



Возможности повышения эффективности лечения фибрилляции предсердий (по результатам исследований, представившихся на конгрессе Европейского общества кардиологов 2017 года)

Канорский С.Г.*

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет.
Краснодар, Россия.

Автор

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Резюме

В настоящем обзоре обсуждаются 6 клинических исследований, посвященных диагностике и лечению фибрилляции предсердий, впервые представившихся на научных сессиях Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials конгресса Европейского общества кардиологов 2017 года. Позитивные результаты этих исследований демонстрируют возможности повышения качества помощи больным с фибрилляцией предсердий на этапах скрининга аритмии, кардиоверсии, поддержания синусового ритма, проведения образовательных программ.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, кардиоверсия, поддержание синусового ритма, антикоагулянтная терапия, катетерная абляция, скрининг.

Possibilities of increasing the effectiveness of atrial fibrillation treatment (according to the results of studies presented at the European Society of Cardiology Congress, 2017)

Kanorskii S.G.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Autor

Sergey G. Kanorskiy, MD, PhD, doctor of sciences, professor, head of the Department of therapy № 2, Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Summary

The review discusses six clinical trials on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation, first presented at the scientific sessions of the Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials of the Congress of the European Society of Cardiology in 2017. Positive results of these studies demonstrate the possibility of improving the quality of care for patients with atrial fibrillation during the stages of arrhythmia screening, cardioversion, maintaining sinus rhythm, and educational programs.

Keywords

Atrial fibrillation, cardioversion, sinus rhythm maintenance, anticoagulant therapy, catheter ablation, screening.

Список сокращений

ФП — фибрилляция предсердий

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией сердца, которая в настоящее время диагностирована у многих миллионов жителей Европы. Больные с ФП страдают от сердцебиений, одышки, снижения толерантности к физической нагрузке и качества жизни, имеют повышенный риск инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельного исхода [1]. Актуальность проблемы ФП возрастает по мере старения населения и ей уделяется все больше внимания в современной кардиологии [2]. Достаточно упомянуть, что диагностике и лечению ФП были посвящены 6 (почти третья часть) исследований, отобранных для представления на научных сессиях Hot Line: Late-Breaking Clinical Trials конгресса Европейского общества кардиологов 2017 года (Барселона, Испания). Важно отметить, что результаты этих исследований оказались позитивными и могут с успехом применяться в повседневной клинической практике, повышая качество ведения больных с ФП.

У большинства пациентов ФП обусловлена артериальной гипертензией, ХСН, ожирением, требующих коррекции [3–5], однако связь между воздействием на эти факторы и течением аритмии недостаточно изучена. Доступные медикаментозные и интервенционные методы лечения ФП нередко не предупреждают ее прогрессирование и длительное поддержание синусового ритма остается проблематичным. В основе прогрессирования ФП от пароксизмальной к постоянной форме лежит структурное ремоделирование левого предсердия

[6]. Эти представления способствовали разработке гипотезы об улучшении результатов лечения ФП путем модификации факторов риска, которая была проверена в исследовании RACE 3.

В проспективное открытое исследование RACE 3 включали пациентов с симптомами недавно персистирующей ФП и/или ХСН. В работу не включались пациенты с диаметром левого предсердия более 50 мм по парастернальной оси. После рандомизации больным проводили обычное лечение (n=126) или применяли агрессивную коррекцию факторов риска (n=119). Последняя включала кардиологическую реабилитацию (физическая активность, ограничение потребления натрия, калорийности пищи при индексе массы тела 27 кг/м² или более, ограничение жидкости в зависимости от тяжести ХСН, регулярное консультирование по поводу приверженности к этим мероприятиям), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимально переносимых дозах (целевое систолическое артериальное давление менее 120 мм рт. ст.). Через минимум 3 недели лечения выполняли электрическую кардиоверсию, продолжая терапию 12 месяцев. Первичная конечная точка — регистрация синусового ритма минимум 6/7 времени в течение 7-дневного холтеровского мониторирования электрокардиограммы в конце года наблюдения отмечалась у 63% пациентов в группе обычного лечения и у 75% (p=0,021) больных в группе агрессивной коррекции факторов риска.

Гипотеза исследования RACE 3 в целом нашла подтверждение — тщательная коррекция образа жизни и факторов сердечно-сосудистого риска эффективна, выполнима и безопасна, способствует поддержанию синусового ритма у больных с недавно персистирующей ФП и нетяжелой ХСН. Между тем преимущество, достигнутое в группе агрессивного вмешательства, не удалось объяснить позитивным влиянием терапии на ремоделирование предсердий, поскольку через 1 год не наблюдалось уменьшения их размера. Авторы работы предположили, что ремоделирование сердца возникает до появления ФП, из-за чего даже агрессивное лечение оказывается слишком поздним, чтобы повлиять на размеры сердца. Еще два десятилетия назад мы наблюдали существенное уменьшение дилатации левого предсердия у больных с пароксизмальной ФП при сочетании эффективной антигипертензивной (антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и антиаритмической терапии (аллапинин, этацизин, пропафенон, амиодарон и их комбинации) [7]. Можно думать, что обратное развитие ремоделирования левого предсердия у пациентов с ФП возможно при условии применения антиаритмических средств, способных обеспечивать сохранение синусового ритма.

Преимущества в отношении поддержания синусового ритма, достигавшиеся у участников RACE 3 в группе агрессивного вмешательства, оказались достаточно скромными. Вероятно, это было обусловлено отказом от агрессивного воздействия на саму ФП с помощью антиаритмических препаратов и катетерной абляции.

Оптимальное лечение больных с сочетанием ФП и ХСН/дисфункцией левого желудочка остается предметом дискуссий, потому что отсутствуют клинические исследования, убедительно доказавшие превосходство какого-либо одного способа лечения.

Для участия в исследовании CASTLE AF отбирали больных с симптоматической пароксизмальной или персистирующей ФП и ХСН с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$. Все пациенты имели имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, позволявший непрерывно мониторировать электрокардиограмму. После рандомизации больные подвергались радиочастотной катетерной абляции ФП (изоляция легочных вен с дополнительной линейной абляцией по усмотрению оператора) ($n=153$) или получали обычную терапию ($n=184$) с последу-

ющим наблюдением от 3 до 60 месяцев. При медиане наблюдения 37,8 месяца частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация в связи с утяжелением ХСН) оказалась значительно ниже в группе абляции (28,5%) по сравнению с контрольной группой (44,6%, относительный риск — ОР 0,62 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,43 до 0,87; $p=0,007$). Смертность от всех причин регистрировалась в 13,4% случаев после катетерной абляции против 25% при традиционной терапии (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,32 до 0,86; $p=0,011$). Частота госпитализации по поводу ХСН составляла 20,7% в группе катетерной абляции и 35,9% — обычной терапии (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,37 до 0,83; $p=0,004$). Смертность и число госпитализаций из-за сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, подвергавшихся абляции, оказались ниже на 51% ($p=0,008$) и 28% ($p=0,05$) соответственно. Ранее не имелось доказательств того, что абляция или антиаритмические препараты снижают смертность и частоту госпитализаций больных с ФП. Результаты CASTLE AF обосновывают целесообразность поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ранней стадией ХСН. Вполне вероятно снижение стоимости лечения этих пациентов вследствие уменьшения числа госпитализаций.

Необходимо признать, что в подавляющем большинстве случаев для поддержания синусового ритма у больных с ФП применяются антиаритмические препараты. Возможно ли в таком случае улучшение прогноза пациентов? Более 10 лет назад мы сообщали о результатах собственного исследования, в котором участвовали 223 пациента в возрасте до 65 лет с неклапанной персистирующей ФП и ХСН II/III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. В течение 2 лет проводилось лечение с целью поддержания синусового ритма ($n=113$) или урежения частоты желудочковых сокращений при сохранявшейся ФП ($n=110$). При первой стратегии лечения по сравнению со второй отмечалось достоверное снижение общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты ишемического инсульта. Контроль синусового ритма сопровождался повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением клинических проявлений ХСН, увеличением фракции выброса левого желудочка и улучшением качества жизни пациентов [8].

Кардиоверсия является такой же неотъемлемой частью лечения ФП, как и применение антикоагу-

лянтов для предотвращения инсульта. Пациенты, которых готовили к проведению кардиоверсии ФП, традиционно получали гепарин и/или варфарин для снижения риска инсульта. В ранее проводившихся рандомизированных проспективных исследованиях кардиоверсии ФП сравнение ривароксабана (X-VerT) [9] и эдоксабана (ENSURE-AF) [10] с гепарином/варфарином показало сопоставимую эффективность и безопасность различных способов антикоагуляции при низкой частоте осложнений.

В исследование EMANATE [11] включили 1500 больных с впервые возникшей неклапанной ФП, которым планировалось проведение кардиоверсии. После рандомизации пациенты получали апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии двух из следующих условий: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг или уровень креатинина плазмы $\geq 1,5$ мг/дл) ($n=753$) или гепарин и варфарин ($n=747$). По усмотрению исследователя пациенты могли принять начальную дозу апиксабана 10 мг (или 5 мг соответственно), если кардиоверсия была немедленной. В течение 30 дней (90 дней, если кардиоверсия не выполнялась) в группе апиксабана и стандартной антикоагуляции количество инсультов составляло 0 против 6 ($p=0,0164$), больших кровотечений — 3 против 6, клинически значимых кровотечений — 11 против 13 соответственно. Системных эмболий не наблюдалось при любой схеме антикоагулянтной терапии. Тромбы в ушке левого предсердия визуализировались у 61 больного, и все они получали антикоагулянты. Повторное исследование в среднем через 37 ± 11 дней обнаруживало разрешение тромбов в группах апиксабана и гепарина/варфарина в 52% и 56% случаев соответственно.

Как и другие подобные исследования, EMANATE не имело достаточной статистической мощности для окончательных заключений о превосходстве определенного способа антикоагулянтной терапии при проведении кардиоверсии ФП. Учитывая предсказуемо низкое число осложнений в условиях современной антитромботической профилактики, установление лучшего антикоагулянта потребовало бы проведения рандомизированного исследования с участием около 50 000 пациентов, что является практически невыполнимой задачей. Однако в настоящее время очевидно, что новые пероральные антикоагулянты являются эффективной, безопасной и удобной альтернативой антагонистам витамина К при кардиоверсии ФП.

ФП является причиной каждого пятого ишемического инсульта, который оказывается более тяжелым, чем у больных без ФП, приводит к стойкой инвалидности в 60% случаев и смертельному исходу у 20% пациентов [12]. Минимум две трети инсультов у больных с ФП могут быть предотвращены с помощью пероральной антикоагулянтной терапии [13]. При этом только около половины пациентов с ФП, которым показаны антикоагулянты, реально получают необходимую терапию, а у 80% больных с ишемическим инсультом перед его развитием имела место неадекватная антикоагуляция [14]. Для стран с невысоким уровнем развития экономики характерна недооценка роли пероральных антикоагулянтов при ФП, что может быть связано с недостаточным уровнем обучения врачей и пациентов [15].

В проекте IMPACT-AF [16] участвовал 2281 пациент из Аргентины, Бразилии, Китая, Индии и Румынии с ФП и показаниями для антикоагулянтной терапии (риск инсульта по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов, ревматический клапанный порок). После рандомизации в группе вмешательства выполнялась образовательная программа (обучение, задача печатных материалов, вебинары, телефонные контакты, контроль приверженности, клинические визиты) ($n=1184$), в контрольной группе проводилось обычное лечение ($n=1092$). Через в среднем 12 месяцев доля больных, применявших пероральные антикоагулянты, увеличивалась в группе вмешательства с 68% исходно до 80%, в контрольной группе — с 64% до 67% соответственно. За период наблюдения зарегистрировано 11 инсультов в группе вмешательства и 21 ($p=0,043$) — в контрольной группе. Многогранное образовательное вмешательство, направленное на использование пероральной антикоагуляции, привело к значительному увеличению доли приверженных к лечению пациентов, что способно улучшить профилактику инсульта у пациентов с ФП. Вмешательства, использовавшиеся в данном исследовании, были простыми и могут реализовываться в обычной клинической практике, по крайней мере, в странах со средним уровнем доходов населения.

В предыдущих рандомизированных исследованиях сообщалось, что катетерная изоляция легочных вен предотвращает ФП эффективнее антиаритмических препаратов [17]. Однако в них не применялся непрерывный мониторинг сердечного ритма, что не позволяло надежно оценивать продолжительность существования ФП. Ни в одном

исследовании абляции ФП качество жизни не использовалось в качестве первичной конечной точки, хотя основным результатом абляции ФП является облегчение симптомов. Вместо этого первичной конечной точкой были 30-секундные рецидивы ФП, что едва ли соответствовало успешности терапии. Основной целью исследования CARTAF являлось сравнение эффективности лечения ФП с помощью катетерной абляции или антиаритмических препаратов, а первичной конечной точкой — качество жизни больных.

В проект CARTAF включили 155 больных с ФП, у которых с помощью монотерапии антиаритмическими препаратами не удавалось поддерживать синусовый ритм и имелись минимум один симптоматический эпизод пароксизмальной ФП за предыдущие 2 месяца или минимум два симптоматических эпизода персистирующей ФП, потребовавших кардиоверсии, в течение предыдущих 12 месяцев. Все пациенты были снабжены имплантируемым монитором сердечного ритма. После рандомизации выполнялась катетерная изоляция легочных вен ($n=79$) или проводилась антиаритмическая лекарственная терапия в соответствии с действующими рекомендациями ($n=76$). Позитивное изменение общего состояния здоровья по Short Form 36 за последующие 12 месяцев (первичная конечная точка) оказалось значительно большим в группе абляции — 11,0 единиц против 3,1 в группе медикаментозного лечения ($p=0,0084$). Тяжесть симптомов ФП по классификации European Heart Rhythm Association через 12 месяцев в большей степени уменьшалась после применения абляции (от $3,0\pm 0,7$ до $1,6\pm 0,8$), чем антиаритмических препаратов (от $2,9\pm 0,7$ до $2,1\pm 1,1$; $p=0,0079$). При этом статистически значимых различий снижения бремени ФП в сопоставлявшихся группах не отмечалось. Отсутствие статистически значимого различия между группами лечения в снижении бремени ФП предполагает, что другие механизмы могут объяснить большее улучшение качества жизни и симптомов, достигаемое при изоляции легочных вен. Авторы работы предположили, что лучшее качество жизни в группе абляции могло быть связано с отсутствием побочных эффектов, вызываемых антиаритмическими препаратами. Они полагают, что качество жизни, а не количество эпизодов ФП продолжительностью более 30 с, должно являться первичной конечной точкой в будущих исследованиях терапии для сохранения синусового ритма.

Бессимптомная ФП из-за отсутствия настороженности врача и пациента ассоциируется с большим риском тромбозов по сравнению с ФП, сопровождающейся типичными симптомами [18]. Периодически возникающая ФП может исчезать самопроизвольно (пароксизмальная ФП), однако сопровождается повышенным риском инсульта и требует проведения антитромботической терапии, идентичной назначаемой при постоянной ФП [19]. В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП предлагается проводить первичный скрининг этой аритмии в популяции людей старше 65 лет с помощью контроля пульса и регистрации электрокардиограммы [1]. В клинических исследованиях оцениваются возможности различных портативных мониторов выявлять бессимптомную/малосимптомную ФП.

В проекте REHEARSE-AF [20] проводили скрининг ФП у людей в возрасте ≥ 65 лет без этой аритмии с показателем $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, используя после рандомизации кардиомонитор AliveCor Kardia ($n=501$) или стандартное ведение ($n=500$). Кардиомонитор регистрировал электрокардиограмму путем прикладывания к нему двух пальцев правой и левой рук, передавал ее на iPod с поддержкой WiFi. Такая диагностическая процедура выполнялась 2 раза в неделю в течение 12 месяцев, дополнялась регистрацией электрокардиограммы при появлении симптомов с автоматической ее расшифровкой, консультацией физиолога и/или кардиолога. Первичная конечная точка — обнаружение ФП регистрировалась у 19 пациентов в группе применения кардиомонитора и 5 в группе стандартного ведения (ОР 3,9 при 95% ДИ от 1,4 до 10,4; $p=0,007$). Зарегистрировано 6 против 10 инсультов/транзиторных ишемических атак/ системных эмболий при использовании кардиомонитора и в контрольной группе соответственно (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,22 до 1,69; $p=0,34$). Примененное устройство для необременительной дистанционной интерпретации электрокардиограммы позволяет чаще выявлять ФП в амбулаторных условиях у пожилых людей с повышенным риском развития инсульта. Пациенты продемонстрировали высокую приверженность к проведению контроля электрокардиограммы — более двух третей из них выполняли его 2 раза в неделю по меньшей мере 75% времени участия в исследовании. Пожилые люди сообщали об уверенности в показаниях кардиомонитора и удовлетворенности его наличием. По мнению исследователей, если протестированная

программа наблюдения будет признана клинически и экономически оправданной, она найдет применение в целевой группе населения.

Представленные исследования демонстрируют существенный прогресс аритмологии в области диагностики и лечения ФП. После 15-летнего периода отказа от агрессивных усилий по поддержанию синусового ритма в пользу урежения желудочковых сокращений при сохраняющейся ФП, отмечается основывающийся на новых доказательствах оптимизм в отношении первой из двух этих стратегий

терапии. Получают дальнейшее развитие способы выявления ФП, кардиоверсии, предупреждения рецидива ФП, проведения образовательных программ. Совершенствование методик устранения ФП с помощью катетерной абляции и, вероятно, создания более эффективных и безопасных антиаритмических препаратов позволит улучшить качество жизни и прогноз быстро растущей популяции пациентов с данной аритмией.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37 (38): 2893–962.
2. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14 (3): 195–203.
3. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension*. 2017;70 (5): 854–61.
4. Batul SA, Gopinathannair R. Atrial Fibrillation in Heart Failure: a Therapeutic Challenge of Our Times. *Korean Circ J*. 2017;47 (5): 644–62.
5. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (16): 2022–35.
6. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136 (6): 583–96.
7. Kanorsky SG, Skibitsky VV, Fedorov AV. Correction of Structural Changes of the Left Heart in Patients With Effective Preventive Treatment of Recurrent Attacks of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Kardiologija*. 1998;38 (2): 37–42. Russian [Канорский СГ, Скибицкий ВВ, Федоров АВ. Динамика ремоделирования левых отделов сердца у больных, получивших эффективное противорецидивное лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 1998;38 (2): 37–42].
8. Kanorsky SG, Kruchinova OA, Zingilevsky KB. Advantages of Restoration and Maintenance of Sinus Rhythm in Middle Aged Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure. *Kardiologija*. 2006;46 (9): 31–35. Russian [Канорский СГ, Кручинова ОА, Зингилевский КБ. Преимущества восстановления и поддержания синусового ритма у больных среднего возраста с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2006;46 (9): 31–35].
9. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35 (47): 3346–55.
10. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388 (10055): 1995–2003.
11. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J*. 2016;179:59–68.
12. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40 (1): 235–40.
13. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146 (12): 857–67.
14. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;317 (10): 1057–67.
15. Glauser TA, Barnes J, Nevins H, Cerenzia W. The Educational Needs of Clinicians Regarding Anticoagulation Therapy for Prevention of Thromboembolism and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Med Qual*. 2016;31 (1): 38–46.
16. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;390:1737–46.
17. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38 (1): 20–26.
18. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016;13 (7): 1418–24.
19. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31 (8): 967–75.
20. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017 Aug 28. [Epub ahead of print]