

ДЗАУРОВА ХАВА МУССАЕВНА

**Разработка модифицированного протокола медикаментозной кардиоверсии  
фибрилляции и трепетания предсердий отечественным антиаритмическим  
препаратом рефралон и оценка его эффективности и безопасности**

3.1.20 кардиология

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Голицын Сергей Павлович**

Официальные оппоненты:

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

**Канорский Сергей Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «НМИЦК им ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, (адрес: ул. 3-я Черепковская, д. 15А, г. Москва, 121552).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦК им ак. Е. И. Чазова Минздрава России, <http://cardioweb.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования.

Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются одними из наиболее распространённых форм аритмии у взрослых.

В 2014 году в Государственном реестре лекарственных средств для купирования ФП и ТП был зарегистрирован новый отечественный антиаритмический препарат (ААП) III класса - Рефралон. При использовании рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг отмечено восстановление синусового ритма (СР) у 88% больных с персистирующей формой ФП [Майков Е.Б. 2015 г.]. Как и все антиаритмические препараты III класса рефралон способствует удлинению интервала QT и, следовательно, его применение сопряжено с риском развития полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (TdP). Совокупная вероятность возникновения этой формы желудочковой аритмии находится в пределах 1.5 %, при этом она выше у пациентов, получавших более высокие дозы лекарственного препарата (20 и 30 мкг/кг) [Юричева Ю.А. 2012 г.].

Важно отметить, что до настоящего времени объектом клинических исследований рефралона были исключительно пациенты с персистирующей формой ФП. Препарат у больных с пароксизмальной формой аритмии не изучался.

В настоящее время для клинического применения рекомендована трёхэтапная схема введения. В ходе клинических испытаний более 60% больных восстановили СР в течение  $9 \pm 4$  мин. от начала введения первой дозы препарата – 10 мкг/кг. Быстрота наступления эффекта позволяет предполагать эффективность ещё меньшей дозы препарата — 5 мкг/кг, которая не была оценена в клинических исследованиях. Применение четырёхэтапной схемы введения рефралона (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) позволит оценить эффективность этой дозы и может способствовать купированию аритмии с использованием меньших доз препарата у большего количества больных, что, в свою очередь, может снизить риск аритмогенного действия.

Всё это указывает на необходимость оценки эффективности и безопасности применения четырёхэтапной схемы использования рефралона.

### Цель исследования:

Разработать новый модифицированный протокол медикаментозной кардиоверсии больных ФП/ТП персистирующего и пароксизмального течения с использованием нового

отечественного антиаритмического препарата рефралон.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность применения рефралона в дозе 5 мкг/кг у больных с пароксизмальным течением ФП/ТП.
2. Оценить эффективность применения рефралона в дозе 5 мкг/кг у больных с персистирующим течением ФП/ТП.
3. Оценить безопасность применения рефралона в дозе 5 мкг/кг у больных с пароксизмальным и персистирующим течением ФП/ТП.
4. Дать оценку эффективности и безопасности 4-этапной схемы введения рефралона (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) при пароксизмальном течении ФП/ТП.
5. Дать оценку эффективности и безопасности 4-этапной схемы введения рефралона (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) при персистирующем течении ФП/ТП.
6. Дать оценку частоте развития рецидивов аритмии у пациентов с пароксизмальным и персистирующим течением ФП/ТП в течение 24 часов после восстановления синусового ритма в зависимости от эффективной дозы.
7. Определить целесообразность использования 4-этапной схемы введения рефралона (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) вместо 3-этапной (10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг).

#### **Научная новизна работы**

Впервые получена принципиально новая информация, характеризующая высокую эффективность ранее не изученной дозы рефралона 5 мкг/кг. Впервые изучена эффективность и безопасность применения рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП. Продемонстрирована не только высокая эффективность, но и безопасность четырехэтапной схемы введения рефралона.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП. Показана эффективность минимальной начальной дозы рефралона 5 мкг/кг у больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП. Модифицированная схема введения рефралона

повысила безопасность процедуры кардиоверсии в сравнении с принятой трехэтапной схемой введения. Полученные результаты исследования могут служить основанием для пересмотра принятой инструкции к применению препарата.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Рефралон обладает высокой эффективностью и безопасностью у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП, при этом почти в половине случаев СР достигается после введения минимальной дозы рефралона 5 мкг/кг.

2. Разработанная четырехэтапная схема введения рефралона превосходит по эффективности трехэтапную схему введения препарата и позволяет восстанавливать СР большему количеству больных с использованием меньших доз препарата.

3. Использование четырехэтапной схемы введения рефралона способствует повышению безопасности медикаментозной кардиоверсии за счёт снижения количества брадиаритмий и желудочкового аритмогенного действия в сравнении с трехэтапной схемой введения.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, правильного применения статистического анализа, включении в исследование достаточного количества пациентов.

Результаты работы представлены на VII Всероссийском съезде аритмологов (6 – 8 июня 2019 год, г.Томск), конгрессе Cardioslim 2020 (27-29 февраля 2020 года, г. Санкт-Петербург), Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (29 сентября – 1 октября 2020 год, г. Казань) и Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 (21-23 октября 2021 год, г. Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» 2021 (7-9 сентября 2021 год, г.Москва), Европейском конгрессе кардиологов 2021 ( ESC congress 2021, 27-30 августа 2021 год, онлайн), IX съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» (13-14 октября 2021 год, г. Новосибирск), American College of Cardiology's 71st Annual Scientific Session and Expo (2-3 апреля 2022 год, Вашингтон), IV Санкт-Петербургском Аритмологическом Форуме (18-21 мая 2022 год, г. Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» 2022 (7-9 июня 2022 год, г.Москва), на конгрессе «The 20th

Conference on International Exchange of Professionals (CIEP)» ( 24-25 апреля 2022г, онлайн), Scientific Sessions 2022 (5-7 ноября 2022г, г.Чикаго).

Апробация работы состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России 31.05.2022г.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 лет с персистирующей и пароксизмальной формами ФП и ТП, имеющих показания для восстановления СР, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались больные, имевшие противопоказания для восстановления СР, регламентированные в инструкции по медицинскому применению препарата. **Критерии не включения:** 1) Проаритмическое действие антиаритмического препарата в анамнезе; 2) хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 3) тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс IV по NYHA); 4) известные ранее нарушения атриовентрикулярной проводимости (атриовентрикулярная блокада  $\geq 2$  степени, за исключением пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором); 5) известная ранее дисфункция синоатриального узла (за исключением пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором); 6) брадисистолическая форма ФП (частота сердечных сокращений <50 уд/мин); 7) противопоказания к антикоагулянтной терапии.

Кроме того, всем пациентам заблаговременно отменялись любые ААП и препараты, способствующие удлинению интервала QT, время отмены составляло пять периодов полувыведения препарата. В случае приема амиодарона период отмены препарата составлял не менее трех месяцев, при условии нормализации длительности интервала QT на момент включения пациента в исследование. Все пациенты получали адекватную антикоагулянтную терапию, согласно стандартам лечения и последним клиническим рекомендациям Минздрава РФ.

Всем больным проводилось предварительное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на выявление критериев исключения.

После проведения предварительного обследования выполнялся основной этап исследования – медикаментозная кардиоверсия (МКВ) рефраломом с последующей

оценкой эффективности и безопасности лечения в течение 24 ч. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

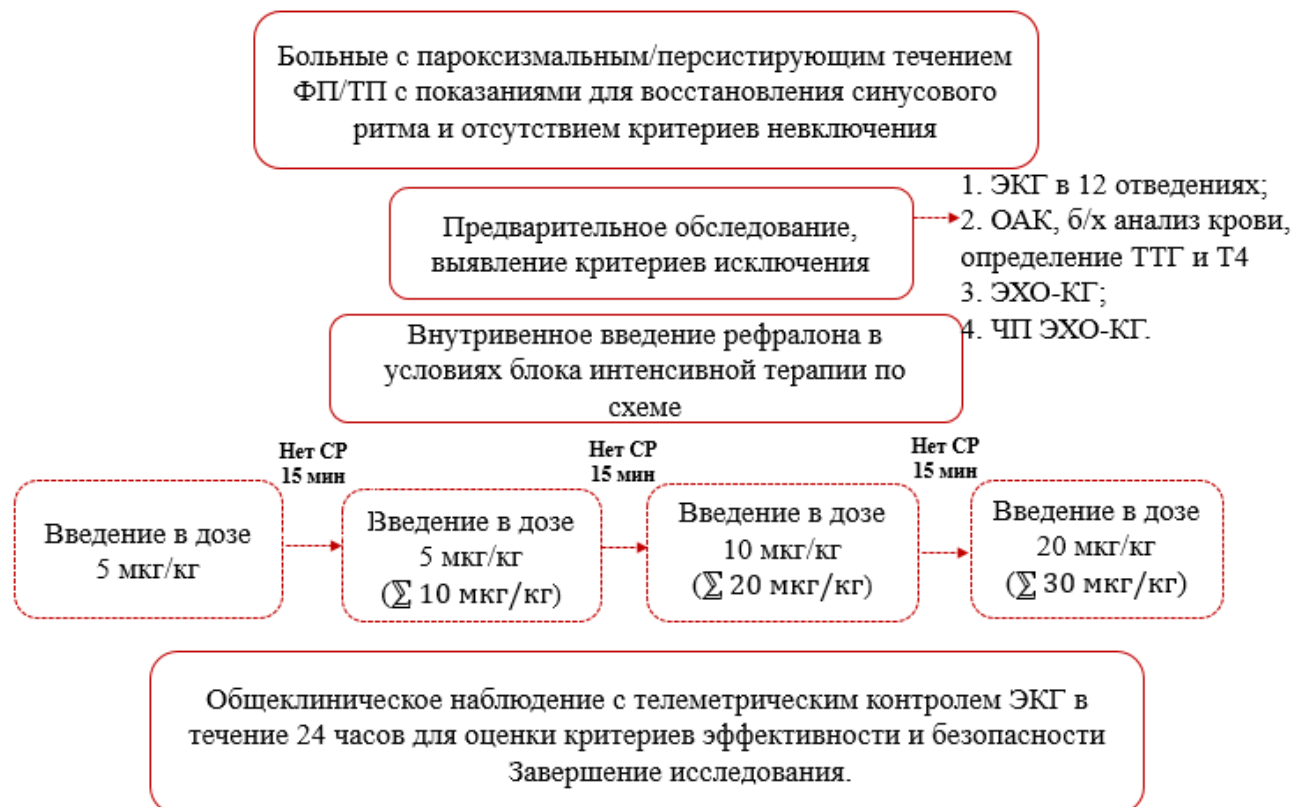
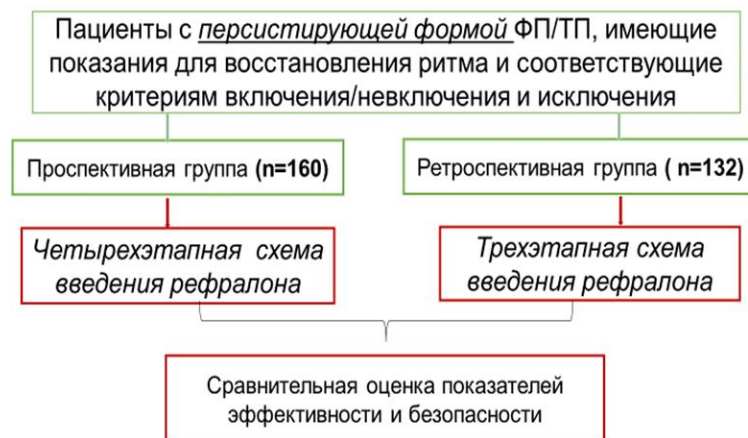


Рисунок 1. Дизайн клинического исследования.

**Введение препарата прекращалось на любом из этапов в случае:** 1) восстановления СР; 2) Снижения частоты сокращений желудочков <50 ударов/мин; 3) увеличения длительности интервала QT>500 мс; 4) развития проаритмических эффектов; 5) любых изменений в состоянии пациента, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Для определения целесообразности применения четырехэтапной схемы введения рефралона все пациенты с исключительно персистирующей формой ФП/ТП, соответствующие критериям включения/невключения в исследование, были разделены на две группы: ретроспективную группу, которой было ранее произведено введение рефралона по трехэтапной схеме введения препарата и проспективную, которой рефралон был введен по четырехэтапной схеме. В последующем выполнена сравнительная оценка показателей эффективности и безопасности двух схем введения (рисунок 2).



*Рисунок 2. Сравнительная оценка эффективности и безопасности трехэтапной и четырехэтапной схем введения рефралона. Дизайн клинического исследования.*

### **Статистическая обработка**

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и пакета программ SPSS Statistics версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные признаки, не имеющие приблизительно нормального распределения представлены в виде медианы с интерквартильным размахом M ( $X^{1/4}$ ;  $X^{3/4}$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при количестве оцениваемых явлений менее 10) или с помощью теста хи-квадрат (при количестве оцениваемых явлений 10 и более). Для оценки результатов исследования по влиянию препарата на контролируемые показатели инструментальных исследований использовался парный t-тест Стьюдента (количественные показатели с нормальным распределением) или ранговый тест Манна-Уитни (количественные показатели с ненормальным распределением). Отношение шансов оценивалось методом логистической регрессии.

### **Характеристика пациентов**

В исследование было включено 247 пациентов (142 мужчины и 105 женщин). Общая характеристика включенных пациентов, характер сердечно-сосудистой и



сопутствующей патологии, а также характеристика ретроспективной группы представлены в таблицах 1,2 и 3.

**Таблица 1. Клинико-демографические и инструментальные данные пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП/ТП.**

| Показатели   | Значение (n=247) |
|--|------------------|
| Соотношение персистирующей и пароксизмальной форм ФП/ТП (n)    | 160/87           |
| Соотношение ФП/ТП (n)  | 209/38           |
| Пол (муж/жен) (n)  | 142/105          |
| Возраст (лет, Me[25;75])                                       | 64 [57;70]       |
| Индекс массы тела, Me[25;75]                                   | 30 [27;35]       |
| Длительность купируемого эпизода (часы), Me[25;75]             | 720 [120;2880]   |
| Общий анамнез ФП/ТП (месяцы), Me[25;75]                        | 44 [12;96]       |
| Количество баллов по шкале CHA2DS2VASc, Me[25;75]              | 2 [1;3]          |
| Поперечный размер левого предсердия (см), Me[25;75]            | 4 [4;5]          |
| Объем левого предсердия (мл), Me[25;75]                        | 82 [73;94]       |
| Фракция выброса левого желудочка (%), Me[25;75]                | 60 [55;60]       |
| Конечно-диастолический размер левого желудочка (см), Me[25;75] | 5 [5;5]          |
| Конечно-систолический размер левого желудочка (см), Me[25;75]  | 3[3;4]           |
| Толщина межжелудочковой перегородки (мм), Me[25;75]            | 1[1;1]           |
| Индекс массы миокарда левого желудочка, Me[25;75]              | 90 [78;101]      |

**Таблица 2. Сердечно-сосудистая и сопутствующая патология включенных больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП.**

| Патология   | Пациенты n=247 |
|---|----------------|
| Гипертоническая болезнь                                       | 203 (82%)      |
| Ишемическая болезнь сердца                                    | 29 (11, 7 %)   |
| Постинфарктный кардиосклероз                                  | 12 (4,3%)      |
| Ангиопластика со стентированием коронарных артерий в анамнезе | 12 (4,3%)      |
| Коронарное шунтирование                                       | 2 (6,8%)       |
| Хроническая сердечная недостаточность                         | 38 (15, 3%)    |
| Гипертрофическая кардиомиопатия                               | 2 (0, 8%)      |
| Клапанные пороки сердца                                       | 20 (8%)        |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе          | 14 (5, 7%)     |
| Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)               | 9 (3, 6%)      |
| Бронхиальная астма  | 2 (0, 8%)      |
| Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)                       | 11 (4, 5%)     |
| Сахарный диабет   | 30 (12, 1%)    |
| <i>Медикаментозная терапия</i>                                |                |
| Ингибиторы АПФ  | 91 (36,8%)     |
| антагонисты рецепторов ангиотензина II                        | 59 (23,8%)     |
| β-адреноблокаторы   | 71 (28,7%)     |
| Блокаторы кальциевых каналов                                  | 43 (17,4%)     |
| Петлевые диуретики  | 36 (14,5%)     |
| Калийсберегающие диуретики                                    | 54 (21,8%)     |

**Таблица 3. Клиническая характеристика ретроспективной группы больных.**

| Показатель   | Значение<br>(n=132) |
|--|---------------------|
| Пол (муж/жен)  | 82/50               |
| Возраст (лет), Me [25;75]  | 60 [53;66]          |
| Индекс массы тела, Me [25;75]                                      | 31 [28;34]          |
| Форма аритмии (ФП/ТП), n   | 111/21              |
| Продолжительность текущего купируемого эпизода (сутки), Me [25;75] | 60 [30;150]         |
| CHA2DS2VASc (баллы), Me [25;75]                                    | 1 [1;2]             |
| Размер левого предсердия, Me [25;75]                               | 4 [4;4]             |
| Фракция выброса левого желудочка (%), Me [25;75]                   | 60 [55;60]          |
| Конечно-диастолический размер левого желудочка (см), Me [25;75]    | 5 [5;6]             |
| Конечно-систолический размер левого желудочка (см), Me [25;75]     | 3 [3;4]             |
| Гипертоническая болезнь, n   | 94 (71,2)           |
| Ишемическая болезнь сердца, n                                      | 15 (11,4%)          |
| Сахарный диабет, n   | 12 (9,1%)           |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n                        | 3 (2,3%)            |

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **Эффективность применения четырехэтапной схемы введения рефралона у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции и трепетания предсердий**

При проведении МКВ рефралоном СР был успешно восстановлен у 229 из 247 больных. Суммарная эффективность при использовании препарата в дозе до 30 мкг/кг составила 92,7 %. Рефралон в начальной дозе 5 мкг/кг был введен всем 247 больным, из них СР в течение 15 минут восстановили 89 больных (эффективность составила 36 %). Оставшиеся 158 пациентов получили дополнительный болюс рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг – после чего СР восстановило еще 59 больных (накопленная эффективность дозы 10 мкг/кг 59,9%), Дальнейшее введение рефралона было прекращено двоим больным из-за удлинения интервала QTc до 580 мс и 531 мс. У второго пациента через 20 минут от начала введения отмечалось кратковременное восстановление СР с последующим рецидивом ФП через 8 минут с дальнейшим сохранением аритмии в течение 24 ч. Остальные 97 пациентов получили рефралон в суммарной дозе 20 мкг/кг, что позволило восстановить СР еще 46 больным (накопленная эффективность дозы 20 мкг/кг 78,5%). У 4 пациентов далее препарат не вводился из-за удлинения интервала QTc более 500 мс, восстановления СР у этих пациентов не наблюдалось. Оставшиеся пациенты получили рефралон в максимальной суммарной дозе 30 мкг/кг и СР был

восстановлен еще у 35 пациентов.

Таким образом, после введения рефралона по четырехэтапной схеме достигнуть СР удалось 229 из 247 пациентов, суммарная эффективность рефралона составила 92,7%. Лишь у 18 больных продолжала регистрироваться ФП (рисунок 3).

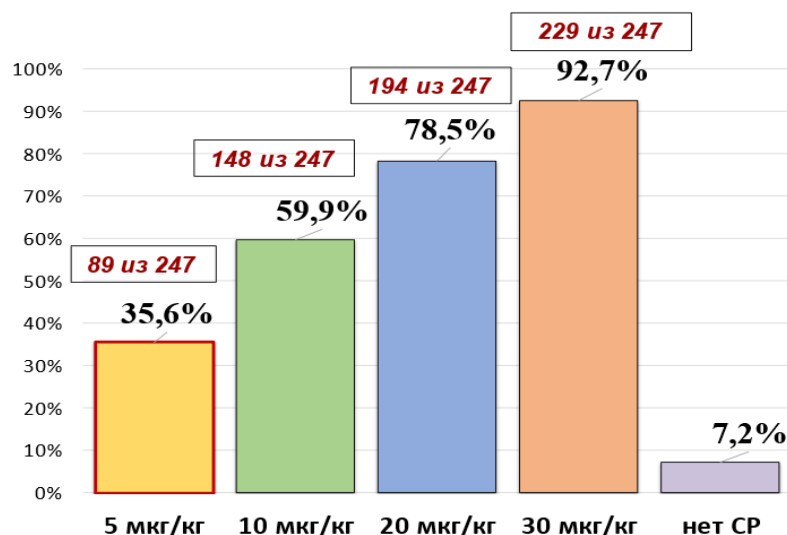


Рисунок 3. Накопленная эффективность рефралона у больных с персистирующей и пароксизмальной формами ФП/ТП (n=247) в зависимости от дозы.

### **Эффективность применения рефралона для восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий**

Эффективность рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП (n=87) составила 93,1%. После введения препарата в дозе 5 мкг/кг СР восстановлен у 49,4% больных (43 из 87). После введения рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг СР был достигнут еще у 23 пациентов (всего 66 из 87, накопленная эффективность 77%). На фоне введения рефралона в дозе 20 мкг/кг ритм удалось нормализовать еще у 11 пациентов (всего 77 из 87, накопленная эффективность 88,5%). И наконец, после введения препарата в максимальной дозе 30 мкг/кг еще у 4 больных был восстановлен СР (всего 81 из 87, суммарная эффективность 93,1%) (смотри рисунок 4). СР не удалось восстановить лишь у 6 пациентов. Медиана времени купирования аритмии от начала введения рефралона у больных с пароксизмальной формой аритмии составила 15 минут [8-34].

В исследование были включены два пациента с пароксизмами ФП, по поводу

которых ранее была предпринята безуспешная попытка восстановления СР путем ЭИТ. У одного из них после введения рефралона в минимальной дозе 5 мкг/кг восстановлен СР. Второму пациенту произведено введение рефралона в максимальной дозе 30 мкг/кг, однако, восстановления СР не произошло.

В исследование были включены 2 пациента с пароксизмами ФП, по поводу которых ранее предпринимались безуспешные попытки восстановления СР с помощью других ААП. Одной пациентке за 48 ч до включения в исследование произведено внутривенное введение амиодарона, не приведшее к купированию пароксизма ФП. Ещё у одной пациентки предпринималась попытка купирования прокаинамидом, которая не увенчалась успехом. В обоих случаях СР был восстановлен после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг.

### **Эффективность применения рефралона для восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий**

В исследование было включено 160 пациентов с персистирующей формой ФП/ТП, из них СР был восстановлен у 148 больных (92,5%). После введения рефралона в дозе 5мкг/кг СР восстановлен у 46 больных (эффективность 28,7%), после введения в дозе 10 мкг/кг – ещё у 36 (всего 82; накопленная эффективность 51,2%). На фоне введения рефралона в суммарной дозе 20 мкг/кг СР был достигнут еще у 35 больных (всего 117, накопленная эффективность 73,1%). Оставшиеся пациенты получили рефралон в максимальной дозе 30 мкг/кг, СР восстановлен у 31 пациента (всего 148 из 160 больных). Медиана времени купирования аритмии от начала введения рефралона у больных с персистирующей формой аритмии составила 31 минуту [15-56].

У 10 пациентов до включения в исследование предпринимались попытки купирования текущего эпизода персистирующей ФП посредством ЭИТ, оказавшиеся неэффективными. После введения рефралона СР был восстановлен у 9 из них (эффективность 90%).

Примечательно, что у троих из описанных выше больных, перед проведением ЭИТ были предприняты попытки купирования аритмии введением амиодарона, оказавшиеся неэффективными. Все трое больных восстановили СР после введения рефралона (двое больных после введения в дозе 5 мкг/кг и один больной – после введения в дозе 20 мкг/кг). Результаты продемонстрированы на рисунке 4.

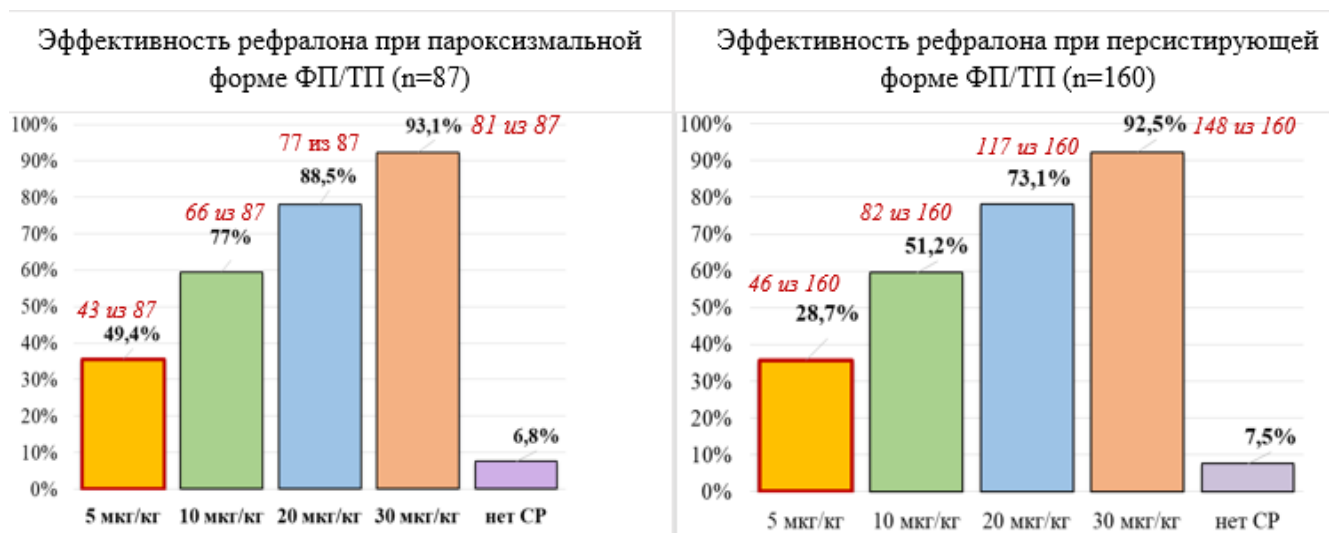


Рисунок 4. Накопленная эффективность рефралона при пароксизмальной (n=87) и персистирующей (n=160) формах ФП/ТП.

#### Рецидивы аритмии после успешного восстановления синусового ритма

В течение 24 часов наблюдения после успешного восстановления СР устойчивые рецидивы ФП отмечены у 14 из 229 больных (6,1%). Рецидив аритмии наблюдался у 5 из 89 пациентов (5,6%), восстановивших СР после введения рефралона в дозе 5 мг/кг, из них у одной пациентки отмечалось спонтанное купирование аритмии. У одного пациента рецидив аритмии возник через 20 часов от начала введения препарата, с целью купирования проводилась инфузия препаратов калия и на этом фоне зарегистрировано восстановление СР. В дальнейшем у пациента сохранялся стойкий СР вплоть до выписки из стационара.

Еще у одного пациента был дополнительно введен рефралон в дозе 5 мг/кг (суммарная доза 10 мг/кг) после чего регистрировался стойкий СР. У двух пациентов дальнейших попыток купирования аритмии после рецидива не проводилось, сохранялась ФП. После успешного восстановления СР на фоне введения рефралона в дозе 10 мг/кг у четырех пациентов отмечался рецидив аритмии, из них у одной пациентки регистрировалось спонтанное купирование аритмии, а у оставшихся трех сохранялась аритмия (два случая ФП и один ТП). После восстановления ритма рефралоном в дозе 20 мг/кг рецидивы аритмии были отмечены у двоих больных, при этом у одного пациента наблюдалось спонтанное купирование эпизода в пределах 8 часов от начала введения препарат, а у второй пациентки предпринималась попытка купировать ФП пропafenоном в дозе 600 мг, которая не увенчалась успехом. Этой пациентке был восстановлен СР путем

ЭИТ на 2 сутки после рецидива.

После введения максимальной дозы рефралона 30 мкг/кг рецидив ФП зарегистрирован у троих пациентов. Все трое, в дальнейшем, спонтанно восстановили СР. Частота возникновения рецидивов ФП (5,6%) у пациентов, получивших наименьшую дозу рефралона (5 мкг/кг) оказалась не выше, чем частота рецидивов ФП (6,4 %) у пациентов, получивших более высокую дозу препарата (10 мкг/кг и выше) ( $p=1,0$  по данным точного теста Фишера).

### **Безопасность применения четырехэтапной схемы введения рефралона у больных с пароксизмальным и персистирующим течением фибрилляции и трепетания предсердий**

#### **Влияние рефралона на длительность интервала QTc**

Удлинение интервала QTc > 500 мс после введения препарата в дозах до 30 мкг/кг в общей сложности регистрировалось у 18,2% больных (таблица 4). При этом количество и частота случаев патологического удлинения интервала QTc нарастали при увеличении дозы препараты.

**Таблица 4. Удлинение интервала QTc > 500 мс при использовании разных доз рефралона.**

| <b>Введенная доза рефралона</b> | <b>Удлинение интервала QTc &gt; 500 мс</b> |   |
|---------------------------------|--|---|
|                                 | <i>На фоне введения препарата(n)</i>       | <i>После окончания введения препарата (n,%)</i> |
| 5 мкг/кг                        | 0  | 9 (3,6%)  |
| 10 мкг/кг                       | 3  | 10 (8,9%)                                       |
| 20 мкг/кг                       | 4  | 8 (13,7%)                                       |
| 30 мкг/кг                       | 11   | 11 (18,2%)                                      |

#### **Желудочковое аритмогенное действие рефралона**

Ни у одного пациента, которому была осуществлена кардиоверсия рефралоном по модифицированной схеме, до максимальной суммарной дозы 30 мкг/кг не было зарегистрировано полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа TdP. У 4 из 247 пациентов (1,6%) после введения рефралона были зарегистрированы короткие пробежки мономорфной ЖТ.

Пробежки ЖТ были зарегистрированы у 2 пациентов после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг и ещё у двоих пациентов после введения препарата в максимальной дозе

30 мкг/кг. Важно подчеркнуть, что во всех случаях пробежки ЖТ регистрировались только на фоне сохранения ФП, после восстановления СР они не возникали. Это были одиночные, не рецидивирующие пробежки мономорфной ЖТ, не сопровождавшиеся никакими клиническими проявлениями и не требовавшими каких-либо терапевтических действий. Несмотря на отсутствие значимого удлинения интервала QT, пробежка мономорфной ЖТ, зарегистрированная у пациента после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг на фоне сохранения ФП, послужила причиной прекращения введения препарата. В дальнейшем у него отмечалось восстановление СР.

### **Брадиаритмии, зарегистрированные после введения рефралона**

Ни у одного из включенных в исследование больных не отмечено значимого (<50 уд/мин) снижения ЧСС и пауз >3,0 сек. на фоне ФП/ТП после введения рефралона. Брадиаритмии после введения рефралона в виде пауз длительностью более 3 сек. и эпизодов синусовой брадикардии зарегистрированы у 21 (8,5 %) пациента (таблица 5, рисунок 5). У 16 (6,4%) отмечалось снижение ЧСС <50 уд/мин. Паузы длительностью более >3 сек. зарегистрированы у 5 (2 %) больных.

Брадиаритмии чаще регистрировались у пациентов с персистирующей формой аритмии (9,3%), в то время как при пароксизмальном течении - у 6,8 % больных, однако различия не были достоверными (p=0,505).

При использовании разных доз рефралона не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития брадикардии (p=0,785) и пауз (p=0,095) в момент купирования аритмии.

**Таблица 5. Брадиаритмии, зарегистрированные на фоне введения рефралона у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП.**

| <b>Показатель</b>                      | <b>Всего больных (n=247)</b> | <b>Пароксизмальная форма (n=87)</b> | <b>Персистирующая форма (n=160)</b> |
|--|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Паузы >3,0 секунд                      | 5 (2,0%)                     | 3 (3,4%)                            | 2 (1,25%)                           |
| Брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин)          | 16 (6,4%)                    | 3 (3,4%)                            | 13 (8,1%)                           |
| Всего брадиаритмий (паузы+брадикардия) | 21 (8,5%)                    | 6 (6,8%)                            | 15 (9,3%)                           |

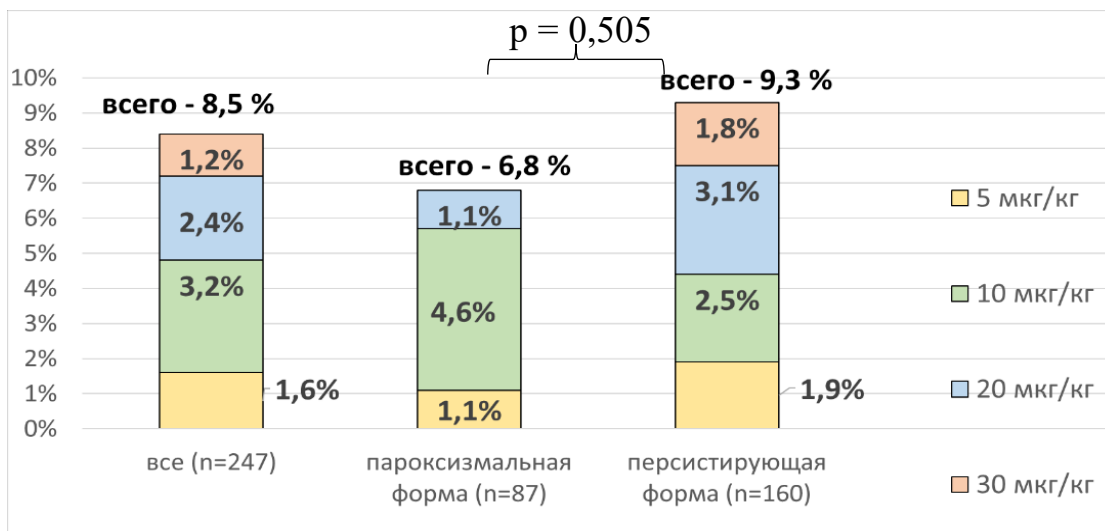


Рисунок 5. Частота возникновения брадиаритмий (брадикардия и паузы) у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП при использовании разных доз рефралона.

Синусовая брадикардия была зарегистрирована в общей сложности у 16 из 247 больных (6,4%): после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг – у 4 больных (1,6%), после введения в дозе 10 мкг/кг – у 5 больных (2%), после введения в дозе 20 мкг/кг – у 4 больных (1,6%) и после введения в дозе 30 мкг/кг – ещё у 3 больных (1,2%).

Во всех случаях эпизоды брадикардии носили кратковременный характер и разрешались в течение 10 минут самостоятельно.

Паузы > 3 сек. зарегистрированы в момент купирования ФП у 5 (2%) больных. У троих после введения рефралона в дозе 10 мкг/кг, в дальнейшем у этих пациентов были выявлены клинико-инструментальные критерии синдрома слабости синусового узла. И у двоих после 20 мкг/кг, в обоих случаях паузы носили бессимптомный характер и не сопровождалась синкопальным или пресинкопальным состоянием. И в дальнейшем отмечалась нормализация частотных характеристик СР.

### **Сравнение эффективности 4-этапной схемы введения рефралона с 3-этапной схемой у больных с персистирующим течением фибрилляции и трепетания предсердий**

Для выполнения поставленной задачи произведён сравнительный анализ результатов применения четырехэтапной схемы введения рефралона, использованный в настоящей работе, с ретроспективными данными о применении ранее утвержденной



трехэтапной схемы, которые были получены в ходе III фазы клинических испытаний препарата. Сравнение проводилось на основании тех же самых критериев эффективности и безопасности.

Поскольку клинические испытания фазы III производились только с участием больных персистирующей формой ФП и ТП, в данном разделе работы не учитывались результаты, полученные у больных с пароксизмальным течением аритмии. Таким образом, количество больных в группе «четырёхэтапной схемы» составило 160 больных, а в группе «трехэтапной схемы» - 132 пациента. Группы статистически различались лишь по возрасту ( $p=0,008$ ) и количеству баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ( $p<0,001$ ). В группе четырехэтапной схемы введения рефралона пациенты были более старшего возраста и имели более высокий риск тромбоэмболических осложнений. По остальным клиническим характеристикам различий между группами выявлено не было.

Сравнительные результаты показателей эффективности применения трехэтапной и четырехэтапной схемы введения рефралона представлены на рисунке 6.

При использовании трехэтапной схемы введения рефралона СР был восстановлен у 112 из 132 больных (85 %), а при использовании четырёхэтапной схемы введения – у 148 из 160 больных (92,5 %).

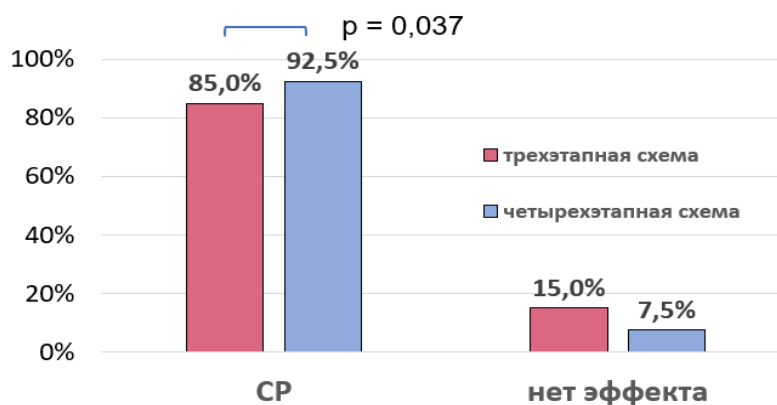


Рисунок 6. Эффективность применения 3х этапной и 4х этапной схем введения рефралона

При использовании трехэтапной схемы, после введения минимальной дозы рефралона 10 мкг/кг СР был восстановлен у 62 больных, (эффективность дозы 10 мкг/кг составила 47 %). После второго этапа (суммарная доза 20 мкг/кг) СР был восстановлен еще у 20 пациентов, т.е. накопленная эффективность дозы 20 мкг/кг составила 62% (82 из 132 пациентов). Наконец, после введения максимальной дозы рефралона 30 мкг/кг добиться восстановления СР удалось ещё у 30 пациентов, и накопленная эффективность

рефралона в дозе 30 мкг/кг составила 85 % (112 из 132 больных).

Эффективность рефралона при использовании четырехэтапной схемы введения как было описано в соответствующем разделе составила 92,5% (148 из 160). Таким образом, были выявлены статистически значимые различия по эффективности между схемами ( $p = 0,037$ ). Смотри рисунок 7.

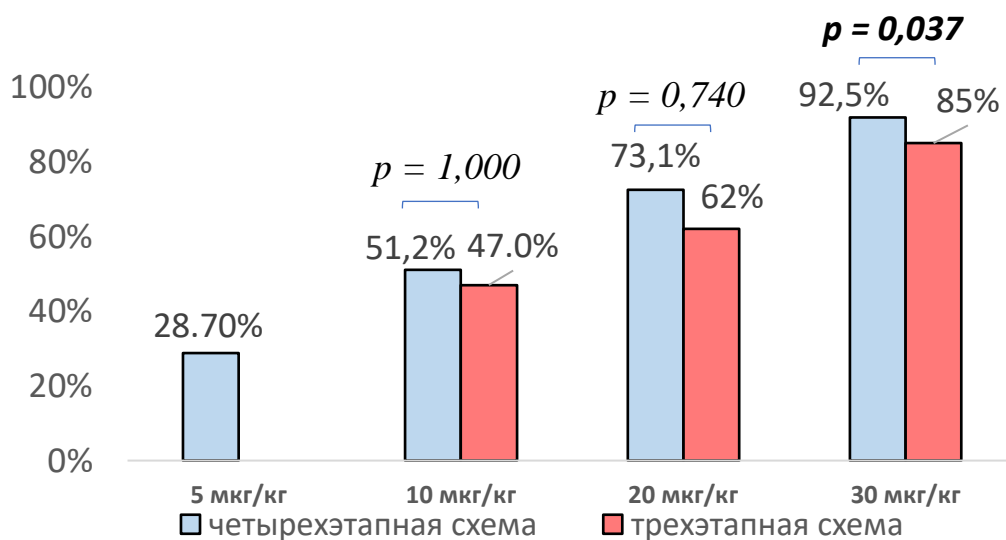


Рисунок 7. Накопленная эффективность рефралона в дозах до 30 мкг/кг при использовании четырехэтапной и трехэтапной схемы введения.

#### **Рецидивы аритмии после успешной кардиоверсии**

При использовании 4-этапной схемы введения рецидивы ФП/ТП отмечены у 8 больных (5,4%). При использовании трехэтапной схемы введения рефралона после успешного восстановления СР рецидивы аритмии встречались у 11 (9,8%) больных. Данные различия не достигли критериев статистической достоверности ( $p = 0,175$ ).

Вероятность рецидива ФП/ТП в группе трехэтапной схемы были выше, по сравнению с группой четырехэтапной схемы, однако различия не были статистически значимыми (ОШ 1,906; 95% ДИ: 0,740 – 4,908).

#### **Сравнение безопасности процедуры кардиоверсии при использовании трехэтапной и четырехэтапной схеме введения препарата у больных с персистирующим течением фибрилляции и трепетания предсердий.**

#### **Желудочковое аритмогенное действие рефралона**

При использовании четырехэтапной схемы введения рефралона пробежки ЖТ были зарегистрированы у 3 больных (1,8%). По данным опубликованных ранее результатов фазы III клинических испытаний при использовании трёхэтапной схемы

введения препарата пробежки ЖТ были зарегистрированы у 10 пациентов (7,5%). При оценке показателя частоты возникновения пробежек ЖТ в зависимости от схемы введения рефралона были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,023$  по данным точного теста Фишера). Вероятность наличия ЖТ в группе использования трехэтапной схемы введения были выше, по сравнению с группой введения четырехэтапной схемы, различия были статистически значимыми (ОШ 4,290; 95% ДИ: 1,155 – 15,925;  $p = 0,023$ ).

Крайне важно отметить, что при использовании новой четырёхэтапной схемы введения не зарегистрировано ни одного случая возникновения полиморфной ЖТ типа Torsade de pointes, в то время как при использовании трёхэтапной схемы введения данная форма аритмии была зарегистрирована у 2 больных (1,5%). Статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,204$ ) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

#### **Брадиаритмии на фоне введения рефралона по четырехэтапной и трехэтапной схеме**

При использовании четырёхэтапной схемы брадиаритмии после введения рефралона в виде пауз  $> 3$  секунд, и эпизодов синусовой брадикардии были зарегистрированы у 15 (9,3%) больных персистирующей ФП. У 13 (8,1 %) пациентов после восстановления СР отмечалось снижение ЧСС менее 50 уд/мин. Паузы, длительностью  $>3$  секунд, зарегистрированы у 2 (1,25%) больных.

Согласно опубликованным ранее данным, при использовании трёхэтапной схемы введения брадиаритмии были отмечены у 30 (22,7%), из них паузы – у 7 (5,3%), а синусовая брадикардия – у 23 (17,4%). Результаты сравнительного анализа свидетельствуют о том, что при использовании четырёхэтапной схемы введения рефралона брадиаритмии отмечаются достоверно реже, чем при использовании трёхэтапного протокола введения препарата (ОШ 2,843; 95% ДИ: 1,456 – 5,554,  $p=0,002$ ).

Вероятности возникновения паузы  $>3,0$  сек (недостоверно; ОШ 4,424; 95% ДИ: 0,903 – 21,670,  $p=0,084$ ) и брадикардии  $<50$  уд./мин. (достоверно; ОШ 2,386; 95% ДИ: 1,157 – 4,921,  $p=0,016$ ) были выше в группе трехэтапной схемы были, по сравнению с группой четырехэтапной схемы.

В таблице 6 продемонстрирована обобщенная информация по сравнению

критериев эффективности и безопасности рефралона между трехэтапной и четырехэтапной схемами введения.

**Таблица 6. Сравнение критериев эффективности и безопасности четырехэтапной и трехэтапной схемы введения рефралона**

| Показатель                 | Трехэтапная<br>схема (n=132) | Четырехэтапная<br>схема (n=160) | ОШ    | 95% ДИ        | <i>P</i>     |
|----------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------|---------------|--------------|
| Восстановление СР          | 112 (85%)                    | 148 (92,5%)                     | 2,019 | 0,963-4,233   | <b>0,037</b> |
| Рецидивы ФП                | 11 (9,8%)                    | 8 (5,4%)                        | 1,906 | 0,740 – 4,908 | 0,175        |
| Желудочковая<br>тахикардия | 10 (7,5%)                    | 3 (1,8%)                        | 4,290 | 1,155-15,925  | <b>0,023</b> |
| Torsade de pointes         | 2 (1,5%)                     | 0                               | -     | -             | 0,204        |
| Брадиаритмии               | 30 (22,7%)                   | 15 (9,3%)                       | 2,843 | 1,456 – 5,554 | <b>0,002</b> |
| Брадикардия < 50<br>уд/мин | 23 (17,4%)                   | 13 (8,1%)                       | 2,386 | 1,157 – 4,921 | <b>0,016</b> |
| Паузы >3 секунд            | 7 (5,3%)                     | 2 (1,25%)                       | 4,424 | 0,903-21,670  | 0,084        |

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящей работы продемонстрировали высокую эффективность рефралона при использовании четырехэтапной схемы введения для купирования ФП/ТП (92,7%). Впервые изучена и продемонстрирована крайне высокая (93,1%) эффективность и безопасность препарата у пациентов с пароксизмальной формой аритмии. Применение начальной дозы 5 мкг/кг способствует восстановлению СР большему количеству больных с использованием меньших доз препарата (эффективность дозы 5 мкг/кг при пароксизмальной форме ФП – 49,4% и 28,7% при персистирующей форме).

Применение четырехэтапной схемы введения препарата рефралон позволяет повысить безопасность кардиоверсии за счет уменьшения частоты развития брадиаритмий и желудочкового аритмогенного действия.

### ВЫВОДЫ

1. Рефралон в первоначальной минимальной дозе 5 мкг/кг восстанавливает синусовый ритм в 49,4% случаев у больных с пароксизмальным течением ФП/ТП.
2. Эффективность первоначальной минимальной дозы рефралона 5 мкг/кг у больных с персистирующим течением фибрилляции и трепетания предсердий составляет 28,7 %.
3. Применение рефралона в дозе 5 мкг/кг безопасно, поскольку в ходе исследования

не зарегистрировано ни одного случая нежелательного эффекта, требующего неотложных действий. Удлинение интервала QTc до величины, превышающей 500 мс зарегистрировано лишь у 3,6% больных, носило транзиторный характер, и ни в одном из случаев не сопровождалось развитием тахикардии типа TdP.

4. Использование 4-этапной схемы введения рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП позволяет восстановить синусовый ритм у 93,1% больных. Отсутствие желудочкового аритмогенного действия и клинически значимых брадиаритмий свидетельствует о безопасности применения препарата у больных пароксизмальной формой ФП/ТП.

5. У больных с персистирующей формой ФП/ТП применение 4-этапной схемы введения рефралона демонстрирует высокую эффективность (восстановление синусового ритма в 92,5 % случаев) и безопасность. При использовании схемы не зарегистрировано ни одного случая желудочковой тахикардии по типу Torsade de pointes, а зафиксированные эпизоды брадиаритмий (9,3%) носили кратковременный спонтанно обратимый характер и протекали без нарушений гемодинамики.

6. Рецидивы ФП/ТП после восстановления синусового ритма рефралонем возникают в 6,1% случаев. Зависимости между вероятностью рецидива ФП/ТП и введённой дозой в рамках данного исследования, не выявлено. Восстановление синусового ритма наименьшей дозой рефралона (5 мкг/кг) не сопровождается возрастанием частоты рецидивов ФП/ТП.

7. Использование 4-этапной схемы введения рефралона позволяет восстанавливать синусовый ритм большему количеству пациентов с использованием меньшей суммарной дозы препарата, что не сопровождается увеличением времени, необходимого для нормализации ритма сердца. При использовании 4-этапной схемы введения достоверно реже отмечается развитие брадиаритмий и желудочковое аритмогенное действие, чем при использовании ранее разработанной 3-этапной схемы введения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Модифицированная 4-этапная схема введения рефралона может быть рекомендована к клиническому применению для медикаментозной кардиоверсии как пароксизмальной, так и персистирующей формы ФП/ТП.

2. Применение начальной дозы рефралона 5 мкг/кг, вместо ранее предложенной

дозы 10 мкг/кг не увеличивает время процедуры кардиоверсии у пациентов с ФП/ТП и способствует повышению безопасности.

3. Использование рефралона требует осторожности у пациентов с ФП/ТП и верифицированной дисфункцией синусового узла.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Влодзяновский В.В. Острые изменения внутрипредсердной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. / Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Саидова М.А., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. // Вестник аритмологии. -2019. - №26(1). – С. 24-30.

2. Дзаурова Х.М. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. / Дзаурова Х.М. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Миронова Н.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. // Терапевтический архив. – 2021. - № 93 (9). – С. 1052–1057

3. Дзаурова Х.М. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения. / Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Гаглюева Д.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. // Кардиологический вестник. – 2021. - №16(1). – С. 49–55.

4. Миронов Н.Ю. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. / Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2021.- №17(2)- С.93-199.

5. Миронов Н.Ю. Безопасность и эффективность фармакологической конверсии

фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть II: Оценка безопасности. / Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., **Дзаурова Х.М.**, Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А.// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021.- №17(5)- С. 668-673.

**6. Дзаурова Х.М.** Модифицированный протокол медикаментозной кардиоверсии с использованием нового антиаритмического препарата. /Дзаурова Х.М. , Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П.// Сборник тезисов VIII Всероссийского съезда аритмологов-2019.- С.57.

**7. Дзаурова Х.М.** Предварительные результаты применения модифицированного протокола медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата рефралон. / Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П.// Материалы «Российского национального конгресса кардиологов 2020»-2020.-С.109.

**8. Дзаурова Х.М.** Эффективность и безопасность модифицированной схемы введения отечественного антиаритмического препарата рефралон у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. /Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Гаглыева Д.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. //Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – С. 71.

**9. Дзаурова Х.М.** Первые результаты эффективности и безопасности применения отечественного антиаритмического препарата рефралон у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий./Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П.// Материалы «Российского национального конгресса кардиологов 2021»-2021.-С.80

**10. Dzaurova K.M.** Efficiency and safety of the modified protocol for cardioversion of atrial fibrillation using the antiarrhythmic drug niferidil. First results of clinical use. European / Dzaurova K.M., Mironov N.Y., Yuricheva Y.A., Vlodzyanovsky V.V., Sokolov S.F., Golitsyn S.P.// Heart Journal –2021.-V.42, Issue Supplement 1.

**11. Дзаурова Х.М.** Эффективность и безопасность применения

модифицированного протокола введения препарата рефралон для купирования фибрилляции предсердий./ Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Гаглоева Д.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П.// Атеросклероз – 2021.- №17(3)- С.11-12.

**12. Dzaurova K.M.** Efficiency and Safety of using the modified protocol for the administration of the drug niferidil for the relief of paroxysmal atrial fibrillation./Dzaurova K.M., Mironov N.Y., Gagloeva D.A., Yuricheva Y.A.,Vlodzyanovsky V.V., Sokolov S.F., Golitsyn S.P.// Journal of the American College of Cardiology – 2022.-V.79, I.9, Supplement, 2022, P. 48.

**13. Dzaurova K.M.** Modified Protocol of Niferidil Administration for Rhythm Restoration in Patients With Paroxysm of Atrial Fibrillation. /Dzaurova K.M., Mironov N., Yuricheva Y., Vlodzyanovskiy V., Gagloeva D., Zelberg M., Sokolov S., Golitsyn S.P.// Circulation – 2022, № 146: A9267.

**14.** Пат. 2728715. Российская Федерация, МПК А61К 31/452 (2006.01), А61К 33/06 (2006.01), А61Р 9/06 (2006.01). Способ лечения фибрилляции предсердий/ Миронов Н.Ю, Дзаурова Х.М., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России - №2020102087; заявл. - 20.01.2020; опубликовано 30.07.2020.

### Список сокращений

|                                    |                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| ААП антиаритмические препараты     | ЧПЭхоКГ - чреспищеводная          |
| ГБ- гипертоническая болезнь        | эхокардиография                   |
| ИБС – ишемическая болезнь сердца   | ФВ - фракция выброса              |
| КШ – коронарное шунтирование       | ФП - фибрилляция предсердий       |
| ЛЖ левый желудочек                 | ХМ-ЭКГ - холтеровский монитор ЭКГ |
| МКВ – медикаментозная кардиоверсия | ЭИТ - электроимпульсная терапия   |
| СР - синусовый ритм                | ЭХО – КГ - эхокардиография        |
| ТТГ - тиреотропный гормон          | ЭКГ - электрокардиограмма         |
| ТП - трепетание предсердий         | Tdp – Torsade de pointes          |