

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»

*на правах рукописи*

Гаглюева Диана Артуровна

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

3.1.20 кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание степени кандидата медицинских наук

Научный  
руководитель: кандидат  
медицинских наук Миронов  
Николай Юрьевич

Москва 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
<b>1.2. Тактика ведения больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий</b> .....	15
<b>1.3. Способы восстановления синусового ритма при фибрилляции и трепетании предсердий</b> .....	18
<b>1.4. Антиаритмические препараты для восстановления синусового ритма</b> .....	19
1.4.1. Прокаинамид .....	20
1.4.2. Пропафенон .....	21
1.4.3. Ибутилид.....	22
1.4.4. Вернакалант .....	23
1.4.5. Амиодарон .....	25
1.4.6. Рефралон .....	26
<b>1.5. Заключение</b> .....	29
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	31
<b>2.1. Материалы исследования</b> .....	31
2.1.1. Критерии включения и исключения из исследования .....	31
<b>2.2. Основной этап исследования</b> .....	31
<b>2.3. Методы исследования</b> .....	39
<b>2.4. Обоснование достаточного объема клинического материала планируемого исследования</b> .....	40
<b>2.5. Описание методов статистического анализа</b> .....	41
<b>2.6. Характеристика пациентов</b> .....	42
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	47
<b>3.1. Анализ эффективности восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона</b> .....	47
3.1.1. Эффективность восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона в течение 24 часов и 60 минут .....	47
3.1.2. Выявление возможных предикторов эффективности минимальной дозы рефралона.....	56
3.1.3. Рецидивы ФП/ТП после успешной кардиоверсии .....	56

<b>3.2. Анализ безопасности восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона .....</b>	<b>62</b>
3.2.1. Желудочковое аритмогенное действие рефралона и амиодарона...	62
3.2.2. Влияние рефралона и амиодарона на длительность интервала QT.	62
3.2.3. Брадиаритмии после введения рефралона и амиодарона .....	67
3.2.4. Влияние рефралона и амиодарона на уровень артериального давления .....	71
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>72</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>82</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>83</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>84</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>85</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:.....</b>	<b>87</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются наиболее распространенными клинически значимыми формами аритмии, с которыми сталкиваются в практической медицине. ФП и ТП составляют примерно треть всех случаев госпитализации, вызванных нарушениями сердечного ритма. Проблема данного вида аритмии усугубляется тенденцией к постоянному росту и распространенности заболевания. 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 [19,36,95].

По данным различных литературных источников частота выявления пароксизмальной формы ФП/ТП колеблется от 25% до 62% у пациентов, госпитализируемых в кардиологические отделения. Однако, многие эпидемиологические исследования проводят оценку лишь симптоматической формы аритмии, не учитывая бессимптомные формы ФП/ТП, а, следовательно, реальные значения распространенности могут быть значительно выше [59,73,84].

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 этого исследования (смерть от сердечно-

сосудистых заболеваний, ишемический инсульт, острый коронарный синдром, госпитализация, обусловленная декомпенсацией сердечной недостаточности)» [4].

«Для восстановления синусового ритма возможно использование как электрической, так и медикаментозной кардиоверсии» [4].

В настоящее время наиболее изученным и часто используемым препаратом для медикаментозной кардиоверсии пароксизмов ФП/ТП является амиодарон, который относится к антиаритмическим препаратам III класса. Показатель эффективности амиодарона носит дозозависимый характер. Самые высокие показатели восстановления синусового ритма (СР) (>90%), которые могут быть обнаружены в литературных источниках, достигаются при внутривенном введении амиодарона в дозе более 1500 мг/сут. или максимально до 3000 мг/сут. При этом максимальный антиаритмический эффект развивается к 12-24 часам. Однако, наиболее часто амиодарон используется в стандартной дозе 5 мг/кг массы тела и эффективность его в таком случае составляет 34–69% [63].

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

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%» [17].

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.

Таким образом, крайне важным является непосредственное сравнение эффективности и безопасности клинического применения рефралона и амиодарона у больных пароксизмальной формой ФП в ходе проспективного рандомизированного исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Выбор антиаритмического препарата для восстановления СР является важной задачей в лечении ФП/ТП. Среди рекомендованных для медикаментозной кардиоверсии антиаритмических средств амиодарон чаще других используется в этих целях, демонстрируя высокие показатели эффективности, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [22].

Рефралон является новым отечественным антиаритмическим препаратом, 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% [17]. Опубликованы данные проспективного рандомизированного сравнения медикаментозной кардиоверсии рефралоном с электрической кардиоверсией у больных с персистирующим течением ФП/ТП. Эффективность восстановления СР при использовании препарата составила 93% и не уступила эффективности электроимпульсной терапии (90%) [2]. Следует отметить, что до настоящего времени не было проведено ни одного проспективного исследования по сравнению рефралона с другими антиаритмическими препаратами 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 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 ФП/ТП.

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 медикаментозной кардиоверсии (МКВ) рефралоном 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, различных клинико-инструментальных характеристик, 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 рефралоном введение препарата следует начинать с дозировки 5мкг/кг, ввиду существенной эффективности (56,7%), и безопасности данной дозы.

Показано, что при МКВ рефралонем 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 и дальнейшее их распределение на две группы лечения. Была создана единая база данных, включающая как демографические, анамнестические, клинико-инструментальные характеристики всех участников, так и результаты исследования. Проведена рациональная статистическая обработка полученных данных, и 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, а также рациональном применении современных клинических, лабораторных, инструментальных методов, а также правильном использовании статистических методов обработки данных.

Результаты научной работы были представлены на IX Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2022 год), Scientific Sessions 2022 (г. Чикаго, 2022 год), American College of Cardiology's 71st Annual Scientific Session and Expo (г. Вашингтон, 2022 год), на конгрессе «The 20th Conference on International Exchange of Professionals (CIEP)» (2022 год), XV международном конгрессе «КАРДИОСТИМ» (г. Санкт-Петербург, 2023 год), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» 2023 (г. Москва, 2023 год), X Всероссийском съезде аритмологов (г. Москва, 2023 год), 12-ом Международном симпозиуме по нейрокардиологии «NEUROCARD 2023» (г. Белград, 2023 год).

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

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты данного клинического исследования используются в научной и практической деятельности отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова».

### **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 данной диссертационной работы состоял в планировании исследования; изучении источников литературы по теме научной работы; принятии решения о включении пациентов в исследование согласно установленным критериям; формировании базы данных и статистической обработке результатов; написании научных трудов по теме диссертационного исследования; 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нарушения ритма сердца являются часто встречающимися патологическими состояниями и остаются одной из актуальнейших проблем здравоохранения и современной кардиологии.

Фибрилляция (ФП) и трепетание (ТП) предсердий среди сердечных аритмий встречаются чаще всего. В общей популяции частота выявления ФП/ТП составляет около 2%. Прогнозируется значительное увеличение заболеваемости ФП/ТП. Так, согласно результатам различных популяционных исследований распространенность данного вида аритмии может возрасти к 2050 году в 3 раза.

Рост заболеваемости данного вида аритмии может быть обусловлен как увеличением продолжительности жизни и старением населения, так и увеличением распространенности факторов риска развития ФП/ТП [36]. Результаты различных популяционных исследований, проводившихся в Западной Европе, продемонстрировали, что распространенность ФП увеличивается с 2-3% среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет до 10-17% среди лиц в возрасте 80 лет и старше [57,101,107]. Вторичный анализ популяционного исследования SAHR демонстрирует похожие результаты распространенности ФП среди жителей московского региона. Так, процент случаев выявления заболевания в возрасте 55-64 лет составил 1,6% и 8,0% в возрасте 75 лет и старше [24,97].

Следует отметить также увеличение числа случаев госпитализации в отделения неотложной кардиологии, обусловленные ФП/ТП. Согласно анализу базы данных отделений неотложной кардиологии США с 2007 по 2014 год число случаев госпитализации увеличилось на 31% [93].

С учетом роста заболеваемости, немаловажными являются и растущие экономические проблемы в сфере здравоохранения. Так, исследования показали, что в 2005 г. ежегодные расходы, связанные с ФП, достигли 6,65 миллиарда в Соединенных Штатах и 459 миллионов фунтов стерлингов в Великобритании

[52,80,108]. Затраты при лечении пароксизмов ФП/ТП напрямую были связаны с госпитализацией в стационар по неотложным показаниям для восстановления синусового ритма (СР).

Пароксизмальная форма составляет от 25% до 62% выявленных случаев ФП/ТП. Однако реальные значения распространенности данной формы аритмии могут быть гораздо выше, поскольку многие эпидемиологические исследования проводят оценку, не учитывая бессимптомные эпизоды ФП/ТП, выявляемые лишь при длительном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ).

«Выделяют формы ФП, связанные с поражением клапанного аппарата сердца, и не связанные с клапанной патологией.

При отсутствии поражения клапанов сердца, одной из основных этиологических причин развития ФП/ТП является гипертоническая болезнь (ГБ)» [7]. Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) имеют в 1,7 раза более высокий риск развития ФП по сравнению с пациентами того же возраста без АГ [1,3,58].

Нарушение кровоснабжения кардиомиоцитов предсердий является одним из механизмов развития аритмии и ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается у 20% больных с ФП. Частота выявления ФП при остром коронарном синдроме (ОКС) колеблется от 2 до 23%, при этом риск возникновения впервые зарегистрированной ФП при ОКС увеличивается на 60-77%. [1]

У больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) самой часто встречающейся аритмией является ФП. Распространенность ФП увеличивается по мере возрастания функционального класса (ФК) ХСН: от 5% у бессимптомных пациентов до 50% и более у пациентов с ФК IV по классификации NYHA [58]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что у лиц старше 50 лет, страдающих ФП, риск развития ХСН составляет 3,3% в год, а среди больных ХСН риск развития ФП — 5,4% в год. «ФП может являться как следствием, так и причиной ХСН, приводя к развитию тахикардиомиопатии (тахиаритмической кардиомиопатии)» [3].

«К частым причинам возникновения данного вида аритмии также относятся: заболевания щитовидной железы, феохромоцитомы, сахарный диабет (СД), повышенное потребление алкоголя, избыточная масса тела, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), а также другие наджелудочковые реципрокные тахиаритмии. Часто ФП возникает и у больных бронхолегочными заболеваниями. В 10-28% случаев у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией обнаруживается ФП» [7].

«В ряде случаев при тщательном клинико-инструментальном обследовании какие-либо сердечно-сосудистые или внесердечные факторы развития ФП не обнаруживаются, и в таком случае аритмию принято считать идиопатической» [7].

## **1.2. Тактика ведения больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий**

Ведение больных с ФП/ТП должно осуществляться при помощи комплексного подхода, способствующего выбору оптимальной и ориентированной на соблюдение клинических рекомендаций стратегии. Подобный подход осуществляется междисциплинарной командой и значительно улучшает результаты лечения. Центральное звено в организации процесса лечения занимает пациент. Так как знания больных о ФП и ее лечении часто ограничены, особенно при впервые установленном диагнозе, медицинским работникам следует предоставить полную информацию об имеющихся методах лечения. Для достижения комплаентности необходимо вести подробное обсуждение с пациентом плана и вариантов лечения, возможных изменений и отклонения от избранной тактики ввиду меняющегося клинического состояния больного, прогрессирования заболевания, развития новых факторов риска или появления новых методов лечения [64].

Для оптимизации комплексного лечения пациентов с ФП на всех уровнях здравоохранения и среди различных специалистов была разработана простая мнемоника ABC, включающая: А – (anticoagulation/avoid stroke) антикоагулянтную

терапию для профилактики инсультов; В – (better symptom management) улучшение контроля клинических проявлений; С – (Cardiovascular and Comorbidity optimization) оптимальное лечение сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии [58].

«Крайне важной проблемой для больных с ФП является повышение риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Развитие тромбоэмболических осложнений связано с процессом тромбообразования в ушке и реже в полости левого предсердия» [7]. Факторы, усиливающие образование тромбов: замедленный кровоток, дисфункция эндотелия, активация систем свертывания крови [46,54,78]. «В структуре кардиоэмболий у больных с ФП более 90 % занимают ишемические инсульты (ИИ)» [7]. По данным Фремингемского и других исследований наличие ФП повышает риск развития ИИ в 5-7 раз в сравнении с теми же демографическими группами населения с синусовым ритмом [8]. Риск развития ИИ не зависит от формы аритмии (пароксизмальная/персистирующая/постоянная), однако по данным систематического обзора и мета-анализа непароксизмальная форма ФП ассоциирована с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений (ОР 1,38; 95% ДИ 1,19-1,61;  $p < 0,001$ ) [51].

Для каждого пациента в индивидуальном порядке принимается решение о необходимости профилактики инсульта, и с этой целью используется общепринятая шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, суммирующая основные факторы риска развития ИИ: застойная сердечная недостаточность, АГ, СД, инсульт, сосудистые заболевания, возраст, пол (женщины) [1,7,58].

При инициации антитромботической терапии также должен быть оценен и потенциальный риск кровотечений. Общепринятой шкалой для оценки риска развития кровотечений является шкала HAS-BLED [1,7,58].

При контроле симптомов ФП/ТП выбор стоит между двумя основными стратегиями лечения данной формы аритмии: контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) или контролем ритма.

«Тактика контроля ЧСС более предпочтительна у пациентов с неэффективностью предшествующей антиаритмической терапии, при затяжном течении аритмии (персистирующая или постоянная формы), а также при малосимптомной или бессимптомной форме ФП/ТП» [7]. При этом, оптимальный диапазон частот сокращения желудочков для данной группы пациентов не установлен. «Результаты исследования RACE II показали, что так называемый «жесткий» контроль ЧСС (значения ЧСС в покое менее 80 уд/мин) у больных постоянной формой ФП и ХСН не обладает дополнительными преимуществами в плане прогноза течения заболевания и жизни пациентов по сравнению с «мягким» контролем с целевым значением ЧСС менее 110 уд/мин» [3]. Аналогичные результаты продемонстрировали исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE [68]. Таким образом, в качестве первоначальной цели следует рассматривать мягкий контроль ЧСС менее 110 уд/мин в покое, а попытки более жесткого контроля ЧСС следует предпринимать у больных с сохраняющимися симптомами ФП и/или прогрессированием явлений сердечной недостаточности.

«Для фармакологического контроля ЧСС назначают препараты группы бета-блокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов - дилтиазем и верапамил (противопоказаны при сниженной фракции выброса левого желудочка). В случае неэффективности монотерапии возможно добавление дигоксина» [7]. Монотерапия дигоксином используется редко в связи с длительностью развития терапевтического эффекта и меньшим, по сравнению с бета-адреноблокаторами, снижением ЧСС на фоне физической активности. Некоторые антиаритмические средства также способны снижать ЧСС (например, амиодарон, дронедазон, соталол), однако они должны использоваться только у пациентов, нуждающихся в контроле ритма сердца.

Данные исследования EAST-AFNET 4, включавшего в себя пациентов старшего возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и непродолжительным (менее 1 года с момента постановки диагноза) 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) [65]. Результаты исследования RAFAS и мета-анализа, проведенного S. Nan и соавт. также демонстрируют преимущества раннего контроля ритма не только в отношении риска развития повторных ишемических инсультов, но и в снижении частоты случаев смерти от всех причин, включая сердечно-сосудистые заболевания, а также госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. [56,85]. Таким образом, полученная в ходе этих рандомизированных исследований информация показывает целесообразность более широкого применения стратегии контроля ритма в лечении больных ФП и ТП.

### **1.3. Способы восстановления синусового ритма при фибрилляции и трепетании предсердий**

Восстановление СР является важнейшей составной частью стратегии контроля ритма. Для планового восстановления ритма у пациентов с ФП возможно использование как электрической, так и медикаментозной кардиоверсии [1,58].

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – метод восстановления СР, который может быть использован как в экстренном, так и плановом порядке. Эффективность ЭКВ составляет 70-90%. Стоит отметить, что применение ЭКВ на фоне предварительной поддерживающей антиаритмической терапии может повысить эффективность процедуры и способствовать снижению риска развития рецидивов ФП/ТП после успешного восстановления СР [1]. Однако, несмотря на высокую эффективность, ЭКВ имеет ряд недостатков: проведение процедуры под

кратковременной седацией, которая может сопровождаться гипоксией и гиповентиляцией, гипотензией, а также отеком легких. Также присутствует риск развития электрической травмы сердца. Изредка при ЭКВ могут наблюдаться ожоги кожи [58].

Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) используется для планового восстановления СР у пациентов со стабильной гемодинамикой. Преимуществом МКВ является способность используемого антиаритмического препарата не только купировать ФП, но и предотвращать развитие возможных ранних рецидивов аритмии после успешной кардиоверсии [34,35,96].

#### **1.4. Антиаритмические препараты для восстановления синусового ритма**

«Выбор антиаритмического препарата для МКВ зависит от формы ФП/ТП, типа и тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, противопоказаний и потенциальных побочных эффектов, сведений об эффективности антиаритмических средств в анамнезе, информации о сопутствующей лекарственной терапии» [7].

Учитывая, что антиаритмические препараты обладают проаритмогенным действием и могут приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений и гемодинамической нестабильности, процедуру фармакологической кардиоверсии также проводят в условиях палаты интенсивной терапии [1].

Для фармакологической кардиоверсии пароксизмов ФП/ТП рекомендованы антиаритмические препараты I (прокаинамид, пропafenон) и III (ибутилид, вернакалант, амиодарон) классов [1,58]. В Евразийские и Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП/ТП для купирования пароксизмов любой продолжительности включен также отечественный антиаритмический препарат III класса – рефралон [1,7].

### 1.4.1. Прокаинамид

**Прокаинамид** (новокаинамид) – препарат IA класса, как и остальные представители данной группы, блокирует быстрые натриевые каналы, тем самым замедляя скорость проведения импульса, а также блокирует калиевые каналы, что приводит к удлинению потенциала действия и рефрактерного периода. Эти электрофизиологические эффекты проявляются в тканях и предсердий и желудочков, что дает возможность использовать препарат в лечении как наджелудочковых, так и желудочковых тахиаритмий [89].

Согласно данным проведенных исследований, эффективность прокаинамида в купировании пароксизмов ФП составляет около 50%, в купировании ТП – 30%. [89,102]. Важно отметить, что препарат неэффективен для восстановления СР при длительности пароксизмов более 48 часов [66].

Препарат вводят внутривенно в дозе 500–1000 мг однократно медленно (20–30 мг/мин), при этом антиаритмический эффект начинает проявляться в течение 10–30 минут [89].

Наиболее часто встречающимся побочным эффектом прокаинамида является артериальная гипотензия [106]. При быстром внутривенном введении возможно развитие коллапса, асистолии и сердечной недостаточности. Также препарат может способствовать трансформации ФП в ТП с проведением на желудочки 1:1, приводить к развитию желудочковых тахиаритмий (полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* (TdP), фибрилляции желудочков) [89].

Применение прокаинамида не рекомендовано пациентам, имеющим структурное поражение миокарда, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 40%) и гипертрофию левого желудочка  $\geq 14$  мм [58].

### 1.4.2. Пропафенон

**Пропафенон** – представитель IC класса антиаритмических средств. Как и другие препараты IC класса, вызывает выраженную блокаду быстрых натриевых каналов и замедляет скорость проведения импульса. Также способствует небольшому увеличению рефрактерных периодов во всех тканях миокарда. Кроме того, обладает свойствами неселективного бета-блокатора и блокатора кальциевых каналов [29].

Пропафенон применяется в лечении наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца. Для купирования пароксизмов ФП препарат может применяться в двух формах: таблетированной («таблетка в кармане») и внутривенной. При использовании метода «таблетка в кармане» препарат применяют перорально в дозе 450-600 мг. При этом, эффективность восстановления СР составляет 40-70% [26,28]. «Однако применение данной стратегии следует рекомендовать только в том случае, если безопасность приема препарата была ранее оценена в стационаре» [7].

Внутривенное введение пропафенона производят в дозе 1,5–2 мг/кг в течение 10 минут (максимальная суточная доза 560 мг), при этом антиаритмический эффект развивается относительно быстро – от 30 минут до 2 часов. Согласно данным различных литературных источников, эффективность восстановления СР при внутривенном введении пропафенона колеблется от 40 до 80%. Также необходимо отметить, что у пациентов с ТП показатели эффективности были ниже – 30% [49,76,90].

При применении пропафенона самыми распространенными побочными эффектами являются головокружение и головная боль. Частота развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы колеблется от 13 до 27%. Препарат вызывает нарушения проводимости сердца, приводя к развитию брадикардии и различных блокад сердца (сино-атриальной, атрио-вентрикулярной, внутрижелудочковой). Пропафенон, как и остальные антиаритмические средства,

обладает проаритмическим эффектом и может вызывать как суправентрикулярные (ТП), так и желудочковые (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) нарушения ритма сердца [29].

Применение пропafenона также не рекомендовано у пациентов со структурным поражением миокарда, сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ФВ ЛЖ менее 40%), гипертрофией левого желудочка  $\geq 14$  мм [58].

### 1.4.3. Ибутилид

**Ибутилид** – представитель III класса антиаритмических препаратов, способен удлинять потенциал действия не только благодаря блокированию выходящих калиевых токов, но и путем блокирования входящих натриевых потоков. Выраженность действия ибутилида обратно пропорциональна частотным характеристикам сердечного ритма. Также препарат вызывает дозозависимое удлинение интервалов QT/QTc, при этом нормализация значений данных интервалов происходит в течение 2-4 часов после прекращения инфузии. Ибутилид выпускается в виде раствора и используется только для внутривенного введения из-за выраженного метаболизма первого прохождения после приема внутрь [53,81]. Препарат вводят внутривенно в дозе 1 мг в течение 10 мин (0,01 мг/кг если масса тела <60 кг). В случае отсутствия эффекта в течение последующих 10-20 минут возможно повторное введение препарата в такой же дозе [58].

Ибутилид наиболее эффективен при кардиоверсии пароксизмов длительностью менее 48 часов. Так, по результатам проведенных исследований, эффективность восстановления СР у пациентов с пароксизмами от 3 до 48 часов достигает 80% [81]. При этом при ТП показатели эффективности выше и достигают 87%, а при ФП – 77% [61,109]. Что касается более затяжных эпизодов, то при

длительности купируемого эпизода аритмии до 90 дней эффективность препарата снижается и колеблется от 30 до 70% [109].

Таким образом, ибутилид рекомендован для восстановления СР преимущественно при ТП и длительности пароксизма менее 48 часов.

Наиболее грозным осложнением при использовании ибутилида является развитие тахикардии типа пируэт. Риск развития данного вида аритмии составляет 4%. [55]. Риск развития мономорфной неустойчивой желудочковой тахикардии составляет от 4 до 9% [69].

Препарат не рекомендуется использовать у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ ЛЖ. Также с осторожностью следует применять у больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда [58].

В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

#### 1.4.4. Вернакалант

**Вернакалант** – препарат, относящийся к III классу антиаритмических средств. Отличительной особенностью вернакаланта является способность селективного ингибирования предсердных потенциал-зависимых калиевых каналов, особенно каналов калиевого тока задержанного выпрямления ( $I_{Kur}$ ) и каналов, активируемых ацетилхолином ( $KAch$ ). Кроме того, вернакалант ингибирует частотно-зависимые натриевые каналы, также расположенные в предсердиях. Таким образом, препарат увеличивает рефрактерность в тканях предсердий, не оказывая значимого влияния на рефрактерный период желудочков и интервал QT [33,42,47].

Исследование CRAFT является первым многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием по изучению эффективности и безопасности вернакаланта. Результаты

исследования продемонстрировали эффективность препарата 79% в более высоких дозах (2 мг/кг + 3 мг/кг). При этом, ни в одном из случаев не было зарегистрировано серьезных побочных явлений [91].

В последующем в рамках III фазы клинических испытаний выполнен ряд исследований АСТ 1-4 (The Atrial Arrhythmia Conversion Trials) по оценке эффективности и безопасности вернакаланта. Результаты проведенных исследований продемонстрировали зависимость эффективности восстановления СР от формы аритмии (ФП или ТП) и длительности купируемого эпизода (пароксизмальная или персистирующая формы). При пароксизмальном течении ФП эффективность вернакаланта составляет более 50%, при персистирующем же течении ФП – 8-9%. Эффективность препарата при ТП была сопоставима с плацебо [71,88,92].

При применении вернакаланта наиболее частыми и серьезными осложнениями были артериальная гипотензия (6,3%) и брадикардия (3,3%). Желудочковое аритмогенное действие препарата в виде неустойчивых пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ) отмечались в 6,3% случаев. В течение 24 часов после инфузии препарата ни в одном из случаев не были зарегистрированы эпизоды устойчивой ЖТ [71,88,91,92].

Ограничениями к применению вернакаланта являются сердечная недостаточность III - IV функционального класса по NYHA, снижение ФВ ЛЖ менее 35%, удлинение интервала QT более 440 мс и тяжелый аортальный стеноз [58].

В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

### 1.4.5. Амиодарон

**Амиодарон** – препарат, который обладает механизмами действия всех четырех классов антиаритмических средств по классификации Vaughan-Williams, однако основным его электрофизиологическим эффектом является удлинение потенциала действия, благодаря чему его относят к III классу. Удлинение потенциала действия и, следовательно, рефрактерного периода, достигается путем блокады калиевых каналов. Препарат также блокирует натриевые каналы (I класс), обладает  $\beta$ -блокирующим действием (II класс) и вызывает блокаду кальциевых каналов (IV класс). Входящий в молекулярную структуру амиодарона йод способен оказывать влияние на функцию щитовидной железы и блокировать превращение T4 в T3 в тканях. Эти факторы также способствуют замедлению реполяризации [18,21,22,67].

Амиодарон является наиболее изученным и широко применяемым антиаритмическим препаратом. Эффективность и безопасность его использования при различных видах аритмии оценена во множествах многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Данные многих исследований также подвергались мета-анализу [25,30,31,32,38,40,60,77,79,98].

Согласно данным различных литературных источников, частота купирования аритмии при пароксизмах ФП/ТП колеблется от 30 до 90% случаев, при этом эффективность восстановления СР носит дозозависимый характер. Наиболее высокие показатели эффективности (> 90%) регистрируются при использовании амиодарона в дозах от 1500 мг до 3000 мг в сутки [39,63,104]. Однако, в реальной клинической практике такие высокие дозы редко применяются для купирования пароксизмов ФП/ТП. С целью купирования аритмии наиболее часто амиодарон используется в стандартной дозе 5 мг/кг массы тела, при этом эффективность болюсного введения составляет 34-69% [43,63].

Важно отметить, что скорость восстановления СР в течение первых 8 часов от начала введения амиодарона сопоставима с плацебо и существенные различия

достигаются лишь при продленных инфузиях. Так, медиана времени восстановления СР составляет 420 мин [331;508], а максимальный антиаритмический эффект развивается к 12-24 часам [27,41].

Несмотря на способность увеличивать длительность интервала QT, при внутривенном введении амиодарона желудочковые нарушения ритма сердца отмечаются крайне редко [37,48,70]. В литературных источниках описываются лишь единичные клинические случаи развития желудочковых тахиаритмий (устойчивой желудочковой тахикардии, желудочковой тахикардии типа пируэт) после внутривенного введения амиодарона [72,75]. Наиболее частыми осложнениями при внутривенных инфузиях являются артериальная гипотензия (10-30%) и брадикардия (3-20%) [12,70]. Также к частым осложнениям на фоне инфузий препарата относится периферический флебит, частота развития которого колеблется от 8 до 50% случаев [82,100].

Амиодарон может быть использован у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ, а также у больных со структурным поражением сердца.

#### 1.4.6. Рефралон

**Ниферидил (рефралон)** – отечественный антиаритмический препарат, представитель III класса, который был зарегистрирован в 2014 году. Основным электрофизиологическим механизмом действия рефралона является ингибирование выходящего калиевого тока задержанного выпрямления - IK, приводящее к увеличению фазы реполяризации потенциала действия и, следовательно, удлинению рефракторного периода. Воздействие на длительность рефрактерных периодов происходит как в миокарде предсердий, так и желудочков. Однако, в экспериментальных и клинических исследованиях влияние на рефрактерность предсердий оказалось значительно больше. Помимо этого,

препарат подавляет входящий кальциевый ток –  $ICaL$ , что может незначительно снижать частоту синусового ритма. Также, имеются данные о том, что рефралон обладает антихолинергической активностью [13,14,20,23].

Результаты проведенных исследований доказали высокую эффективность и безопасность отечественного антиаритмического препарата. Так, данные рандомизированного исследования, проведенного на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ, свидетельствуют об эффективности купирования ФП/ТП рефралоном (93,3%) при персистирующей форме, сопоставимой с электроимпульсной терапией (90%) [15]. Проводилось также ретроспективное многоцентровое когортное исследование с участием различных центров, имевших опыт применения рефралона, и включившего данные 727 пациентов. Результаты данного исследования продемонстрировали эффективность восстановления СР рефралоном с использованием доз от 10 до 30 мкг/кг у 91,6% больных с персистирующим течением ФП/ТП. Особенностью действия препарата является быстрота развития терапевтического эффекта (у 50% больных восстановление ритма отмечалось в течение 15 минут от начала введения препарата) и сохранение фармакодинамического эффекта в течение 24 часов [16].

Рефралон, как и остальные представители III класса антиаритмических средств, вызывает удлинение интервала QT, и, следовательно, может предрасполагать к возникновению желудочковых тахиаритмий. Однако серьезные побочные явления при использовании препарата возникают редко. Так, частота развития желудочковой тахикардии типа TdP составляет всего 1,7% [17].

«МКВ рефралоном в настоящее время проводится по трехэтапной схеме введения препарата с начальной дозой 10 мкг/кг массы тела. При отсутствии СР в течение 15 минут вводится вторая доза в расчете 10 мкг/кг. При отсутствии купирования аритмии в течение еще 15 минут вводится последний болюс рефралона в дозе 10 мкг/кг (максимальная суммарная доза составляет 30 мкг/кг). При использовании данной схемы введения препарата было отмечено, что восстановление СР практически у половины (47%) больных происходит в течение

9±4 мин от начала введения первого болюса в дозе 10 мкг/кг» [11]. Данное наблюдение послужило основанием для предположения, что для достижения антиаритмического эффекта может быть использована меньшая доза препарата. Так, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ было проведено клиническое исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности нового модифицированного протокола проведения кардиоверсии рефраломом, который состоит из четырех последовательных этапов введения препарата 5-5-10-10 мкг/кг с интервалами по 15 минут. Результаты проведенного исследования, включившего 247 пациентов, продемонстрировали еще большую эффективность и безопасность кардиоверсии рефраломом с использованием нового протокола кардиоверсии. «В ходе клинического испытания ни у одного пациента не было зарегистрировано желудочковой тахикардии типа torsade de pointes, а частота развития пробежек мономорфной желудочковой тахикардии составила 1,8%» [11].

Однако, следует отметить, что имеющиеся данные об эффективности и безопасности рефралона были получены в ходе исследований преимущественно пациентов с персистирующей формой ФП/ТП. Эффективность препарата у больных с пароксизмальным течением этих аритмий малоизучено. У данной категории пациентов возможно ожидание более высоких показателей эффективности рефралона, отражающиеся не только в частоте купирования аритмии, но и в достижении этого результата с использованием меньших доз, что, вероятно, будет сопровождаться меньшей частотой развития потенциальных побочных эффектов. Дополнительными преимуществами рефралона перед другими антиаритмическими препаратами у больных с пароксизмальным течением ФП/ТП могут оказаться скорость восстановления СР, а также отсутствие влияния на показатели гемодинамики, поскольку многие антиаритмические средства, используемые для купирования ФП, снижают артериальное давление (АД) [29,70,89].

## 1.5. Заключение

Таким образом, ФП и ТП широко распространены и являются актуальной проблемой здравоохранения. Данные последних клинических исследований демонстрируют, что выбор стратегии раннего контроля ритма является предпочтительным контролем ЧСС в лечении больных ФП и ТП.

Восстановление СР играет одну из основных ролей в лечении больных ФП и может быть достигнуто как посредством электрической, так и медикаментозной кардиоверсии. У больных пароксизмальной формой ФП и ТП медикаментозный метод купирования является предпочтительным, поскольку позволяет не только купировать аритмию, но и предупредить ранние её рецидивы.

Наиболее распространенным и часто используемым препаратом для купирования пароксизмов ФП/ТП является амиодарон, являющийся представителем III класса антиаритмических средств. С учетом его широкого профиля безопасности, препарат применяется как в стационарах, так и на догоспитальном этапе, однако эффективность его использования далека от 100%.

Новый отечественный антиаритмический препарат III класса – рефралон, продемонстрировал высокие показатели эффективности и безопасности в купировании ФП/ТП, существенно превосходящие результаты исследований клинического применения других антиаритмических препаратов. Однако в исследования по оценке препарата входили преимущественно пациенты с персистирующей формой ФП/ТП. В то же время, как было упомянуто ранее, в реальной клинической практике преобладает доля больных с пароксизмальным течением аритмии. Также до настоящего времени не проведено ни одного проспективного исследования по сравнению МКВ рефралоном с другими антиаритмическими средствами для фармакологической кардиоверсии.

Все вышесказанное стало основанием для проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности МКВ с использованием эталонного амиодарона и

нового отечественного антиаритмического препарата рефралона, у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП в ходе проспективного рандомизированного исследования.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Исследование выполнено в соответствии с государственным стандартом «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» [10]. Проведение одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ (протокол №275 от 20.12.2021 г). Работа проведена в рамках ГЗ по теме НИР 121031700336-7 «Интегральные подходы использования высокотехнологичных интервенционных методов и современных антиаритмических препаратов в лечении больных с нарушениями ритма и блокадами сердца». Исследование внесено в регистр Clinicaltrials.gov, регистрационный номер NCT05445297.

### **2.1. Материалы исследования**

#### **2.1.1. Критерии включения и исключения из исследования**

«В исследование включали пациентов с пароксизмами ФП/ТП, достигших 18 лет, которые имели показания для восстановления СР и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании» [9].

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.

Критерии включения и невключения представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и невключения

Критерии включения пациентов	Критерии невключения пациентов
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пароксизмальная форма ФП/ТП;</li> <li>2. Показания к восстановлению СР (наличие выраженных клинических проявлений аритмии, ожидаемый продолжительный период сохранения СР после кардиоверсии, неэффективность урежающей ритм терапии);</li> <li>3. Возраст 18 лет и старше;</li> <li>4. Согласие пациента.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проаритмическое действие рефралона, амиодарона и других антиаритмических препаратов в анамнезе;</li> <li>2. ХБП со снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;</li> <li>3. Тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV);</li> <li>4. Известные ранее нарушения атриовентрикулярной проводимости (атриовентрикулярная блокада <math>\geq 2</math> ст. за исключением пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором);</li> <li>5. Известная ранее дисфункция синоатриального узла (за исключением пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором);</li> </ol>

## Продолжение Таблицы 1

Критерии включения пациентов	Критерии не включения пациентов
-	6. Брадисистолическая форма ФП (ЧЖС <50 уд/мин); 7. ФП, требующая проведения экстренной кардиоверсии (при гемодинамической нестабильности); 8. Противопоказания к стандартной антикоагулянтной терапии; 9. Тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз; 10. Аллергические реакции при использовании исследуемых препаратов в анамнезе; гиперчувствительность к йоду; 11. Беременность и период грудного вскармливания.

При отсутствии критериев не включения пациентам проводилось предварительное обследование для выявления критериев исключения (противопоказаний к восстановлению СР или противопоказаний к применению рефралона и амиодарона), включающее: 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 исследовании (отзыв согласия).

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

## 2.2. Основной этап исследования

После предварительного обследования, при отсутствии критериев исключения, методом конвертной рандомизации включённые в исследование больные были распределены в группы рефралона или амиодарона. Для обеспечения равномерного включения в группы конвертная рандомизация осуществлялась партиями по 6 человек (по 3 в каждую группу) до включения в исследование 60 больных.

Пациентам в условиях палаты интенсивной терапии, была проведена процедура МКВ.

Восстановление СР медикаментозно рефралоном состояло из четырех последовательных этапов:

1. введение 0,1% раствора рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела, разведённого в 20 мл физиологического раствора внутривенно в течение 2-3 мин;

2. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 10 мкг/кг массы тела);

3. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин следующее внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 20 мкг/кг массы тела);

4. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела. Таким образом, максимальная суммарная доза препарата составила 30 мкг/кг массы тела.

Восстановление СР амиодароном состояло из следующих этапов:

1. введение 5 мг/кг массы тела амиодарона, разведенного в 250 мл 5% раствора глюкозы внутривенно в течение 20-60 мин в зависимости от переносимости препарата;

2. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло в течение 60 мин от момента начала введения препарата) продолжали инфузию амиодарона внутривенно в дозе 100 мг/час до восстановления СР или достижения суммарной дозы 1200 мг.

Условия прекращения введения препаратов на любом из вышеперечисленных этапов:

1. восстановление СР;
2. снижение частоты сокращений желудочков  $< 50$  ударов/мин;
3. увеличение длительности интервала QT  $> 500$  мс;
4. развитие проаритмических эффектов;
5. любые изменения в состоянии пациента, требующие прекращения введения препарата.

Все участники исследования наблюдались в палате интенсивной терапии в течение 6 часов с последующим переводом в палату. После перевода проводился 24-часовой телеметрический контроль ЭКГ, с целью своевременного выявления нежелательных эффектов. Телеметрические данные непрерывно транслировались в блок интенсивной терапии.

Перевод пациентов в палату отделения спустя 6 часов после введения препаратов не осуществлялся в случае:

1. необходимости продленной инфузии амиодарона при отсутствии эффекта после болюсного введения 5 мг/кг в течение 1 часа;
2. возникновения проаритмических эффектов любого препарата;
3. если длительность интервала QT превышала 500 мс или продолжала нарастать;
4. снижения частоты желудочковых сокращений менее 50 ударов в минуту (как на синусовом ритме, так и при сохранении фибрилляции или трепетания предсердий);
5. появления каких-либо иных клинических проявлений, которые расценивались врачами блока интенсивной терапии как ухудшение состояния пациента (например, развитие аллергической реакции и др.).

Оценка критериев эффективности и безопасности проводилась в течение 24 часов наблюдения после МКВ.

Критерии эффективности:

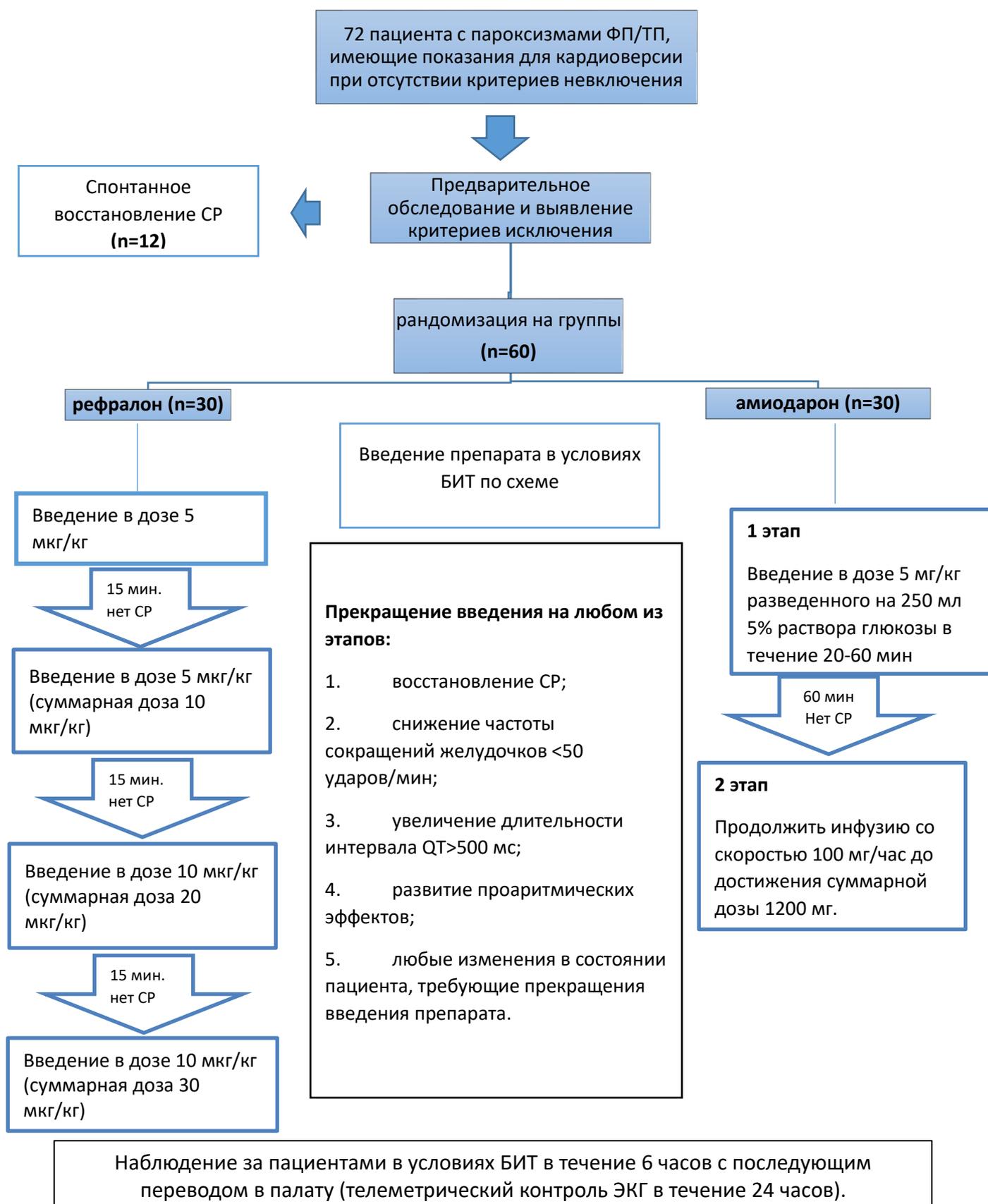
- факт восстановления СР в течение 1 часа от начала введения препарата (рефралон/амиодарон).
- факт восстановления СР в течение 24 часов от начала введения препарата (рефралон/амиодарон).

- количество пациентов, восстановивших СР при использовании рефралона в дозе 5 мкг/кг.
- время, прошедшее с начала введения препарата до восстановления СР;
- отсутствие устойчивых (продолжительность более 30 секунд) рецидивов ФП/ТП в течение 24 часов после успешной кардиоверсии;

Критерии безопасности:

1. желудочковое аритмогенное действие препарата (документированное при мониторинговании ЭКГ появление пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт);
2. чрезмерное увеличение продолжительности интервалов QT/QTc ( $\geq 500$  мс) — фиксировалось как количество больных, у которых отмечено чрезмерное удлинение данного интервала, так и время, в течение которого длительность интервалов QT/QTc равнялась или превышала 500 мс;
3. урежение частоты сокращений желудочков менее 50 уд/мин как на фоне фибрилляции предсердий, так и на синусовом ритме — фиксировалась минимальная частота сокращений желудочков, длительность максимальной зарегистрированной паузы, а также время, в течение которого частота сокращений желудочков была менее 50 уд/мин.;
4. артериальная гипотензия (снижение АД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного значения бессимптомно или менее 20 мм рт. ст., сопровождающееся клиническими проявлениями);
5. появление любых клинических проявлений, которые интерпретируются врачами блока интенсивной терапии как ухудшение состояния пациента.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий; СР – синусовый ритм; БИТ – блок интенсивной терапии; ЭКГ – электрокардиограмма.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

### 2.3. Методы исследования

Перед введением препаратов (рефралон/амиодарон) в каждой из групп производилось измерение артериального давления (АД), а также проводилась регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях для исходной оценки ЧСС и длительности интервалов QT, QTc.

В группе рефралона для контроля оцениваемых параметров (АД, ЧСС, ЭКГ) перед введением каждой последовательной дозы препарата, а также после купирования аритмии осуществлялось измерение АД и регистрация ЭКГ. При сохранении аритмии после последнего этапа введения препарата регистрацию ЭКГ и измерение АД проводили каждые 30 минут в условиях палаты интенсивной терапии.

В группе амиодарона перед началом введения препарата и в течение первого этапа инфузии производили измерение АД и регистрацию ЭКГ каждые 15 минут. При отсутствии СР и продолжении инфузии амиодарона на втором этапе контроль АД и параметров ЭКГ проводили каждые 30 минут при помощи телеметрического мониторинга в условиях блока интенсивной терапии.

Мониторинг параметров ЭКГ и измерение АД проводилось по прикроватным мониторам Philips IntelliVue MP5.

Регистрация ЭКГ производилась в 12-ти стандартных отведениях со скоростью движения бумаги 25 мм/сек. Измерение интервала QT выполняли в соответствии с методическими рекомендациями Lepeshkin и Surawics в отведении, где длительность интервала была наибольшей. Корректированное значение QTc вычисляли по формуле Bazett.

Всем участникам исследования перед проведением МКВ выполнялась трансторакальная ЭхоКГ. Определялись стандартные эхокардиографические показатели, отражающие размеры камер сердца (размер и объем левого предсердия), сократительную функцию (ФВ ЛЖ), состояние клапанного аппарата, толщину стенок миокарда.

Пациентам с длительностью купируемого пароксизма ФП/ТП более 48 часов выполнялась чреспищеводная ЭхоКГ. Проводилась оценка следующих параметров: скорость потока и эффект спонтанного эхоконтрастирования в полостях предсердий и их ушках, наличие эхогенных образований в полости и ушке левого предсердия (ЛПП) и правого предсердия.

С целью анализа изменений параметров ЭКГ и оценки вероятности нежелательных аритмогенных событий всем участникам исследования проводилось суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) в 12 отведениях (исследование выполнено на приборе Astrocord®, ЗАО «Медитек», РФ). Регистратор активировали не менее чем за 60 мин. до начала введения препаратов. Длительность мониторирования не менее 24 ч.

Проводили оценку степени удлинения интервалов QT и QTc после введения препаратов (рефралон/амиодарон), а также оценивалось время, в течение которого происходило удлинение этих интервалов.

Через 24 часа после проведения МКВ завершалось участие пациента в исследовании.

#### **2.4. Обоснование достаточного объема клинического материала планируемого исследования**

При планировании исследования основной задачей было продемонстрировать отсутствие меньшей эффективности рефралона в отношении купирования аритмии в сравнении с амиодароном. В связи с этим расчет достаточного объема выборки был осуществлен согласно методическим рекомендациям по проведению клинических исследований отсутствия меньшей эффективности [Christensen E. и соавт., 2007г.].

Требуемый объем выборки вычислен по формуле:

$$N=(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 \times S^2 / \Delta^2$$

Допуская вероятность ошибки 1-го рода 5% и вероятность ошибки 2-го рода 15%, из таблиц критических значений получаем  $Z_{\alpha}=1,64$  и  $Z_{\beta}=1,04$ , таким образом:

$$(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2=(1,64+1,04)^2=7,18$$

Учитывая, что эффективность восстановления СР при использовании амиодарона колеблется от 55% ( $p_1=0,55$ ) до 95% ( $p_2=0,95$ ), и данные об эффективности рефралона (90%, что находится в диапазоне от 55% до 95%), рассчитана вариация различий:

$$S^2=p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)=0,55(1-0,55)+0,95(1-0,95)=0,248+0,05=0,298$$

С учетом того, что по данным различных клинических исследований разность в эффективности амиодарона достигает 40%, величина 45% принимается как показатель клинической значимости обнаруживаемых в исследовании различий:

$$\Delta^2=(0,45)^2=0,2$$

Таким образом:

$$N=7,18 \times 0,298 / 0,2 = 11.$$

Так как в исследовании включены 2 группы сравнения, число N удваивается, и минимальное достаточное количество участников составляет 22 больных. Таким образом, исследование с участием 60 пациентов обладает достаточной мощностью.

Следует отметить, что ограничением исследования является невозможность полноценного сравнения безопасности ввиду относительно редких осложнений МКВ.

## 2.5. Описание методов статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (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).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Оценка функции выживаемости проводилась с помощью кривых Каплана-Мейера. Сравнение кривых двух групп (рефралона и амиодарона) проводили с использованием лог-рангового метода.

Результаты, характеризующие эффективность и безопасность препарата, были выражены в процентном соотношении.

## **2.6. 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 после кардиоверсии проводилась у 60 больных (28 женщин и 32 мужчины). В группы рефралона и амиодарона было включено по 30

участников. Общая клинико-инструментальная характеристика всех пациентов представлена в Таблице 2. Как видно из таблицы, участниками исследования были пациенты в возрасте  $65 \pm 11$  лет, мужчины и женщины были включены практически в равном соотношении (32 мужчины и 28 женщин).

Сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания, выявленные у пациентов, включенных в исследование, а также проводимая терапия, представлены в Таблице 3. Видно, что в подавляющем большинстве сердечно-сосудистая патология представлена гипертонической болезнью (90,0%). В исследование также включались пациенты с ИБС и ХСН.

Таблица 2 – Клинико-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^
Объем ЛП (мл), M ± SD	77 ± 21	79 ± 18	75 ± 24	0,484***
Размер ЛП (см), M ± SD	4 ± 0	4 ± 0	4 ± 1	0,871***
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^
Примечание: n – абсолютное количество наблюдений, Me – медиана, [25;75] – 25-й и 75-й перцентиль; *p – t-критерий Уэлча; **p – Хи-квадрат Пирсона;***p – t-критерий Стьюдента; ^p – U-критерий Манна–Уитни; ^^p – Точный критерий Фишера;				

Таблица 3 – Сердечно-сосудистая и сопутствующая патология больных

Показатели	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Ишемическая болезнь сердца 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*
Постинфарктный кардиосклероз n(%)	4 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000*
Гипертоническая болезнь 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
Хроническая сердечная недостаточность 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*
Сахарный диабет n(%)	8 (13,3%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	0,052*
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе n(%)	4 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)	0,612*
Хроническая болезнь почек 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
Синдром обструктивного апноэ сна n(%)	6 (10%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0,671*
Хроническая обструктивная болезнь легких n(%)	7 (11,7%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)	1,000*

Продолжение таблицы 3

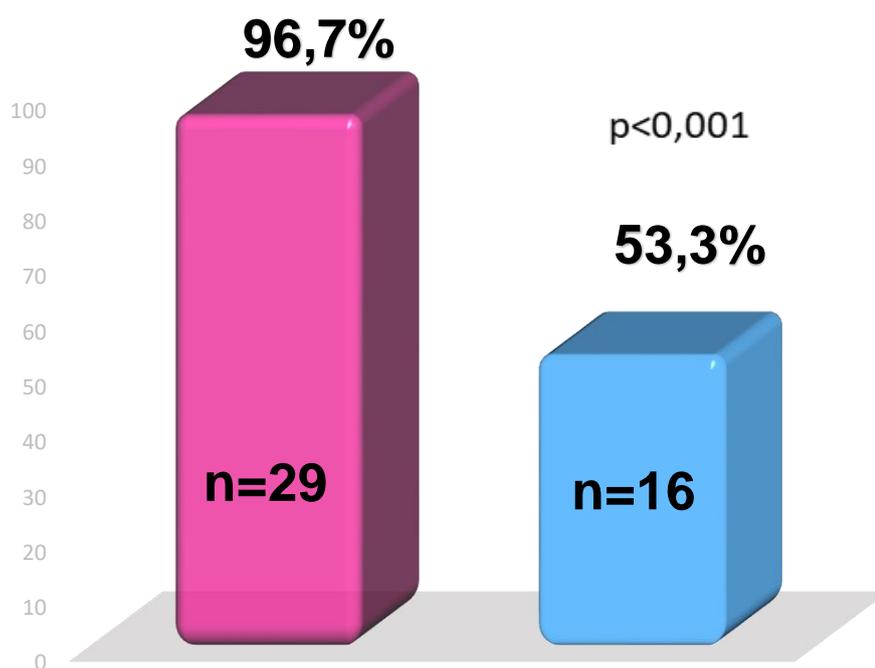
Показатели	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
<i>Медикаментозная терапия</i>				
Бета-адреноблокаторы n(%)	32 (53,3%)	19 (63,3%)	13 (43,3%)	0,121 <sup>^</sup>
Блокаторы кальциевых каналов n(%)	24 (40,0%)	14 (46,7%)	10 (33,3%)	0,292 <sup>^</sup>
иАПФ n(%)	32 (53,3%)	19 (63,3%)	13 (43,3%)	0,121 <sup>^</sup>
Антагонисты рецепторов ангиотензина 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*
Ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера n(%)	8 (13,3%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	0,052*
<i>Антикоагулянтная терапия</i>				
Ривароксабан n(%)	26 (43,3%)	12 (40,0%)	14 (46,7%)	0,602 <sup>^</sup>
Апиксабан n(%)	20 (33,3%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	0,273 <sup>^</sup>
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*
Примечание: n – абсолютное количество наблюдений; *p – Точный критерий Фишера; <sup>^</sup> p – Хи-квадрат Пирсона;				

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Анализ эффективности восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона

#### 3.1.1. Эффективность восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона в течение 24 часов и 60 минут

Восстановление СР в течение 24 часов от начала проведения процедуры МКВ 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 4).



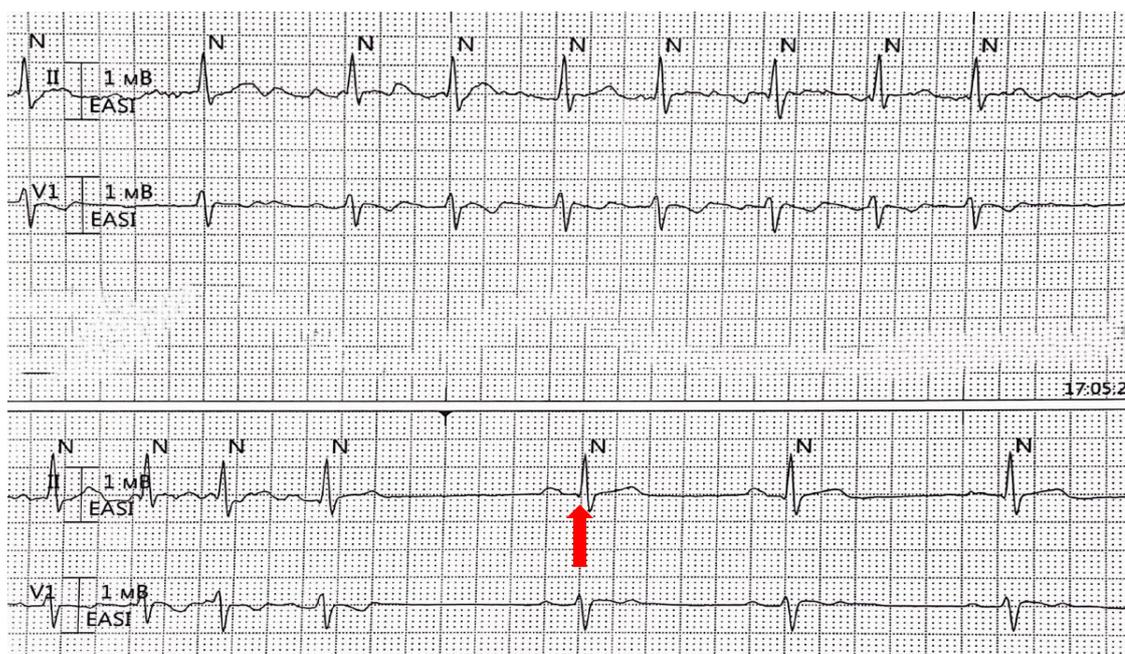
Значение  $p$  рассчитано с использованием точного критерия Фишера

Рисунок 2 – Сравнительная эффективность восстановления СР рефралоном и амиодароном в течение 24 часов

Таблица 4 – Показатели эффективности рефралона и амиодарона по избранным критериям

<b>Критерий</b>	<b>Рефралон (n=30)</b>	<b>Амиодарон (n=30)</b>	<b>p</b>
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), Ме [25;75]	14 [7;23]	150 [82;240]	< 0,001***
Рецидивы ФП/ТП (n)	3/29	0/16	0,237
Примечание: n – абсолютное количество наблюдений; Ме – медиана 25-й и 75-й перцентиль; *p – Точный критерий Фишера; **p – Хи-квадрат Пирсона; ***p – U-критерий Манна–Уитни.			

МКВ рефралонем после введения препарата в наименьшей дозе 5 мкг/кг была эффективна у 17 из 30 (56,7%) больных (Таблица 4). Медиана времени купирования аритмии после введения препарата в дозе 5 мкг/кг составила 7 [6;12] минут (Рисунок 3) (Таблица 5).



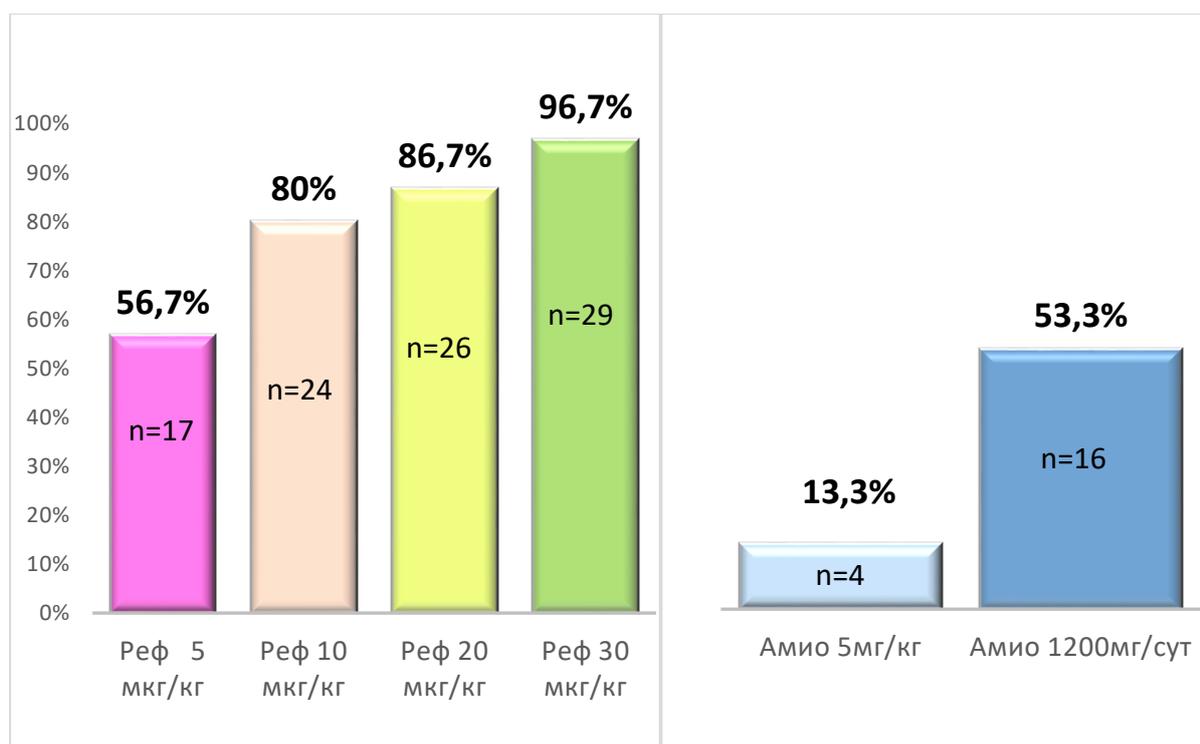
Представлена непрерывная запись в отведениях II и V1. Амплитуда сигнала 10 мм/мВ, скорость развертки записи 25 мм/сек. Красной стрелкой обозначен первый комплекс синусового ритма.

Рисунок 3 – Фрагмент ХМ-ЭКГ, иллюстрирующий момент восстановления СР после введения рефралона в минимальной дозе 5 мкг/кг.

Таблица 5 – Время купирования аритмии на разных этапах кардиоверсии (рефралон/амиодарон)

Доза	Количество восстановивших СР; N (%)	Время купирования аритмии (мин), Me [q1 – q3]	Min	Max
<b>Рефралон</b>				
5 мкг/кг	17 (%)	7 [6;12]	3	16
10 мкг/кг	7 (%)	23 [21;24]	17	36
20 мкг/кг	2 (%)	48 [45;50]	42	53
30 мкг/кг	3 (%)	240 [210;360]	180	480
<b>Амиодарон</b>				
5 мг/кг	4 (%)	60 [58;60]	50	60
1200 мг/сут	12 (%)	180 [120;330]	90	720
Примечание: n – абсолютное количество наблюдений; Me – медиана 25-й и 75-й перцентили.				

Дополнительный болюс рефралона в дозе 5 мкг/кг массы тела (суммарная доза 10 мкг/кг) был введен 13 пациентам, после чего еще у 7 больных удалось купировать аритмию. Таким образом, накопленная эффективность препарата в дозе 10 мкг/кг составила 80% (24 из 30 пациентов) (Рисунок 4). Медиана времени купирования аритмии у пациентов, восстановивших СР после введения суммарной дозы рефралона 10 мкг/кг, составила 23 [21;24] минуты от начала проведения МКВ (Таблица 5).



Реф - рефралон; Амио - амиодарон

Рисунок 4 – Накопленная эффективность рефралона и амиодарона

Остальным 6 пациентам был введен следующий болюс рефралона в расчете 10 мкг/кг массы тела (суммарная доза 20 мкг/кг), что привело к восстановлению СР еще у 2 больных (Рисунок 4). «Накопленная эффективность препарата в дозе 20 мкг/кг составила 86% (26 из 30 пациентов)» [5]. У пациентов, восстановивших СР после введения суммарной дозы рефралона 20 мкг/кг, медиана времени купирования аритмии составила 48 [45;50] минут от начала кардиоверсии (Таблица 5).

Последний болюс рефралона в расчете 10 мкг/кг (суммарная доза 30 мкг/кг) был введен оставшимся 4 пациентам, после чего восстановление СР удалось достичь еще у 3 больных. Накопленная эффективность рефралона в максимальной суммарной дозе 30 мкг/кг составила 96,7% (29 из 30 пациентов) (Рисунок 4) (Таблица 4). Медиана времени купирования аритмии у пациентов, восстановивших СР после введения суммарной дозы рефралона 30 мкг/кг, составила 240 [210;360]

минут от начала проведения МКВ (Таблица 5). «У 1 пациента восстановление СР после введения максимальной дозы 30 мкг/кг не произошло» [5].

При МКВ амиодароном на первом этапе быстрого инфузионного введения препарата в дозе 5 мг/кг восстановление СР было зарегистрировано у 4 из 30 больных (13,3%) (Рисунок 4) (Рисунок 5). Медиана времени купирования аритмии у пациентов, восстановивших СР после введения амиодарона в дозе 5 мг/кг массы тела, составила 60 [58;60] минут (Таблица 5).

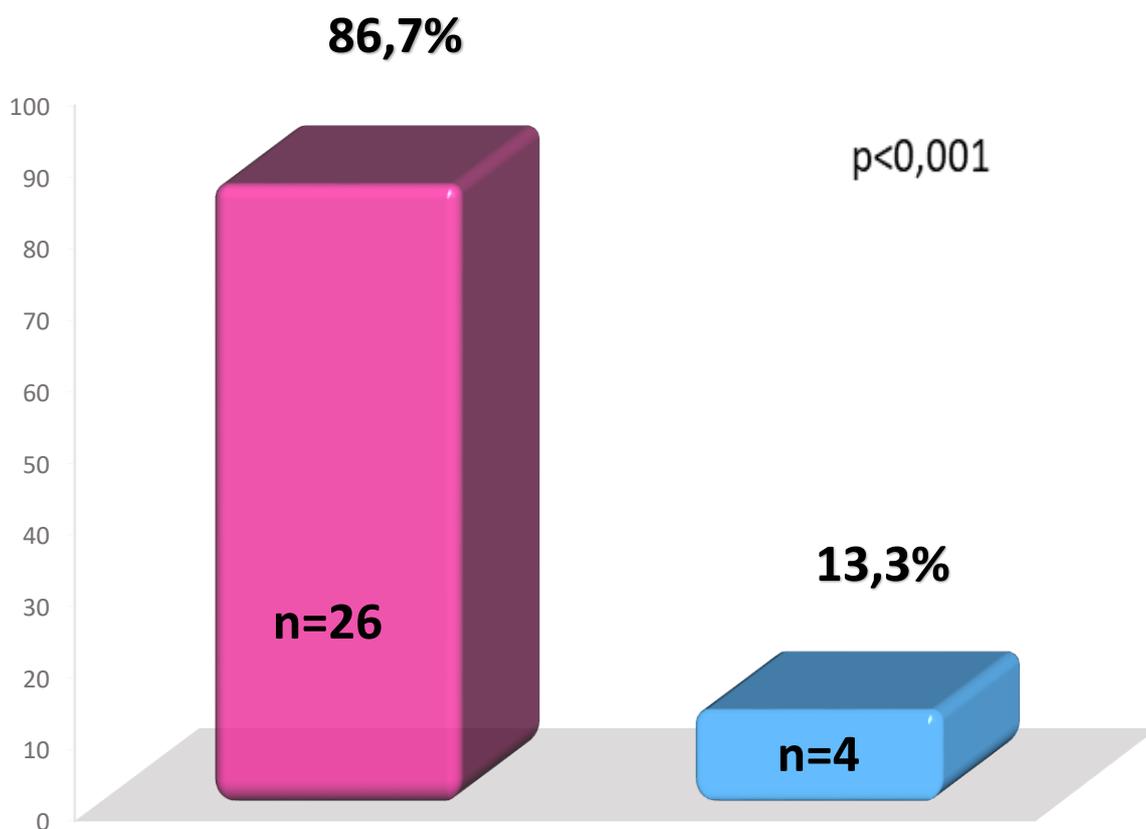


Представлена запись в 12 стандартных отведениях. Амплитуда сигнала 10 мм/мВ, скорость развертки записи 25 мм/сек. Красным цветом обозначен первый комплекс синусового ритма.

Рисунок 5 – Фрагмент ХМ-ЭКГ, иллюстрирующий момент купирования ФП после введения амиодарона в дозе 5 мг/кг.

Дальнейшее введение препарата было прекращено у 1 пациента из-за развития брадисистолии при сохраняющейся ФП (см. ниже), и еще у 2 пациентов ввиду возникновения артериальной гипотензии. Таким образом, продленная инфузия амиодарона в дозе 100 мг/час до достижения максимальной суммарной дозы 1200 мг потребовалась 23 больным, из которых купировать аритмию удалось еще у 12 пациентов. Таким образом, накопленная эффективность амиодарона составила 53,3% (16 из 30 пациентов) (Рисунок 4) (Таблица 4). Медиана времени купирования аритмии у пациентов, восстановивших СР на фоне продленной инфузии амиодарона, составила 180 [120;330] минут (Таблица 5).

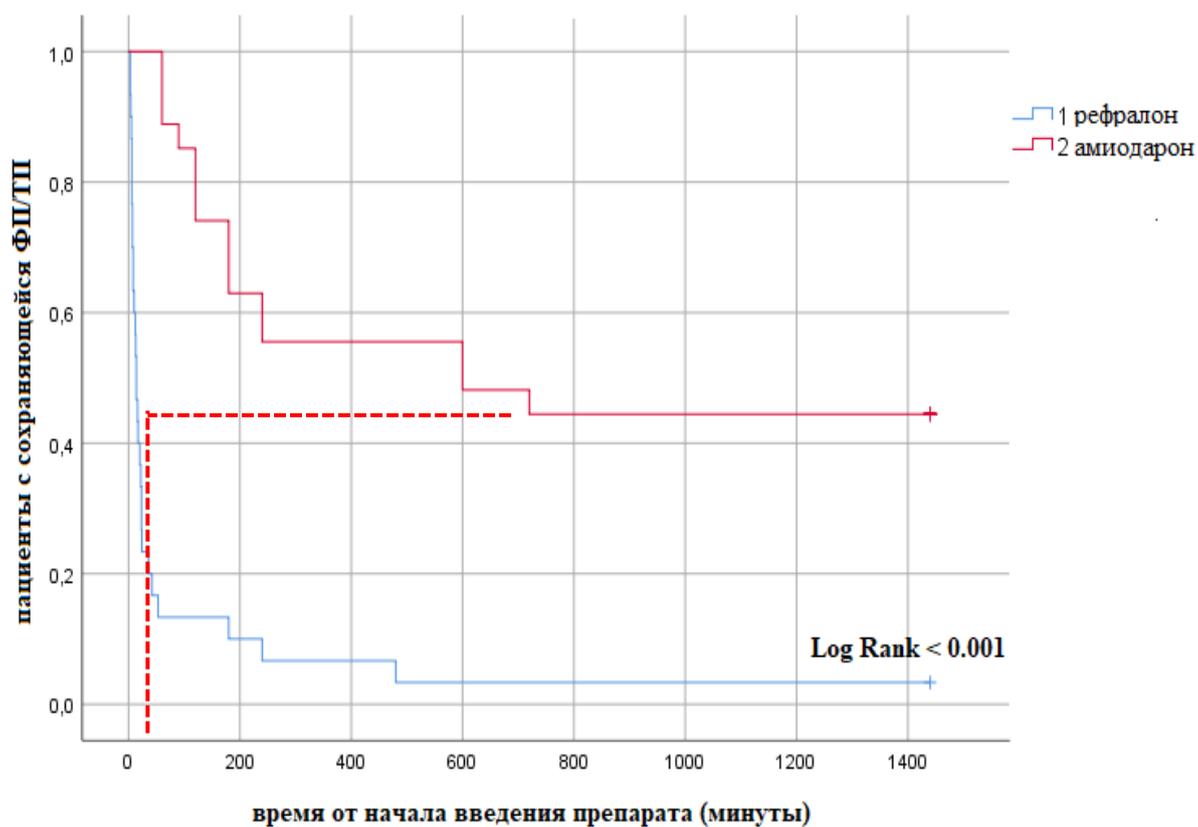
При анализе эффективности купирования ФП/ТП в течение 60 минут от начала проведения МКВ было выявлено, что в группе рефралона купирование аритмии произошло у 26 (86,7%) больных, а в группе амиодарона – у 4 (13,3%) пациентов  $p < 0,001$  (Рисунок 6) (Таблица 4).



Значение  $p$  рассчитано с использованием точного критерия Фишера

Рисунок 6 – Сравнительная эффективность восстановления СР рефралоном и амиодароном в течение 60 минут

Таким образом, в группе рефралона восстановление СР происходило достоверно быстрее, чем в группе амиодарона (Таблица 4). Более чем десятикратные различия были получены по времени достижения антиаритмического эффекта. Так, медиана времени от начала введения препарата до момента купирования аритмии в группе рефралона была 14 [7;23] мин, а в группе амиодарона - 150 [82;240] мин ( $p < 0,001$ ). Также были получены различия по кривым Каплана-Мейера, иллюстрирующим вероятность сохранения ФП в течение 24 ч после начала МКВ у включенных в исследование пациентов (Рисунок 7).



Вертикальная пунктирная линия -15-минутный интервал; горизонтальная пунктирная линия – уровень эффективности амиодарона за 24 часа

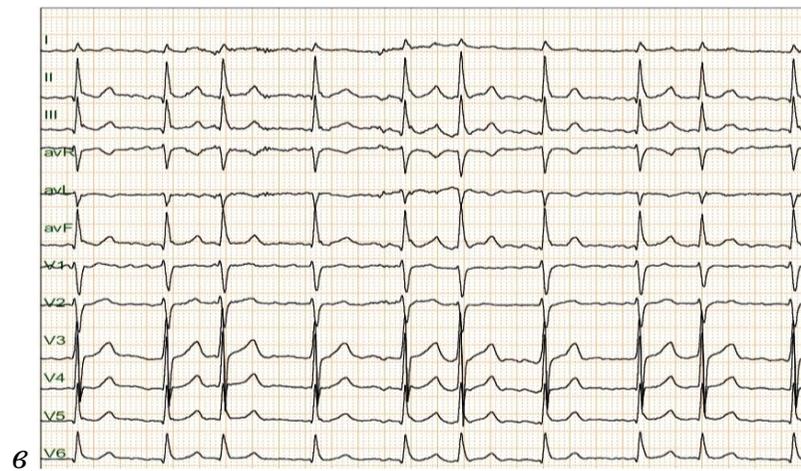
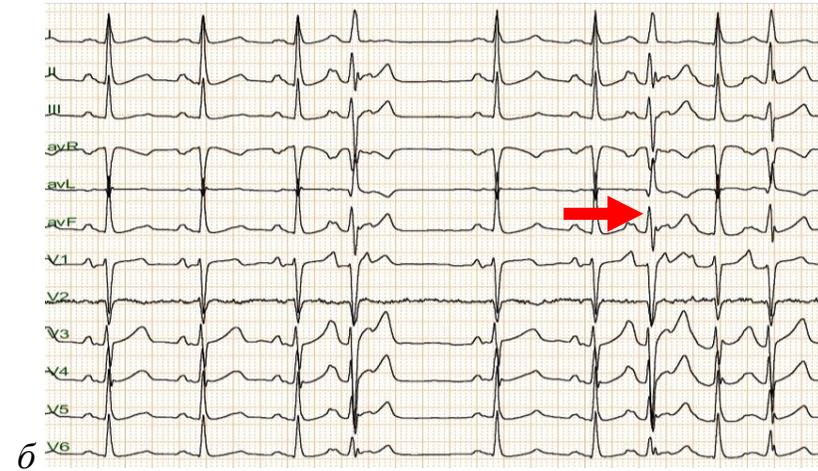
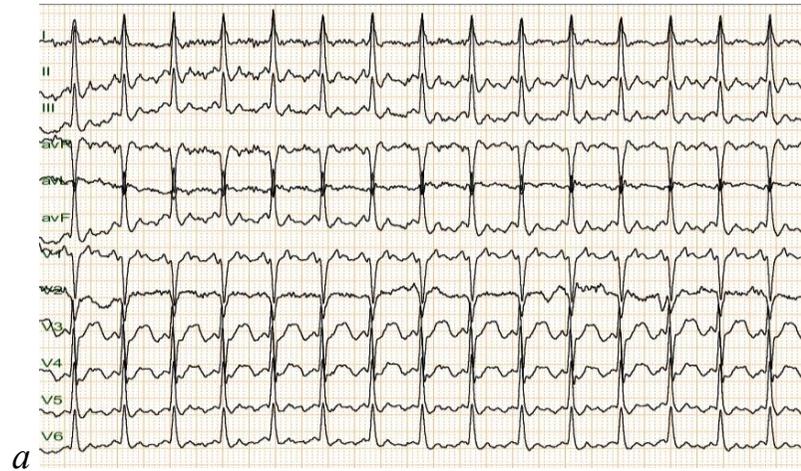
Рисунок 7 – Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие долю пациентов с сохраняющейся фибрилляцией/трепетанием предсердий в течение 24 часов после начала введения препаратов (рефралон, амиодарон)

Как видно, в течение 15 минут от начала введения рефралона в дозе 5 мкг/кг СР удалось восстановить у такого же количества больных, сколько за 24 часа введения амиодарона.

### 3.1.3. 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 4).

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. Из них у одного больного рецидив ФП развился спустя 20 мин после МКВ. Пароксизм ФП длился около 30 мин с последующим спонтанным купированием. У второго пациента рецидив аритмии был зарегистрирован спустя 3 мин после успешной кардиоверсии и длился около 2 ч. Купирование аритмии произошло без дополнительных терапевтических вмешательств. В дальнейшем у обоих пациентов сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара» [5] (Рисунок 8).



*a* – ТП с ЧЖС 140-150 уд/мин до проведения кардиоверсии; *б* – СР, красная стрелка указывает на начало рецидива ФП; *в* – рецидив ФП с ЧЖС 80-90 уд/мин; *г* – СР после спонтанного купирования рецидива

Рисунок 8 – Фрагменты ЭКГ пациента с рецидивом аритмии

У третьего пациента рецидив ФП развился спустя 2 часа после успешной кардиоверсии рефраломом в дозе 10 мкг/кг. «Попытки восстановления СР в течение 24 часов не предпринимались, проводилась ритмурежающая терапия анаприлином. На вторые сутки после возникновения рецидива произошло спонтанное купирование аритмии. В дальнейшем пациенту была проведена операция радиочастотной аблации аритмогенных зон сердца, после чего сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара» [5].

Следует отметить, что пациенты с рецидивами ФП отмечали лучшую переносимость аритмии в сравнении с исходной. Это может быть обусловлено меньшей частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) во время рецидива аритмии вследствие урежающего ЧЖС действия рефралона (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика случаев рецидивов ФП/ТП после восстановления СР рефралоном

<b>№</b>	<b>Доза рефралона</b>	<b>Исходная форма аритмии и ЧЖС</b>	<b>Время до рецидива</b>	<b>Форма рецидива аритмии и ЧЖС</b>	<b>Продолжительность рецидива</b>	<b>Исход</b>
1	5 мкг/кг	ТП 140-150 уд/мин	3 минуты	ФП 80-90 уд/мин	2 часа	Спонтанное купирование
2	5 мкг/кг	ФП 110-120 уд/мин	20 минут	ФП 80-100 уд/мин	30 минут	Спонтанное купирование
3	10 мкг/кг	ФП 100-120 уд/мин	2 часа	ФП 90-100 уд/мин	20-22 часа	Ритмурежающая терапия анаприлином с последующим спонтанным купированием

Таким образом, при сравнительной оценке эффективности МКВ рефралоном и амиодароном установлено, что отечественный антиаритмический препарат превосходит «эталонный» амиодарон не только в достоверно более высокой частоте восстановления СР, но и в достоверно более быстром купировании аритмии. Так, накопленная эффективность рефралона в суммарной дозе 30 мкг/кг составила 96,7% (29 из 30), а эффективность амиодарона в максимальной суточной дозе 1200 мг – 53,3% (16 из 30) ( $p < 0,001$ ). Медиана времени купирования аритмии при использовании рефралона составила 14 [7;23] мин, а при использовании амиодарона – 150 [82;240] мин ( $p < 0,001$ ). По количеству рецидивов ФП/ТП статистически значимых различий не получено.

### **3.1.2. Выявление возможных предикторов эффективности минимальной дозы рефралона**

С целью выявления возможных предикторов эффективности наименьшей дозы рефралона, нами был проведен анализ демографических и клинико-инструментальных характеристик пациентов, восстановивших СР с использованием 5 мкг/кг рефралона в сравнении с больными, которым потребовалось дальнейшее введение препарата (Таблица 6). По представленным показателям не удалось выявить достоверных различий среди пациентов, восстановивших СР после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг, и пациентов, получивших более высокие дозы препарата. Закономерным было предполагать, что купирование аритмии с использованием наименьшей дозы будет происходить у больных с недавно возникшими пароксизмами. Однако, длительность купируемого эпизода в группе «5 мкг/кг» была выше, чем в группе «более 5 мкг/кг», что может свидетельствовать о минимальном влиянии фактора спонтанного купирования аритмии на результаты нашего исследования.

Таблица 6 – 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**
Общий анамнез ФП/ТП (месяцы), Me[25;75]	60 [12;84]	36 [12;120]	0,983^
Длительность купируемого эпизода ФП/ТП (часы), Me[25;75]	144 [19;168]	30 [24;96]	0,410^
ГБ n(%)	15 (88,2%)	12 (92,3%)	1,000**
ИБС n(%)	4 (23,5%)	1 (7,7%)	0,355**
ХСН n(%)	3 (17,6%)	2 (15,4%)	1,000**
ОНМК в анамнезе n(%)	2 (11,8%)	1 (7,7%)	1,000**
СД 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^
Объем ЛП (мл), M ± SD	78 ± 19	79 ± 17	0,904*
Размер ЛП (см), M ± SD	4 ± 0	4 ± 0	0,574*
ФВЛЖ (%), Me	60 [60;60]	60 [58;60]	0,275^
ТМЖП (см), Me	1 [1;1]	1 [1;1]	0,909^
Примечание: n – абсолютное количество наблюдений, Me – медиана 25-й и 75-й перцентиль; *p – t-критерий Стьюдента; **p – Точный критерий Фишера; ^ p –U-критерий Манна–Уитни;			

### 3.2. Анализ безопасности восстановления СР с использованием рефралона и амиодарона

#### 3.2.1. 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» [5] (Таблица 8).

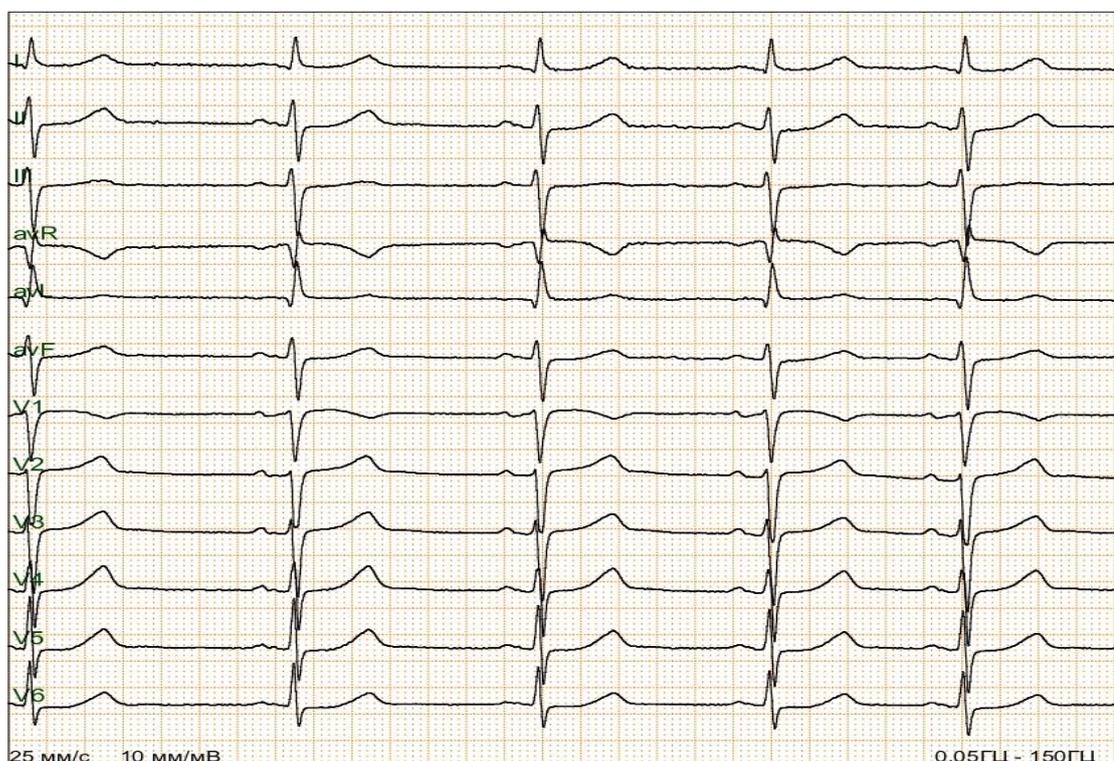
Таблица 8 – Показатели безопасности рефралона и амиодарона

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
Примечание: p – Точный критерий Фишера.			

#### 3.2.2. Влияние рефралона и амиодарона на длительность интервала QT

Чрезмерное удлинение интервала QT  $\geq$  500 мс регистрировалось у 2 (6,7%) пациентов в группе МКВ рефралоном после использования препарата в

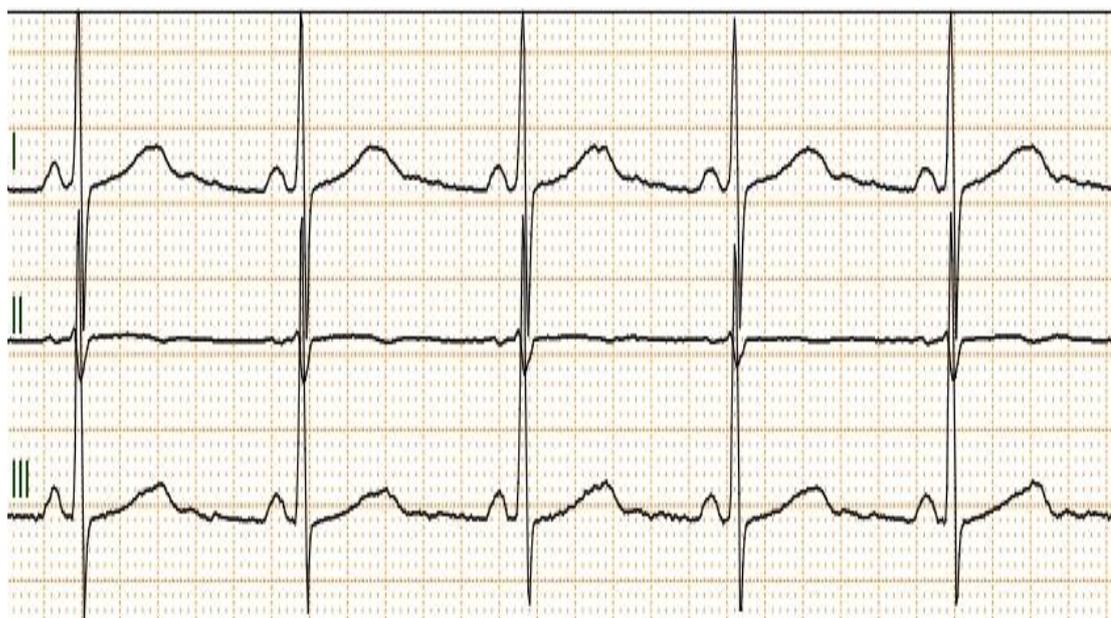
максимальной (30 мкг/кг) и субмаксимальной (20 мкг/кг) дозах. «Так, у одной из них удлинение интервала QT было зарегистрировано сразу после восстановления СР на фоне введения рефралона в дозе 20 мкг/кг. Максимальное значение интервала QT составило 510 мс (Рисунок 9). У второго пациента удлинение интервала QT до 520 мс было зарегистрировано на фоне сохраняющейся ФП после введения препарата в дозе 30 мкг/кг. В последующем (в течение 3 ч) у данного пациента отмечалось восстановление СР. В обоих случаях длительность интервала QT нормализовалась без дополнительных терапевтических вмешательств к концу времени наблюдения (24 ч)» [5].



Представлена запись в 12 стандартных отведениях. Амплитуда сигнала 10 мм/мВ, скорость развертки записи 25 мм/сек

Рисунок 9 - Фрагмент ЭКГ, иллюстрирующий удлинение интервала QT до 510 мс сразу после восстановления СР путем введения рефралона в дозе 20 мкг/кг

В группе амиодарона удлинение интервала QT  $> 500$  мс также было зарегистрировано у 2 пациентов (6,7%;  $p=1,000$ ) (Таблица 8). У первого больного максимальное удлинение интервала QT составило 520 мс и регистрировалось сразу после восстановления СР при использовании амиодарона в дозе 800 мг (спустя 3 часа от начала введения). У второго больного удлинение интервала QT достигло 570 мс и регистрировалось на фоне сохраняющейся ФП после введения максимальной дозы препарата 1200 мг (спустя 10 часов от начала введения) (Рисунок 10). В последующем (в течение 4 часов) у пациентки было отмечено восстановление СР. У обоих больных продолжительность интервала QT сократилась до нормальных значений к концу 24 часов наблюдения.

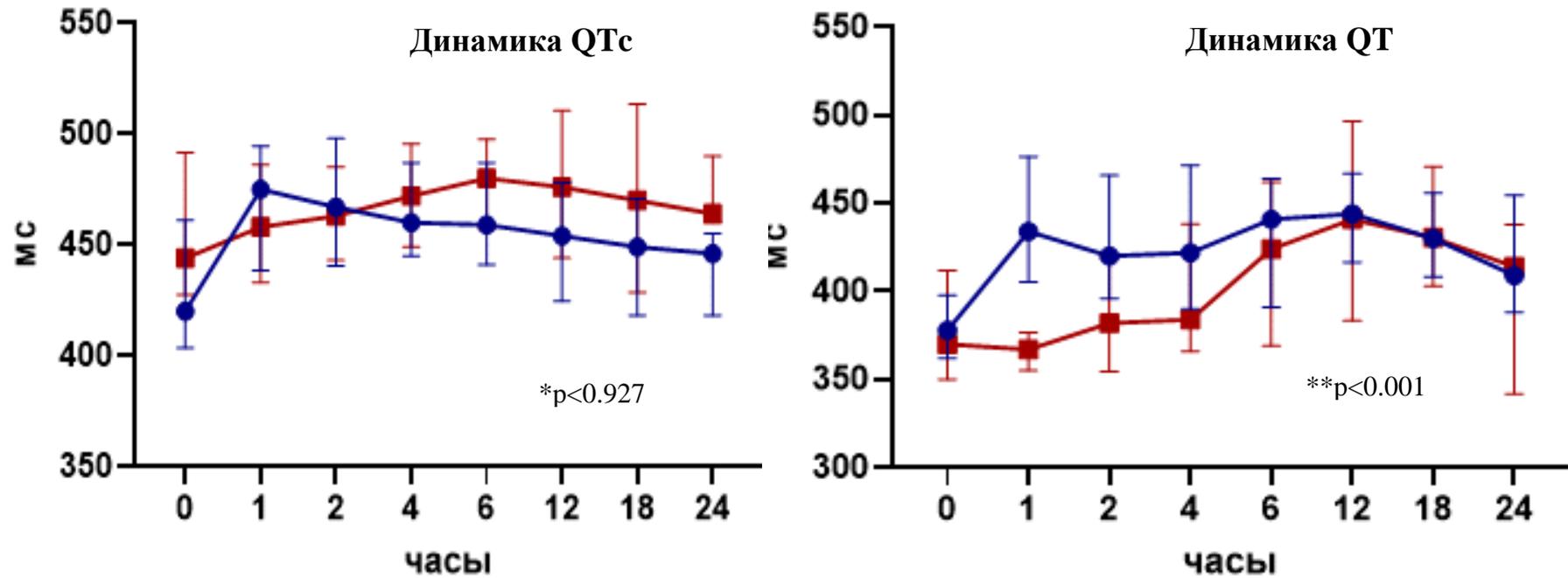


Запись представлена в отведениях I, II, III. Амплитуда сигнала 10 мм/мВ, скорость развертки записи 25 мм/сек.

Рисунок 10 – Фрагмент ЭКГ, иллюстрирующий удлинение интервала QT до 570 мс сразу после восстановления СР путем введения амиодарона в дозе 1200 мг

Также был проведен анализ влияния вводимых препаратов (рефралон/амиодарон) на динамику интервала QT и скорректированного интервала QT (QTc) в течение 24 часов после МКВ. По данным суточного мониторинга

ЭКГ были выявлены различные взаимосвязи в исследуемых группах. При МКВ рефраном значения интервалов QT/QTc относительно исходных точек нарастали преимущественно в первые часы от начала введения препарата и имели тенденцию к постепенному снижению в течение суток. При МКВ амиодароном выявлена иная картина: удлинение интервалов QT/QTc относительно исходных значений происходило медленнее и достигало максимальных значений к середине 24 часов наблюдения (Рисунок 11).



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

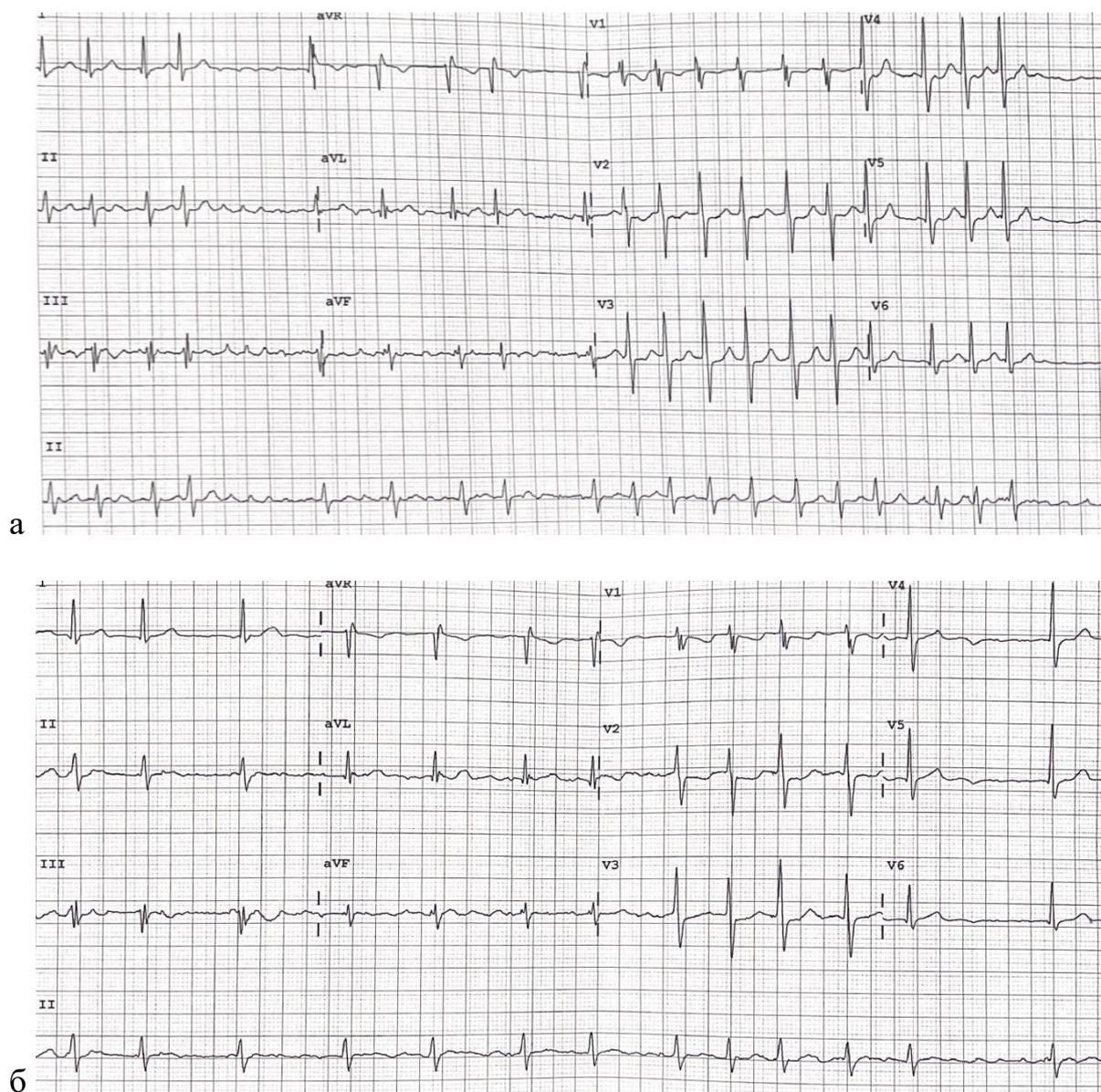
Рисунок 11 – Динамика интервалов QTc и QT в течение 24ч от начала медикаментозной кардиоверсии

Изменение длительности интервала QT отражает фармакодинамическое воздействие препаратов, развитие их антиаритмической активности. Как известно, при чрезмерном удлинении данного интервала возрастает риск развития нежелательных побочных явлений в виде желудочковых тахиаритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт (TdP). Таким образом, сохранение удлинения интервала QT указывает на повышенный риск развития 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.

### **3.2.3. Брадиаритмии после введения рефралона и амиодарона**

Ни у одного из включенных в исследование пациентов после введения препаратов (рефралон/амиодарон) клинически значимые паузы (> 3 сек) в работе сердца как на фоне сохраняющейся аритмии, так и после ее купирования, не зарегистрированы.

В группе МКВ амиодароном было выявлено закономерное снижение ЧЖС на фоне сохраняющейся аритмии после введения амиодарона. Данное наблюдение объясняется электрофизиологическими особенностями препарата и его ритмурежающей способностью (Рисунок 12). После введения рефралона снижения ЧЖС на фоне аритмии не наблюдалось.

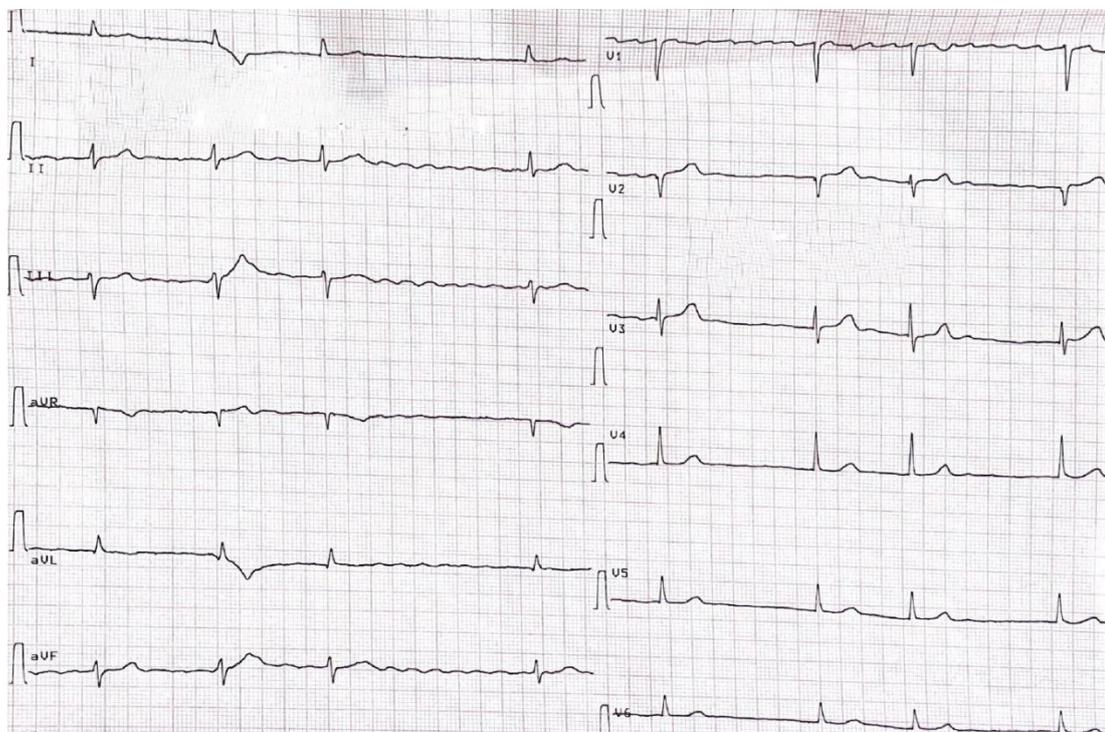


*а* – исходная ЭКГ с ФП с ЧЖС 100-110 уд/мин; *б* – ЭКГ с ФП с ЧЖС 80-90 уд/мин через 20 минут после инфузии амиодарона 400 мг

Рисунок 12 – Фрагменты ЭКГ, иллюстрирующие ФП до и после введения амиодарона в дозе 5 мг/кг

«Снижение частоты желудочковых сокращений до 45 уд/мин на фоне сохраняющейся ФП было отмечено у 1 (3,3%) пациента после завершения первого этапа инфузии амиодарона в дозе 400 мг/кг, что также потребовало прекращения дальнейшего введения препарата. Частота желудочковых сокращений в диапазоне от 45 до 50 уд/мин сохранялась в течение 24 ч и не сопровождалась клинической

симптоматикой (Рисунок 13). Спустя 24 часа пациенту была проведена электроимпульсная терапия с восстановлением СР с ЧСС 50-55 уд/мин» [5].



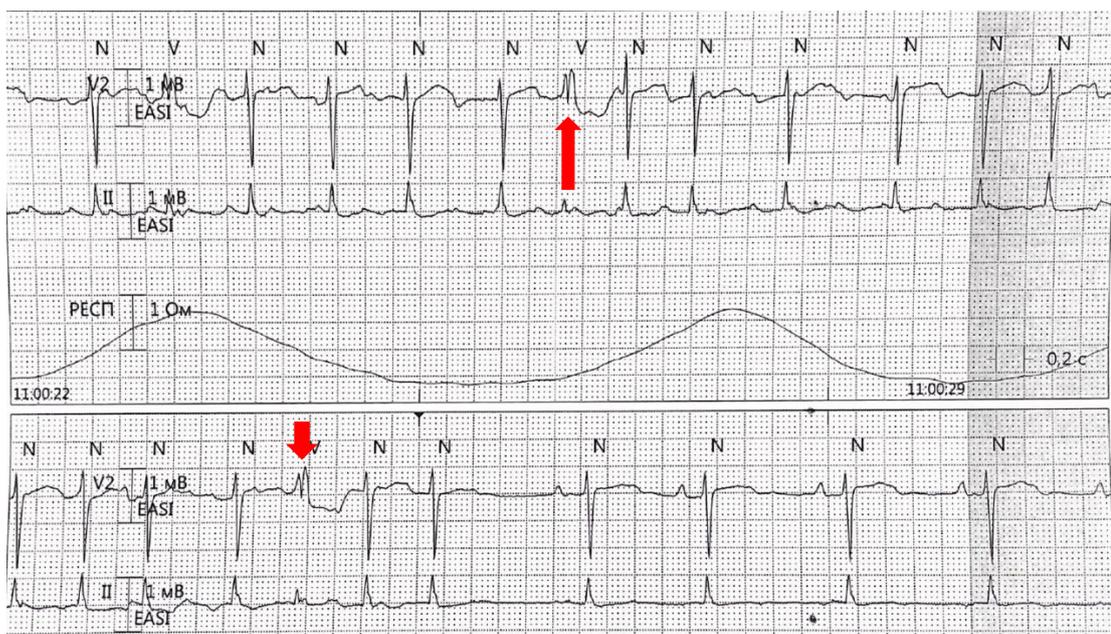
Запись представлена в 12 стандартных отведениях. Амплитуда сигнала 10 мм/мВ,  
скорость развертки записи 25 мм/сек

Рисунок 13 – Фрагмент ЭКГ, иллюстрирующий ФП с ЧЖС 45-50 уд/мин  
после введения амиодарона в дозе 5 мг/кг

В группе МКВ рефралонем брадисистолические события зарегистрированы не были ( $p=1,000$ ) (Таблица 8).

Характерной особенностью рефралона, в отличие от амиодарона, является способность изменять электрокардиографическую картину предсердной аритмии. После введения препарата нерегулярная высокочастотная предсердная активность плавно снижает свою частоту, приобретая регулярность, т.е. трансформируется в трепетание предсердий. За этим, как правило, следует либо восстановление СР, либо сохранение аритмии до последующих введений рефралона.

Также при введении рефралона характерным феноменом является появление абберантного расширения комплексов QRS. Данный феномен проявлялся при тахисистолической ФП и отсутствовал после купирования аритмии. В 90% случаев (27 из 30) после введения рефралона регистрировались абберации, которые нередко предшествовали купированию аритмии. «В основе этого феномена лежит попадание электрического импульса в относительный рефрактерный период системы Гиса-Пуркинье вследствие удлинения реполяризации под действием рефралона. Данное явление не относится к числу проаритмических эффектов препарата» [13] (Рисунок 14). При МКВ амиодароном появление абберантного расширения комплексов не наблюдалось.



Представлена запись в отведениях II и V1. Амплитуда сигнала 10 мм/мВ, скорость развертки записи 25 мм/сек. Красной стрелкой обозначены абберантные комплексы

Рисунок 14 – Фрагмент ХМ-ЭКГ, иллюстрирующий появление абберантных комплексов перед купированием пароксизма после введения рефралона в дозе 10 мкг/кг

### **3.2.4. Влияние рефралона и амиодарона на уровень артериального давления**

Бессимптомное снижение АД  $>20$  мм рт.ст. от исходного значения отмечено в группе амиодарона у 2 пациентов (6,7%) после завершения первого этапа инфузии в суммарных дозах 450 мг и 500 мг, что потребовало прекращения дальнейшего введения препарата. Минимальные значения АД составили 90/60 мм рт.ст и 86/62 мм рт.ст. Состояние пациентов в течение 24 часов оставалось стабильным и не требовало дополнительных терапевтических вмешательств. Восстановления СР у этих больных не произошло, в связи с чем в дальнейшем им была проведена электроимпульсная терапия. В группе рефралона случаи снижения АД зарегистрированы не были ( $p=0,492$ ) (Таблица 8).

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. Важное значение имеет то, что после введения рефралона нарастание длительности интервала QT происходит в первые часы кардоверсии, поскольку это свидетельствует об увеличенном риске развития нежелательных явлений в первые часы после введения препарата и снижении вероятности их проявления 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.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из важнейших звеньев в комплексном подходе к лечению пациентов с ФП/ТП является стратегия контроля ритма. Ранняя приверженность данной тактики, согласно исследованиям EAST-AFNET 4 и RAFAS, способствует снижению риска развития неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Также следует отметить, что стратегия раннего контроля ритма может оказаться и экономически более выгодной. Так в одном ретроспективном исследовании, проведенном в Соединенных Штатах Америки, было выявлено, что затраты на пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии по поводу ФП/ТП, и которым была предпринята попытка кардиоверсии, оказались существенно ниже затрат на пациентов, для которых была избрана тактика контроля ЧСС [94].

Контроль ритма включает в себя купирование аритмии и дальнейшее поддержание СР путем назначения противорецидивной антиаритмической терапии. Восстановления СР можно достичь двумя способами – электрической или медикаментозной кардиоверсией.

В случаях, не требующих экстренного восстановления СР, предпочтение МКВ может быть более целесообразным ввиду потенциально меньшего риска ССО, а также способности не только купировать аритмию, но и предотвращать развитие ранних ее рецидивов [34,35,96].

Среди антиаритмических препаратов, используемых для МКВ, наиболее изученным и широко распространенным является амиодарон. Эффективность и безопасность применения амиодарона была достаточно изучена среди пациентов с различной продолжительностью ФП/ТП [50,83,99,103,105]. Однако в настоящее время использование амиодарона рекомендовано для купирования лишь пароксизмов ФП/ТП.

Наряду с амиодароном представителем III класса антиаритмических средств является отечественный антиаритмический препарат рефралон. До настоящего

времени изучение эффективности и безопасности МКВ рефралоном проводилось преимущественно среди пациентов с персистирующим течением ФП/ТП [2,9,10,11,13,15,16,44,45]. У пациентов же с пароксизмами ФП/ТП использование препарата малоизучено. Известно, что в исследовании, проведенном на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ, с 247 участниками у 87 пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП/ТП. Согласно результатам научной работы среди данной категории больных эффективность рефралона составила 93,1% [11].

Таким образом, весьма актуальным было непосредственное сравнение эффективности и безопасности клинического применения нового отечественного антиаритмического препарата и широко распространенного, «эталонного» амиодарона у больных пароксизмальной формой ФП/ТП в ходе проспективного рандомизированного исследования.

В наше исследование были включены пациенты с пароксизмами ФП/ТП, имеющие показания к восстановлению СР. После предварительного обследования методом конвертной рандомизации участники были распределены на две группы лечения: МКВ рефралоном (n=30) и МКВ амиодароном (n=30). Далее в условиях палаты интенсивной терапии проводилась процедура фармакологической кардиоверсии.

Для кардиоверсии рефралоном была избрана четырехэтапная схема введения препарата, доказавшая свою эффективность и безопасность в исследовании, проведенном на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ. Данная схема включала 4 этапа введения препарата: 5-5-10-10 мкг/кг с интервалами по 15 минут.

Для процедуры МКВ амиодароном было принято двухэтапное введение препарата. Данная инфузионная схема была избрана с учетом фармакокинетических особенностей амиодарона, которыми являются относительно медленное развитие антиаритмического эффекта (в течение 15-30 минут) и быстрое (в течение 4 часов) прекращение действия при однократном

внутривенном введении. В связи с этим, на первом этапе МКВ осуществлялась инфузия амиодарона в дозе 5 мг/кг. Для более быстрого достижения антиаритмического эффекта задаваемая скорость инфузии для всех пациентов составляла 20 минут. Однако при плохой субъективной переносимости препарата и развитии отрицательных гемодинамических эффектов (снижение АД и ЧСС), скорость введения замедлялась до 60 минут. При отсутствии СР в течение часа от начала кардиовесрии продолжалось введение амиодарона со скоростью 100 мг/час до достижения максимальной суточной дозы 1200 мг.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности МКВ у пациентов с пароксизмальным течением ФП/ТП отечественным антиаритмическим препаратом III класса – рефралоном. Эффективность препарата при использовании максимальной дозы 30 мкг/кг составила 96,7% (29 из 30), что значительно превосходит эффективность амиодарона в суммарной дозе 1200 мг/сут – 53,3% ( $p < 0,001$ ). Столь высокая эффективность рефралона, полученная в данной работе, согласуется с ранее опубликованными данными клинических исследований, проведенных с участием пациентов как с персистирующей, так и с пароксизмальной формами ФП/ТП [2,6,9,10,11,13,16.44,45].

Необходимо отметить, что большинство пациентов (56,7%) восстановило СР при введении рефралона в минимальной дозе 5 мкг/кг. Таким образом, эффективность восстановления СР уже через 15 минут после введения первого болюса отечественного антиаритмического препарата в данном исследовании оказалась сопоставимой с максимальной суммарной эффективностью амиодарона, достигнутой в течение 24 часов (53,3%;  $p = 0,795$ ).

При сопоставлении клинико-инструментальных характеристик пациентов, восстановивших СР с использованием рефралона в дозе 5 мкг/кг, с пациентами, которым потребовалось дальнейшее введение препарата, не удалось выявить статистически значимых различий. Все, включенные в исследование больные, имели сердечно-сосудистые (ГБ, ИБС, ХСН) и/или другие сопутствующие

заболевания (ОНМК, СД, ХОБЛ и др), а также избыточную массу тела - ИМТ равнялся  $29 \text{ кг/м}^2$  [26;33]. По данным ЭхоКГ практически у всех участников отмечалось увеличение размеров ( $4 \pm 0 \text{ см}$ ) и объема левого предсердия ( $77 \pm 21 \text{ мл}$ ), фракция выброса левого желудочка была сохранной 60% [56;60]. Учитывая вышеизложенное, а также тот факт, что в ходе проведения исследования у более чем 50% больных удалось восстановить СР с использованием наименьшей дозы рефралона 5 мкг/кг, можно сделать заключение, что препарат высокоэффективен в том числе у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ремоделированием и дилатацией левого предсердия.

Особенно важно подчеркнуть быстроту купирования аритмии. При анализе данного критерия эффективности рефралон продемонстрировал значительное преимущество перед амиодароном. Так, медиана времени от начала введения рефралона до восстановления СР составила 14 [7;23] мин, а при использовании амиодарона – 150 [82;240] мин ( $p < 0,001$ ). Таким образом, в течение 60 мин от начала кардиоверсии рефралоном практически у 90% (26 из 30) больных удалось восстановить СР, что отчетливо превосходит результаты, полученные не только в течение первого часа внутривенного введения амиодарона (13,3%;  $p < 0,001$ ), но и его суточную эффективность (53,3%;  $p < 0,010$ ).

При сравнении полученных результатов с представителями других классов антиаритмических средств (I класс), зарегистрированными на территории Российской Федерации, рефралон также демонстрирует явное преимущество не только в частоте восстановления СР, но и в скорости достижения этого эффекта. Так, одним из представителей I класса антиаритмических препаратов, рекомендованным к клиническому применению на территории РФ, является новокаинамид (IA класс антиаритмических средств). Согласно литературным источникам, эффективность использования этого препарата для восстановления ритма при пароксизмах ФП составляет около 50%, при ТП – 30%, а среднее время купирования аритмии составляет 55 минут [102]. При этом, важно отметить, что препарат неэффективен при длительности пароксизмов более 48 часов, в ряде

случаев значительно снижает АД, может способствовать трансформации ФП в ТП, что во многих случаях сопровождается нарастанием частоты сердечных сокращений. Кроме того, прокаинамид противопоказан больным со структурным заболеванием сердца [89].

Еще одним представителем препаратов I класса антиаритмических средств является пропafenон (класс IC), который также входит в Клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП/ТП Минздрава РФ. По данным проводившихся исследований, эффективность восстановления СР при использовании пропafenона колеблется от 40 до 80% [49,76,90], при этом время купирования аритмии составляет от 1 до 3 часов [74]. Противопоказаниями к применению пропafenона являются структурное поражение миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ФВ ЛЖ менее 40%), гипертрофия левого желудочка. Также применение препарата ограничено у пациентов с бронхо-легочными заболеваниями в виду наличия неселективного бета-блокирующего действия, которое может привести к бронхоспазму [58].

Как известно, у пациентов с пароксизмальным течением ФП/ТП всегда присутствует вероятность самостоятельного восстановления СР [Race 7 ACWAS], поэтому одно из ограничений проведенного исследования связано с возможностью спонтанного купирования аритмии у некоторых включенных в исследование больных. Однако вероятность спонтанного восстановления СР максимальна в течение первых 24 часов от момента возникновения пароксизма и быстро снижается по мере увеличения времени сохранения приступа аритмии [86,87]. В этой связи необходимо отметить, что в нашем исследовании преобладают пациенты с устойчивыми пароксизмами ФП/ТП (медиана длительности купируемого эпизода аритмии составляла 36 [21;138] часов), при этом группы амиодарона и рефралона достоверно не различаются по длительности купируемого эпизода ФП/ТП и по соотношению больных с длительностью купируемого эпизода менее 24 часов и более 24 часов. Таким образом, влияние фактора

самостоятельного купирования аритмии на показатели эффективности препаратов в рамках данного исследования является несущественным.

Также следует обратить внимание, что по результатам исследования не отмечено тенденции к большей эффективности малых доз рефралона у пациентов с меньшей продолжительностью купируемого пароксизма аритмии. Медиана длительности купированного эпизода аритмии в группе пациентов, восстановивших СР после введения препарата 5 мкг/кг, составила 144 [19;168] часа.

Немаловажной проблемой является развитие ранних рецидивов аритмии после успешной кардиоверсии. По данным литературных источников частота развития рецидивов ФП/ТП после успешной ЭКВ составляет от 56% до 84%. [34,35,62,96] В этой связи, одним из преимуществ МКВ перед ЭКВ является возможность не только купировать аритмию, но и предотвращать возникновение новых пароксизмов [1].

Данный феномен нашел отражение в результатах нашего исследования. Так, среди пациентов, получивших максимальную дозу рефралона 30 мкг/кг и восстановивших СР, рецидивы ФП/ТП не отмечались. Возникшие вновь эпизоды аритмии были редкими (10,3%), и они были зарегистрированы исключительно у больных, восстановивших СР с использованием минимальных доз препарата (5 и 10 мкг/кг). Принципиальное значение имеет и факт самостоятельного, без проведения дополнительных терапевтических вмешательств, купирования данных рецидивов и стойкого сохранения СР в течение последующих 24 часов наблюдения. Также было отмечено, что рецидивы аритмии, возникшие после введения рефралона, протекали с меньшей ЧЖС и сопровождались менее выраженными клиническими проявлениями, чем индексные пароксизмы.

Отсутствие достоверных различий между исследуемыми препаратами по использованным критериям безопасности указывает на то, что по этим важнейшим параметрам рефралон не уступает амиодарону. В ходе проведения клинического

испытания острые сердечно-сосудистые осложнения и летальные исходы не отмечались. Желудочковое аритмогенное действие препаратов в виде пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт (TdP) не отмечено ни у одного больного.

Как и остальные представители III класса антиаритмических средств и рефралон, и амиодарон оказывают влияние на длительность интервала QT [18,20]. В ходе исследования у равного количества больных в группах МКВ рефралоном и амиодароном было зарегистрировано удлинение интервала QT  $\geq 500$  мс. Чрезмерное увеличение продолжительности данного интервала отмечено у 2 (6,7%) пациентов, получивших максимальную (30 мкг/кг) и субмаксимальную (20 мкг/кг) дозы рефралона, при этом сокращение QT до нормальных значений произошло в течение 24 часов. Следует отметить, что среди пациентов, получивших меньшие дозы препарата (5 и 10 мкг/кг) удлинение интервала QT  $\geq 500$  мс не зарегистрировано.

При МКВ амиодароном также у 2 (6,7%) пациентов отмечалось удлинение интервала QT при проведении продленной инфузии и введении больших доз препарата (800 мг и 1200 мг). Продолжительность интервала нормализовалась к концу 24 часов наблюдения.

Как было сказано ранее, антиаритмические средства III класса влияют на продолжительность интервала QT, удлиняя его, что отражает развитие их антиаритмической активности. При чрезмерном удлинении QT повышается риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий, прежде всего TdP. В этой связи был проведен анализ динамики интервалов QT/QTc в течение суток после кардиоверсии (рефралоном/амиодароном), в результате чего были выявлены различные закономерности. При проведении МКВ рефралоном удлинение интервалов QT/QTc происходило преимущественно в первые часы от начала кардиоверсии и имело тенденцию к постепенному снижению в течение 24 часов, что свидетельствует о риске развития нежелательных побочных явлений в первые часы проведения МКВ. В случае введения амиодарона длительность интервалов

QT/QTc относительно исходных точек нарастала более медленно и достигала максимальных значений лишь к середине 24-часового промежутка, следовательно, развитие нежелательных явлений наиболее ожидаемо не в первые часы после начала введения препарата, а в более отдаленные сроки. Важность данного наблюдения заключается в том, что после кардиоверсии рефралом возможно сокращение срока наблюдения пациентов в условиях палаты интенсивной терапии, при условии отсутствия нарастания интервалов QT/QTc, что в свою очередь может привести к сокращению продолжительности госпитализации.

Различия в динамике увеличения длительности интервалов QT/QTc также указывают и на потенциально меньшую вероятность неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными препаратами при назначении поддерживающей антиаритмической терапии для длительного удержания восстановленного СР после введения рефралона по сравнению с амиодароном, однако подтверждение данного предположения требует проведения соответствующего клинического исследования.

Для рефралона, в отличие от амиодарона, характерным является способность изменять электрокардиографическую картину предсердной аритмии. «Механизмом антиаритмического действия препарата при ФП и ТП является удлинение потенциала действия миокарда предсердий за счет замедления реполяризации и, как следствие, увеличение предсердного эффективного рефрактерного периода (ЭРП). Увеличение ЭРП предсердий приводит к увеличению длины волны re-entry более чем в 2 раза, что ведет к снижению частоты волн фибрилляции и трансформации аритмии в трепетание с последующим купированием» [13]. Важно отметить, что при трансформации ФП в ТП не происходит увеличения ЧЖС.

В отношении ещё одного критерия безопасности – снижения ЧСС – достоверные различия между исследуемыми препаратами так же не были отмечены. Взаимосвязь между введённой дозой рефралона и вероятностью развития брадиаритмий не выявлена. После МКВ рефралом ни у одного

пациента не отмечено возникновения брадисистолии как на фоне сохраняющейся ФП/ТП, так и после восстановления СР. Стоит отметить, что данные ранее проводившихся исследований свидетельствуют о развитии клинически значимых нарушений проводимости при МКВ рефраломом в 7,4% случаев среди пациентов с персистирующей формой ФП/ТП, и в 6,8% случаев среди пациентов с пароксизмальным течением ФП/ТП [11,17]. Следовательно, результаты нашего исследования не могут исключать связь возникновения брадиаритмий с применением рефралона у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП, поэтому необходимо соблюдать меры предосторожности и вести тщательный отбор кандидатов для проведения кардиоверсии, обязательно исключать пациентов с известными ранее нарушениями проводимости.

Развитие брадисистолических событий является ожидаемым при использовании амиодарона для фармакологической кардиоверсии. Данное явление обусловлено механизмом действия и электрофизиологическими особенностями препарата. Амиодарон обладает способностью блокировать бета-адренергические рецепторы и кальциевые каналы, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и замедлению атрио-вентрикулярной проводимости [18,21,22,67]. Согласно литературным источникам, частота возникновения лекарственно-индуцированной брадикардии при введении амиодарона колеблется от 3 до 20% [12]. В ходе проведения нашего исследования также отслеживался ритмурежающий эффект препарата на фоне сохраняющейся аритмии, а развитие клинически значимой брадисистолии ( $< 50$  уд/мин) было зарегистрировано у одного пациента (3,3%).

Характерной фармакодинамической особенностью амиодарона является не только снижение частоты желудочковых сокращений, но и способность вызывать артериальную гипотензию. Данный гемодинамический эффект обусловлен артериальной вазодилатацией и отрицательным инотропным действием препарата [18,21,22,67]. При внутривенном введении амиодарона возникновение гипотензии является одним из наиболее часто встречающихся осложнений (10-30%) [70]. В

нашем исследовании у 2 (6,7%) пациентов было отмечено снижение артериального давления на 1 этапе (быстрой) инфузии препарата.

Возникновение артериальной гипотензии также встречается при использовании препаратов I класса. При внутривенном введении новокаинамида гипотензия является одним из частых нежелательных явлений и встречается в 10,8% случаев [106]. В случае использования пропафенона артериальная гипотензия встречается реже – 1,8% случаев [110].

При кардиоверсии рефралонем ни у одного пациента не было зарегистрировано развитие артериальной гипотензии, что подтверждает отсутствие влияния препарата на гемодинамику и согласуется с данными ранее проведенных клинических исследований по изучению безопасности МКВ рефралонем, а также дает еще одно преимущество в пользу отечественного препарата [2,9,10,11,13,17].

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о значительной эффективности (56,7%) рефралона в начальной дозе 5 мкг/кг. Также подтверждается безопасность применения данной дозы. Ни у одного из пациентов, получивших рефралон в дозе 5 мкг/кг, не были зарегистрированы жизнеугрожающие осложнения, а также побочные явления, принятые в качестве критериев безопасности. Все это создает предпосылки для изучения возможности использования препарата вне палаты интенсивной терапии и стационара (на догоспитальном этапе бригадами скорой медицинской помощи). Однако это предположение требует подтверждения в отдельных специально организованных клинических исследованиях.

## 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 в блоке интенсивной терапии и могут быть переведены в палату при условии отсутствия нарастания длительности интервала QT.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БИТ – блок интенсивной терапии

ВПУ – Вольфа-Паркинсона Уайта

ГБ – гипертоническая болезнь

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМТ – индекс массы тела

ЛП – левое предсердие

ЛЖ – левый желудочек

МКВ – медикаментозная кардиоверсия

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПП – правое предсердие

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СР – синусовый ритм

ТП – трепетание предсердий

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧЖС – частота желудочковых сокращений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКВ – электрическая кардиоверсия

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭРП – эффективный рефрактерный период

ЭХО-КГ – эхокардиография

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца

Tdp – Torsade de pointes

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Аракелян М.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 190-260.
2. Влодзяновский В.В. Острые изменения внутрисердечной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий / В.В. Влодзяновский, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, Х.М. Дзаурова, С.П. Голицын, М.А. Саидова, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Вестник аритмологии. – 2019. – № 26(1). – С. 24-30.
3. Гаглюева Д.А. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению / Д.А. Гаглюева, Н.Ю. Миронов, Л.Ю. Лайович, Н.А. Миронова, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2021. – № 16(2). – С. 5–14.
4. Гаглюева Д.А. Эффективность и безопасность раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после медикаментозной кардиоверсии рефралоном / Д.А. Гаглюева, 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.
5. Гаглюева 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. Гаглюева, 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. 3527.
6. Гаглюева 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.
7. Голицын С.П. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / С.П. Голицын, Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. - 2019. – № 4. – С. 4-85.
  8. Гиляров М.Ю. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта / М.Ю. Гиляров, Е. В. Константинова // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – №9. – С. 16-20.
  9. 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.
  10. 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 // Атеросклероз – 2021. – № 17(3) – С.11-12.
  11. Дзаурова, Х.М. Разработка модифицированного протокола медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий отечественным антиаритмическим препаратом рефралон и оценка его эффективности и безопасности; дис. кандидата медицинских наук: 3.1.20 / Дзаурова Хава Мусаевна. - М., 2023 – 125 с.
  12. Леонова М.В. Лекарственно-индуцированные аритмии / М.В. Леонова // Медицинский совет. – 2020. – № (21). – С. 26–40.

13. Майков Е.Б. Рефралон (ниферидил) — новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий / Е.Б. Майков, Ю.А. Юричева, Н.Ю. Миронов [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 38-48.
14. Миронов Н.Ю. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного III класса ниферидила сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахиаритмиями / Н.Ю. Миронов, С.П. Голицын, С.Ф. Соколов, Е.Б. Майков, Н.Б. Шлевков, Ю.А. Юричева, Ю.В. Мареев, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Вестник аритмологии. – 2012. – № 70. – С. 5-13.
15. Миронов Н.Ю. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности / Н.Ю. Миронов, В.В. Влодзяновский, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 14(5). – С. 664-669.
16. 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 / Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, С.Ф. Соколов, Х.М. Дзаурова, С.П. Голицын [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – № 17(2). – С. 193-199.
17. Миронов Н.Ю. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения / Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, С.Ф. Соколов, Х.М. Дзаурова, С.П. Голицын [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – № 17(2). – С. 200-207.

- др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – № 17(5). – С. 668-673.
18. Рациональная фармакотерапия сердечно сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин [и др.] ; Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; Т. 6). – ISBN 5-98216-006-7
19. Ревившвили А.Ш. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации / А.Ш. Ревившвили, Е.В. Шляхто, В.А. Сулимов [и др.] // Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. – Москва, 2017. – 211 с.
20. Резник А.В. Ионные механизмы кардиотропного действия препарата III класса PГ-2 / А.В. Резник, В.В. Федоров, Ю.М. Коккоз [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 10. – С. 76-82.
21. Стародубова А.В. Амиодарон. Что должен знать практикующий врач / А.В. Стародубова // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2011. – № 1. – С. 19-25.
22. Сулимов В.А. Амиодарон: особенности клинического применения / В.А. Сулимов, М.Ю. Гиляров // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 375.
23. Федоров В.В. Холинолитическая активность антиаритмического препарата III класса PГ-2 / В.В. Федоров, А.И. Иванова, А.В. Глухов [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 7. – С. 62-66.
24. Шальнова С.А. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 12. – С. 70-76.
25. Шубик Ю.В. Амиодарон в международных рекомендациях по лечению аритмий / Ю.В. Шубик // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 10. – С. 646.
26. Azpitarte J. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study / J. Azpitarte, M. Alvarez, O. Baún et al. // European Heart Journal. – 1997. – № 18(10). – P. 1649-54.

27. Bonora A. Efficacy and safety in pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a propensity score matching to compare amiodarone vs class IC antiarrhythmic drugs / A. Bonora, G. Turcato, E. Franchi et al. // *Internal and emergency medicine*. – 2017. – № 12(6). – P. 853-859.
28. Boriani G. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial / G. Boriani, M. Biffi, A. Capucci et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 1997. – № 126(8). – P. 621-5.
29. Bryson H.M. Propafenone. / H.M. Bryson, K.J. Palmer, H.D. Langtry et al. // *Drugs*. – 1993. – № 45. – P. 85–130.
30. Burkart F. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS) / F. Burkart, M. Pfisterer, W. Kiowski, F. Follath, D. Burckhardt // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1990. – № 16. – P. 1711-1718.
31. Buxton A.E. The MUSTT Investigators: Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) / A.E. Buxton, J.D. Fisher, M.E. Josephson et al. // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 1993. – № 36. – P. 215-226.
32. Cairns J.A. For the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators: Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT / J.A. Cairns, S.J. Connolly, R. Roberts, M. Gent // *The Lancet*. – 1997. – № 349. – P. 675-682.
33. Cheng J.W.M. Pharmacotherapy options in atrial fibrillation / J.W.M. Cheng, I. Rybak // *Clinical medicine. Therapeutics*. – 2009. – № 1. – P. 215-30.
34. Choi J.H. Electrocardiographic predictors of early recurrence of atrial fibrillation / J.H. Choi, H.J. Kwon, H.R. Kim et al. // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2021. – № 26(6). – P. e12884.

35. Chugh A. Mechanism of immediate recurrences of atrial fibrillation after restoration of sinus rhythm / A. Chugh, M. Ozaydin, C. Scharf et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2004. – № 27(1). – P. 77-82.
36. Colilla S. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – № 112(8). – P. 1142-1147.
37. Colunga Biancatelli R.M. Adverse reactions of Amiodarone / R.M. Colunga Biancatelli, V. Congedo, L. Calvosa et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2019. – № 16(7). – P. 552-566.
38. Connolly S. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): study design and organization / S. Connolly, M. Gent, R. Roberts et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 1993. – № 72. – P. 103-108.
39. Cotter G. Conversion of recent onset paroxysmal atrial fibrillation to normal sinus rhythm: the effect of no treatment and high-dose amiodarone. A randomized, placebo-controlled study / G. Cotter, A. Blatt, E. Kaluski et al. // *European Heart Journal*. – 1999. – № 20(24). – P. 1833-42.
40. Curtis A.B. Influence of patient characteristics in the selection of patients for defibrillator implantation (the AVID registry) / A.B. Curtis, A.F. Hallstrom, R.C. Klein et al // *The American Journal of Cardiology*. – 1997. – № 79. – P.1185-1189.
41. Cybulski J. Intravenous amiodarone for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation / J. Cybulski, P. Kułakowski, A. Budaj et al. // *Clinical Cardiology*. – 2003. – № 26(7). – P. 329-35.
42. Dorian P. The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in human / P. Dorian, A. Pinter, I. Mangat et al. // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – № 50(1). – P. 35-40.
43. Donovan K.D. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation / K.D. Donovan, B.M. Power, B.E. Hockings, G.J. Dobb, K.Y. Lee // *The American Journal of Cardiology*. – 1995. – № 75(10). – P. 693-7.

44. 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., Vlodyanovsky V.V., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. // Journal of the American College of Cardiology – 2022. -V.79, I.9, Supplement, 2022, P. 48.
45. 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., Vlodyanovskiy V., **Gagloeva D.**, Zelberg M., Sokolov S., Golitsyn S.P. // Circulation – 2022, № 146: A9267.
46. Fatkin D. Relation between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo / D. Fatkin, R.P. Kelly, M.P. Feneley // Journal of the American College of Cardiology. – 1994. – № 23. – P. 961-9.
47. Fedida D. Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antifibrillatory agent / D. Fedida // Expert Opinion on Investigational Drugs. – 2007. – № 16. – P. 519-32.
48. Friedman A. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointe / A. Friedman, J. Miles, J. Liebelt et al. // Cureus. – 2021. – № 13(1). – P. e12895.
49. Funck-Brentano C. Propafenone / C. Funck-Brentano, H.K. Kroemer, J.T. Lee, D.M. Roden // The New England Journal of Medicine. – 1990. – № 322(8). – P. 518-25.
50. Galperín J. Grupo de Estudio de Fibrilación Auricular Con Amiodarona (GEFACA) Investigators. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts long-term sinus rhythm maintenance / J. Galperín, M.V. Elizari, P.A. Chiale et al. // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2003. – № 8(3). – P. 179-86.
51. Ganesan A.N. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis / A.N. Ganesan, D.P. Chew, T. Hartshorne et al. // European Heart Journal. – 2016. – № 37(20). – P. 1591-602.

52. Ganguli I. Cost Conversations About Atrial Fibrillation Care-Who Is Talking the Talk? / I. Ganguli, N. Thakore // JAMA Network Open. – 2021. – № 4(7). – P. e2116670.
53. Glatter K.A. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways / K.A. Glatter, P.C. Dorostkar, Y. Yang et al. // Circulation. – 2001. – № 104(16). – P. 1933-9.
54. Goldman M.E. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study) / M.E. Goldman, L.A. Pearce, R.G. Hart // Journal of the American Society Echocardiography/ - 1999. – № 12(12). – P. 1080-7.
55. Gowda R.M. Female preponderance in ibutilide-induced torsade de pointes / R.M. Gowda, I.A. Khan, G. Pudukollu et al. // International Journal of Cardiology. – 2004. – № 95(2-3). – P. 219-22.
56. Han S. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / S. Han, R. Jia, Z. Cen et al. // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – № 10. – P. 978637.
57. Heeringa J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D.A. Kuip, A. Hofman et al. // European Heart Journal. – 2006. – № 27(8). – P. 949-53.
58. Hindricks G. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(9). – С. 4701.
59. Israel C.W. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care / C.W. Israel, G. Grönefeld, J.R. Ehrlich, Y.G. Li, S.H. Hohnloser // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – № 43(1). – P. 47-52.

60. Julian D.G. For the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators: Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT / D.G. Julian, A.J. Camm, G. Franglin et al. // *The Lancet*. – 1997. – № 349. – P. 667-674.
61. Kafkas N.V. Conversion efficacy of intravenous ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter / N.V. Kafkas, S.P. Patsilidakos, G.A. Mertzanos et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – № 118(3). – P. 321-5.
62. Karaliūtė R. Risk Factors of Early Atrial Fibrillation Recurrence Following Electrical Cardioversion When Left Ventricular Ejection Fraction Is Preserved / R. Karaliūtė, A. Leleika, I. Apanavičiūtė et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – № 58(8). – P. 1053.
63. Khan I.A. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation / I.A. Khan, N.J. Mehta, R.M. Gowda // *International Journal of Cardiology*. – 2003. – № 89(2-3). – P. 239-48.
64. Kirchhof P. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 7(147). – С. 7-86.
65. Kirchhof P. Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / P. Kirchhof, A.J. Camm, A. Goette et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – № 383(14). – P. 1305-1316.
66. Kochiadakis G.E. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion / G.E. Kochiadakis, N.E. Igoumenidis, M.C. Solomou et al. // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1998. – № 12(1). – P. 75-81.
67. Kodama I. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent / I. Kodama, K. Kamiya, J. Toyama // *The American Journal of Cardiology*. – 1999. – № 84(9A). – P. 20R-28R.
68. Kotecha D. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? / D. Kotecha, J.P. Piccini // *European Heart Journal*. – 2015. – № 36. – P. 3250-325.

69. Kowey P.R. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter / P.R. Kowey, J.T. VanderLugt, J.R. Luderer // *The American Journal of Cardiology*. – 1996. – № 78(8A). – P. 46-52.
70. Kowey P.R. Intravenous amiodarone / P.R. Kowey, R.A. Marinchak, S.J. Rials, R.A. Filart // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – № 29(6). – P. 1190-8.
71. Kowey P.R. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P.R. Kowey, P. Dorian, L.B. Mitchell et al. // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2009. – № 2(6). – P. 652-9.
72. Lim H.E. Torsade de pointes induced by short-term oral amiodarone therapy / H.E. Lim, H.N. Pak, J.C. Ahn, W.H. Song, Y.H. Kim // *EP Europace*. – 2006. – № 8(12). – P. 1051-3.
73. Lip G.Y. Paroxysmal atrial fibrillation / G.Y. Lip, F. L. Hee // *Quarterly Journal of Medicine*. – 2001. – № 94(12). – P. 665-78.
74. Madonia S. Intravenous versus oral initial load of propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency room: a randomized trial / S. Madonia, M. De Simone, G. Brai et al. // *Italian Heart Journal*. – 2000. – № 1(7). – P. 475-9.
75. Makai A. Intravénás amiodaron által előidézett torsades de pointes kamrai tachycardia [Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by intravenous amiodarone] / A. Makai, L. Rudas, G. Liskai, T. Fazekas // *Orvosi Hetilap*. – 2003. – № 144(5). – P. 241-7.
76. Martínez-Marcos F.J. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm / F.J. Martínez-Marcos, J.L. García-Garmendia, A. Ortega-Carpio et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2000. – № 86(9). – P. 950-3.
77. McAnulty J. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias / J.

- McAnulty, B. Halperin, J. Kron et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – № 337. – P. 1576-1583.
78. Mitusch R. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy / R. Mitusch, H.J. Siemens, M. Garbe et al. // *Thrombosis and haemostasis*. – 1996. – № 75(2). – P. 219-23.
79. Mushlin A.I. Cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT / A.I. Mushlin, W.J. Hall, J. Zwanziger, E. Gajary, M. Andrews et al. // *Circulation*. – 1998. – № 97. – P. 2129-2135.
80. Naccarelli, G.V. Cost burden of cardiovascular hospitalization and mortality in ATHENA-like patients with atrial fibrillation/atrial flutter in the United States / G.V. Naccarelli, S.S. Johnston, J. Lin, P.P. Patel, K.L. Schulman // *Clinical Cardiology*. – 2010. – № 33. – P. 270-279.
81. Nair M. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation / M. Nair, L.K. George, S.K. Koshy // *Journal of the American Board of Family Medicine*. – 2011. – № 24(1). – P. 86-92.
82. Norton L. Phlebitis in amiodarone administration: incidence, contributing factors, and clinical implications / L. Norton, L.K. Ottoboni, A. Varady et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – № 22(6). – P. 498-505.
83. Orso D. Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy of Antiarrhythmics in the Pharmacological Cardioversion of Paroxysmal Atrial Fibrillation / D. Orso, S. Santangelo, N. Guglielmo et al. // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2023. – № 23(4). – P. 355-377.
84. Page R.L. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia / R.L. Page, W.E. Wilkinson, W.K. Clair, E.A. McCarthy, E.L. Pritchett // *Circulation*. – 1994. – № 89(1). – P. 224-7.
85. Park J. RAFAS Investigators. Risks and Benefits of Early Rhythm Control in Patients with Acute Strokes and Atrial Fibrillation: A Multicenter, Prospective, Randomized Study (the RAFAS Trial) / J. Park, J. Shim, J.M. Lee et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – № 11(3). – P. e023391.

86. Pluymaekers N.A. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation / N.A. Pluymaekers, E.A. Dudink, J.G. Luermans et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – № 380. – P. 1499-508.
87. Pluymaekers N.A. Frequency and Determinants of Spontaneous Conversion to Sinus Rhythm in Patients Presenting to the Emergency Department with Recent-onset Atrial Fibrillation: A Systematic Review / N.A. Pluymaekers, A.N. Hermans, D.K. Linz et al. // *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. – 2020. – № 9(4). – P. 195-201.
88. Pratt C.M. Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation / C.M. Pratt, D. Roy, C/ Torp-Pedersen et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2010. – № 106(9). – P. 1277-83.
89. Pritchard B. Procainamide / B. Pritchard, H. Thompson // In: StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557788/>. – Дата публикации: 8 мая 2023.
90. Reimold S.C. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis / S.C. Reimold, W.H. Maisel, E.M. Antman // *The American Journal of Cardiology*. – 1998. – № 82(8A). – P. 66N-71N
91. Roy D. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation./ D. Roy, B.H. Rowe, I.G. Stiell et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – № 44 (12). – P. 2355-61.
92. Roy D. Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebocontrolled trial. / D. Roy, C.M. Pratt, C. Torp-Pedersen et al. // *Circulation*. – 2008. – № 117(12). – P. 518-25.
93. Rozen G. Emergency Department Visits for Atrial Fibrillation in the United States: Trends in Admission Rates and Economic Burden From 2007 to 2014 / G. Rozen, S.M. Hosseini, M.I. Kaadan et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – № 7(15). – P. e009024.

94. Sacchetti A. Impact of emergency department management of atrial fibrillation on hospital charges / A. Sacchetti, J. Williams, S. Levi, D. Akula // *Western Journal of Emergency Medicine*. – 2013. – № 14(1). – P. 55-7.
95. Savelieva I. Update on atrial fibrillation: part I / I. Savelieva, J. Camm // *Clinical Cardiology*. – 2008. – № 31(2). – P. 55-62.
96. Schilling R.J. Cardioversion of atrial fibrillation: the use of antiarrhythmic drugs / R.J. Schilling // *Heart*. – 2010. – № 96(5). – P. 333-8.
97. Shkolnikova M.A. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / M. A. Shkolnikova, D.A. Jdanov, R.A. Ildarova et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2020. – № 17(2). – P. 74-84.
98. Siebels J. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) / J. Siebels, R. Cappato, R. Ruppel et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 1993. – № 72. – P.109-113.
99. Singh B.N. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation / B.N. Singh, S.N. Singh, D.J. Reda et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – № 352(18). – P. 1861-72.
100. Slim A.M. The incidence of phlebitis with intravenous amiodarone at guideline dose recommendations / A.M. Slim, J.E. Roth, B. Duffy, S.Y. Boyd, B.J. Rubal // *Military Medicine*. – 2007. – № 172(12). – P. 1279-83.
101. Stefansdottir H. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections / H. Stefansdottir, T. Aspelund, V. Gudnason, D.O. Arnar // *EP Europace*. – 2011. – № 13(8). – P. 1110-1117.
102. Stiell I.G. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter / I.G. Stiell, C.M. Clement, C. Symington et al. // *Archives of Academic Emergency Medicine*. – 2007. – № 14(12). – P. 1158-64.
103. Tsiachris D. Pharmacologic Cardioversion in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis / D. Tsiachris, I. Doundoulakis, E. Pagkalidou et al. // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2021. – № 35(2). – P. 293-308.

104. Tuset V. Amiodarone infusion in the treatment of acute atrial fibrillation or flutter: high versus low dose treatment / V. Tuset, H.J. Jaatun, K. Dickstein // *Heart*. – 2005. – № 91(7). – P. 964-5.
105. Vardas P.E. Amiodarone for the restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation / P.E. Vardas, G.E. Kochiadakis // *Cardiac electrophysiology review*. – 2003. – № 7(3). – P. 297-9.
106. Volgman A.S. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation / A.S. Volgman, P.A. Carberry, B. Stambler et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1998. – № 31(6). – P. 1414-9.
107. Wilke T. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients / T. Wilke, A. Groth, S. Mueller et al. // *EP Europace*. – 2013. – № 15(4). – P. 486-93.
108. Wodchis, W.P. A review of the cost of atrial fibrillation / W.P. Wodchis, R.S. Bhatia, K. Leblanc, N. Meshkat, D. Morra // *Value in Health*. – 2012. – №15. – P. 240-248.
109. Zhang N. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation / N. Zhang, J.H. Guo, H.Ch. Zhang et al. // *International Journal of Clinical Practice*. – 2005. – № 59(12). – P. 1395-400.
110. Zhang H.C. Immediate cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter lasting less than 90 days by ibutilide versus propafenone: a multicenter study / H.C. Zhang, J.H. Guo, Q. Fang et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2005. – № 85(12). – P. 798-801.