

Гаглыева Диана Артуровна

**Перспективное рандомизированное исследование по сравнению
эффективности и безопасности Рефралона и Амидарона при кардиоверсии у
больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий**

3.1.20 кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА 2024

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Миронов Николай Юрьевич

Официальные оппоненты:

Новикова Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Шубик Юрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор руководитель отдела аритмологии (Северо-Западного центра диагностики и лечения аритмий) Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Ведущая организация: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются наиболее распространенными клинически значимыми формами аритмии, с которыми сталкиваются в практической медицине. Прогнозируется увеличение заболеваемости ФП в 3 раза в течение следующих 20 лет. Такая тенденция роста заболеваемости ФП/ТП может быть обусловлена не только увеличением продолжительности жизни и старением населения, но и увеличением распространенности факторов риска развития этих аритмий.

Существуют две основные тактики ведения больных с ФП/ТП, включающие контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и контроль ритма. Длительное время считалось, что обе стратегии равнозначны в отношении прогноза заболевания и влияния на общую смертность. Однако, результаты недавно проведенного исследования EAST-AFNET 4, включавшего в себя пациентов старшего возраста с непродолжительным анамнезом ФП, продемонстрировали преимущество стратегии раннего контроля ритма в отношении снижения вероятности совокупной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ишемический инсульт, острый коронарный синдром, госпитализации из-за сердечной недостаточности) в сравнении с тактикой контроля ЧСС [Kirchhof P. и соавт., 2020 г.].

Для восстановления синусового ритма возможно использование как электрической кардиоверсии (ЭКВ), так и медикаментозной кардиоверсии (МКВ).

В настоящее время наиболее изученным и часто используемым препаратом для МКВ пароксизмов ФП/ТП является амиодарон. Показатель эффективности амиодарона носит дозозависимый характер. Так, самые высокие показатели восстановления синусового ритма (СР) (>90%) достигаются при внутривенном введении амиодарона в дозе более 1500 мг/сут, максимально до 3000 мг/сут, чтократно превышает максимально допустимую дозу препарата. При этом максимальный антиаритмический эффект развивается к 12-24 часам [Gotter G. и соавт., 1999]. Однако, наиболее часто амиодарон используется в стандартной дозе

5 мг/кг массы тела и эффективность его в таком случае составляет 34–69% [Ijaz A. Khan и соавт., 2003 г.].

В 2020 году в Национальные клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий», утвержденные министерством здравоохранения Российской Федерации, был внесен отечественный антиаритмический препарат (ААП) рефралон для купирования ФП/ТП различной продолжительности, как альтернатива плановой ЭКВ.

По данным проводившихся исследований была доказана высокая эффективность и безопасность препарата. Так, при использовании рефралона у больных с персистирующим течением ФП/ТП эффективность восстановления СР составила 91,6% [Миронов Н.Ю. и соавт., 2021 г.].

Следует отметить, что использование рефралона при пароксизмальном течении ФП/ТП находится в стадии изучения. У больных с пароксизмами ФП/ТП могут ожидать более высокие показатели эффективности восстановления СР, достигнутые меньшими дозами, что, вероятно, будет сопровождаться меньшей частотой развития побочных эффектов. Дополнительными преимуществами препарата у больных пароксизмальной формой ФП могут оказаться скорость купирования аритмии, а также отсутствие влияния на показатели гемодинамики.

Степень разработанности темы исследования. Выбор ААП для восстановления СР является важной задачей в лечении ФП/ТП. Среди рекомендованных для МКВ ААП амиодарон чаще других используется в этих целях, демонстрируя высокие показатели эффективности, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [Сулимов В.А. и соавт., 2008].

Рефралон является новым отечественным ААП, используемым для фармакологического восстановления СР при ФП/ТП. Ранее проведенные исследования по эффективности и безопасности препарата включали преимущественно пациентов с персистирующим течением ФП/ТП. В этих исследованиях показатель эффективности препарата составил 91,6% [Миронов Н.Ю. и соавт., 2021]. Опубликованы данные проспективного рандомизированного сравнения МКВ рефралоном с ЭКВ у больных с персистирующим течением

ФП/ТП. Эффективность восстановления СР при использовании препарата составила 93% и не уступила эффективности ЭКВ (90%) [Влодзяновский В.В. и соавт., 2019]. Следует отметить, что до настоящего времени не было проведено ни одного проспективного исследования по сравнению рефралона с другими ААП для фармакологической кардиоверсии.

Все это указывает на актуальность проведения рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона, как эталонного и наиболее часто используемого средства для восстановления СР у больных ФП/ТП.

Цель исследования: Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность и безопасность применения рефралона в наименьшей дозе 5 мкг/кг у больных с пароксизмальным течением фибрилляции и трепетания предсердий.
2. Оценить эффективность и безопасность применения рефралона в суммарной дозе до 30 мкг/кг у больных с пароксизмальным течением фибрилляции и трепетания предсердий.
3. Сравнить эффективность применения амиодарона (в суммарной дозе до 1200 мг) и рефралона (в суммарной дозе до 30 мкг/кг) у больных с пароксизмальным течением фибрилляции и трепетания предсердий.
4. Сравнить безопасность применения амиодарона (в суммарной дозе до 1200 мг) и рефралона (в суммарной дозе до 30 мкг/кг) у больных с пароксизмальным течением фибрилляции и трепетания предсердий.
5. Выявить возможные предикторы эффективности наименьшей используемой дозы рефралона (5мкг/кг) у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий.

Научная новизна работы. Впервые в ходе проспективного рандомизированного исследования была проведена сравнительная оценка

эффективности и безопасности МКВ рефраломом и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП. Впервые осуществлён детальный почасовой анализ влияния рефралона и амиодарона на длительность интервала QT в течение 24 часов после МКВ. Впервые проведён разносторонний анализ зависимости эффективности минимальной дозы рефралона 5мкг/кг от длительности купируемого пароксизма ФП/ТП, ряда клинико-инструментальных характеристик больных ФП/ТП, отражающих степень ремоделирования предсердий, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость работы. Продемонстрированы очевидные преимущества рефралона перед амиодароном при проведении МКВ больным пароксизмальной формой ФП/ТП. Показано, что при введении рефралона подавляющее большинство пациентов (86,7%) восстанавливают СР в течение 60 минут от начала введения препарата, что указывает на целесообразность предпочтения рефралона амиодарону. Установлено, что при МКВ рефраломом введение препарата следует начинать с дозировки 5мкг/кг, ввиду существенной эффективности (56,7%), и безопасности данной дозы. Показано, что при МКВ рефраломом максимальный риск потенциально опасного удлинения интервала QT отмечается в течение первых 60 мин, а при введении амиодарона – в интервале от 6 до 12 часов. Отмечено, что длительность купируемого пароксизма ФП/ТП, выраженность ремоделирования левого предсердия (ЛП) и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания не снижают эффективность минимальной используемой дозы рефралона 5 мкг/кг.

Методология и методы исследования. В ходе проведения научной работы были использованы современные методы диагностики и лечения пациентов с ФП и ТП. Данное исследование основано на сравнении эффективности и безопасности МКВ с использованием двух разных антиаритмических препаратов. Для достижения цели и выполнения поставленных задач проводился отбор пациентов согласно критериям включения и невключения, дальнейшее их распределение на две группы лечения. Была создана единая база данных, включающая как демографические, анамнестические, клинико-инструментальные характеристики

всех участников, так и результаты исследований. Проведена рациональная статистическая обработка полученных данных, сформулированы соответствующие выводы.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных с пароксизмальной формой ФП/ТП в 56,7 % случаев восстановление СР происходит после введения наименьшей используемой дозы рефралона 5 мкг/кг, что не сопровождается нежелательными эффектами препарата.

2. Эффективность рефралона в дозе до 30 мкг/кг у больных пароксизмальной формой ФП/ТП составляет 96,7%, при этом увеличение длительности интервала QT регистрируется лишь в 6,7% случаев.

3. При МКВ у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП применение рефралона сопровождается более высокой вероятностью успешного восстановления СР по сравнению с амиодароном, и достоверно превосходит амиодарон по скорости достижения этого результата.

4. Безопасность МКВ рефралоном не уступает безопасности МКВ амиодароном у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП;

5. Длительность купируемого пароксизма ФП/ТП, выраженность ремоделирования предсердий и сопутствующая сердечно-сосудистая патология не оказывают существенного влияния на эффективность рефралона в дозе 5 мкг/кг.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в диссертационной работе результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, рациональном применении современных клинических, лабораторных, инструментальных методов, а также правильном использовании статистических методов обработки данных. Результаты научного исследования были представлены на IX Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (22-23 июня 2022 год, г. Санкт-Петербург), Scientific Sessions 2022 (5-7 ноября 2022 год, г. Чикаго), American College of Cardiology's 71st Annual Scientific Session and Expo (2-3 апреля 2022 год, г. Вашингтон), на конгрессе «The 20th Conference on International Exchange of Professionals (CIEP)» (24-25 апреля 2022 год), XV международном конгрессе «КАРДИОСТИМ» (10-11 февраля 2023 год, г.

Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» 2023 (6-8 июня 2023 год, г. Москва), X Всероссийском съезде аритмологов (8-10 июня 2023 год, г. Москва), 12-ом Международном симпозиуме по нейрокардиологии «NEUROCARD 2023» (26-27 мая 2023 год, г. Белград).

Апробация работы состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России 09.08.2023 г. (протокол №5).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 3 научные статьи в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоял в планировании исследования; изучении источников литературы; принятии решения о включении пациентов в исследование согласно установленным критериям; формировании базы данных и статистической обработке результатов; написании научных трудов и представлении результатов научной работы на российских и международных конгрессах и конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, практических рекомендаций и списка литературы, включавшего 110 публикации отечественных и зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 8 таблицами и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол №275 от 20.12.2021 г).

В исследование включали пациентов с пароксизмами ФП/ТП, достигших 18 лет, которые имели показания для восстановления СР и подписали информированное согласие на участие. В исследование не включались пациенты с имеющимися противопоказаниями к восстановлению СР, а также с

противопоказаниями к применению рефралона или амиодарона, прописанными в инструкциях к препаратам.

При отсутствии критериев не включения пациентам проводилось предварительное обследование для выявления критериев исключения. Обследование включало в себя: регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, клинический и биохимический анализ крови; эхокардиографическое исследование; чреспищеводную эхокардиографию при длительности пароксизма ФП/ТП более 48 часов.

Критериями исключения были приняты: необходимость экстренного восстановления СР; регистрация ЧСС <50 уд/мин. в период бодрствования; продолжительность интервала QT >440 мс; нескорректированные на момент проведения кардиоверсии электролитные нарушения (уровень калия менее 3,5 ммоль/л); выявленные противопоказания к восстановлению СР; спонтанное восстановление СР до введения препаратов; отказ больного от участия в клиническом исследовании (отзыв согласия).

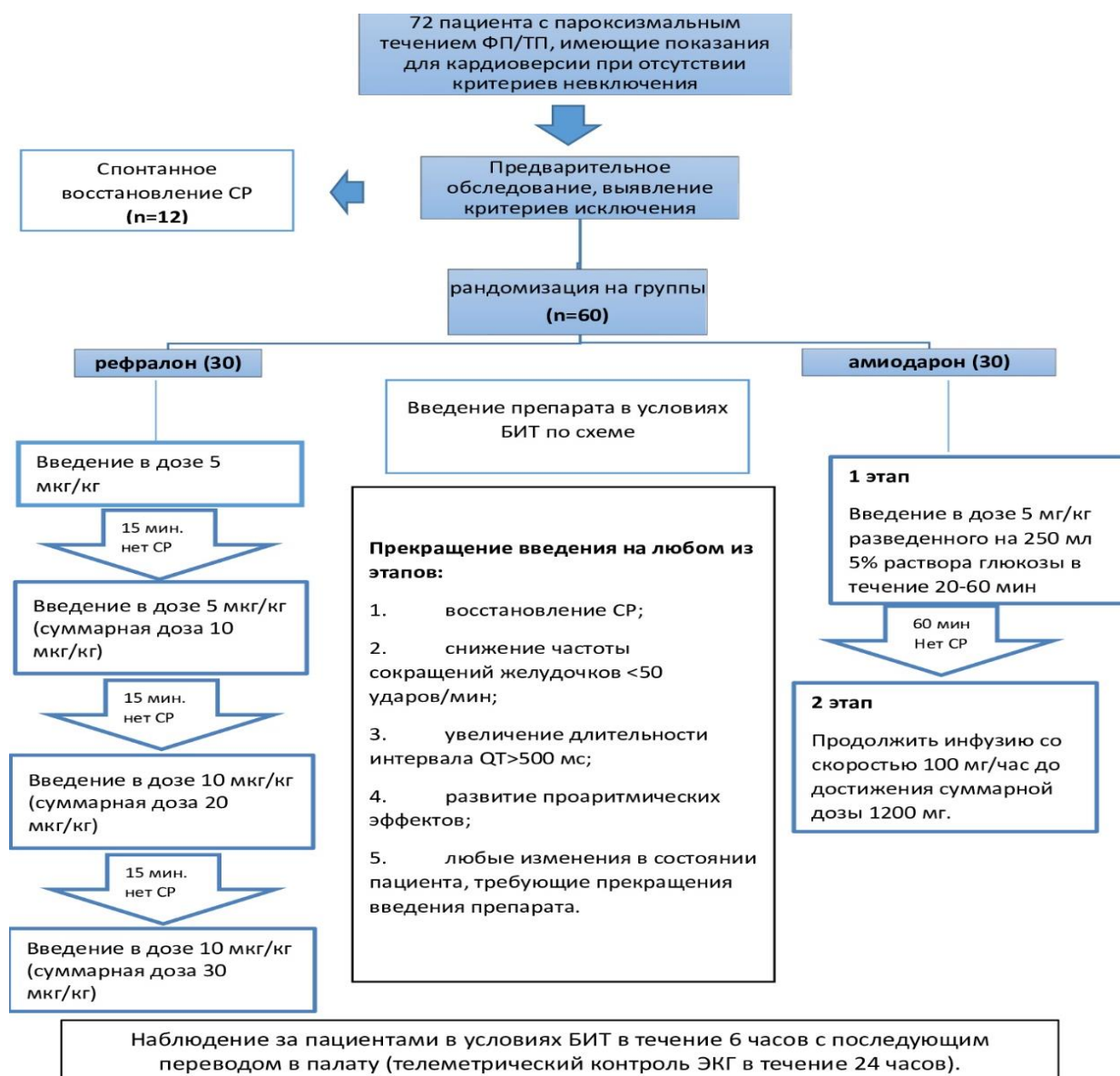
Прием каких-либо антиаритмических препаратов заблаговременно отменялся. Время отмены препаратов составляло пять периодов полувыведения. Все пациенты получали адекватную антикоагулянтную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

После предварительного обследования методом конвертной рандомизации включённые в исследование больные были распределены в группы МКВ рефралоном или амиодароном.

Пациентам в условиях палаты интенсивной терапии, была проведена процедура МКВ. Протоколы кардиоверсий и дизайн исследования представлены на Рисунке 1. Наблюдение за пациентами, а также оценка критериев эффективности и безопасности проводилась в течение 24 часов.

Критериями эффективности приняты: 1. факт восстановления СР в течение 1 часа от начала МКВ; 2. факт восстановления СР в течение 24 часов от начала МКВ; 3. количество пациентов, восстановивших СР при использовании рефралона в дозе 5 мкг/кг; 4. время, прошедшее с начала введения препарата до

восстановления СР; **5.** отсутствие устойчивых (продолжительность более 30 секунд) рецидивов ФП/ТП в течение 24 часов после успешной кардиоверсии.



ФП-фибрилляция предсердий; ТП-трепетание предсердий; СР-синусовый ритм; БИТ-блок интенсивной терапии

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями безопасности приняты: **1.** желудочковое аритмогенное действие препарата (появление пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт); **2.** увеличение продолжительности интервала QT >500 мс; **3.** брадиаритмии (паузы в работе сердца >3 сек, ЧСС <50 уд/мин как на фоне ФП, так и после восстановления СР); **4.**

артериальная гипотензия (снижение АД > 20 мм рт.ст. от исходного значения (бессимптомное) или на <20 мм рт.ст., сопровождающееся клиническими проявлениями).

Характеристика пациентов. В соответствии с принятыми критериями в исследование было включено 72 пациента. Однако, у 12 из них был выявлен критерий исключения (спонтанное восстановление СР до проведения МКВ). Таким образом, оценка показателей эффективности и безопасности кардиоверсии проводилась у 60 больных (28 женщин и 32 мужчины). В группы рефралона и амиодарона было включено по 30 участников. Группы не отличались по основным клиничко-инструментальным характеристикам, характеру основной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии, а также по проводимой терапии (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1 – Клиничко-инструментальная характеристика больных

Показатели	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Возраст (лет), M ± SD	65±11	63 ± 13	67 ± 8	0,151*
Пол (муж/жен) (n)	32/28	15/15	17/13	0,605**
Рост (см), M ± SD	173 ± 10	173 ± 11	173 ± 8	0,979*
Вес (кг), Me [25;75]	88 [78;100]	90 [80;100]	85 [75;100]	0,371^
Индекс массы тела, Me[25;75]	29 [26;33]	30 [26;35]	28 [26;33]	0,574^
Соотношение ФП/ТП (n)	54/6	28/2	26/4	0,671^^
Длительность купируемого эпизода ФП/ТП (часы), Me[25;75]	36 [23;126]	60 [21;144]	24 [24;72]	0,135^
Пароксизмы ФП/ТП > 24 ч, n (%)	33 (55%)	19 (63,3%)	14 (46,7%)	0,194**
Пароксизмы ФП/ТП < 24 ч, n (%)	27 (45%)	11 (36,7 %)	16 (53,3%)	0,194**
Общий анамнез ФП/ТП (месяцы), Me[25;75]	60 [12;132]	48 [12;93]	78 [27;141]	0,207^
Катетерное вмешательство в анамнезе n(%)	15 (25,0%)	8 (26,7)	7 (23,3)	1,000^^
Количество баллов по шкале CHA2DS2VASc, Me[25;75]	3 [2;3]	3 [2;4]	2 [1;3]	0,121^
Размер ЛП (см), M ± SD	4 ± 0	4 ± 0	4 ± 1	0,871***
Объем ЛП (мл), M ± SD	77 ± 21	79 ± 18	75 ± 24	0,484***
ФВЛЖ (%), Me [25;75]	60 [56;60]	60 [60;60]	60 [55;60]	0,114^
ТМЖП (см), Me	1 [1;1]	1 [1;1]	1 [1;1]	0,158^

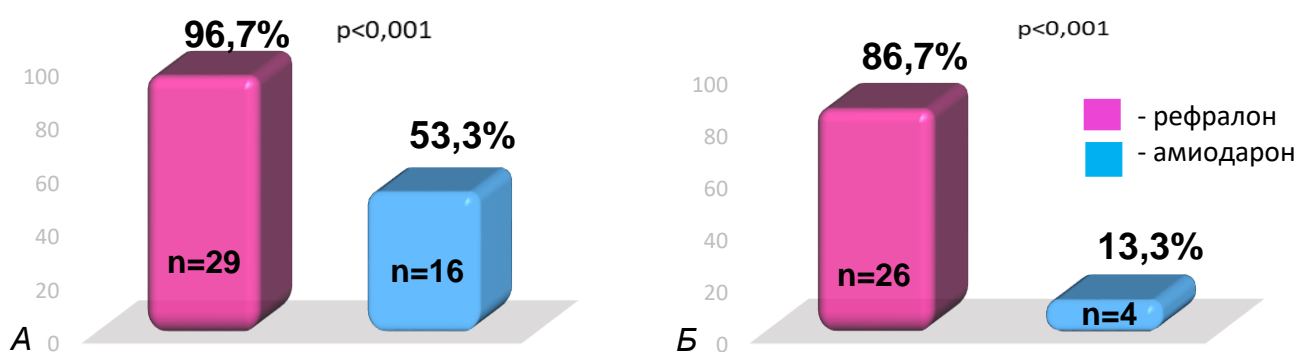
Таблица 2 – Сердечно-сосудистая и сопутствующая патология больных

Показатели	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
ИБС n(%)	11 (18,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)	1,000*
ЧКВ со стентированием в анамнезе n(%)	8 (13,3%)	4 (13,3)	4 (13,3)	1,000*
ПИКС n(%)	4 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000*
ГБ n(%)	54 (90,0%)	27 (90,0%)	27 (90,0%)	1,000*
1 стадия	3 (5,5%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	1,000
2 стадия	30 (55,5%)	15 (55,5%)	15 (55,5%)	1,000
3 стадия	21 (38,8%)	10 (37,0%)	11 (40,7%)	1,000
ХСН n(%)	11 (18,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)	1,000*
ФК по NYHA I	4 (36,3%)	1 (20,0%)	3 (50,0%)	0,612
ФК по NYHA II	7 (63,6%)	4 (80,0%)	3 (50,0%)	1,000
Клапанные пороки сердца n(%)	13 (21,7%)	6 (20,0%)	7 (23,3%)	1,000*
СД n(%)	8 (13,3%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	0,052*
ОНМК в анамнезе n(%)	4 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)	0,612*
ХБП n(%)	8 (13,3%)	3 (10,0%)	5 (16,7%)	0,706*
2 стадия n(%)	6 (75%)	2 (66,6%)	4 (80,0%)	0,671
3 стадия n(%)	2 (25%)	1 (33,3%)	1 (20,0%)	1,000
СОАС n(%)	6 (10%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0,671*
ХОБЛ n(%)	7 (11,7%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)	1,000*
<i>Медикаментозная терапия</i>				
Бета-адреноблокаторы n(%)	32 (53,3%)	19 (63,3%)	13 (43,3%)	0,121^
Блокаторы кальциевых каналов n(%)	24 (40,0%)	14 (46,7%)	10 (33,3%)	0,292^
иАПФ n(%)	32 (53,3%)	19 (63,3%)	13 (43,3%)	0,121^
АРА II n(%)	15 (25,0%)	10 (33,3%)	5 (16,7%)	0,233*
Калийсберегающие диуретики n(%)	13 (21,7%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)	0,532*
Петлевые диуретики n(%)	8 (13,3%)	6 (20,0%)	2 (6,7%)	0,254*
Статины n(%)	43 (71,7%)	20 (66,7%)	23 (76,7%)	0,567*
иНГЛТ-2 n(%)	8 (13,3%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	0,052*
Ривароксабан n(%)	26 (43,3%)	12 (40,0%)	14 (46,7%)	0,602^
Апиксабан n(%)	20 (33,3%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	0,273^
Дабигатран n(%)	4 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000*
Эноксапарин натрия n(%)	3 (5,0%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1,000*
Варфарин n (%)	9 (15,0%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	1,000*

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона.

Эффективность восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона в течение 24 часов и 60 минут. В течение 24 часов от начала процедуры МКВ восстановление СР в группе рефралона с использованием 4-этапной схемы введения было достигнуто у 96,7% (29 из 30) больных, а в группе амиодарона – у 53,3% (16 из 30) пациентов; $p < 0,001$ (Рисунок 2) (Таблица 3).



Значение p рассчитано с использованием точного критерия Фишера

Рисунок 2 – Сравнительная эффективность восстановления СР рефралоном и амиодароном: А – в течение 24 часов; Б – в течение 60 минут

Введение рефралона в дозе 5 мкг/кг купировало аритмию у 17 из 30 (56,7%) больных. После повторного введения препарата (суммарная доза 10 мкг/кг) СР регистрировался у 24 больных (80%). Купирование аритмии после введения рефралона в суммарной дозе 20 мкг/кг отмечено у 26 больных (86,7%). Введение максимальной дозы препарата 30 мкг/кг позволило восстановить СР у 29 из 30 пациентов. Таким образом, накопленная эффективность рефралона составила 96,7% (Рисунок 3). Необходимо отметить, что в течение 60 минут от начала введения рефралона удалось восстановить СР 86,7% пациентам (26 из 30) (Рисунок 2).

Таблица 3 – Показатели эффективности рефралона и амиодарона по избранным критериям

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
СР восстановлен за 24 часа, n (%)	29 (96,7%)	16 (53,3%)	< 0,001*
СР восстановлен за 60 минут, n (%)	26 (86,7%)	4 (13,3%)	< 0,001**
СР восстановлен после первого этапа процедуры МКВ, n (%)	17 (56,7%)	4 (13,3%)	< 0,001**
Время купирования аритмии (мин), Me [25;75]	14 [7;23]	150 [82;240]	< 0,001***
Рецидивы ФП/ТП (n)	3/29	0/16	0,237

В группе МКВ амиодароном в течение 60 минут от начала введения препарата в дозе 5 мг/кг восстановление СР зарегистрировано у 4 из 30 больных (13,3%) (Рисунок 2). На следующем этапе продлённой инфузии амиодарона купирование аритмии в течение 24 часов достигнуто еще у 12 больных, благодаря чему кумулятивная эффективность амиодарона достигла 53,3% (16 из 30 пациентов) (Рисунки 2 и 3).

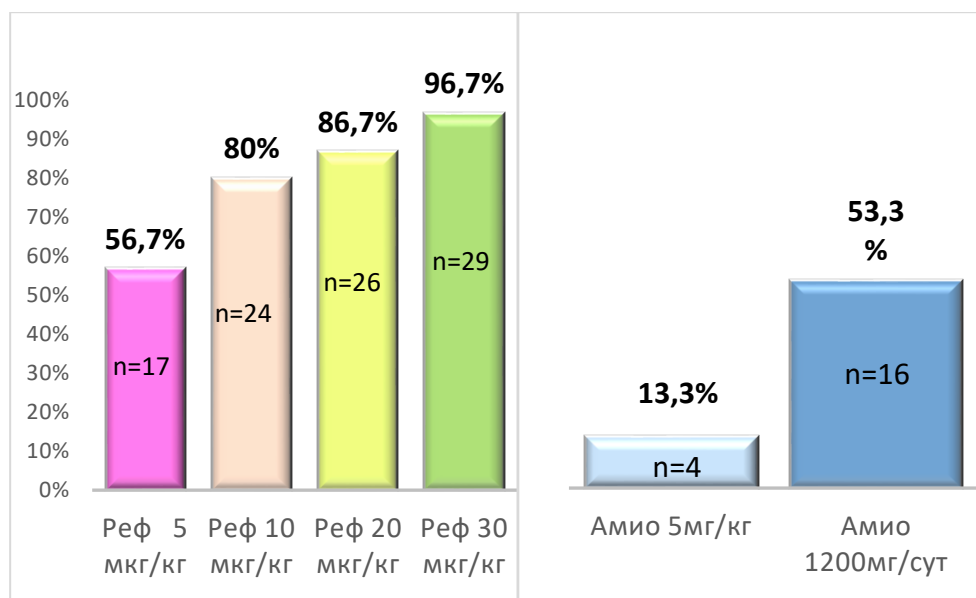


Рисунок 3 – Накопленная эффективность рефралона (Реф) и амиодарона (Амио)

Таким образом, в группе рефралона восстановление СР происходило достоверно быстрее, чем в группе амиодарона. Различия по времени достижения

антиаритмического эффекта были более чем десятикратны. Так, при использовании рефралона медиана времени от начала введения препарата до восстановления СР составила 14 [7;23] мин, а при использовании амиодарона – 150 [82;240] мин ($p < 0,001$) (Таблица 3, Рисунок 4).

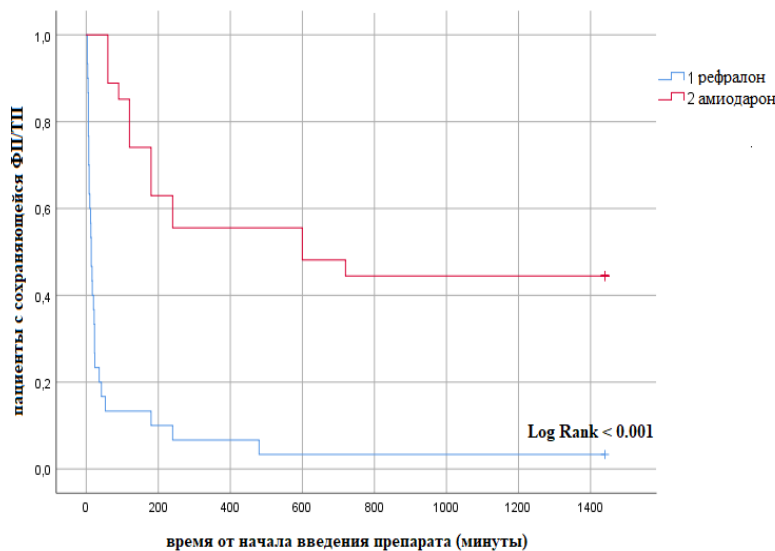


Рисунок 4 – Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие долю пациентов с сохраняющейся ФП/ТП в течение 24 часов после начала введения препаратов (рефралон, амиодарон)

Выявление возможных предикторов эффективности минимальной дозы рефралона. С целью выявления возможных предикторов эффективности наименьшей дозы рефралона проведен анализ демографических и клинико-инструментальных характеристик пациентов, восстановивших СР с использованием 5 мкг/кг рефралона в сравнении с больными, которым для купирования аритмии потребовалось дальнейшее введение препарата (Таблица 4). По представленным показателям не удалось выявить достоверных различий между данными группами.

Таблица 4 – Характеристика пациентов, восстановивших СР с использованием рефралона в дозе 5 мкг/кг и более 5 мкг/кг

Показатели	Рефралон 5 мкг/кг (n=17)	Рефралон > 5 мкг/кг (n=13)	p
Возраст (лет), M ± SD	61 ± 12	65 ± 15	0,498*
Пол (муж/жен), n	10/7	5/8	0,462**
Рост (см), M ± SD	174 ± 10	172 ± 13	0,717*
Вес (кг), Me [25;75]	93 ± 21	90 ± 15	0,687*
Индекс массы тела, Me[25;75]	31 ± 7	31 ± 5	0,872*
Соотношение ФП/ТП (n)	16/1	12/1	1,000**
Длительность купируемого эпизода ФП/ТП (часы), Me[25;75]	144 [19;168]	30 [24;96]	0,410^
Общий анамнез ФП/ТП (месяцы), Me[25;75]	60 [12;84]	36 [12;120]	0,983^
Гипертоническая болезнь n(%)	15 (88,2%)	12 (92,3%)	1,000**
Ишемическая болезнь сердца n(%)	4 (23,5%)	1 (7,7%)	0,355**
Хроническая сердечная недостаточность n(%)	3 (17,6%)	2 (15,4%)	1,000**
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе n(%)	2 (11,8%)	1 (7,7%)	1,000**
Сахарный диабет n(%)	3 (17,6%)	4 (30,8%)	0,666**
Количество баллов по шкале CHA2DS2VASc, Me[25;75]	3 [2;4]	3 [3;3]	0,530^
Размер ЛП (см), M ± SD	4 ± 0	4 ± 0	0,574*
Объем ЛП (мл), M ± SD	78 ± 19	79 ± 17	0,904*
ФВЛЖ (%), Me	60 [60;60]	60 [58;60]	0,275^
ТМЖП (см), Me	1 [1;1]	1 [1;1]	0,909^

Рецидивы ФП/ТП после успешной кардиоверсии. Устойчивые рецидивы ФП/ТП (продолжительностью более 30 секунд) после успешной кардиоверсии были зарегистрированы у 3 из 29 (10,3%) пациентов в группе рефралона. В группе амиодарона среди восстановивших СР пациентов рецидивы не отмечались (p=0,237) (Таблица 3).

Рецидивы аритмии, зарегистрированные в группе рефралона, были отмечены у пациентов, восстановивших СР при использовании препарата в минимальных дозах. Так, у 2 больных рецидивы ФП возникли после купирования аритмии при введении рефралона в дозе 5 мкг/кг. Купирование рецидива аритмии в обоих случаях произошло без дополнительных терапевтических вмешательств. В дальнейшем у пациентов сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара. У третьего пациента рецидив ФП развился спустя 2 часа после успешной кардиоверсии рефралоном в дозе 10 мкг/кг. Попытки восстановления СР в течение 24 часов не предпринимались. На вторые сутки после возникновения рецидива произошло спонтанное купирование аритмии. В дальнейшем пациенту была проведена операция радиочастотной катетерной аблации лёгочных вен, после чего сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара.

Анализ безопасности восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона

Желудочковое аритмогенное действие рефралона и амиодарона. В ходе проведения исследования ни в одной из групп не были зарегистрированы острые сердечно-сосудистые осложнения и летальные исходы, а также аллергические реакции. Желудочковое аритмогенное действие препарата в виде пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт не отмечены ни у одного больного (Таблица 5).

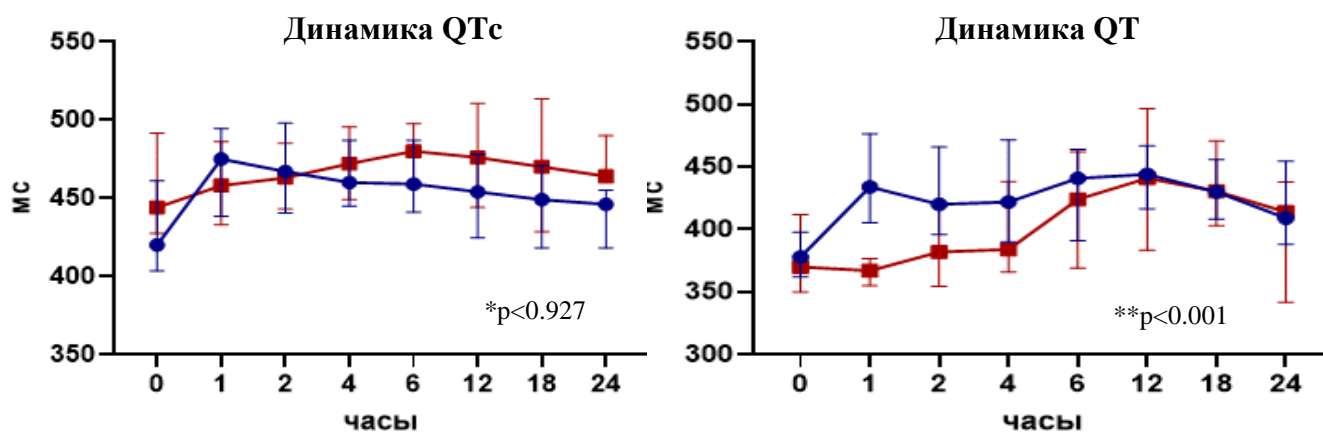
Таблица 5 – Показатели безопасности рефралона и амиодарона

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Желудочковое аритмогенное действие, n (%)	0	0	-
Удлинение QT/QTc \geq 500 мс, n (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000
Снижение ЧСС < 50уд/мин, n (%)	0	1 (3,3%)	1,000
Снижение АД, n (%)	0	2 (6,7%)	0,492

Влияние рефралона и амиодарона на длительность интервала QT.

Увеличение продолжительности интервала QT более 500 мс зарегистрировано с равной вероятностью в 6,7% (у двух больных; $p=1,000$) в каждой из исследуемых групп (Таблица 5). При использовании рефралона максимальные значения интервала QT (510мс и 520мс) регистрировались после введения препарата в дозах 20 мкг/кг (сразу после восстановления СР) и 30 мкг/кг (на фоне сохранения ФП, которая в дальнейшем купировалась через 3 ч), соответственно. В группе амиодарона значимое нарастание длительности интервала QT отмечалось у двух пациентов при продлённой инфузии препарата. У первого пациента максимальное значение интервала QT (520 мс) регистрировалось сразу после купирования аритмии. У второй пациентки максимальное значение QT достигло 570мс на фоне сохранения ФП после введения максимальной суточной дозы амиодарона (1200мг). Продолжительность интервала QT в обоих случаях нормализовалась к концу 24 часов наблюдения.

При анализе влияния рефралона и амиодарона на динамику интервалов QT и QTс в течение суток после кардиоверсии, по данным ХМ-ЭКГ, выявлены различные закономерности в двух группах лечения. При введении рефралона удлинение QT/QTс относительно исходных значений происходит преимущественно в первые часы от начала МКВ и имеет тенденцию к постепенному снижению в течение 24 часов. В случае введения амиодарона картина иная: длительности интервалов QT/QTс относительно исходных точек нарастают более медленно и достигают максимальных значений к середине 24-часового промежутка (Рисунок 5).



синяя линия – рефралон, красная линия – амиодарон; значение p - на первом часу кардиоверсии (* t -критерия Стьюдента, ** U -критерия Манна-Уитни)

Рисунок 5 – Динамика интервалов QTc и QT в течение 24 часов от начала медикаментозной кардиоверсии

Сохранение удлинения интервала QT указывает на повышенный риск развития Torsade de pointes (TdP) в определенное время. В случае использования рефралона риск развития таких нежелательных явлений увеличен в первые часы после введения препарата и снижается к концу 24 часов наблюдения. В случае же использования амиодарона риск нежелательных явлений увеличивается медленно и достигает максимума лишь к середине 24-часового интервала наблюдения.

Брадиаритмии после введения рефралона и амиодарона. У 1 пациента (3,3%) после завершения первого этапа инфузии амиодарона (суммарная доза 400 мг) на фоне сохраняющейся ФП развилась брадисистолия, из-за чего введение препарата прекращено. Брадисистолия не сопровождалась клиническими проявлениями и разрешилась самостоятельно. В группе рефралона брадиаритмии зарегистрированы не были ($p=1,000$) (Таблица 5).

Влияние рефралона и амиодарона на уровень артериального давления. Артериальная гипотензия с минимальными значениями АД 90/60 мм рт.ст и 86/62 мм рт.ст. отмечена у 2 пациентов (6,7%) после завершения первого этапа инфузии амиодарона (введено 450 мг и 500 мг). Дальнейшее введение препарата было прекращено. Восстановления СР в течение 24 часов у этих больных не

произошло. В группе рефралона снижение АД не регистрировалось ($p=0,492$) (Таблица 5).

Таким образом, безопасность МКВ рефралоном сопоставима с кардиоверсией амиодароном. Так, патологическое удлинение интервала QT было зарегистрировано в равном соотношении в группах рефралона и амиодарона. Однако были выявлены различия в динамике данного интервала в течение суток. Существенное значение имеет то, что удлинение интервала QT происходит в первые часы после введения рефралона, поскольку это указывает на наибольшую вероятность TdP в первые 12 ч после введения препарата и снижении риска к концу 24 часов наблюдения.

Развитие брадисистолических событий и артериальной гипотензии отмечалось только после введения амиодарона, однако в проведенном исследовании не было выявлено статистически значимых различий между двумя препаратами в вероятности возникновения данных нежелательных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом отечественный антиаритмический препарат проявил высокую (96,7%) купирующую активность, значительно и достоверно превосходящую эффективность восстановления СР амиодароном (53,3%; $p < 0,001$). Рефралон также продемонстрировал преимущество перед амиодароном и в достоверно более быстром купировании пароксизмов ФП/ТП. Быстрота купирования аритмии несомненно будет способствовать более быстрой стабилизации пациентов, сокращению длительности их пребывания в палате интенсивной терапии, а также сокращению продолжительности госпитализации.

При отмеченных преимуществах в эффективности показатели безопасности применения рефралона достоверно не отличались от амиодарона. Полученные результаты указывают на целесообразность более широкого клинического применения нового отечественного антиаритмического препарата у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП.

ВЫВОДЫ

1. Рефралон в наименьшей дозе 5 мкг/кг эффективен у 56,7% (17 из 30) больных с пароксизмами фибрилляции и трепетания предсердий. Применение дозы 5 мкг/кг безопасно, так как ни у одного пациента не были зарегистрированы нежелательные явления, избранные в качестве критериев безопасности;

2. Рефралон в суммарной дозе 30 мкг/кг эффективен у 96,7% (29 из 30) больных с пароксизмами фибрилляции и трепетания предсердий. Применение рефралона в максимальной дозе до 30 мкг/кг безопасно. Среди критериев безопасности отмечалось лишь удлинение интервала QT > 500 мс у 2 (6,7%) пациентов, не сопровождавшееся развитием желудочковых тахиаритмий;

3. Рефралон демонстрирует преимущество перед амиодароном в частоте случаев восстановления синусового ритма (96,7% и 53,3% соответственно, $p < 0,001$), и значительно превосходит эффективность амиодарона, по времени, необходимому для купирования аритмии (14 мин и 150 мин соответственно, $p < 0,001$);

4. Безопасность медикаментозной кардиоверсии рефралоном сопоставима с кардиоверсией амиодароном. Ни в одной из групп не зарегистрированы серьезные нежелательные явления.

5. Эффективность дозы 5 мкг/кг не зависит от длительности купируемого пароксизма аритмии, выраженности ремоделирования предсердий и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При купировании пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий у госпитализированных в стационар пациентов рефралону следует отдавать предпочтение перед амиодароном по причине более высокой эффективности при сопоставимой безопасности применения;

2. При проведении медикаментозной кардиоверсии рефралоном у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий введение препарата рекомендуется начинать с дозы 5 мкг/кг;

3. Пациенты, восстановившие синусовый ритм после введения рефралона в дозах 5 мкг/кг и 10 мкг/кг, не нуждаются в продолжительном наблюдении при условии отсутствия нарастания длительности интервала QT.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дзаурова Х.М. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения. / Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, **Д.А. Гаглоева**, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, Л.В. Зинченко, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2021. - № 16(1). – С. 49–55.
2. **Гаглоева Д.А.** Эффективность и безопасность раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после медикаментозной кардиоверсии рефралоном / **Д.А. Гаглоева**, Н.Ю. Миронов, Х.М. Дзаурова, М.А. Зельберг, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиология. – 2023. – № 63(6). – С. 21-27.
3. **Гаглоева Д.А.** Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий / **Д.А. Гаглоева**, Х.М. Дзаурова, М.А. Зельберг, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, М.А. Крымукова, А.И. Салпагарова, Л.О. Дулаев, Д.В. Певзнер, С.П. Голицын // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023 – № 22(4). – С. 18-25.
4. Дзаурова Х.М. Эффективность и безопасность модифицированной схемы введения отечественного антиаритмического препарата рефралон у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, **Д.А. Гаглоева**, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов «Кардиология на марше 2021» – 2021. – Т. 16. – С. 71-72.

5. Дзаурова Х.М. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения препарата рефралон для купирования фибрилляции предсердий / Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, **Д.А. Гаглоева**, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов IX съезда кардиологов сибирского федерального округа – 2021. – № 17(3) – С.11-12.
6. 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.
7. 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.
8. **Гаглоева Д.А.** Первые результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии пароксизмальной формы фибрилляции и трепетания предсердий антиаритмическими препаратами III класса / **Д.А. Гаглоева**, Х.М. Дзаурова, М.А. Зельберг, А.И. Салпагарова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов IX Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – 2022. – С. 126.
9. **Гаглоева Д.А.** Рандомизированное исследование по сравнению рефралона и амиодарона при пароксизмах фибрилляции предсердий. предварительные результаты / **Д.А. Гаглоева**, Х.М. Дзаурова, М.А. Зельберг, А.И. Салпагарова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим». – 2023. – С. 12.
10. Зельберг М.А. Оценка эффективности и безопасности применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии у пациентов с рецидивами фибрилляции/трепетания предсердий после операции катетерной аблации /

М.А. Зельберг, Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, П.С. Новиков, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим». – 2023. – С. 17.

11. Гаглоева Д.А. Предварительные результаты рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, М.А. Зельберг, А.И. Салпагарова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов «Кардиология на марше 2023» – 2023. – Т. 18. – С. 97-98.

12. Зельберг М.А. Результаты применения рефралона у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после операций катетерной аблации / М.А. Зельберг, Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, П.С. Новиков, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов «Кардиология на марше 2023» – 2023. – Т. 18. – С. 100-101.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ААП – антиаритмический препарат

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МКВ – медикаментозная кардиоверсия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

СД – сахарный диабет

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СР – синусовый ритм

ТП – трепетание предсердий

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКВ – электрическая кардиоверсия

Tdp – Torsade de pointes