

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВОЗМОЖНЫЙ РИСК ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: НЕОБХОДИМОСТЬ УЧЕТА ВЕГЕТАТИВНЫХ ВЛИЯНИЙ НА СЕРДЦЕ

<b>Ключевые слова</b> клинические формы, вегетативные влияния на сердце, медикаментозное лечение, эхокардиография, качество жизни, пароксизмальная фибрилляция предсердий, толерантность к физической нагрузке	<b>Key words</b> echocardiography, quality of life, paroxysmal atrial fibrillation, physical working capacity
<b>Аннотация</b> При анализе клинической картины установлено, что помимо вагусной и адренергической формы пароксизмальной фибрилляции предсердий существует смешанная форма. Обсуждаются особенности течения, диагностики и подбора противорецидивной терапии тахиаритмий в зависимости от состояния вегетативной нервной системы.	<b>Annotation</b> Analysis of clinical course showed that besides vagal and adrenergic forms of paroxysmal atrial fibrillation there is a mixed form. Treatment, diagnostics and preventive antitachyarrhythmic therapy adjustments in accordance to the status of autonomic nervous system are discussed.
<b>Автор</b> <a href="#">Канорский, С. Г.</a> , <a href="#">Скибицкий, В. В.</a> , <a href="#">Федоров, А. В.</a>	<b>Номера и рубрики</b> <a href="#">ВА-N7</a> от 09/03/1998, стр. 20-26 /.. <a href="#">Оригинальные исследования</a>

Часто рецидивирующие пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) значительно снижают трудоспособность и качество жизни больных, требуя проведения дифференцированной фармакологической профилактики. Ухудшение гемодинамических параметров с развитием сердечной недостаточности (СН) отмечается не только при постоянной форме мерцательной аритмии (МА) [1], включая и лиц без органической кардиальной патологии [2]. Оно также характерно для больных с пароксизмальной ФП [3].

Риск тромбоэмболических осложнений при пароксизмальной ФП лишь незначительно меньше, чем при постоянной форме МА [4, 5]. Клинические проявления пароксизмов (учащенное неритмичное сердцебиение, одышка, резкая слабость, ангинозная боль, обмороки и другие проявления), а также мероприятия по их купированию (вызов бригады скорой медицинской помощи, в/в введение препаратов и их побочные эффекты, госпитализация, электрическая дефибрилляция предсердий) являются тяжелой психологической травмой для пациента, ведущей к ограничению его жизненной активности.

Новые немедикаментозные методы лечения (хирургические операции, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, катетерная модификация атриовентрикулярного (АВ) соединения) стоят крайне дорого и сложны, что делает их недоступными для подавляющего большинства пациентов [6]. При отсутствии эффективной медикаментозной терапии пароксизмальная ФП имеет тенденцию к переходу в постоянную ее форму, что влечет за собой значительное ухудшение прогноза [7].

Большинство проведенных исследований посвящалось медикаментозной профилактике рецидивов после восстановления синусового ритма (СР) у пациентов с длительно существовавшей МА. При этом не удалось доказать, что поддержание СР с помощью антиаритмических препаратов (ААП) может улучшить прогноз [8].

Многие авторы отметили даже его ухудшение на фоне лечения некоторыми ААП вследствие развития проаритмического действия особенно у больных с СН [9, 10, 11, 12, 13]. В.В.Карлсон et al. [14] в обзоре ряда исследований указывают на удовлетворительный профилактический эффект в отношении рецидива пароксизмальной МА препаратов подклассов Ia (хинидин, дизопирамид), Ic (флекаинид, пропafenон) и III класса (амиодарон, соталол), однако индивидуальный подбор антиаритмической терапии (ААТ) в этих работах не использовался, что, возможно, послужило причиной сравнительно невысокой результативности лечения.

Таким образом, несмотря на обоснованность превентивной ААТ пароксизмальной ФП, соотношение риска и выгоды такого лечения требует дальнейшего изучения. Цель настоящего исследования - оценить эффективность и безопасность противорецидивной фармакотерапии больных с частыми пароксизмами ФП предсердий, подобранной индивидуально с учетом вегетативных влияний на сердце.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 106 больных (59 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 41 до 72 лет (в среднем  $56,9 \pm 3,0$  года), с частыми (в среднем  $6,4 \pm 2,1$  раза в месяц) пароксизмами ФП. У 41 (38,8%) пациента аритмия осложняла течение ИБС, из них у 32 (30,2%) - в сочетании с гипертонической болезнью, у 28 (26,4%) - мягкой артериальной гипертензии, у 23 (21,7%) - алкогольной миокардиодистрофии, у 14 (13,2%) была диагностирована идиопатическая ее форма.

Пациенты с пороками сердца и синдромом слабости синусового узла (СССУ) исключались из исследования. У 70 (66%) больных имела место СН I-III функциональных классов по NYHA. Контрольную группу составили 20 лиц без сердечно-сосудистой патологии, существенно не отличавшиеся по возрасту (в среднем  $54,6 \pm 2,7$  года) от обследованных больных.

Обследование начинали в межприступном периоде после отмены всех препаратов с кардиотропным действием (кроме нитроглицерина для купирования приступов стенокардии) через пять периодов их полувыведения. С помощью кардиоинтервалографии (компьютеризированный комплекс "Поликардиометр МТК-20") определяли максимальное значение кардиоинтервала - RRmax, минимальное значение кардиоинтервала RRmin, моду - Mo, амплитуду моды - AMo, среднее квадратичное отклонение (сигма), вариационный размах - (D), индекс напряжения - T, коэффициент вариации - V.

Протокол чреспищеводной электростимуляции левого предсердия (электрокардиостимулятор "Cordelectro-4", Литва) включал определение общепринятых показателей (корригированного времени восстановления функции СУ - КВВФСУ, эффективного рефрактерного периода АВ-соединения, точки Венкебаха - ТВ) и индуцирование пароксизма ФП с помощью программированной, сверхчастой или ЭКС с плавно возрастающей частотой навязанного ритма, в том числе с использованием пробы Вальсальвы и в/в капельного введения изопроterenола по описанной ранее методике [15].

Одномерную в М-режиме и доплер-эхокардиографию проводили на аппарате "Acuson 128 XP/10" (США), определяя общепринятые параметры систолической и диастолической функции левого желудочка: индексы конечного систолического (иКСО) и конечного диастолического объемов (иКДО), фракцию выброса (ФВ), максимальную скорость потока раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения левого желудочка в предсердную систолу (А), коэффициент Е/А, время изоволюмического расслабления (ВИР) левого желудочка. Холтеровский мониторинг ЭКГ выполняли с помощью системы "Кардиотехника 4000" в основном для исключения проаритмического действия ААП.

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) оценивали по результатам велоэргометрического теста (ВЭМ), проводившегося методом непрерывной ступенчато возрастающей нагрузки. Качество жизни изучали на основе компьютерной системы "Медитест".

Чреспищеводную ЭКС сердца по описанному протоколу повторяли на 3-4 день приема аллапинина (75-150 мг/сутки), этацизина (150-200 мг/сутки), пропранолола (450-900 мг/сутки), хинидина дурулес (400-800 мг/сутки), пропранолола (60-120 мг/сутки), назначавшихся в случайной последовательности и через 7 дней лечения амиодароном (1200 мг/сутки). В первые сутки приема каждого ААП повторно выполняли суточное мониторирование ЭКГ. Препарат, в наибольшей степени затруднявший индуцирование пароксизма ФП, назначали для длительной противорецидивной терапии.

Тест с физической нагрузкой и оценку качества жизни проводили повторно через 6 и 12 месяцев лечения, а ритмокардиоинтервалографию и чреспищеводную ЭКС - при ускользании от антиаритмического действия с последующим назначением другого эффективного ААП или их комбинации. Больным с хронической сердечной недостаточностью и (или) артериальной гипертензией в дополнение к ААП назначали эналаприл (10-20 мг/сутки). Для достижения антигипертензивного и/или антиангинального эффекта при исходной тенденции к брадикардии также использовали адalat SL (20-40 мг/сутки), при тенденции к тахикардии - изоптин SR (240 мг/сутки).

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере IBM. Достоверность различий устанавливали с использованием критерия t Стьюдента при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

На основании данных анамнеза (выяснения времени возникновения ФП и провоцирующих ее факторов), оценки вегетативных влияний на сердце и его проводящую систему (по результатам кардиоинтервалографии и чреспищеводной ЭКС), данных холтеровского мониторирования ЭКГ всех больных разделили на лиц с вагусной, адренергической и смешанной формой пароксизмальной ФП [16]. У больных с вагусной или адренергической формой аритмии выявлялись определенные условия возникновения пароксизмов и изменения исследованных параметров. Для пациентов со смешанной формой пароксизмальной ФП было характерно сочетание признаков, типичных для вагусной и адренергической МА (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика клинических форм пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Признаки	Контроль n = 20	Вагусная n = 37	Адренергическая n = 30	Смешанная n = 39
Клинические признаки				
Пол				
Мужской, %	65	81,1	60	28,2
Женский, %	45	18,9	40	71,8
Средний возраст, лет	54,6±2,7	52,3±0,8	51,7±2,5	64,9±4,4
Время возникновения пароксизмов МА:				
- утро, день, %	-	<10	>90	любое
- вечер, ночь, %	-	>90	<10	время суток
Условия возникновения:				
- в покое, в горизонтальном положении, %	-	>90	<10	определить
- при психоэмоциональной и физической нагрузке, в вертикальном положении, %	-	<10	>90	затруднительно
Параметры ритмокардио-интервалограмм (M±t):				
- R-RMaKc, мс	1068±96	1194±85	828±41*	1112±74
- R-Rмин, мс	796±74	620±53*	696±33*	964±48*
- Mo, мс	940±48	908±46	780±40*	1060±43*
- AMo, %	36,7±2,3	39,1±2,7	66,2±3,6*	55Д±2,9*
- сигма, мс	49±7,1	46,8±6,9	23±3,4*	24±6,5*
-D, мс	272±20	286±24	132±7*	148±19*
-T, ед	72±4	107±6*	322±21*	176±17*
-V, %	5,1±0,2	5,8±0,4	2,9±0,1*	2,3±0,1*
Параметры чреспищеводной электростимуляции левого предсердия (M±t):				
- КВВФСУ, мс	347±42	419±53	265±29*	405±48*
- ЭРП ABC, мс	306±8	332±10*	270±7*	276±9*
- ТВ, имп/мин	167±6	143±7*	185±8*	183±7*
Параметры эхокардиографии (M±t):				
- иКСО, см/м2	28±2	30±2	27±2*	46±3*
- иКДО, см/м2	72±4	77±4	85±5*	98±5*
- ФВ, %	61,1±2,3	61,0±2,5	68,2±3,0*	51,3±2Д*
- E, см/с	69±5	63±4	58±4*	52±3*
- A, см/с	52±4	54±5	62±3*	71±4*
-E/A,	1,33±0,2	1,17±0,2	0,94±0,2*	0,73±0,2*
- ВИР, мс	88±10,5	95±12,2	104±14,6*	116м15,7*
Толерантность к физической нагрузке, Вт	139±18	116±12	108±14*	90±10*
Показатель качества жизни, баллов	+0,9±1,4	-5,4±1,2*	-5,9±1,3*	-7,1±1,5*

\* - достоверность различий (p&lt;0,05) в сравнении с контрольной группой

Вагусные пароксизмы ФП констатировали у 37 (34,9%) обследованных. В этой группе преобладали мужчины среднего возраста, в нее вошли все больные с идиопатической формой пароксизмальной МА. Параметры

эхокардиографии и ТФН у пациентов с вагусной аритмией существенно не отличались от таковых у лиц контрольной группы. В то же время в данной группе больных было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение показателя качества жизни (табл. 1).

Наилучшим протекторным действием в отношении индуцирования пароксизмов ФП у пациентов с их вагусной формой обладали этацизин и аллапинин. Пропранолол, напротив, не препятствовал возникновению МА при чреспищеводной ЭКС левого предсердия. Поскольку вагусная форма ФП возникала в определенное время суток (поздно вечером или ночью), при длительном лечении этацизин (50 мг) или аллапинин (25 мг) назначали всего 1 раз в сутки на ночь, реже 2 раза в сутки - во второй половине дня или на ночь. При этом ремиссия в течение 1 года наблюдения отмечалась у 18 из 20 (90%) больных, получавших этацизин, и у 12 из 14 (85,7%) пациентов, которым назначили аллапинин. По данным суточного мониторирования ЭКГ ни в одном случае не развивалось проаритмическое действие препаратов.

У 3-х больных, принимавших амиодарон (200 мг/сут), через 1-3 месяца лечения нарастала синусовая брадикардия и отмечалось ускользание от антиаритмического эффекта. В дальнейшем у них с успехом применяли аллапинин или этацизин.

Адренергическая форма пароксизмов ФП отмечалась у 30 (28,3%) обследованных, причем в нее вошли 18 из 23 (78,3%) лиц с алкогольной миокардиодистрофией. При эхокардиографическом исследовании у больных этой группы выявлялось ухудшение параметров диастолической функции левого желудочка при сохранении и даже усилении его систолической функции. Для них также было характерно умеренное снижение ТФН и показателя качества жизни (см. табл. 1).

У больных с адренергической формой пароксизмов ФП ее индукцию с помощью чреспищеводной ЭКС левого предсердия в наибольшей степени затруднял амиодарон. Длительное лечение этим препаратом обеспечивало предупреждение рецидивов МА у 15 из 19 (78,9%) пациентов.

Фармакотерапию 5 лиц с алкогольной миокардиодистрофией в раннем абстинентном периоде, сопровождавшемся клиническими, гемодинамическими (увеличение фракции выброса левого желудочка более 75% и другие) и электрофизиологическими (уменьшение КВВФСУ менее 300 мс и ЭРП АВ-соединения менее 280 мс, повышение уровня ТВ более 180 имп/мин) признаками гиперсимпатикотонии, проводили с помощью пропранолола. Препарат устранял приступы аритмии в течение первого месяца наблюдения в 4 из 5 случаев. В дальнейшем, при рецидиве ФП на фоне отказа от алкоголя, больным назначали амиодарон, что обеспечивало прекращение аритмии.

У 4 пациентов с неэффективностью амиодарона антиаритмический эффект достигался при профилактическом лечении комбинацией пропранолола и изоптина SR. В случае реверсии параметров, регистрировавшихся при повторном проведении кардиоинтервалографии и чреспищеводной ЭКС, больным назначали аллапинин или этацизин, предупреждавшие возникновение пароксизмов ФП. По данным суточного мониторирования ЭКГ, проаритмического действия ААП у лиц данной группы также не отмечалось.

Наиболее трудным оказалось лечение пациентов со смешанной формой пароксизмальной ФП, констатированной у 39 (36,8%) обследованных, преимущественно женщин пожилого возраста с длительным аритмическим анамнезом. У абсолютного большинства из них аритмия осложняла течение артериальной гипертензии, как правило, в сочетании с ИБС.

Для больных данной группы были характерны ухудшение диастолической и систолической функции левого желудочка, наибольшее снижение ТФН и показателя качества жизни (см. табл. 1). ААП оказывали сравнительно слабый протекторный эффект в отношении индуцирования ФП при чреспищеводной ЭКС. Полного устранения пароксизмов при монотерапии противоритмическими средствами удалось достичь у 9 из 17 (52,9%) больных на фоне приема аллапинина, у 14 из 22 (63,6%) - амиодарона, что достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше, чем при использовании этих препаратов соответственно у лиц с вагусной и адренергической формами аритмии.

Однако при дополнительном назначении второго, эффективного по результатам ЭКС тестов, ААП полного прекращения аритмии удалось добиться у 6 из 8 пациентов при лечении амиодароном и аллапинином, а также у 7 из 8 - при использовании амиодарона и этацизина. Комбинированную терапию проводили, снижая дозы аллапинина и этацизина до 50 и 100 мг/сутки соответственно. Использование сочетания амиодарона с хинидином дурулес приводило к опасному (более, чем на 50 мс удлинению интервала Q-T, поэтому для длительного лечения не применялось. Аритмогенный эффект у больных данной группы также не развивался.

Через 6 и 12 месяцев противорецидивной ААП у больных с вагусной пароксизмальной ФП толерантность к физической нагрузке возросла в среднем на 7,3 и 8,4% ( $p > 0,05$ ), у пациентов с адренергической формой - на 16,8 и 19% ( $p < 0,05$ ), а у лиц со смешанной формой - на 24,9 и 26,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ее исходным уровнем. За период наблюдения в течение 12 месяцев у больных с СН произошло уменьшение ее функционального класса в среднем с 1,8 до 1,2 ( $p < 0,05$ ).

Достоверно улучшились показатели качества жизни, которые составили через 6 и 12 месяцев соответственно  $2,8 \pm 1,1$  и  $2,5 \pm 0,9$  балла у пациентов с вагусной,  $3,0 \pm 1,2$  и  $2,7 \pm 1,0$  балла у больных с адренергической, а также  $3,6 \pm 1,2$  и  $3,4 \pm 1,4$  у лиц со смешанной формой аритмии, по сравнению с состоянием до начала индивидуально подобранного эффективного профилактического лечения.

В течение всего контрольного периода у пациентов не отмечалось клинических симптомов тромбоэмболических осложнений, перехода пароксизмальной формы МА в постоянную. Большинство больных перестали обращаться за скорой медицинской помощью и госпитализироваться в стационар по поводу пароксизмов ФП, вернулись к трудовой деятельности.

## Обсуждение

Необходимость проведения индивидуально подобранной фармакотерапии в аритмологии вообще и применительно к пароксизмальной ФП в частности давно является общепризнанной. При этом предложение P.Coumel [17, 18] назначать дифференцированное противорецидивное лечение вагусной и адренергической (катехоламинзависимой) клинических форм пароксизмальной МА несомненно наиболее популярно, так как имеется множество доказательств правильности такого подхода. Функционированию механизма re-entry в предсердиях способствует укорочение рефрактерного периода и снижение скорости проведения электрических импульсов в них [19].

Эти предпосылки могут создаваться при усилении как парасимпатических, так и адренергических влияний на сердце. Возникновению повторного входа возбуждения в предсердиях способствует и гетерогенная вагусная иннервация их в миокарде [20]. Механизм re-entry в эксперименте удается воспроизвести при воздействии на предсердия не только высоких, но и низких концентраций ацетилхолина [21].

Ранее считалось, что активация симпатической нервной системы сравнительно меньше способствует фибрилляции предсердий [22]. Однако в дальнейшем было установлено, что в клинических условиях провоцирование этой аритмии с помощью чреспищеводной ЭКС предсердий существенно облегчается на фоне действия бета-адреномиметика изопроterenолола [23].

Если при хронической МА у больных с органической кардиальной патологией имеются постоянные электрофизиологические условия для ее поддержания из-за наличия критической массы предсердий, то при пароксизмальной форме решающую роль играют транзиторные изменения электрофизиологического субстрата в предсердиях. Вместе с тем у многих больных характер течения пароксизмальной ФП не укладывается, в две крайние категории (вагусная и адренергическая).

Чем дольше существует пароксизмальная МА, чем больше прогрессирует основное заболевание, способствующее электрической нестабильности миокарда, тем чаще рецидивируют и тяжелее протекают пароксизмы аритмии, тем труднее дифференцировать вагусную и адренергическую ее формы. На определенном этапе такое разделение становится невозможным, что позволяет нам выделять так называемую смешанную ее форму [16].

В этой ситуации с одной стороны возникает очевидная необходимость в проведении дифференцированного профилактического лечения, а с другой - резко снижается возможность быстрого выбора эффективного ААП. Частые неудачи при подборе противорецидивной терапии пароксизмальной МА по упрощенному алгоритму (вагусная форма - адренергическая форма) заставили P.Coumel рекомендовать длительный последовательный перебор АПП и их комбинаций, пока один из вариантов лечения не окажется эффективным. По нашему мнению, при смешанной форме пароксизмальной МА может иметь место усиление как парасимпатических, так и адренергических влияний на сердце, требующее учета этого факта для адекватной медикаментозной коррекции.

В настоящее время подвергается сомнению возможность точного определения особенностей вегетативной регуляции сердца с помощью математического (спектрального) анализа колебаний частоты его сокращений [24]. Мы полагаем, что кроме учета клинического течения пароксизмальной МА для диагностики смешанной ее формы можно ориентироваться на параметры чреспищеводной ЭКС левого предсердия.

У обследованных нами больных со смешанной формой пароксизмов в 61,5% случаев встречалось сочетание удлинения скорректированного времени восстановления СУ (более 400 мс) с повышением уровня ТВ (более 180 имп/мин) и укорочением эффективного рефрактерного периода АВ соединения (менее 280 мс). Но возможны и другие комбинации "вагусных" и "симпатических" значений оцениваемых параметров.

Если у пациентов с вагусной формой пароксизмальной МА лучший профилактический эффект оказывали препараты, обладающие холинолитическими свойствами (аллапинин, этацизин), а у лиц с ее адренергической формой - амиодарон, ограничивающий симпатическое влияние на сердце, то у больных со смешанной формой часто требовалось назначение комбинаций АПП. Именно при сочетанном применении амиодарона с аллапинином или этацизином электрофизиологическое действие АПП удачно дополняется их вегетотропными эффектами.

Сбалансированное ограничение вегетативных влияний на сердце может оказывать положительное действие на электрофизиологическую матрицу предсердий. Следует подчеркнуть, что наиболее часто, по нашим данным, пароксизмальная МА осложняет течение артериальной гипертензии (или ее сочетание с ИБС). Вероятно, при этой сердечно-сосудистой патологии развиваются структурно-функциональные изменения в сердце, которые создают условия для периодического функционирования механизма re-entry в предсердиях под влиянием характерных для таких больных вегетативных флюктуаций.

По этой причине адекватный контроль АД антигипертензивными препаратами, обеспечивающими равномерное терапевтическое действие в течение суток, может считаться важным фактором достижения успеха при проведении профилактического лечения пароксизмальной ФП. При этом также необходимо учитывать вегетотропные эффекты антигипертензивных средств.

В известной степени это позволяет объяснить достижение высокого антиаритмического эффекта у сравнительно большего числа наблюдавшихся нами больных с пароксизмальной МА, чем в других исследованиях, где для выбора тактики лечения также использовались данные чреспищеводной ЭКС [25]. Другими, способствующими этому, причинами очевидно являются использование более широкого спектра активных ААП и, вероятно, применение модифицированного протокола чреспищеводной ЭКС сердца, предусматривающего моделирование ситуаций с усилением вегетативных влияний на него, для индивидуального подбора лекарственных средств.

Необходимо также отметить отсутствие аритмогенного эффекта при проводимой нами индивидуально подобранной профилактической терапии пароксизмальной ФП. Проаритмическое действие АПП вообще более характерно для лечения желудочковых нарушений ритма у больных с органической патологией сердца. Например, препарат подкласса Ic флекаинид в этой ситуации весьма опасен [26], однако при лечении 1794 пациентов с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями он инициировал угрожающую желудочковую аритмию только в 1,9% случаев [27]. Все же проведение повторного холтеровского мониторирования ЭКГ для подбора не только эффективной, но и безопасной противорецидивной терапии пароксизмальной ФП следует считать обязательным.

Еще одним убедительным свидетельством целесообразности поддержания СР у больного с пароксизмальной ФП при помощи АПП является улучшение качества их жизни на фоне проводимой терапии. Оно достигалось благодаря факту прекращения аритмии, обеспечивающему комплекс объективных положительных сдвигов в организме пациентов и улучшению их психологического состояния.

### **Выводы**

Более 1/3 больных с пароксизмальной ФП не соответствуют критериям вагусной или адренергической ее формы, но имеют сочетание характерных для этих форм признаков, что позволяет констатировать у них смешанную форму тахиаритмии. Значительное ухудшение качества жизни типично для всех больных с часто рецидивирующей пароксизмальной мерцательной аритмией, но более выражено у пациентов со смешанной формой.

У больных с вагусной формой пароксизмальной ФП наилучший профилактический эффект оказывают этацизин и аллапинин, с адренергической формой - амиодарон, проявляющие не только известное электрофизиологическое действие, но и корригирующие дисбаланс вегетативных влияний на сердце. Почти у половины больных со смешанной формой тахиаритмии для ее предупреждения требуется назначение комбинаций этих АПП, ослабляющих влияние на сердце обоих отделов вегетативной нервной системы. Антигипертензивная и антиангинальная терапия у лиц с пароксизмальной ФП также должна проводиться с учетом вегетотропных эффектов препаратов.

У некоторых больных в процессе профилактической фармакотерапии возможно фазовое изменение формы пароксизмальной ФП, чаще встречающееся у лиц с алкогольной миокардиодистрофией. Оно приводит к ускользанию антиаритмического эффекта и требует перехода к лечению препаратом с другой направленностью вегетотропного действия.

Индивидуально подобранная противорецидивная терапия частых пароксизмов ФП обеспечивает подавление аритмии, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни пациентов, позволяет уменьшить риск проаритмического действия ААП.

### **Литература**

1. Alam M., Thorstrand C., Left ventricular function in patients with atrial fibrillation before and after cardioversion. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 694-696.
2. Peters K.G., Keinle M.G. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am. J. Med.* 1988; 85: 242-244.
3. Lau C.P., Leung W.H., Wong C.K., Chend C.H. Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur. Heart. J.* 1990; 11: 219-224.
4. The Boston Aria Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose Warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1505-1511.
5. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 1-5.
6. Nattel S. New developments in the management of atrial fibrillation. *Am. Heart. J.* 1995; 130: 5: 1094-1106.
7. Onundarson P.T., Thorgeirsson G., Jonmundsson E. et al. Chronic atrial fibrillation - Epidemiologic features and 14 year follow-up: A case control study. *Eur. Heart. J.* 1987; 8: 521-527.
8. Antman E.M., Beamer A.D., 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.
9. Copley S.E., Antman E.M., Berlin J.A. et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion - a meta-analysis of randomised control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.
10. Sihm I., Hansen F.A., Rasmussen J. et al. Flecainide acetate in atrial flutter and fibrillation - the arrhythmogenic effects. *Eur. Heart. J.* 1990; 11: 145-148.
11. Falk R.H. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 141-150.
12. Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R. et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 527-532.
13. Reimold S.C., Chalmers T.C., Berlin J.A., Antman E.M. Assessment of the efficacy and safety of antiarrhythmic therapy for chronic atrial fibrillation: observations on the role of trial design and implications of drug-related mortality.

Am. Heart. J. 1992; 124: 924-932.

14. Karlson B.W., Herlitz J., Edvardson N., Olsson S.B. Prophylactic treatment after electroconversion of atrial fibrillation. Clin. Cardiol. 1990; 13: 279-286.

15. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А. Новые возможности оценки профилактической эффективности антиаритмических препаратов у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Кардиология 1997; 3: 42-46.

16. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Заболотских Т.Б. Значение вегетативных влияний на сердце в возникновении пароксизмов мерцания предсердий и выборе тактики фармакотерапии. Симпозиум "Интеграция механизмов регуляции висцеральных функций". Материалы. Краснодар 1996; 30-31.

17. Coumel P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. Clin. Cardiol. 1990; 13: 209-212.

18. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. Atrial fibrillation: mechanisms and management. Eds R.H.Falk, P.J.Podrid. New York 1992; 109-124.

19. Weirich J. Electrophysiologische Grundlagen des Vorhofflimmerns als möglicher Ansatz für eine rationale medikamentöse Therapie. Vorhofflimmern: Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Hrsg M.Scheiniger, K.Theisen. Darmstadt 1994; 7-13.

20. Alessi R., Nusynowitz M., Abildskov J.A., Moe G.K. Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. Am. J. Physiol. 1958; 194: 406-410.

21. Шусслер Р.Б., Хенд Д.Е., Бромберг Б.И. и др. Функция пейсмейкера, синоатриальное проведение и аритмии в изолированном правом предсердии собаки при действии низких концентраций ацетилхолина. Кардиология 1996; 6: 58-71.

22. Zipes D.P., Mihalick M.J., Robbins G.T. Effects of selective vagal or stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. Cardiovasc. Res. 1974; 8: 647-655.

23. Brembilla-Perrot B. Value of oesophageal pacing in evaluation of atrial arrhythmias. Eur. Heart. J. 1994; 15: 1085-1088.

24. Лукошкова Е.В., Бекбосынова М.С., Голицын С.П., Хяютин В.М. Отображение регуляции физиологических систем в спектре мощности колебаний частоты сокращений сердца. Симпозиум "Интеграция механизмов регуляции висцеральных функций". Материалы. Краснодар 1996; 47-48.

25. Савенкова Г.М., Попов С.В., Антонченко И.В. и др. Лечение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий антиаритмическими препаратами I класса, подобранными на основе данных чреспищеводной электростимуляции. Вестник аритмологии 1995; 5: 10-14.

26. Ruskin J.N. The cardiac arrhythmia suppression trial. N. Engl.J.Med. 1989; 321:386-388.

27. Hohnloser S.H., Zadel M. Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. Am. J. Cardiol. 1992; 70: 3A-10A.