

Н-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

С.В. Моисеев

Кафедра терапии и профболезней ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова"
Минздравсоцразвития РФ, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

В статье рассматриваются достоинства и недостатки современных методов лечения фибрилляции предсердий. Обсуждается роль н-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые не только обладают противоаритмическими свойствами, но и оказывают благоприятное влияние на субстрат аритмии.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, н-3 полиненасыщенные жирные кислоты, фибрилляция предсердий, стратегии лечения

The article considers the advantages and disadvantages of modern methods of treatment of atrial fibrillation. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids, which have antiarrhythmic properties, as well as beneficial effect on arrhythmia substrate, is discussed.

Key words: anti-arrhythmic drugs, n-3 polyunsaturated fatty acids, atrial fibrillation, treatment strategies

Наиболее распространенная тахикардия

В США и Европе число больных с фибрилляцией предсердий (ФП) только по данным официальной медицинской статистики оценивается цифрой приблизительно 7 млн, фактически таких пациентов намного больше. Аритмия во многих случаях, особенно у пожилых пациентов, не проявляется заметной клинической симптоматикой. Однако если рассматривать наиболее типичные случаи ФП, то всегда присутствуют симптомы, существенно снижающие качество жизни больного. Как правило, это повышенная утомляемость, сердцебиения и одышка. Наиболее грозным последствием ФП является увеличение риска ишемического инсульта (ИИ), сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти пациента [1, 2]. Таким образом, ФП — это не только наиболее часто встречаемая, но и одна из самых опасных аритмий.

Несмотря на это, успешность лечения ФП до сих пор оставляет желать лучшего. Профилактика рецидивов ФП с помощью антиаритмических препаратов или более строгий контроль частоты желудочкового ритма, как показал ряд клинических исследований (КИ), не имели достоверных преимуществ по сравнению с менее "агрессивными" методами терапии. Это не соответствует основным направлениям кардиологии XXI в., достижения которой преимущественно

но базируются на весьма решительной тактике ведения пациентов высокого риска.

Вторичная профилактика ФП основана главным образом на применении пероральных антикоагулянтов. В контролируемых КИ было доказано, что она может быть весьма успешной, т. к. указанные препараты достоверно уменьшают риск эмболических осложнений и ИИ. Таким образом, хотя в профилактике ФП существуют определенные успехи, попытки приостановить или прекратить прогрессирование ФП, которое может быть следствием основного сердечно-сосудистого заболевания или естественного течения самой аритмии, не приносят значимых результатов [3]. Все вышеперечисленное является причиной для продолжающихся дискуссий относительно оптимальной стратегии лекарственной терапии и основных принципов ведения пациентов с ФП.

На протяжении последних 10 лет предпринимались многочисленные попытки доказать, что у пациентов с ФП антиаритмическая терапия является более эффективной по сравнению со стратегией контроля частоты желудочкового ритма, но ни одна из таких попыток не принесла заметных результатов.

В частности, в недавно завершеном КИ AF-SHF у пациентов с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), сопровождавшейся СН, не удалось выявить достоверные

различия между сердечно-сосудистой смертностью и несколькими вторичными исходами, включая общую смертность или прогрессирование СН, на фоне контроля синусового ритма и частоты желудочкового ритма [4]. Преимущества антиаритмической терапии не доказали и два других исследования — HOT-CAFÉ и STAF [5, 6].

Среди 4060 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, участвовавших в масштабном КИ AFFIRM, общая смертность на фоне стратегий контроля синусового ритма или частоты желудочкового ритма составила 27 % в первом случае и 26 % во втором, причем отличие оказалось статистически недостоверным [7]. В другом КИ — RACE — подобные результаты были продемонстрированы при анализе комбинированной конечной точки. Она включала СН, тяжелые кровотечения, тромбоэмболические осложнения, а также сердечно-сосудистую смерть [8]. При использовании антиаритмических препаратов и средств, урежающих сердечный ритм, ее частота составила 22,6 и 17,2 % соответственно, различия были недостоверны.

Эффективность антиаритмических препаратов недостаточна

При анализе post hoc вышеуказанных КИ были получены более оптимистические результаты. В исследо-

вании HOT CAFÉ стратегия контроля синусового ритма в отличие от контроля частоты желудочкового ритма привела к высокодостоверному увеличению фракции укорочения ЛЖ [6]. Исследования HOT CAFÉ, RACE и PAF-2 показали, что удержание синусового ритма оказывает благоприятное влияние на ремоделирование предсердий [6, 9, 10]. В исследовании RACE в конце наблюдения синусовый ритм оказался актуальным и независимым показателем нормализации функции ЛЖ и качества жизни [10]. Наконец в КИ AFFIRM стабильное восстановление синусового ритма сопровождалось снижением относительного риска смерти от любых причин [11].

Однако обобщенный анализ итогов вышеописанных исследований свидетельствует, что эффективность современных антиаритмических препаратов оставляет желать лучшего. По данным КИ AFFIRM, через 5 лет терапии частота удержания синусового ритма составила только 63 %. В исследовании RACE всего лишь через 2,3 года данный показатель соответствовал 39 %.

Помимо низкой эффективности антиаритмических лекарственных средств обсуждается и их нежелательное действие, приводящее к проаритмическим или экстракардиальным побочным эффектам. В исследовании AFFIRM назначение антиаритмических препаратов ассоциировалось с увеличением риска смерти. С токсическими эффектами антиаритмических препаратов связывали, по крайней мере частично, и результаты исследования RACE. По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых КИ антиаритмические препараты IA, IC и III класса достоверно уменьшали риск рецидива ФП, однако лечение препаратами IA класса ассоциировалось с увеличением смертности. При этом все препараты нередко приходилось отменять вследствие побочных эффектов [12].

Стойко удержат синусовый ритм пока невозможно

Эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) заявили о новой стратегии терапии больных ФП [3]. Было высказано предположение, что

профилактика повторных госпитализаций может быть более важной для пациента и врача, нежели удержание синусового ритма, особенно если параллельно осуществляется иная терапия, в частности антикоагулянтная, либо направленная на контроль частоты сердечных сокращений или лечение сопутствующих заболеваний.

В исследовании ATHENA на 4628 пациентах с пароксизмальной или персистирующей ФП была продемонстрирована польза умеренно эффективной, но более безопасной антиаритмической терапии [13]. В этом исследовании сравнивали новый антиаритмический препарат дронедазон, по эффективности не уступающий не только плацебо, но и амиодарону. Терапия дронедазоном в течение в среднем 21 месяца достоверно уменьшила риск некоторых вторичных конечных точек, а главное — сердечно-сосудистой госпитализации или смерти от любых причин на 24 %. Однако недавно было досрочно прекращено исследование PALLAS, поскольку у пациентов с постоянной формой ФП терапия дронедазоном значительно увеличила риск смерти от сердечно-сосудистых причин, ИИ, а также СН [14].

В другом КИ ANDROMEDA назначение дронедазона ассоциировалось с более высокой смертностью среди больных СН III–IV функционального класса [15]. Таким образом, вышеописанные КИ поставили под сомнение высокую безопасность данного препарата. Принимая во внимание сообщения об увеличении риска сердечно-сосудистых исходов и нежелательных эффектов со стороны печени и легких на фоне терапии дронедазоном, в конце прошлого года Европейское агентство по лекарствам рекомендовало рассматривать его как препарат резерва для пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП. Однако при постоянной форме аритмии и наличии СН дронедазон противопоказан.

В настоящее время доказано, что современные антиаритмические препараты не влияют на ремоделирование сердца. Следовательно, причина неэффективности данных препаратов в предупреждении неблагоприятных исходов заключается в безостановоч-

ном прогрессировании основного заболевания, инициировавшего развитие ФП. Однако ряд кардиологов придерживается мнения, согласно которому более ранний контроль синусового ритма в отсутствие необратимых изменений миокарда способен придать большую эффективность данной терапевтической стратегии [16]. Сейчас эта гипотеза проверяется в нескольких исследованиях, в частности EAST и RACE3. Преимущества катетерной абляции перед ранней антиаритмической терапией оценивается в двух других исследованиях — RAAFT и CABANA.

Невозможность стойкого удержания синусового ритма у значительного числа пациентов с ФП, по-видимому, снижает эффективность антиаритмической терапии в профилактике неблагоприятных исходов. Это является весомым аргументом в пользу более наступательного раннего контроля синусового ритма. С другой стороны, добиться стойкого восстановления указанного ритма у всех больных невозможно, а данные ряда КИ свидетельствуют о том, что это не всегда необходимо для улучшения некоторых исходов ФП [17]. Таким образом, многие вопросы, касающиеся оптимальной тактики ведения пациентов с ФП, все еще остаются без ответа.

Замедляет ли “upstream-терапия” естественное течение аритмии?

Предупреждение или замедление ремоделирования миокарда у пациентов с АГ, СН или другими патологиями позволяет избежать развития ФП в плане первичной профилактики или уменьшать частоту рецидивов аритмии (вторичная профилактика) [3]. Неоднозначные результаты КИ действия антиаритмических препаратов на пациентов с ФП определили интерес клиницистов к т. н. upstream-терапии (от англ. выше по течению), оказывающей нормализующее воздействие на субстрат аритмии. Было предложено использовать статины, а также блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), т. к. не вызывают сомнений их эффективность и хороший профиль безопасности для пациентов с

высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [18].

Однако большинство исследований эффективности статинов в первичной профилактике ФП не дали положительного результата, хотя в нескольких КИ, особенно пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН, было выявлено определенное снижение риска развития впервые выявленной ФП при лечении статинами [3]. В исследовании GISSI-HF, включившем 3690 больных хронической СН, не удалось доказать позитивное влияние гиполипидемической терапии на риск развития ФП [19].

В кардиохирургической практике статины оказались более эффективными. Это нашло отражение в последних рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению ФП. Согласно результатам мета-анализа 3 рандомизированных контролируемых и 10 неконтролируемых исследований, в целом у 17 643 пациентов относительный риск развития любой ФП после операций на сердце при лечении статинами снизился на 22 %, а впервые выявленной — на 34 % [3]. Тем не менее достоверных данных, подтверждающих эффективность статинов во вторичной профилактике ФП, так и не было получено [3].

Была доказана эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II в первичной профилактике ФП. В КИ TRACE и SOLVD у больных систолической дисфункцией ЛЖ риск развития ФП при лечении трандолаприлом и эналаприлом достоверно уменьшился на 55 и 78 % соответственно [20, 21]. В исследовании SHARM лечение кандесартаном уменьшило риск развития ФП у больных СН по сравнению с плацебо [22], а в КИ LIFE лозартан по эффективности в профилактике ФП превосходил ателнолол у больных АГ и гипертрофией ЛЖ [23].

Тем не менее блокаторы РАС, по-видимому, не влияют на течение ФП. В КИ CAPRAF терапия кандесартаном не отличалась от плацебо по эффективности во вторичной профилактике ФП после электрической кардиоверсии [24], а в другом исследовании — GISSI-AF — у 1442 больных ФП

частота рецидивов тахикардии в течение 12-месячного наблюдения в группах валсартана и плацебо различалась недостоверно [25]. В исследовании ACTIVE I 9016 пациентов с ФП и факторами риска лечение ирбесартаном незначительно снизило общую частоту ИИ, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [26].

Анализ результатов вышеописанных КИ свидетельствует, что, хотя блокаторы РАС и в меньшей степени статины уменьшают риск развития ФП у пациентов с рядом кардиоваскулярных патологий, эти препараты практически не изменяют естественное течение аритмии. Однако в рекомендациях ЕОК в разделе, посвященном *upstream-терапии* [3] и относящемся к первичной и вторичной профилактике ФП, рассматриваются также *n-3-полиненасыщенные жирные кислоты (n-3-ПНЖК)*, хотя фактически они занимают промежуточное положение между препаратами, действующими на субстрат ФП, и “чистыми” антиаритмическими.

Эксперименты на животных и *in vitro* показали

У животных с предсердной кардиомиопатией, вызванной электрокардиостимуляцией, применение *n-3-ПНЖК* ингибировало экспрессию ряда генов, ассоциирующихся с фиброзом и гипертрофией миокарда [27]. В опытах на собаках, у которых ремоделирование предсердий индуцировали путем электростимуляции, *n-3-ПНЖК* подавляли патологически увеличенную активность металлопротеиназы 9 и гиперэкспрессию РНК коллагена I и III типа в миокарде предсердий [28]. На модели СН, вызванной интракоронарной инфузией доксорубина, применение *n-3-ПНЖК* подавляло нарушения внутрипредсердной проводимости, снижало длительность вызванных эпизодов ФП, предупреждало дилатацию левого предсердия, уменьшало интерстициальный фиброз предсердий [29].

В настоящее время *in vivo* и *in vitro* получены данные, доказывающие, что *n-3-ПНЖК* оказывают влияние на структурное ремоделирование миокарда предсердий, т. е. воздей-

ствуют на субстрат ФП [30]. Кроме того, *n-3-ПНЖК* уменьшают оксидативный стресс вследствие подавления образования радикалов в лейкоцитах и прооксидантного фермента фосфолипазы A2 [30]. *n-3-ПНЖК* обладают противовоспалительными свойствами и подавляют образование провоспалительных эйкозаноидов [31], а также некоторых цитокинов, в т. ч. фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина 1b [30]. *n-3-ПНЖК* могут активировать PPAR-зависимые противовоспалительные механизмы, взаимодействовать с митоген-активируемыми протеинкиназами и другими сигнальными белками, участвующими в развитии противовоспалительного ответа [30, 32].

Кроме того, *n-3-ПНЖК* обладают и прямыми антиаритмическими свойствами. В частности, они оказывают мембраностабилизирующее действие и подавляют индуцированное растяжением сокращение рефрактерного периода [33], блокируют быстрые вольтажзависимые натриевые каналы [34], а также другие ионные каналы сердца [35]. *n-3-ПНЖК* подавляют экспрессию в миокарде коннексинов [36], усиление которой играет важную роль в патогенезе ФП. Антиаритмическое действие *n-3-ПНЖК* может быть связано и со снижением поступления в клетки ионов кальция вследствие ингибирования ICa,L и Na⁺/Ca²⁺-обменника [37].

Антиаритмический эффект *n-3-ПНЖК* подтвержден клиническими исследованиями

Было изучено влияние *n-3-ПНЖК* на электрофизиологию предсердий у пациентов без клинических признаков заболеваний сердца или ФП [38]. В основной группе было зарегистрировано удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий и снижение уязвимости к развитию индуцированной ФП. *n-3-ПНЖК* улучшают эндотелиальную функцию, снижают агрегацию тромбоцитов, концентрацию триглицеридов в крови, повышают стабильность атеросклеротической бляшки, обладают и другими положительными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы [39].

В исследовании L. Calo и соавт. [40] применение п-3-ПНЖК 160 больными для первичной профилактики ФП в течение 5 дней перед аортокоронарным шунтированием (АКШ) практически в 2 раза снизило частоту развития послеоперационной ФП. Похожие результаты получили А.В. Панов и соавт. [41], которые сравнивали результаты 7-дневного приема п-3-ПНЖК и стандартной терапии 189 пациентов, перенесших АКШ. Риск развития послеоперационной ФП достоверно уменьшился на 52 %.

В нескольких эпидемиологических исследованиях эффективность п-3-ПНЖК в первичной профилактике ФП изучалась также и в терапевтической практике, где пациенты принимали препарат в амбулаторных условиях. Статистически достоверное снижение риска ФП (на 31 %) на фоне более высокого потребления п-3-ПНЖК было подтверждено в исследовании Cardiovascular Health Study с участием 4815 пациентов в возрасте старше 65 лет [42]. В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2174 мужчин (42–60 лет) более высокий уровень п-3-ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития ФП [43].

Однако некоторые эпидемиологические исследования не подтвердили снижения риска развития ФП на фоне увеличения потребления п-3-ПНЖК [44–46]. Эти исследования были ретроспективными и не предполагали применения стандартизированных препаратов, содержащих определенное количество п-3-ПНЖК.

В рандомизированном плацебо-контролируемом КИ [47] была изучена эффективность п-3-ПНЖК в профилактике рецидивов ФП в течение года после электрической кардиоверсии у 199 пациентов, получавших также амиодарон и блокаторы РАС. Терапия п-3-ПНЖК достоверно уменьшила частоту рецидивов фибрилляции. Разница между группами достигла максимума через год, но была статистически значимой уже через 3 месяца после начала лечения.

Однако некоторые другие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не подтвердили

эффективность п-3-ПНЖК во вторичной профилактике ФП [48,49]. Неоднозначность полученных данных может объясняться различиями дизайна клинических исследований. S. Nodari и соавт. [47] начинали лечение п-3-ПНЖК за 4 недели до кардиоверсии, в то время как в исследовании L. Bianconi и соавт. [48] длительность предварительного приема п-3-ПНЖК была короче. В последнем исследовании большинство рецидивов ФП наблюдались в течение 2–3 недель после кардиоверсии. Высокая частота ранних рецидивов ФП была отмечена и в исследовании P. Kowey и соавт. [49]. Соответственно, нельзя исключить, что антиаритмический эффект п-3-ПНЖК может быть замедленным на фоне продолжающегося их включения в фосфолипиды мембран клеток предсердий после достижения стабильных концентраций в плазме [50].

Использование п-3-ПНЖК во вторичной профилактике ФП

В настоящее время эффективность п-3-ПНЖК во вторичной профилактике ФП изучается в исследовании FORWARD [51]. В этом КИ предполагается участие 1400 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП. Планируются также другие, менее крупные, исследования (AFFORD, NCT00791 089 и NCT00841451) [52] с аналогичными задачами.

По сравнению с “чистыми” антиаритмиками преимуществами п-3-ПНЖК являются доказанные безопасность, прежде всего отсутствие аритмогенного действия, и эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов. В частности, в КИ GISSI-Prevenzioni, в которое были включены 11 324 пациента, недавно перенесших инфаркт миокарда [53], лечение стандартизированным препаратом п-3-ПНЖК 90 % (Омакор) в дозе 1 г в сутки вызвало достоверное уменьшение суммарной частоты смерти от любых причин, нефатальных инфаркта миокарда и инсульта на 15 % и суммарной частоты смерти от сердечно-сосудистых причин на 20 %. Кроме того, терапия п-3-ПНЖК 90 % сопровождалась снижением общей смертности, сердечно-

сосудистой смертности и смертности от ишемической болезни сердца, которые служили вторичными критериями эффективности.

Лечение Омакором в дозе 1 г в сутки в исследовании GISSI-HF 7046 пациентов с СН II–IV функционального класса привело к снижению общей смертности на 9 %, суммарной частоты смерти вследствие любых причин или госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 8 %, сердечно-сосудистой смертности на 10 %, частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 7 % и по поводу желудочковых аритмий на 28 %. В группе пациентов, которые выполняли требования протокола, продолжив терапию в течение по крайней мере 80 % от намеченного срока, общая смертность снизилась на 14 % [54]. Различия с группами контроля оказались достоверными.

Особое значение имеют результаты исследования GISSI-HF. ФП часто сочетается с СН и способствует ее прогрессированию. Согласно рекомендациям ЕОК, единственным препаратом, который можно относительно безопасно применять в лечении ФП у больных СН, является амиодарон [3], но достоверного сокращения снижения общей смертности при лечении амиодароном не выявлено. В исследовании S. Nodari и соавт. [47], показавшем эффективность п-3-ПНЖК в лечении ФП, практически у всех пациентов имелись структурные изменения сердца, при этом всем пациентам назначался амиодарон.

Наиболее эффективная и безопасная стратегия контроля ФП все еще вызывает дискуссии. Но необходимость разработки более безопасных антиаритмических препаратов, применение которых позволит улучшить результаты стратегии контроля синусового ритма, является очевидной. В частности, обсуждается эффективность более раннего контроля ритма, в т. ч. путем катетерной абляции. Недоказанная эффективность блокаторов РАС и статинов во вторичной профилактике ФП не может служить доводом для отказа от их применения, особенно при наличии соответствующих показаний. Указанные препараты являются осно-

вой лечения, т. к. они улучшают прогноз при заболеваниях, которые нередко служат причиной развития ФП.

Актуально и перспективно продолжение исследований по изучению эффективности стандартизированных

препаратов n-3-ПНЖК (Омакор), обладающих прямыми антиаритмическими свойствами и оказывающих влияние на ремоделирование предсердий, т. е. субстрат аритмии. В современной кардиологической практике

n-3-ПНЖК с учетом их благоприятного влияния на выживаемость данной категории больных целесообразно использовать в лечении пациентов с ФП, сочетающейся с СН и/или ишемической болезнью сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52.
- Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–88.
- Camm A, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J* 2010;31(19):2369–429.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–77.
- 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;41:1690–96.
- Opolski G, Torbicki A, Kosior D, et al. Rate control is 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.
- Wyse D, Waldo A, DiMarco J, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
- Van Gelder I, Hagens V, Bosker H, 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.
- Hagens V, Van Veldhuisen D, Kamp O, et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm* 2005;2:19–24.
- Brignole M, Menozzi C, Gasparini M, et al. An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:892–900.
- The AFFIRM Investigators. Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509–13.
- Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Long'as-Tejero M, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719–28.
- Connolly S, Crijns H, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174–80.
- Connolly S, Camm A, Halperin J, et al. Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(24):2268–76.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray J, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–87.
- Van Gelder I, Haegeli L, Brandes A, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:1517–25.
- Saliba W, Wazni O. Sinus rhythm restoration and treatment success: insight from recent clinical trials. *Clin Cardiol* 2011;34:12–22.
- Шаваров А.А., Гончаров А.С., Глобенко А.А. и др. Фибрилляция предсердий и ассоциированные заболевания: подходы к лечению // *Клин. фармакол. и тер.* 2011. № 20 (5). С. 86–92.
- Maggioni A, Fabbri G, Lucci D, et al. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J* 2009;19:2327–36.
- Pederson O, Bagger H, Kober L, et al, for the TRACE Study Group. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–80.
- Vermes E, Tardif J, Bourassa M, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2926–31.
- Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer M, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86–92.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds 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;45:712–19.
- Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007;99:1544–48.
- Disertori M, Zeni P, Quintarelli S, Bonmassari R. Unsatisfactory results of upstream therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for the prevention of recurrent atrial fibrillation. *G Ital Cardiol* 2010;11:829–34.
- ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey J, Pogue J, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(10):928–38.
- Ramadeen A, Laurent G, dos Santos C, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010;7(4):520–28.
- Laurent G, Moe G, Hu X, et al. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model. *Cardiovasc Res* 2008;77:89–97.
- Lau D, Psaltis P, Carbone A, et al. Atrial protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: a long-term study in ovine chronic heart failure. *Heart Rhythm* 2011;8(4):575–82.
- Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of

- evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2010;381:207–19.
31. Leaf A, Kang J, Xiao Y, Billman G. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646–52.
 32. Calder P. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S–19S.
 33. Ninio D, Murphy K, Howe P, Saint D. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1189–94.
 34. Li G, Sun H, Zhang X, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2009;81:286–93.
 35. Boland L, Drzewiecki M. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage-gated ion channels. *Cell Biochem Biophys* 2008;52:59–84.
 36. Xiao Y, Ke Q, Chen Y, et al. Inhibitory effect of n-3 fish oil fatty acids on cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchange currents in HEK293t cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:116–23.
 37. Sarrazin J, Comeau G, Daleau P, et al. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(15):1505–12.
 38. Kumar S, Sutherland F, Rosso R, et al. Effects of chronic omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on human atrial electrophysiology. *Heart Rhythm* 2011;8(4):562–68.
 39. Цапергородцев Д.А., Гавва Е.М., Сулимов В.А. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Кардиология* 2010. № 8. С. 47–53.
 40. 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;45:1723–28.
 41. Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008. № 3. С. 26–30.
 42. Mozaffarian D, Psaty B, Rimm E, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368–73.
 43. Virtanen J, Murus J, Voutilainen S, Tuomainen T. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation* 2009;120:2315–21.
 44. Berry J, Passman R, Prineas R, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative. *Heart Rhythm* 2008;5:S22 (Abstract).
 45. Brouwer I, Heeringa J, Geleijnse J, et al. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam study. *Am Heart J* 2006;151:857–62.
 46. Frost L, Vestergaard P. n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and health study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:50–54.
 47. Nodari S, Triggiani M, Campia U, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Circulation* 2011;124:11.
 48. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13(2):174–81.
 49. Kowey P, Reiffel J, Ellenbogen K, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2363–72.
 50. Camm J, Savelieva I. Fish oil for secondary prevention of atrial fibrillation should we still believe in its antiarrhythmic effect? *Circulation* 2011;124:1093–109.
 51. Macchia A, Varini S, Grancelli H, et al. The rationale and design of the FORomegaARD Trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled, independent study to test the efficacy of n-3 PUFA for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with previous atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157(3):423–27.
 52. Savelieva I, Kakourou N, Kourliouros A, Camm A. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;13:610–25.
 53. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–55.
 54. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–30.

Информация об авторе:

Моисеев Сергей Валентинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профболезней ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава России, РФ, МГУ им. М.В. Ломоносова.
E-mail: clinpharm@mtu-net.ru