole M, Gammage M, *et al.* Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:234–8.
399. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, *et al.* Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1160–5.
400. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, *et al.* Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1258–63.
401. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, *et al.* Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**:183–7.
402. Stroke Prevention on Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;**348**:633–8.
403. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;**342**:1255–62.
404. Diener HC, Cunha L, Forbes C, *et al.* European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;**143**:1–13.
405. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991; **91**:156–61.
406. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, *et al.* Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988;**19**:1345–53.
407. van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, *et al.* Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke and with nonrheumatic atrial fibrillation. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. *Stroke* 1995;**26**:801–6.
408. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004;**35**:948–51.
409. Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, *et al.* Efficacy of anticoagulation for secondary stroke prevention in older people with non-valvular atrial fibrillation: a prospective case series study. *Age Ageing* 2005;**34**:35–40.
410. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;**87**:144–52.
411. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;**133**:687–95.
412. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995;**5**:147–57.
413. Go AS, Reed GL, Hylek EM, *et al.* Factor V Leiden and risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Thromb Thrombolysis* 2003;**15**:41–6.

414. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, *et al.* Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;**288**:2441–8.
415. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, *et al.* A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;**163**:936–43.
416. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988;**19**:15–8.
417. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, *et al.* Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:307–16.
418. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, *et al.* Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:1279–85.
419. Russell JW, Biller J, Hajduczok ZD, Jones MP, Kerber RE, Adams HP Jr. Ischemic cerebrovascular complications and risk factors in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Stroke* 1991;**22**:1143–7.
420. Hart RG, Benavente O, McBride R, *et al.* Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;**131**:492–501.
421. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke* 1990;**21**:4–13.
422. Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, *et al.* Mechanism of atrial fibrillation and increased incidence of thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1995;**59**:329–36.
423. Higashikawa M, Nakamura Y, Yoshida M, *et al.* Incidence of ischemic strokes in hypertrophic cardiomyopathy is markedly increased if complicated by atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 1997;**61**:673–81.
424. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, *et al.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001;**22**:1852–923.
425. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, *et al.* A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;**290**:1049–56.
426. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;**285**:2864–70.
427. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;**279**:1273–7.
428. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;**323**:1505–11.
429. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1999;**318**:1324–7.
430. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, *et al.* Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1043–7.
431. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, *et al.* Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;**87**:346–9, A9.
432. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, *et al.* Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–9.
433. Lechat P, Lardoux H, Mallet A, *et al.* Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane; FFAACS). *Cerebrovasc Dis* 2001;**12**:245–52.
434. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, *et al.* Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001925.
435. Benavente O, Hart RG. Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorrhage and efficacy in atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 1997;**153**:110.
436. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, *et al.* Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:349–55.
437. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, *et al.* Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [published erratum appears in N Engl J Med 1993;**328**(2):148]. *N Engl J Med* 1992;**327**:1406–12.
438. Albers GW, Diener HC, Frison L, *et al.* Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:690–8.
439. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med* 1999;**159**:1322–8.
440. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;**343**:687–91.
441. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, *et al.* Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997;**28**:1015–21.
442. Pengo V, Zasso A, Barbero F, *et al.* Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:433–7.
443. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, *et al.* Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;**319**:958–64.
444. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003;**146**:431–8.
445. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, *et al.* Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1557–66.
446. Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, *et al.* Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993;**19**(Suppl 1):116–21.
447. Posada IS, Barriales V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;**138**:137–43.
448. European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke* 1990;**21**:1122–30.
449. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;**156**:409–16.
450. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999;**53**:1319–27.
451. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;**120**:897–902.
452. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;**117**:493–9.
453. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, *et al.* The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;**124**:970–9.
454. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, *et al.* Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;**141**:745–52.
455. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, *et al.* Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998;**352**:1167–71.
456. Hylek EM, Go AS, Chang Y, *et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;**349**:1019–26.
457. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;**36**:1588–93.
458. Go AS, Hylek EM, Chang Y, *et al.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;**290**:2685–92.
459. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997;**157**:1237–40.

460. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, *et al.* A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953–1989. *Circulation* 1993;**87**:866–73.
461. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, *et al.* Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2000;**102**:11–3.
462. Feinberg WM, Kronmal RA, Newman AB, *et al.* Stroke risk in an elderly population with atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 1999;**14**:56–9.
463. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, *et al.* Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;**110**:2287–92.
464. Connolly ST, *et al.* Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE). Late breaking clinical report presented at the Scientific Sessions 2005 of the American Heart Association, Dallas, TX; 2006.
465. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, *et al.* A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;**329**:524–9.
466. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;**9**:215–7.
467. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, *et al.* Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;**35**:2362–7.
468. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000;**93**:513–21.
469. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;**282**:2058–67.
470. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, *et al.* Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:109–13.
471. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, *et al.* Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002;**106**:659–65.
472. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, *et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**347**:969–74.
473. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;**350**:389–96.
474. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, *et al.* Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;**105**:557–63.
475. Frykman V, Beerman B, Ryden L, *et al.* Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practice exposes patients to risk for complications. *Eur Heart J* 2001;**22**:1954–9.
476. Halperin JL. Ximelagatran: oral direct thrombin inhibition as anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1–9.
477. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:1691–8.
478. Gurewich V. Ximelagatran–promises and concerns. *JAMA* 2005;**293**: 736–9.
479. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, *et al.* Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;**119**:220S–7S.
480. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, *et al.* Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;**98**:1949–84.
481. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, *et al.* Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;**109**:997–1003.
482. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, *et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;**119**:64S–94S.
483. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular- weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;**332**:1330–5.
484. Murray RD, Deitcher SR, Shah A, *et al.* Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;**14**:200–8.
485. Crystal E, Lamy A, Connolly SJ, *et al.* Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): a randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. *Am Heart J* 2003;**145**:174–8.
486. Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, *et al.* Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1249–52.
487. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, *et al.* Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:9–14.
488. Halperin JL, Gomberg-Maitland M. Obliteration of the left atrial appendage for prevention of thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1259–61.
489. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, *et al.* Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; **58**:496–8.
490. Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, *et al.* Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;**63**:693–6.
491. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, *et al.* The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:1722–7.
492. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, *et al.* Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;**63**:925–9.
493. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, *et al.* Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;**70**:69–72.
494. Capucci A, Boriani G, Rubino I, *et al.* A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994;**43**:305–13.
495. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, *et al.* Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; **18**:1649–54.
496. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, *et al.* Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**83**:58–61.
497. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;**24**:129–47.
498. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:385–90.
499. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD, *et al.* Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999;**137**:1062–9.
500. Sedgwick ML, Lip G, Rae AP, *et al.* Chemical cardioversion of atrial fibrillation with intravenous dofetilide. *Int J Cardiol* 1995;**49**: 159–66.
501. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, *et al.* Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:857–65.
502. Lindeboom JE, Kingma JH, Crijns HJ, *et al.* Efficacy and safety of intravenous dofetilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2000;**85**:1031–3.
503. Singh S, Zoble RG, Yellen L, *et al.* Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;**102**:2385–90.

504. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, *et al*. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;**75**:693–7.
505. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, *et al*. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;**17**:2114–7.
506. Botto GL, Capucci A, Bonini W, *et al*. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997;**58**:55–61.
507. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, *et al*. Reversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous flecainide. *Am J Cardiol* 1991;**67**:137–41.
508. Barranco F, Sanchez M, Rodriguez J, *et al*. Efficacy of flecainide in patients with supraventricular arrhythmias and respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;**20**:42–4.
509. Baldi N, Russo VA, Lenti V, *et al*. Relation between plasma levels and efficacy of flecainide and propafenone for treatment of atrial fibrillation of recent onset. *New Trends Arrhythmias* 1993;**9**:899–906.
510. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997;**96**:4298–306.
511. Guo GB, Ellenbogen KA, Wood MA, *et al*. Conversion of atrial flutter by ibutilide is associated with increased atrial cycle length variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1083–9.
512. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, *et al*. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1414–9.
513. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, *et al*. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998;**79**: 568–75.
514. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, *et al*. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996;**94**:1613–21.
515. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, *et al*. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study [published erratum appears in J Am Coll Cardiol 1996;**28**(4):1082]. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:130–6.
516. Bertini G, Conti A, Fradella G, *et al*. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachydysrhythmias. *J Emerg Med* 1990;**8**:15–20.
517. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, *et al*. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995;**108**:355–8.
518. Boriani G, Biffi M, Capucci A, *et al*. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;**126**:621–5.
519. Fresco C, Proclemer A, Pavan A, *et al*. Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)-2 Investigators. *Clin Cardiol* 1996;**19**:409–12.
520. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;**79**:418–23.
521. Bellandi F, Cantini F, Pedone T, *et al*. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1995;**18**:631–4.
522. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, *et al*. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:700–6.
523. Weiner P, Ganam R, Ganem R, *et al*. Clinical course of recent-onset atrial fibrillation treated with oral propafenone. *Chest* 1994;**105**: 1013–6.
524. Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997;**80**:518–9.
525. Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, *et al*. Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;**63**:1275–8.
526. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F, *et al*. A randomised study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995;**9**:277–83.
527. Galve E, Rius T, Ballester R, *et al*. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1079–82.
528. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, *et al*. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;**85**:462–5.
529. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, *et al*. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:1054–9.
530. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, *et al*. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;**16**:521–8.
531. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, *et al*. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;**20**:337–40.
532. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1990;**65**:679–80.
533. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, *et al*. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997;**79**:53–7.
534. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, *et al*. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;**117**:1538–45.
535. Hall JI, Wood DR. Factors affecting cardioversion of atrial arrhythmias with special reference to quinidine. *Br Heart J* 1968;**30**:84–90.
536. Madrid AH, Moro C, Marin-Huerta E, *et al*. Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993;**14**:1127–31.
537. Kerin NZ, Faitel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs. quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;**156**:49–53.
538. Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**:852–8.
539. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, *et al*. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995;**76**: 495–8.
540. Singh S, Saini RK, DiMarco J, *et al*. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1227–30.
541. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, *et al*. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998;**82**:22–5.
542. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997;**18**: 649–54.
543. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, *et al*. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sotalol Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1995;**129**:739–48.
544. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, *et al*. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;**21**:327–33.
545. Pilati G, Lenzi T, Trisolino G, *et al*. Amiodarone versus quinidine for conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Curr Ther Res* 1991;**49**:140–6.
546. Hilleman DE, Spinler SA. Conversion of recent-onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2002;**22**:66–74.
547. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, *et al*. Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:255–62.
548. Letelier LM, Udol K, Ena J, *et al*. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;**163**:777–85.
549. Miller MR, McNamara RL, Segal JB, *et al*. Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm: a meta-analysis of clinical trials. *J Fam Pract* 2000;**49**: 1033–46.

550. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; **89**:239–48.
551. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, *et al.* Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**:966–71.
552. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; **87**:121–8.
553. Chiladakis JA, Kalogeropoulos A, Patsouras N, *et al.* Ibutilide added to propafenone for the conversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:859–63.
554. Hongo RH, Themistoclakis S, Raviele A, *et al.* Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:864–8.
555. Gowda RM, Khan IA, Punukollu G, *et al.* Female preponderance in ibutilide-induced torsade de pointes. *Int J Cardiol* 2004;**95**:219–22.
556. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, *et al.* Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;**340**:1849–54.
557. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:542–7.
558. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. *Am J Cardiol* 1999;**84**:1029–32.
559. Sweany AE, Moncloa F, Vickers FF, *et al.* Antiarrhythmic effects of intravenous timolol in supraventricular arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 1985;**37**:124–7.
560. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, *et al.* Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:791–8.
561. Roy D, Talajic M, Dorian P, *et al.* Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:913–20.
562. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, *et al.* Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000;**84**:251–7.
563. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, *et al.* Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995;**76**:47–50.
564. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, *et al.* Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985;**6**:1402–7.
565. Vitolo E, Tronci M, Larovere MT, *et al.* Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 1981;**36**:431–44.
566. Gosselink AT, Crijns HJ, van Gelder IC, *et al.* Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;**267**:3289–93.
567. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, *et al.* Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986;**57**:124–7.
568. Zarembski DG, Nolan PE Jr, Slack MK, *et al.* Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1885–91.
569. Van Noord T, van Gelder IC, Schoonderwoerd BA, *et al.* Immediate reinitiation of atrial fibrillation after electrical cardioversion predicts subsequent pharmacologic and electrical conversion to sinus rhythm on amiodarone. *Am J Cardiol* 2000;**86**:1384–5.
570. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:20–9.
571. Nattel S. Rhythm versus rate control for atrial fibrillation management: what recent randomized clinical trials allow us to affirm. *CMAJ* 2003;**168**:572–3.
572. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, *et al.* Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;**91**:15D–26D.
573. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;**25**:144–50.
574. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, *et al.* Early recurrence of arrhythmia in patients taking amiodarone or class 1C agents for treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1173–6.
575. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, *et al.* Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs. propafenone, both in low doses. *Chest* 2004;**125**:377–83.
576. Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Manios EG, *et al.* Pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone in patients receiving long-term amiodarone therapy: is it reasonable? *J Interv Card Electrophysiol* 2003;**8**:19–26.
577. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, *et al.* Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;**21**:66–73.
578. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, *et al.* Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;**6**:341–50.
579. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, *et al.* Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;**17**:31–9.
580. Shinagawa K, Derakhchan K, Nattel S. Pharmacological prevention of atrial tachycardia induced atrial remodeling as a potential therapeutic strategy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;**26**:752–64.
581. Blevins RD, Kerin NZ, Benaderet D, *et al.* Amiodarone in the management of refractory atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1987;**147**: 1401–4.
582. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ III, *et al.* Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987;**60**:572–5.
583. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, *et al.* Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:139–46.
584. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, *et al.* Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs. bisoprolol. *Eur Heart J* 2001;**22**:1504–10.
585. Katritsis DG, Panagiotakos DB, Karvouni E, *et al.* Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1116–9.
586. Gronefeld GC, Hohnloser SH. Beta-blocker therapy in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;**26**:1607–12.
587. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, *et al.* An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999;**82**:170–5.
588. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, *et al.* Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation* 2001;**104**:292–6.
589. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;**10**:145–52.
590. Hartel G, Louhija A, Konttinen A. Disopyramide in the prevention of recurrence of atrial fibrillation after electroconversion. *Clin Pharmacol Ther* 1974;**15**:551–5.
591. Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, *et al.* Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J* 1988;**9**:284–90.
592. Lloyd EA, Gersh BJ, Forman R. The efficacy of quinidine and disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion from atrial fibrillation. A double-blind study comparing quinidine, disopyramide and placebo. *S Afr Med J* 1984;**65**:367–9.
593. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;**287**:1308–20.
594. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, *et al.* Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 1989;**80**:1557–70.
595. Pietersen AH, Hellemann H. Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter. Danish-Norwegian Flecainide Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1991;**67**:713–7.

596. Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, *et al*. Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. *Am J Cardiol* 1996;**77**:53A-9A.
597. Van Wijk LM, den Heijer P, Crijns HJ, *et al*. Flecainide versus quinidine in the prevention of paroxysms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;**13**:32-6.
598. Clementy J, Dulhoste MN, Laiter C, *et al*. Flecainide acetate in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: a nine-month follow-up of more than 500 patients. *Am J Cardiol* 1992;**70**:44A-9A.
599. Sonnhag C, Kallryd A, Nylander E, *et al*. Long-term efficacy of flecainide in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Med Scand* 1988; **224**:563-9.
600. van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, *et al*. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;**64**:1317-21.
601. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. UK Propafenone PSVT Study Group. *Circulation* 1995;**92**:2550-7.
602. Connolly SJ, Hoffert DL. Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;**63**:817-9.
603. Lee SH, Chen SA, Chiang CE, *et al*. Comparisons of oral propafenone and quinidine as an initial treatment option in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a double-blind, randomized trial. *J Intern Med* 1996;**239**:253-60.
604. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, *et al*. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;**71**:558-63.
605. Porterfield JG, Porterfield LM. Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;**63**:114-6.
606. Kerr CR, Klein GJ, Axelson JE, *et al*. Propafenone for prevention of recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;**61**:914-6.
607. Hammill SC, Wood DL, Gersh BJ, *et al*. Propafenone for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;**61**:473-4.
608. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, *et al*. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter [published erratum appears in J Am Coll Cardiol 1989;**13**:264]. *J Am Coll Cardiol* 1988;**12**:1005-11.
609. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, *et al*. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:698-707.
610. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, *et al*. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;**92**:941-6.
611. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, *et al*. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002;**90**:1300-6.
612. Benditt DG, Williams JH, Jin J, *et al*. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol* 1999;**84**:270-7.
613. Wanless RS, Anderson K, Joy M, *et al*. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1997;**133**:441-6.
614. Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;**82**:1932-9.
615. Kalusche D, Stockinger J, Betz P, *et al*. [Sotalol and quinidine/verapamil (Cordichin) in chronic atrial fibrillation-conversion and 12-month follow-up-a randomized comparison]. *Z Kardiol* 1994;**83** (Suppl 5):109-16.
616. Lee SH, Chen SA, Tai CT, *et al*. Comparisons of oral propafenone and sotalol as an initial treatment in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;**79**:905-8.
617. Sodermark T, Jonsson B, Olsson A, *et al*. Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter. A multicentre study from Stockholm. *Br Heart J* 1975;**37**:486-92.
618. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, *et al*. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials [published erratum appears in Circulation 1991;**83**:714]. *Circulation* 1990;**82**:1106-16.
619. Radford MD, Evans DW. Long-term results of DC reversion of atrial fibrillation. *Br Heart J* 1968;**30**:91-6.
620. Byrne-Quinn E, Wing AJ. Maintenance of sinus rhythm after DC reversion of atrial fibrilllation. A double-blind controlled trial of long-acting quinidine bisulphate. *Br Heart J* 1970;**32**:370-6.
621. Hartel G, Louhija A, Konttinen A, *et al*. Value of quinidine in maintenance of sinus rhythm after electric conversion of atrial fibrillation. *Br Heart J* 1970;**32**:57-60.
622. Gunning JF, Kristinsson A, Miller G, *et al*. Long-term follow-up of direct current cardioversion after cardiac surgery with special reference to quinidine. *Br Heart J* 1970;**32**:462-6.
623. Hillestad L, Bjerkelund C, Dale J, *et al*. Quinidine in maintenance of sinus rhythm after electroconversion of chronic atrial fibrillation. A controlled clinical study. *Br Heart J* 1971;**33**:518-21.
624. Boissel JP, Wolf E, Gillet J, *et al*. Controlled trial of a long-acting quinidine for maintenance of sinus rhythm after conversion of sustained atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1981;**2**:49-55.
625. Patten M, Maas R, Bauer P, *et al*. Suppression Of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias-results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1395-404.
626. Tse HF, Lau CP, Wang Q, *et al*. Effect of diltiazem on the recurrence rate of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;**88**:568-70.
627. Alboni P, Botto GL, Baldi N, *et al*. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;**351**:2384-91.
628. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF, *et al*. The role of oral 1C antiarrhythmic drugs in terminating atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 1999;**14**:4-8.
629. Simons GR, Eisenstein EL, Shaw LJ, *et al*. Cost effectiveness of inpatient initiation of antiarrhythmic therapy for supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1997;**80**:1551-7.
630. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, *et al*. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:548-53.
631. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1345-7.
632. Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? *Circulation* 1990;**82**:2248-50.
633. London F, Howell M. Atrial flutter: 1 to 1 conduction during treatment with quinidine and digitalis. *Am Heart J* 1954;**48**:152-6.
634. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, *et al*. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern [published erratum appears in Circulation 1991;83:1124]. *Circulation* 1990;**82**:1718-23.
635. Robertson CE, Miller HC. Extreme tachycardia complicating the use of disopyramide in atrial flutter. *Br Heart J* 1980;**44**:602-3.
636. Crijns HJ, van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 1988;**62**:1303-6.
637. Goethals P, Debruyne P, Saffarian M. Drug-induced Brugada syndrome. *Acta Cardiol* 1998;**53**:157-60.
638. Matana A, Goldner V, Stanic K, *et al*. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;**23**:416-8.
639. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, *et al*. Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1437-41.
640. Nattel S, Khairy P, Roy D, *et al*. New approaches to atrial fibrillation management: a critical review of a rapidly evolving field. *Drugs* 2002;**62**:2377-97.
641. Castro A, Bianconi L, Santini M. New antiarrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**:249-59.
642. Wijffels MC, Crijns HJ. Recent advances in drug therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:S40-S47.
643. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Pharmacological approaches in the treatment of atrial fibrillation. *Curr Med Chem* 2004;**11**:13-28.
644. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, *et al*. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004;**62**:9-33.
645. Varro A, Biliczki P, Iost N, *et al*. Theoretical possibilities for the development of novel antiarrhythmic drugs. *Curr Med Chem* 2004;**11**:1-11.

646. Li GR, Feng J, Yue L, *et al*. Evidence for two components of delayed rectifier K+ current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 1996;**78**:689–96.
647. Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, *et al*. Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program 3 (SVA-3) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:794–802.
648. Blaauw Y, Gogelein H, Tieleman RG, *et al*. 'Early' class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation* 2004;**110**: 1717–24.
649. Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, *et al*. Dose-response relations of azimilide in the management of symptomatic, recurrent, atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;**88**:974–9.
650. Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, *et al*. Symptoms at the time of arrhythmia recurrence in patients receiving azimilide for control of atrial fibrillation or flutter: results from randomized trials. *Am Heart J* 2003;**146**:489–93.
651. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, *et al*. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004;**109**:990–6.
652. Pratt CM, Singh SN, Al Khalidi HR, *et al*. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1211–6.
653. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation* 1999;**100**:2276–81.
654. Gautier P, Guillemare E, Marion A, *et al*. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;**41**:191–202.
655. Touboul P, Brugada J, Capucci A, *et al*. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1481–7.
656. Hohnloser S. European trial in AF or AFL patients receiving dronedarone for the maintenance of sinus rhythm (EURIDIS). Late breaking clinical report presented at the 2005 Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden; 2005.
657. Hohnloser S. Atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of sinus rhythm (ADONIS). Late breaking clinical report presented at the 2005 Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden; 2006.
658. Hohnloser SH, Dorian P, Straub M, *et al*. Safety and efficacy of intravenously administered tedisamil for rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:99–104.
659. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of sychronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;**182**:548–55.
660. Levy S, Lacombe P, Cointe R, *et al*. High energy transcatheter cardioversion of chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;**12**:514–8.
661. Levy S, Lauribe P, Dolla E, *et al*. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1992;**86**:1415–20.
662. Murgatroyd FD, Slade AK, Sopher SM, *et al*. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:1347–53.
663. Alt E, Schmitt C, Ammer R, *et al*. Initial experience with intracardiac atrial defibrillation in patients with chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;**17**:1067–78.
664. Levy S, Ricard P, Gueunoun M, *et al*. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997;**96**:253–9.
665. Ewy GA. The optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1994;**17**:79–84.
666. Dalzell GW, Cunningham SR, Anderson J, *et al*. Electrode pad size, transthoracic impedance and success of external ventricular defibrillation. *Am J Cardiol* 1989;**64**:741–4.
667. Connell PN, Ewy GA, Dahl CF, *et al*. Transthoracic impedance to defibrillator discharge. Effect of electrode size and electrode-chest wall interface. *J Electrocardiol* 1973;**6**:313-M.
668. Kerber RE, Jensen SR, Grayzel J, *et al*. Elective cardioversion: influence of paddle-electrode location and size on success rates and energy requirements. *N Engl J Med* 1981;**305**:658–62.
669. Mittal S, Ayati S, Stein KM, *et al*. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;**101**:1282–7.
670. Page RL, Kerber RE, Russell JK, *et al*. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1956–63.
671. Lown B, Perlroth MG, Kaidbey S, *et al*. Cardioversion of atrial fibrillation: a report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. *N Engl J Med* 1963;**269**:325–31.
672. Kerber RE, Martins JB, Kienzle MG, *et al*. Energy, current, and success in defibrillation and cardioversion: clinical studies using an automated impedance-based method of energy adjustment. *Circulation* 1988;**77**: 1038–46.
673. Crampton R. Accepted, controversial, and speculative aspects of ventricular defibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1980;**23**:167–86.
674. Botto GL, Politi A, Bonini W, *et al*. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart* 1999;**82**:726–30.
675. Tacker WA Jr, Van Vleet JF, Geddes LA. Electrocardiographic and serum enzymic alterations associated with cardiac alterations induced in dogs by single transthoracic damped sinusoidal defibrillator shocks of various strengths. *Am Heart J* 1979;**98**:185–93.
676. Patton JN, Allen JD, Pantridge JF. The effects of shock energy, propranolol, and verapamil on cardiac damage caused by transthoracic countershock. *Circulation* 1984;**69**:357–68.
677. van Gelder IC, Crijns HJ, Van der Laarse A, *et al*. Incidence and clinical significance of ST segment elevation after electrical cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am Heart J* 1991;**121**:51–6.
678. Ehsani A, Ewy GA, Sobel BE. Effects of electrical countershock on serum creatine phosphokinase (CPK) isoenzyme activity. *Am J Cardiol* 1976;**37**:12–8.
679. Lund M, French JK, Johnson RN, *et al*. Serum troponins T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J* 2000;**21**:245–53.
680. Lesser MF. Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;**66**:1267–8.
681. Dahl CF, Ewy GA, Warner ED, *et al*. Myocardial necrosis from direct current countershock. Effect of paddle electrode size and time interval between discharges. *Circulation* 1974;**50**:956–61.
682. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, *et al*. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;**86**:348–50.
683. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, *et al*. Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; **27**:764–8.
684. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, *et al*. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1495–9.
685. Levine PA. Effect of cardioversion and defibrillation on implanted cardiac pacemakers. In: Barold SS, ed. *Modern Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura; 1985. p875–6.
686. Pollak A, Falk RH. The use of pacemakers in atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, eds. *Atrial Fibrillation*. New York: Raven Press; 1992. p435–7.
687. Prakash A, Saksena S, Mathew P, *et al*. Internal atrial defibrillation: effect on sinus and atrioventricular nodal function and implanted cardiac pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:2434–41.
688. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;**23**:208–16.
689. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, *et al*. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:851–5.
690. Rabbino MD, Likoff W, Dreifus LS. Complications and limitations of direct current countershock. *JAMA* 1964;**190**:417–20.
691. Lown B, Kleiger R, Williams J. Cardioversion and digitalis drugs: changed threshold to electric shock in digitalized animals. *Circ Res* 1965;**17**:519–31.
692. Aberg H, Cullhed I. Direct current countershock complications. *Acta Med Scand* 1968;**183**:415–21.
693. Frick M, Ostergren J, Rosenqvist M. Effect of intravenous magnesium on heart rate and heart rate variability in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:104–8, A9.
694. Ditchey RV, Karliner JS. Safety of electrical cardioversion in patients without digitalis toxicity. *Ann Intern Med* 1981;**95**:676–9.
695. Mancini GB, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982;**104**:617–21.

696. Timmermans C, Rodriguez LM, Ayers GM, *et al.* Effect of electrode length on atrial defibrillation thresholds. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;**9**:582–7.
697. Tieleman RG, van Gelder IC, Crijns HJ, *et al.* Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**:167–73.
698. Rossi M, Lown B. The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967;**19**:234–8.
699. Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, *et al.* Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;**9**:122–8.
700. van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, *et al.* Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;**68**:41–6.
701. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;**223**:53–9.
702. Cramer G. Early and late results of conversion of atrial fibrillation with quinidine. A clinical and hemodynamic study. *Acta Med Scand Suppl* 1968;**490**:5–102.
703. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, *et al.* Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001;**24**:238–44.
704. van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, *et al.* Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:147R–51R.
705. Sticherling C, Ozaydin M, Tada H, *et al.* Comparison of verapamil and ibutilide for the suppression of immediate recurrences of atrial fibrillation after transthoracic cardioversion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;**7**:155–60.
706. van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, *et al.* Effects of flecainide on the atrial defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989;**63**:112–4.
707. Kanoupakis EM, Manios EG, Mavrakis HE, *et al.* Comparative effects of carvedilol and amiodarone on conversion and recurrence rates of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;**94**:659–62.
708. Tieleman RG, De Langen C, van Gelder IC, *et al.* Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997;**95**:1945–53.
709. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, *et al.* Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997;**96**:1542–50.
710. Shenasa M, Kus T, Fromer M, *et al.* Effect of intravenous and oral calcium antagonists (diltiazem and verapamil) on sustenance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;**62**:403–7.
711. Ramanna H, Elvan A, Wittkampf FH, *et al.* Increased dispersion and shortened refractoriness caused by verapamil in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1403–7.
712. Daoud EG, Hummel JD, Augostini R, *et al.* Effect of verapamil on immediate recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;**11**:1231–7.
713. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, *et al.* Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:810–4.
714. De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, *et al.* Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J* 2003;**24**:1425–9.
715. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, *et al.* Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2000;**140**:437–43.
716. Van Noord T, van Gelder IC, Tieleman RG, *et al.* VERDICT: the Verapamil versus Digoxin Cardioversion Trial: a randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**: 766–9.
717. Climent VE, Marin F, Mainar L, *et al.* Effects of pretreatment with intravenous flecainide on efficacy of external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;**27**:368–72.
718. Li H, Natale A, Tomassoni G, *et al.* Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:1096–8, A10.
719. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, *et al.* Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000;**85**: 36D–45D.
720. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995;**129**:71–5.
721. van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, *et al.* Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993;**72**:560–6.
722. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, *et al.* Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;**9**:422–5.
723. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, *et al.* Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**: 1092–10.
724. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;**78**:435–9.
725. Bellotti P, Spirito P, Lupi G, *et al.* Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1199–202.
726. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F, *et al.* Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998;**81**:1125–9.
727. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, *et al.* Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995;**75**:624–6.
728. Grimm RA, Leung DY, Black IW, *et al.* Left atrial appendage 'stunning' after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;**130**: 174–6.
729. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, *et al.* Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1411–20.
730. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of 'common' atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996;**110**:1001–3.
731. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997;**95**:962–6.
732. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, *et al.* Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1997;**96**:4268–72.
733. Geller JC, Geller M, Carlson MD, *et al.* Efficacy and safety of moricizine in the maintenance of sinus rhythm in patients with recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;**87**:172–7.
734. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, *et al.* Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2005;**149**:489–96.
735. van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, *et al.* Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;**156**:2585–92.
736. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management—the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1198–202.
737. Hohnloser SH, Kuck KH. Atrial fibrillation–maintaining sinus rhythm versus ventricular rate control: the PIAF trial. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;**9**: S121–S126.
738. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, *et al.* Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;**98**:2574–9.

739. Tuinenburg AE, van Gelder IC, Van Den Berg MP, *et al.* Lack of prevention of heart failure by serial electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart* 1999;**82**:486–93.
740. Wijffels MC, Crijns HJ. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;**22**:63–9.
741. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, *et al.* Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993;**71**:710–3.
742. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;**85**:3–11.
743. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, *et al.* Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;**333**:77–82.
744. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;**13**:399–405.
745. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; **91**:2D–8D.
746. Naccarelli GV, Hynes BJ, Wolbrette DL, *et al.* Atrial fibrillation in heart failure: prognostic significance and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:S281–S286.
747. Meng F, Yoshikawa T, Baba A, *et al.* Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2003;**9**:398–403.
748. Gurlek A, Erol C, Basesme E. Antiarrhythmic effect of converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1994; **43**:315–8.
749. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, *et al.* Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004;**147**:1061–5.
750. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, *et al.* Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;**103**:1428–33.
751. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385–90.
752. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651–8.
753. Joglar JA, Acusta AP, Shusterman NH, *et al.* Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am Heart J* 2001;**142**:498–501.
754. Khand AU, Rankin AC, Martin W, *et al.* Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1944–51.
755. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, *et al.* Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;**1**:1142–7.
756. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, *et al.* Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators [published errata appear in Lancet 1997;349:1180 and 1997;349:1776]. *Lancet* 1997;**349**:667–74.
757. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, *et al.* Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators [published erratum appears in Lancet 1997;**349**:1776]. *Lancet* 1997;**349**:675–82.
758. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, *et al.* Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:2052–8.
759. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, *et al.* Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:249–54.
760. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, *et al.* Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002;**359**:593–603.
761. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, *et al.* The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:93–100.
762. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, *et al.* The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;**31**:115–72.
763. Ben David J, Zipes DP, Ayers GM, *et al.* Canine left ventricular hypertrophy predisposes to ventricular tachycardia induction by phase 2 early afterdepolarizations after administration of BAY K 8644. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:1576–84.
764. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, *et al.* Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004;**6**:343–50.
765. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, *et al.* A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;**115**:41–6.
766. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–53.
767. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, *et al.* Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;**324**:699–702.
768. Chapman N, Huxley R, Anderson C, *et al.* Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;**35**:116–21.
769. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:995–1003.
770. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, *et al.* Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; **20**:1855–64.
771. Arima H, Hart RG, Colman S, *et al.* Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;**36**:2164–9.
772. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:705–11.
773. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, *et al.* An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996;**224**: 267–73.
774. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:250–62.
775. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, *et al.* Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;**110**:473–84.
776. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, *et al.* The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**126**:2016–21.
777. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;**22**:147–57.
778. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, *et al.* A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**128**:535–42.
779. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**: S296–S309.
780. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, *et al.* Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;**100**:1879–86.
781. Hocini M, Sanders P, Jais P, *et al.* Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1467–71.
782. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, *et al.* Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;**102**:2463–5.
783. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1335–40.
784. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, *et al.* Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634–40.
785. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, *et al.* Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**102**:2619–28.
786. Pappone C, Santinelli V. The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:1226–30.

787. Oral H, Scharf C, Chugh A, *et al.* Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;**108**:2355–60.
788. Cappato R, Calkins H, Chen SA, *et al.* Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;**111**:1100–5.
789. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, *et al.* A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2044–53.
790. Hsu LF, Jais P, Sanders P, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2373–83.
791. Pappone C, Rosanio S, Augello G, *et al.* Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:185–97.
792. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, *et al.* Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999;**99**:1587–92.
793. Natale A, Zimerman L, Tomassoni G, *et al.* AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;**22**:1634–9.
794. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, *et al.* Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998;**79**:543–7.
795. Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, *et al.* Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 1996;**94**:1585–91.
796. Anselme F, Saoudi N, Poty H, *et al.* Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter: significance of palpitations and quality-of-life evaluation in patients with proven isthmus block. *Circulation* 1999; **99**:534–40.
797. Lee SH, Tai CT, Yu WC, *et al.* Effects of radiofrequency catheter ablation on quality of life in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999;**84**:278–83.
798. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, *et al.* Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;**112**:307–13.
799. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, *et al.* Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:873–6.
800. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, *et al.* Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005;**111**:2875–80.
801. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, *et al.* Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;**101**:1409–17.
802. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, *et al.* Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:474–7.
803. Pappone C, Oral H, Santinelli V, *et al.* Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**109**:2724–6.
804. Scanavacca MI, D'avila A, Parga J, *et al.* Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:960–2.
805. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, *et al.* Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**:1071–9.
806. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, *et al.* Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;**110**:3036–42.
807. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, *et al.* Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;**350**:1210–6.
808. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, *et al.* Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:1385–91.
809. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, *et al.* Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:1097–104.
810. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, *et al.* Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;**346**: 1854–62.
811. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, *et al.* Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;**111**:240–3.
812. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, *et al.* Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;**99**: 2553–8.
813. Gillis AM, Connolly SJ, Lacombe P, *et al.* Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. The atrial pacing periablation for paroxysmal atrial fibrillation (PA (3)) study investigators. *Circulation* 2000;**102**:736–41.
814. Delfaut P, Saksena S, Prakash A, *et al.* Long-term outcome of patients with drug-refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1900–8.
815. Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:912–7.
816. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, *et al.* Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001;**142**:1047–55.
817. Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW, *et al.* Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:1189–95.
818. Levy T, Walker S, Rochelle J, *et al.* Evaluation of biatrial pacing, right atrial pacing, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:426–9.
819. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, *et al.* Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1140–50.
820. Carlson MD, Ip J, Messenger J, *et al.* A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:627–33.
821. Lee MA, Weachter R, Pollak S, *et al.* The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1926–32.
822. Friedman PA, Ip JH, Jazayeri M, *et al.* The impact of atrial prevention and termination therapies on atrial tachyarrhythmia burden in patients receiving a dual-chamber defibrillator for ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;**10**:103–10.
823. Soria R, Guize L, Chretien JM, *et al.* [The natural history of 270 cases of Wolff-Parkinson-White syndrome in a survey of the general population]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989;**82**:331–6.
824. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, *et al.* Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;**56**:539–49.
825. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, *et al.* Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991;**84**:III236–III244.
826. Dixon FE, Genton E, Vacek JL, *et al.* Factors predisposing to supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986;**58**:476–8.
827. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, *et al.* The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;**100**:338–42.
828. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;**97**:821–5.
829. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, *et al.* Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;**94**:390–7.

830. Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, *et al*. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur Heart J* 1991;**12**:1107–11.
831. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, *et al*. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;**291**:1720–9.
832. Kowey PR, Stebbins D, Igidbashian L, *et al*. Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;**24**:191–3.
833. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, *et al*. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005; **112**:3247–55.
834. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, *et al*. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:742–8.
835. Zimmer J, Pezzullo J, Choucair W, *et al*. Meta-analysis of anti-arrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents, and mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1137–40.
836. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, *et al*. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003611.
837. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, *et al*. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;**337**:1785–91.
838. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, *et al*. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:343–7.
839. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, *et al*. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:3093–100.
840. Podgoreanu MV, Mathew JP. Prophylaxis against postoperative atrial fibrillation: current progress and future directions. *JAMA* 2005;**294**: 3140–2.
841. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, *et al*. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992;**69**:963–5.
842. Podrid PJ. Prevention of postoperative atrial fibrillation: what is the best approach? [editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:340–2.
843. Gold MR, O'Gara PT, Buckley MJ, *et al*. Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1996;**78**:975–9.
844. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, *et al*. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1723–8.
845. Fan K, Lee KL, Chiu CS, *et al*. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000;**102**:755–60.
846. Archbold RA, Schilling RJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. *Heart* 2004;**90**:129–33.
847. Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugiu F, *et al*. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:334–9.
848. VanderLugt JT, Mattioni T, Denker S, *et al*. Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation* 1999;**100**:369–75.
849. Reed GL III, Singer DE, Picard EH, *et al*. Stroke following coronary-artery bypass surgery. A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med* 1988;**319**:1246–50.
850. Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA, *et al*. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987;**60**:905–7.
851. Wells JL Jr, MacLean WA, James TN, *et al*. Characterization of atrial flutter. Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation* 1979;**60**:665–73.
852. McAlister HF, Luke RA, Whitlock RM, *et al*. Intravenous amiodarone bolus versus oral quinidine for atrial flutter and fibrillation after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;**99**:911–8.
853. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, *et al*. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:406–13.
854. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, *et al*. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:E1–E211.
855. Goldberg RJ, Seeley D, Becker RC, *et al*. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 1990; **119**:996–1001.
856. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, *et al*. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Eur Heart J* 1992;**13**:45–50.
857. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, *et al*. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evalution. *Eur Heart J* 1999;**20**:748–54.
858. McMurray J, Kober L, Robertson M, *et al*. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:525–30.
859. Flensted-Jensen E. Wolff-Parkinson-White syndrome. A long-term follow-up of 47 cases. *Acta Med Scand* 1969;**186**:65–74.
860. Zardini M, Yee R, Thakur RK, *et al*. Risk of sudden arrhythmic death in the Wolff-Parkinson-White syndrome: current perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;**17**:966–75.
861. Kappenberger LJ, Fromer MA, Shenasa M, *et al*. Evaluation of flecainide acetate in rapid atrial fibrillation complicating Wolff-Parkinson-White syndrome. *Clin Cardiol* 1985;**8**:321–6.
862. Kim SS, Smith P, Ruffy R. Treatment of atrial tachyarrhythmias and pre-excitation syndrome with flecainide acetate. *Am J Cardiol* 1988;**62**: 29D–34D.
863. Crijns HJ, den Heijer P, Van Wijk LM, *et al*. Successful use of flecainide in atrial fibrillation with rapid ventricular rate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1988;**115**:1317–21.
864. O'Nunain S. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;**14**:2028–34.
865. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, *et al*. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff- Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991;**324**:1605–11.
866. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, *et al*. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation* 1998; **97**:965–70.
867. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, *et al*. Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Arch Intern Med* 1989;**149**:457–9.
868. Agner T, Almdal T, Thorsteinsson B, *et al*. A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis. *Dan Med Bull* 1984;**31**:157–9.
869. Clozel JP, Danchin N, Genton P, *et al*. Effects of propranolol and of verapamil on heart rate and blood pressure in hyperthyroidism. *Clin Pharmacol Ther* 1984;**36**:64–9.
870. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991;**324**:1865–75.
871. Hurley DM, Hunter AN, Hewett MJ, *et al*. Atrial fibrillation and arterial embolism in hyperthyroidism. *Aust N Z J Med* 1981;**11**:391–3.
872. Yuen RW, Gutteridge DH, Thompson PL, *et al*. Embolism in thyrotoxic atrial fibrillation. *Med J Aust* 1979;**1**:630–1.
873. Staffurth JS, Gibberd MC, Fui SN. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Br Med J* 1977;**2**:688–90.
874. Bar-Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1981;**141**:1191–2.
875. Bryg RJ, Gordon PR, Kudesia VS, *et al*. Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1989;**63**:384–6.
876. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;**50**:641–51.
877. Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: a correctable cause of 'idiopathic' atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979;**44**:9–12.
878. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;**130**:871–6.
879. Cox JL, Gardner MJ. Cardiovascular drugs in pregnancy and lactation. In: Gleicher N, Gall SA, Sibai BM, *et al.*, eds. *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1998. p911–26.

880. Chow T, Galvin J, McGovern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:58I–62I.
881. Wagner X, Jouglard J, Moulin M, *et al*. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. *Am Heart J* 1990;**119**:700–2.
882. Lownes HE, Ives TJ. Mexiletine use in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;**157**:446–7.
883. Ovadia M, Brito M, Hoyer GL, *et al*. Human experience with amiodarone in the embryonic period. *Am J Cardiol* 1994;**73**:316–7.
884. Magee LA, Downar E, Sermer M, *et al*. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**172**:1307–11.
885. Foster CJ, Love HG. Amiodarone in pregnancy. Case report and review of the literature. *Int J Cardiol* 1988;**20**:307–16.
886. Leung CY, Brodsky MA. Cardiac arrhythmias and pregnancy. In: Elkayam U, Gleicher N, eds. *Cardiac Problems in Pregnancy*. New York: Wiley-Liss; 1998. p155–75.
887. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, *et al*. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;**126**:627S–44S.
888. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;**119**:122S–31S.
889. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin for prevention of stroke in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;**3**:181–8.
890. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, *et al*. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort [published erratum appears in JAMA 1999;**281**:2288]. *JAMA* 1999; **281**:650–5.
891. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, *et al*. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; **104**:2517–24.
892. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, *et al*. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979;**59**:866–75.
893. Shih HT, Webb CR, Conway WA, *et al*. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; **94**:44–8.
894. Hudson LD, Kurt TL, Petty TL, *et al*. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1973;**63**:661–5.
895. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, *et al*. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;**98**:272–7.
896. Payne RM. Management of arrhythmias in patients with severe lung disease. *Clin Pulm Med* 1994;**1**:232.
897. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, *et al*. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;**6**:371–9.
898. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, *et al*. on behalf of the CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1997–2004.
899. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, *et al*. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1379–83.
900. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, *et al*. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;**110**:368–73.

Keywords

ACC/AHA/ESC Guidelines; atrial fibrillation; pacing cardioversion