

*На правах рукописи*

Миронов Николай Юрьевич

**Возможности повышения эффективности и безопасности медикаментозной  
кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий**

3.1.20 кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

МОСКВА 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Голицын Сергей Павлович**

**Официальные оппоненты:**

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Явелов Игорь Семенович** – доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Канорский Сергей Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии №2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени доктора медицинских наук ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А.

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

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Нарушения ритма сердца разнообразны и широко распространены в клинической практике. Распространенность фибрилляции и трепетания предсердий (ФП и ТП) в общей взрослой популяции достигает 2%, и продолжающийся рост заболеваемости позволяет прогнозировать удвоение количества больных в течение ближайших 50 лет. У большинства больных ФП и ТП прогрессируют, что проявляется увеличением частоты и продолжительности пароксизмов, постепенным переходом в персистирующую и постоянную формы заболевания [Camm и соавт., 2021 г.]. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 способствовала увеличению количества больных как с впервые выявленной ФП, так и с затяжным течением этой аритмии, т.е., с её персистирующей и длительно персистирующей формами, что в очередной раз подчёркивает важность совершенствования методов оказания медицинской помощи больным ФП [Арутюнов и соавт., 2022 г.].

ФП и ТП сопровождаются не только клиническими проявлениями, снижающими трудоспособность и качество жизни больных, но и нередко серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как кардиоэмболические инсульты и развитие сердечной недостаточности, являющимися непосредственными причинами инвалидности и смертности больных [Lip и соавт. 2010 г.]. Данные исследования EAST-AFNET 4 продемонстрировали преимущества раннего выбора стратегии «контроля ритма», прежде всего у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что особенно важно [Kirckhof и соавт. 2020 г.].

Недостаточная эффективность, побочные эффекты и существенные ограничения в использовании средств медикаментозного лечения ФП и ТП у пациентов со структурными заболеваниями сердца способствуют разработке и развитию интервенционных методов лечения, наиболее распространёнными из которых на сегодняшний день являются катетерные радиочастотная и криобаллонная аблации легочных вен. Однако эффективность данных методов лечения пока ещё недостаточно высока. По результатам рандомизированного исследования SABANA более чем у 40% пациентов в течение первых 12 месяцев наблюдения отмечались рецидивы ФП, многие из которых были устойчивыми и требовали госпитализации [Packer и соавт. 2019 г.].

Более 50% случаев госпитализации больных ФП связаны с необходимостью купирования аритмии. Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) позволяет восстановить

синусовый ритм (СР) в 70-90% случаев. Метод требует подготовки больного и оказания анестезиологического пособия. Нанесение электрического разряда сопровождается определённым риском осложнений. Кроме того, эффективность ЭКВ существенно снижается у больных с ожирением и хроническими бронхолёгочными заболеваниями. Также при ЭКВ в 10% случаев отмечаются немедленные и ранние рецидивы ФП [Airaksinen и соавт., 2013 г.].

Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) обладает преимуществами, заключающимися в отсутствии необходимости наркоза и нанесения электрического разряда, а также предупреждении ранних рецидивов аритмии, однако антиаритмические препараты (ААП) эффективны только при недавно возникших пароксизмах аритмии, а при сохранении аритмии более 48 ч их эффективность существенно снижается.

Результатом работ под руководством акад. Р.Г. Глушкова и акад. Е.И. Чазова стало создание 4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида – уникального отечественного ААП III класса, применяемого внутривенно для купирования ФП и ТП. Доклинические и клинические испытания препарат проходил под названиями РГ-2, фениридин и ниферидил. В 2014 г. препарат прошёл государственную регистрацию под названием рефралон. В 2021 г. Всемирной организацией здравоохранения препарату рекомендовано присвоить международное непатентованное название кавутилид, однако в настоящее время (2024 г.) данное название пока не включено в Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. По этой причине в тексте автореферата и диссертации используется название рефралон, указанное в регистрационном удостоверении МЗ РФ.

В клинических исследованиях препарат показал высокую эффективность (87%), сопоставимую с ЭКВ. Основным нежелательным эффектом препарата является чрезмерное дозозависимое удлинение интервала QT и связанный с этим риск аритмогенного действия (у 1,5% пациентов регистрируются короткие пробежки полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт») [Юричева и соавт. 2011 г.]. Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного опыта использования рефралона указывают на возможности повышения эффективности и безопасности МКВ при ФП и ТП, что и стало основанием для проведения данной работы.

**Степень разработанности темы исследования.** Высокие показатели эффективности и безопасности рефралона при персистирующей форме ФП/ТП были получены в ходе проспективного исследования, не имевшего контрольной группы. Для подтверждения достоверности полученных результатов необходимо прямое сравнение МКВ с использованием этого препарата и ЭКВ в условиях проспективного рандомизированного исследования.

В клинических исследованиях была изучена трёхэтапная схема, в соответствии с которой осуществляли три последовательных введения в дозе 10 мкг/кг с интервалом в 15 минут (10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг). По данным накопленного опыта пострегистрационного применения рефралона у некоторых больных восстановление СР отмечалось в течение первых минут, ещё до того завершения введения первой дозы препарата (10 мкг/кг). Столь быстрое восстановление СР позволяет предполагать эффективность ещё меньшей дозы препарата (5 мкг/кг), которая не изучалась в клинических исследованиях. Применение четырёхэтапной схемы введения рефралона (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) позволит не только оценить эффективность этой дозы, но также может способствовать купированию аритмии с использованием меньших суммарных доз препарата у большего количества больных, что, в свою очередь, может способствовать снижению риска нежелательных явлений (НЯ) в ходе МКВ.

Подавляющее большинство больных ФП и ТП нуждаются в противорецидивной антиаритмической терапии (ААТ) после восстановления СР, однако данные о наиболее оптимальном времени её начала в настоящее время отсутствуют. В ходе клинических исследований при использовании рефралона назначение противорецидивной ААТ было отложено на 24 часа. При такой тактике лечения у ряда пациентов происходил ранний рецидив ФП. Антиаритмические средства IC класса не оказывают влияния на продолжительность интервала QT и потенциально могут быть назначены сразу после восстановления СР, что может способствовать более эффективному предупреждению ранних рецидивов ФП/ТП и сокращению сроков госпитализации пациентов.

В настоящее время информация об эффективности рефралона у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП и ТП весьма ограничена. Принимая во внимание вероятность самостоятельного восстановления СР у этих больных, принципиальное значение имеет проведение рандомизированного исследования применения рефралона в

сравнении с амиодароном, являющимся в настоящее время наиболее широко используемым препаратом при пароксизмах ФП/ТП.

На сегодняшний день отсутствует информация о применении рефралона у пациентов с рецидивами ФП/ТП после катетерных аблаций лёгочных вен. Учитывая общемировую тенденцию к увеличению числа ежегодно выполняемых катетерных аблаций и, соответственно, увеличение количества больных, имеющих ранние и поздние рецидивы ФП/ТП, изучение возможностей применения рефралона у данной категории пациентов представляется актуальной и практически важной задачей.

**Цель исследования:** Изучить возможности повышения эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий с использованием антиаритмического препарата III класса 4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида (рефралон).

**Задачи исследования:**

1. Дать сравнительную оценку эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном и электрической кардиоверсии при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий в ходе рандомизированного исследования.

2. Оценить эффективность и безопасность четырёхэтапной схемы введения рефралона (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) в ходе проспективного исследования и ретроспективного сравнения с результатами клинического применения трёхэтапной схемы введения препарата (10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий.

3. Оценить безопасность и влияние на продолжительность последующей госпитализации более раннего (до окончания 24-часового интервала после введения рефралона) назначения поддерживающей антиаритмической терапии препаратами Ic и III класса после успешного восстановления синусового ритма у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий.

4. В рандомизированном проспективном исследовании сравнить эффективность и безопасность рефралона и амиодарона в купировании пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий.

5. Определить эффективность и безопасность использования рефралона у пациентов с ранними и отсроченными рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после проведения катетерной аблации лёгочных вен.

6. Провести поиск факторов, оказывающих влияние на эффективность и безопасность медикаментозной кардиоверсии рефралоном.

**Научная новизна работы.** У пациентов с персистирующей формой ФП и ТП в проспективном рандомизированном исследовании впервые продемонстрировано, что даже при затяжных эпизодах аритмии МКВ с использованием отечественного ААП рефралона может восстанавливать СР со столь же высокой эффективностью (93,3%), как ЭКВ (90%;  $p=1,0$ ).

На основании проспективного рандомизированного исследования у больных с пароксизмальной формой ФП и ТП впервые продемонстрированы отчётливые и неоспоримые преимущества отечественного ААП рефралона перед амиодароном, который на сегодняшний день является наиболее широко применяемым препаратом у больных с нарушениями ритма сердца. Вероятность восстановления СР при использовании рефралона составила 96,6%, а при использовании амиодарона – 53,3% ( $p=0,0001$ ). Отмечено, что при МКВ рефралоном восстановление синусового ритма происходит быстрее - медиана времени до момента купирования составила 14 [7;23] мин, а при МКВ амиодароном – 150 [82;240] мин ( $p=0,0001$ ).

Впервые показано, что у пациентов с типичным и атипичным ТП, особыми формами нарушений ритма сердца, обычно резистентными к лекарственной терапии, рефралон позволяет успешно восстановить СР в 100% случаев.

Впервые апробирована модифицированная схема введения рефралона, позволяющая, в сравнении с трёхэтапной схемой введения, достичь восстановления СР меньшей суммарной дозой препарата и, соответственно, снизить вероятность брадиаритмий (отношение шансов 0,33;  $p=0,0007$ ), не увеличивая при этом времени проведения процедуры кардиоверсии.

Впервые показано, что у больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП и ТП рефралон проявляет выраженную антиаритмическую активность уже при введении в минимальной дозе 5 мкг/кг, и этой активности достаточно для восстановления СР у более чем 30% больных при отсутствии риска серьёзных нежелательных явлений.

У пациентов с успешным восстановлением СР после внутривенного введения рефралона, впервые показана безопасность раннего (в течение 24 ч) назначения противорецидивной ААТ препаратами IC и III классов, нацеленной на длительное удержание СР. Получены данные, указывающие на сокращение продолжительности госпитализации при раннем назначении противорецидивной ААТ в среднем на 1 койко-день ( $p=0,009$ ), что указывает на целесообразность применения такого подхода к лечению.

У больных с рецидивами ФП и ТП после катетерной аблации, которым характерно длительное течение нарушений ритма сердца, неэффективность других антиаритмических лекарственных препаратов и более тяжёлая сопутствующая патология, впервые продемонстрировано сохранение такой же высокой антиаритмической эффективности препарата (91,2% при пароксизмах и 95,3% при персистировании ФП/ТП), как и у больных, которым вмешательство ранее не проводилось (96,7% при пароксизмах и 89,8% при персистировании ФП/ТП;  $p=0,36$  и  $p=0,25$ , соответственно).

Впервые с использованием актуальных и современных методов медицинской статистики, включая многомерный линейный регрессионный анализ, ROC-анализ и многофакторные методы (анализ главных компонент и анализ множественных соответствий), выполнен разнонаправленный поиск предикторов эффективности и безопасности МКВ, нацеленный на формирование стратегий персонализированного подхода к оказанию медицинской помощи у больных ФП и ТП.

В качестве предикторов эффективности МКВ определены длительность аритмии менее 80 суток ( $p=0,0001$ ) и значение индекса массы тела (ИМТ) не более 31 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0024$ ). В качестве предикторов отсутствия нежелательных эффектов определены мужской пол ( $p=0,0002$ ) и сопутствующий приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР;  $p=0,0007$ ).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На основании результатов проспективного рандомизированного исследования подтверждена эффективность отечественного ААП рефралон, полностью сопоставимая с возможностями ЭКВ, что указывает на целесообразность более широкого применения МКВ при персистировании ФП и ТП, в том числе у пациентов, которым не удалось восстановить СР посредством ЭИТ.

На достаточном объёме клинического материала была разработана, апробирована и внедрена в практику модифицированная четырёхэтапная схема введения препарата, что позволило достоверно повысить безопасность МКВ и подтвердить предположение о том, что рефралон проявляет антиаритмическую активность в дозе 5 мкг/кг. Демонстрация антиаритмической эффективности наименьшей дозы препарата 5 мкг, превышающей 30% в течение 15 минут, при минимальной вероятности нежелательных эффектов (1,7%), раскрывает важные перспективы продолжения исследований, указывая на потенциальные возможности применения препарата вне блоков интенсивной терапии.

Отсутствие нежелательных явлений при раннем назначении противорецидивной ААТ после успешного восстановления СР рефралоном свидетельствует о целесообразности применения такого подхода, что подтверждается сокращением сроков госпитализации и временной нетрудоспособности пациентов, а соответственно и связанных с ними финансовых затрат.

Демонстрация в рандомизированном исследовании отчётливых преимуществ рефралона перед амиодароном указывает на целесообразность более широкого клинического применения отечественного ААП для купирования устойчивых пароксизмов ФП и ТП с целью повышения эффективности МКВ, с учётом ограничений к использованию, отмеченных в инструкции по применению препарата.

Подтверждение высокой эффективности рефралона у больных с рецидивами ФП и ТП после катетерной аблации свидетельствует о возможностях успешного и безопасного восстановления СР посредством МКВ и у этой категории пациентов, которым характерно упорно рецидивирующее течение ФП и ТП, устойчивое к применению другой ААТ. Убедительно подтверждено, что рефралон сохраняет свою эффективность даже при затяжных эпизодах аритмии, в том числе и у пациентов, у которых уже были предприняты попытки восстановления СР другими способами (ЭИТ, амиодарон).

Определение потенциальных факторов, способных оказывать влияние как на вероятность успешного восстановления СР, так и на вероятность нежелательных эффектов при применении рефралона, указывает на необходимость комплексного персонализированного оказания медицинской помощи больным с ФП, подразумевающего своевременное направление пациентов с персистирующей формой аритмии на кардиоверсию, оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также воздействие на потенциально модифицируемые факторы риска.

Результаты применения теоремы Байеса для вероятностной оценки достижения СР и возникновения нежелательных эффектов при проведении МКВ рефраломом указывают на целесообразность дальнейших исследований с ограничением максимальной дозы препарата 20 мкг/кг и оценкой результатов в течение 24 ч.

Выявление случаев не только раннего, но и отсроченного восстановления СР, не вполне объяснимых известными фармакодинамическими эффектами препарата, указывает направления для продолжения экспериментальных исследований, которые могут быть значимы не только для изучения действия препарата, но и для лучшего понимания патогенетических механизмов, участвующих в самоподдержании ФП и ТП, а следовательно и для поиска новых мишеней терапевтического воздействия.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа проведена на базе отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Работа включила в себя пять разделов. Первым разделом стало сравнение электрической и медикаментозной кардиоверсии у больных персистирующей ФП в проспективном рандомизированном исследовании. Вторым разделом стала оценка модифицированной четырёхэтапной схемы введения препарата, разработанной с целью снижения риска нежелательных явлений препарата, и оценка безопасности раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии препаратами Ic и III классов. Данный раздел работы также включил поиск предикторов эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефраломом, а также ретроспективное сравнение результатов использования изменённой (четырёхэтапной) схемы введения рефралона с полученными ранее результатами утверждённого протокола введения препарата в три этапа. Третий раздел работы представлен рандомизированным проспективным исследованием по сравнению двух антиаритмических препаратов (рефралона и амиодарона) при пароксизмах ФП и ТП. Четвёртый раздел работы посвящён оценке результатов применения рефралона у пациентов с рецидивами ФП и ТП после катетерной аблации лёгочных вен. Заключительный пятый раздел исследования включил обобщённую оценку эффективности и безопасности применения рефралона и поиск факторов, оказывающих влияние на результаты применения препарата, которые были проведены с участием всех включённых в другие разделы работы больных.

Применённые при выполнении диссертационной работы методы обследования соответствуют современным подходам к ведению пациентов кардиологического профиля. Оказание медицинской помощи осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения больных, утверждёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации. Статистический анализ данным произведён с использованием надлежащего современного специализированного программного обеспечения. Методы статистического анализа соответствуют поставленным задачам.

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

1. Медикаментозная кардиоверсия с использованием рефралона с учётом ограничений, регламентированных инструкцией по медицинскому применению препарата, является высокоэффективным и безопасным способом восстановления синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей формах фибрилляции и трепетания предсердий, в том числе у пациентов с рецидивами аритмии после катетерной аблации.

2. Применение изменённой четырёхэтапной схемы введения рефралона повышает безопасность медикаментозной кардиоверсии без увеличения времени проведения процедуры и риска ранних рецидивов аритмии.

3. Раннее (в течение первых 24 ч) назначение противорецидивной антиаритмической терапии препаратами Ic и III классов у пациентов, успешно восстановивших синусовый ритм после введения рефралона, целесообразно, поскольку является безопасным и позволяет сократить продолжительность госпитализации.

4. Преимущества рефралона перед амиодароном, продемонстрированные в рандомизированном проспективном исследовании, указывают на целесообразность более частого применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий у больных, не имеющих противопоказаний.

5. При выборе стратегии «контроля ритма» больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий следует как можно раньше направлять на проведение медикаментозной кардиоверсии в связи с тенденцией к снижению эффективности рефралона по мере увеличения сроков сохранения аритмии.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Основные положения и выводы диссертации основаны на результатах, полученных из материалов первичной

документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объёмом клинического материала, соответствующим дизайном исследования, применением современных диагностических методов. В работе применены методы статистического анализа, полностью соответствующие поставленным задачам. При обработке данных использовано надлежащее специализированное программное обеспечение. Положения и результаты проведенного исследования подробно изложены и детально обсуждены в тексте диссертации.

Полученные исследователем данные были представлены на передовых российских и международных кардиологических конгрессах и конференциях, в числе которых: VII Евразийский конгресс кардиологов (Ташкент, Узбекистан; 2019 г.), Ежегодные сессии Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology Annual Scientific Sessions; Новый Орлеан и Вашингтон, США; 2019 и 2022 г.), VIII Всероссийский съезд аритмологов (Томск; 2019г.), Международные конгрессы «Кардиостим» (Санкт-Петербург; 2020 г. и 2022 г.), Научные сессии Американской ассоциации сердца (American Heart Association Scientific Sessions 2022; Чикаго, 2022 г.), Международный симпозиум по неинвазивной электрокардиологии (The 12th International Symposium on Neurocardiology. NEUROCARD 2023. The 11th International Symposium on Noninvasive Electrocardiology; Белград, 2023 г.), XXX Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023 г.), Международная научно-практическая конференция кардиологов «превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардиореабилитации» (Ташкент, 2023 г.) и другие мероприятия.

По теме диссертационной работы опубликовано 28 печатных работ: 10 тезисов научных конференций и 18 статей в журналах, индексируемых в базе данных российского индекса научного цитирования (РИНЦ), в том числе 16 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен патент на изобретение «Способ лечения фибрилляции предсердий» 2728715 С1, 30.07.2020г. Заявка № 2020102087 от 20.01.2020г.

Апробация работы состоялась 19 марта 2024 г. на заседании ученого совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 3/418). Диссертация рекомендована к защите.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

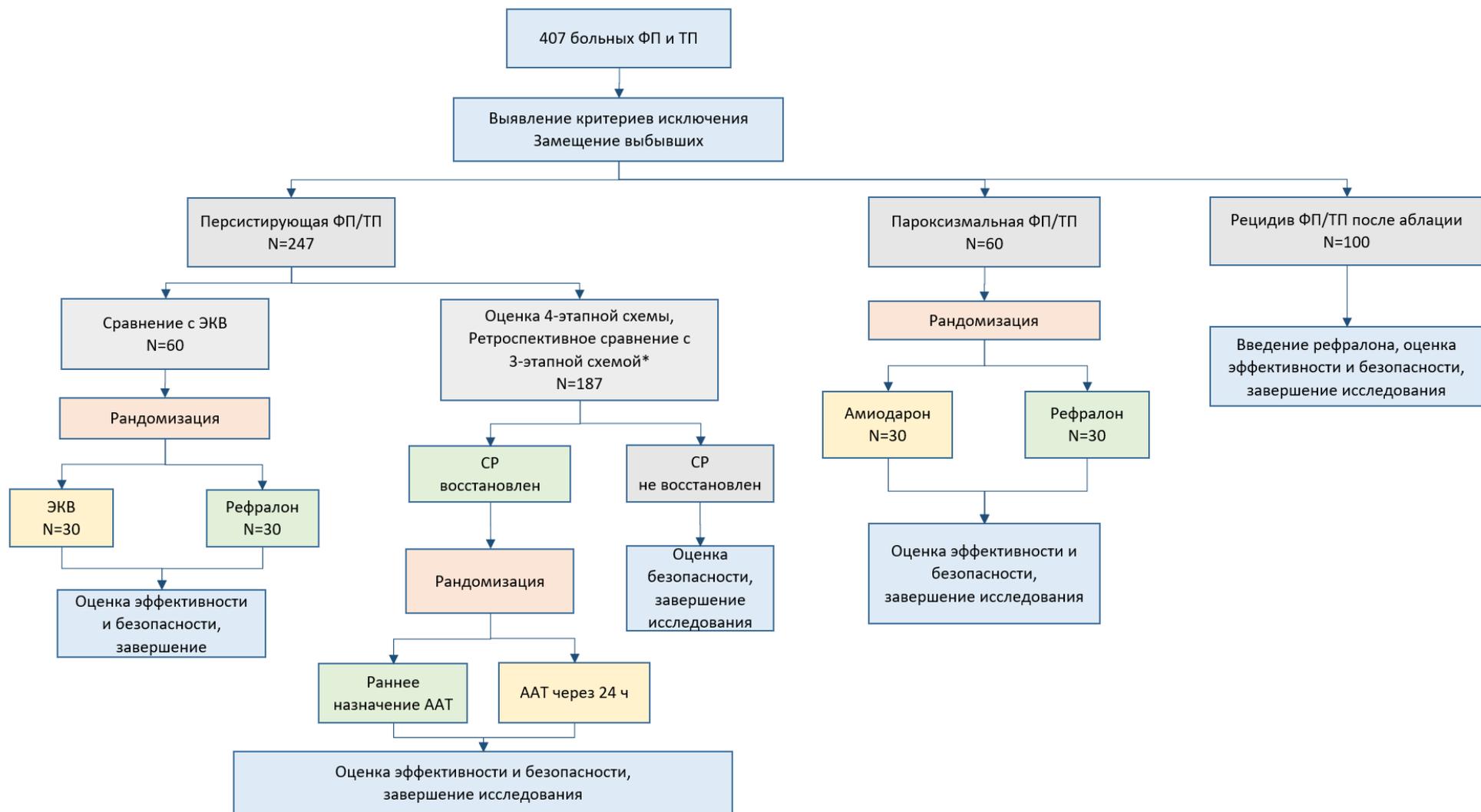
### Материалы и методы

В исследование включали пациентов с ФП/ТП, достигших 18 лет, имевших показания для восстановления СР и подписавших информированное согласие на участие. Включено 407 больных: 247 пациентов с персистирующей формой ФП/ТП, 60 пациентов, имеющих недавно возникший пароксизм (продолжительностью менее 48 ч на момент включения) и 100 больных с рецидивом ФП/ТП после катетерной аблации ЛВ. 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.

Всем пациентам проводилось предварительное обследование, включавшее: регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, клинический и биохимический анализы крови; эхокардиографическое исследование; холтеровское мониторирование ЭКГ, чреспищеводную эхокардиографию. Целью данного этапа исследования было выявление возможных **критериев исключения**: необходимость экстренного восстановления СР; регистрация ЧСС <50 уд./мин. в период бодрствования; продолжительность интервала QT >480 мс; тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз; некорректируемые электролитные нарушения; выявление тромбоза полостей/ушек предсердий, либо спонтанного эхоконтрастирования IV степени при чреспищеводной эхокардиографии; возникшая в ходе исследования необходимость применения удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов; самостоятельное купирование аритмии до проведения кардиоверсии; отказ больного от участия в клиническом исследовании (отзыв согласия).

Включенным в исследование больным проводилась антикоагулянтная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ФП, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации. В случае предшествующего проведения ААТ приём препарата прекращался за 5 периодов полувыведения (амиодарона – за 45 суток).

Основной этап исследования включал в себя восстановление СР в условиях блока интенсивной терапии с последующим наблюдением за больным до момента выписки. Дальнейшее исследование проводилось в соответствии с отдельными направлениями (разделами), схематически представленными на рис. 1.



**Рисунок 1. Схема исследования** (ААТ – антиаритмическая терапия; СР – синусовый ритм; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКВ – электрическая кардиоверсия; \* - для сравнения с 3-этапной схемой введения использованы опубликованные ранее данные клинических исследований с участием 132 больных).

## Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефраломом и электрической кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности ЭКВ и МКВ 60 больных с персистирующей формой ФП/ТП методом последовательной рандомизации распределены на 2 равные по количеству группы – ЭКВ и МКВ с использованием рефралона. В группе МКВ в целях восстановления СР произведено внутривенное введение рефралона. Пациентам группы ЭКВ под кратковременным наркозом, достигнутым внутривенным введением пропофола до признаков общей анестезии при непрерывном мониторинговании показателей гемодинамики, пульсоксиметрии, инсuffляции кислорода через носовые канюли (скорость 5-6 л/мин), электродами наружного дефибриллятора был нанесен бифазный синхронизированный электрический разряд 150 Дж. В случае сохранения аритмии производилось повторное нанесения разряда большей энергии (170 Дж). Далее под контролем показателей гемодинамики и дыхания ожидали пробуждения пациента (рис. 2).



**Рисунок 2.** Схема исследования по оценке эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефраломом и электрической кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

**Таблица 1** Характеристика включенных в исследование больных

Характеристика	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	p
Продолжительность эпизода ФП (мес.)	3,1 [1; 6]	2,5 [1; 4]	0,09 <sup>#</sup>
Длительность анамнеза заболевания (мес.)	9,4 [2,5; 52]	12,2 [4,5; 91]	0,24 <sup>#</sup>
Женщины	33,3% (n=10)	35,5% (n=11)	0,7 <sup>\$</sup>
Мужчины	66,7% (n=20)	64,5% (n=19)	0,7 <sup>\$</sup>
Возраст (лет)	60,3 ± 13,6	64,6 ± 10,3	0,08 <sup>*</sup>
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	30,8±4,7	31,6 ± 5,5	0,24 <sup>*</sup>
Ишемический инсульт в анамнезе	6,7% (n=2)	3,33% (n=1)	0,55 <sup>\$</sup>
Гипертоническая болезнь	66,7% (n=20)	83,33% (n=25)	0,13 <sup>\$</sup>
ИБС, перенесенный ранее инфаркт миокарда	6,7% (n=2)	3,3% (n=1)	0,55 <sup>\$</sup>
Сахарный диабет 2 типа	13,3% (n=4)	16,7% (n=5)	0,7 <sup>\$</sup>
Хроническая обструктивная болезнь легких	3,3% (n=1)	0	1 <sup>^</sup>
Синдром обструктивного апноэ сна	3,3% (n=1)	6,7% (n=2)	0,55 <sup>\$</sup>
Радиочастотная абляция каватрикуспидального истмуса в анамнезе	0	6,7% (n=2)	0,5 <sup>^</sup>
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> Vasc	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,13 <sup>#</sup>
Переднезадний размер левого предсердия (см)	4,32 ± 0,36	4,36 ± 0,43	0,36 <sup>*</sup>
Объём левого предсердия (мл)	86,3 ± 23	89 ± 25	0,33 <sup>*</sup>
Фракция выброса левого желудочка	55,7 ± 8%	55,1 ± 8,4%	0,4 <sup>*</sup>
<b>Примечания:</b> * — t-тест Стьюдента; # — U-критерий Манна–Уитни; \$ — тест Хи-квадрат; ^ — точный тест Фишера			

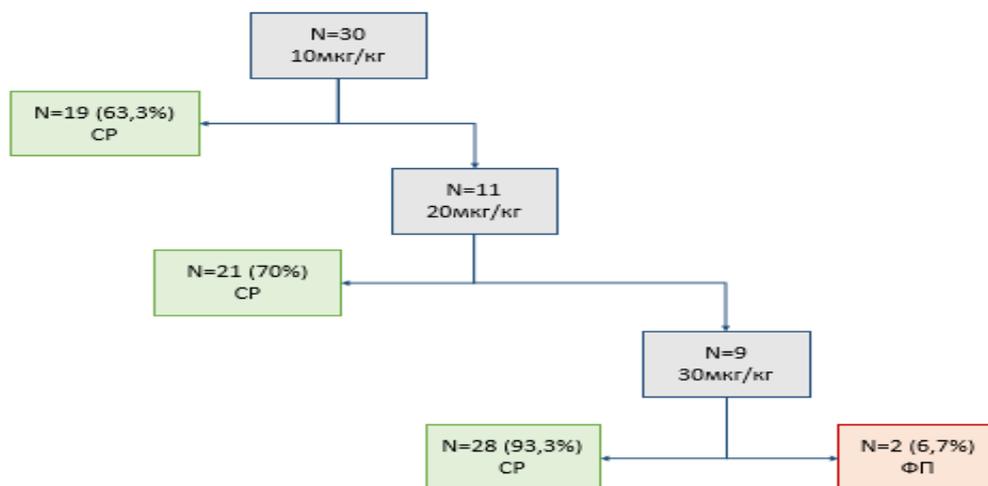
Группы ЭКВ и МКВ сравнивали на основании показателей эффективности и безопасности результатов лечения.

В качестве **критериев эффективности** оценивали: (1) факт восстановления СР в течение 24 ч начала кардиоверсии; (2) сохранение восстановленного СР через 24 ч от момента проведения кардиоверсии; (3) отсутствие рецидивов ФП/ТП, длительностью более 30 сек.

В качестве **критериев безопасности** учитывали: (1) летальный исход, острые сердечно-сосудистые осложнения (ССО), включавшие острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, ишемический или геморрагический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, развитие острой сердечной недостаточности; (2) клинически значимые желудочковые аритмии; (3) асистолию, длительностью более 3,0 сек; (4) клинически значимые нарушения проводимости (брадикардия <50 уд./мин., зарегистрированная на фоне ФП, либо на СР, нарушения АВ проводимости); (5) увеличение продолжительности интервала QT (более 500 мс); (6) появление любых

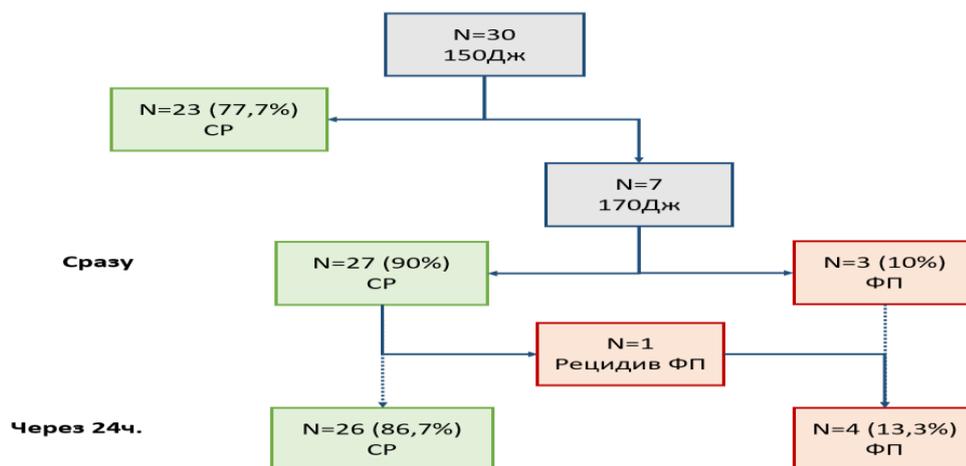
клинических проявлений, которые интерпретированы врачами блока интенсивной терапии как отрицательная динамика состояния пациента.

В группе МКВ введение рефралона осуществляли по трёхэтапной схеме. Всем 30 больным произведено первое введение препарата в дозе 10 мкг/кг. В течение 15 мин (в среднем, спустя  $8,6 \pm 3$  мин после начала введения препарата) отмечено восстановление СР у 19 больных (63,3%). Больным, у которых сохранялась ФП ( $n=11$ ), произведено второе введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарно 20 мкг/кг). В последующие 15 мин наблюдения СР был восстановлен ещё у 2 больных (всего 21, суммарная эффективность 70%). По истечении 15 минут оставшимся 9 пациентам, у которых сохранялась ФП, произведено третье введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарно 30 мкг/кг). В ходе последующего наблюдения в течение 24 ч восстановление СР отмечено еще у 7 больных (всего 28 из 30, накопленная эффективность 93,3%; рис. 3).



**Рисунок 3.** Результаты МКВ с применением трёхэтапной схемы введения рефралона (СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий).

В группе ЭКВ бифазным синхронизированным разрядом 150 Дж СР был восстановлен 23 из 30 больных (77,7%). Оставшимся 7 больным, у которых сохранялась ФП, был нанесён повторный разряд (170 Дж), что позволило восстановить СР еще у 4 больных. Всего в группе ЭКВ после двух попыток СР был восстановлен у 27 из 30 больных (т.е., у 90%; рис. 4). У 1 из 27 пациентов (3,7%) после успешного восстановления СР с помощью ЭКВ через 25 мин возник рецидив ФП, который был устойчивым и сохранялся до завершения наблюдения в течение 24 часов. В группе МКВ рецидивы ФП после восстановления СР не отмечались. Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч СР сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%); в группе МКВ — у 28 из 30 больных (93,3%).

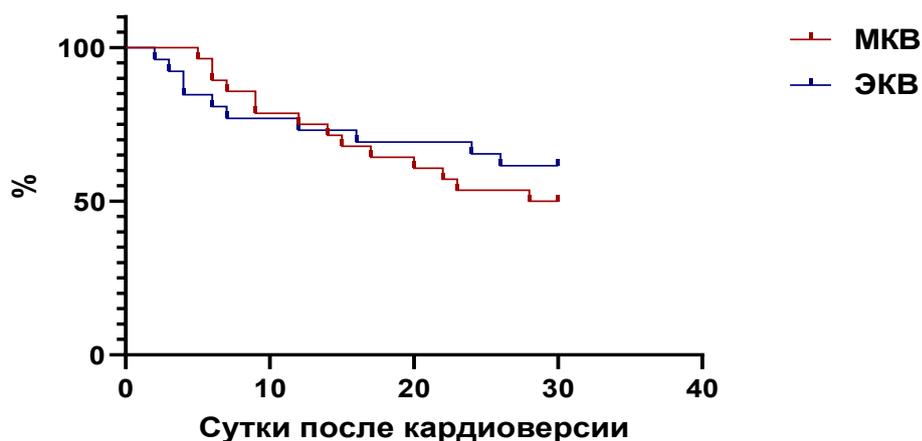


**Рисунок 4.** Результаты проведения ЭКВ (СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий).

Ни у одного из включенных в исследование пациентов не отмечено летального исхода и острых ССО, угрожавших жизни больного, желудочковых аритмий или асистолии, продолжительность которой превышала 3,0 сек. У 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления СР рефралом отмечалось увеличение длительности интервала QT >500 мс. Максимальная длительность интервала QT составила 540 мс. В группе ЭКВ удлинение интервала QT до 510 мс отмечено у одного больного (3,3%), получавшего ААТ соталолом в дозе 160 мг/сут. Различия были близки, но не достигли степени статистической достоверности ( $p=0,052$ ).

В обеих исследуемых группах после купирования ФП в 3,3% случаев (т.е., по одному больному) отмечалась синусовая брадикардия (45 уд/мин у пациента в группе ЭКВ и 48 уд/мин у пациента группы МКВ). В течение последующих 30 минут без каких-либо дополнительных терапевтических вмешательств отмечалось нарастание частоты СР до 54 и 62 уд./мин, соответственно. Следует отметить, что в группе ЭКВ синусовая брадикардия была отмечена у пациента, не получавшего урежающих ритм препаратов. Нарушения АВ проводимости в ходе исследования зарегистрированы не были.

Оценка отсроченных результатов МКВ и ЭКВ осуществлялась в течение 30 дней после кардиоверсии. На 30-е сутки в группе ЭКВ успешно восстановленный СР сохранялся у 63% (17 из 27) пациентов, а в группе МКВ – у 57,1% (16 из 28; относительный риск 0,91; 95% ДИ [0,58-1,4];  $p=0,66$ ). При оценке вероятности сохранения восстановленного СР в течение 30 суток статистически достоверные различия между исследуемыми группами выявлены не были (рис. 5).



**Рисунок 5.** Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие вероятность сохранения синусового ритма в течение 30 суток (ЭКВ – электрическая кардиоверсия; МКВ – медикаментозная кардиоверсия;  $p=0,53$  по данным теста Log-rank).

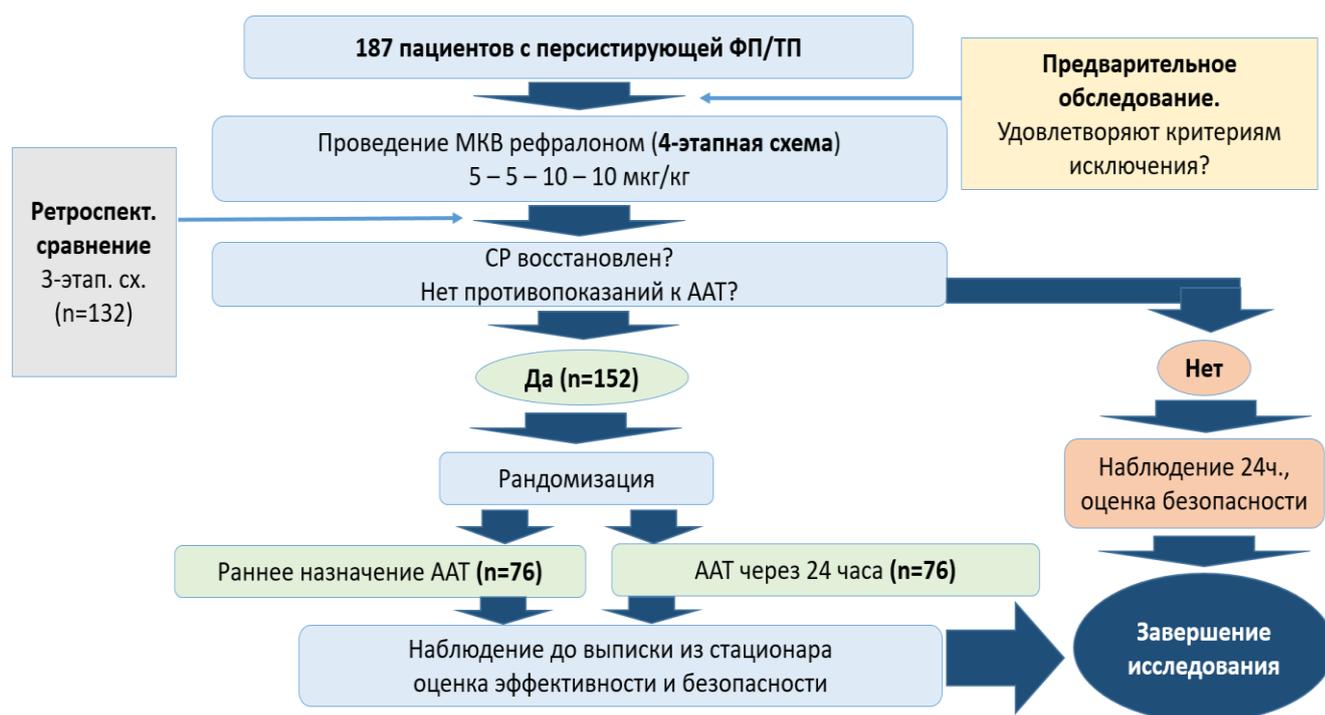
Таким образом, полученные в исследовании результаты показывают, что МКВ с применением рефралона у больных персистирующей ФП не уступает ЭКВ, которая ранее считалась безальтернативным методом лечения больных этой формой аритмии. Вероятность сохранения восстановленного СР не зависит от способа купирования ФП.

#### **Оценка модифицированного протокола введения рефралона и раннего назначения поддерживающей противорецидивной антиаритмической терапии**

Для оценки эффективности и безопасности изменённого протокола введения препарата 187 больным с персистирующей формой ФП ( $n=164$ ) и ТП ( $n=23$ ), в числе которых было 12 больных с типичной и 11 больных с атипичной формой аритмии. Средний возраст больных составил  $63,8 \pm 10,9$  лет. Медиана продолжительности купируемого эпизода аритмии составляла 90 дней, а интерквартильный размах – от 1-го до 6-и мес. Медиана общей продолжительности анамнеза ФП у включенных в исследование больных составляла 3 года.

После исключения противопоказаний в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии последовательно введен рефралон по четырёхэтапной схеме (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) с интервалом 15 минут между введениями. Последующие введения препарата не производились в случае восстановления СР, развития проаритмического действия препарата (индукции полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт, регистрации брадиаритмий, чрезмерного увеличения

продолжительности интервала QT >500 мс). Анализ эффективности/безопасности четырёхэтапной схемы введения препарата проводился в соответствии с ранее описанными критериями. Целесообразность последующего использования четырёхэтапной схемы введения рефралона оценивалась на основании сопоставления полученных в исследовании результатов с данными проведённых ранее клинических испытаний препарата, в которых проведена оценка эффективности и безопасности трёхэтапной схемы. Пациенты, у которых в течение 24 ч после введения рефралона купирования аритмии не произошло, завершали участие в исследовании. Всем больным, успешно восстановившим СР, осуществлялась регистрация ЭКГ. При выявлении противопоказаний к приёму ААП после восстановления СР поддерживающая ААТ не назначалась, пациенты завершали участие в исследовании, данные этих пациентов были учтены в оценке эффективности/безопасности четырёхэтапной схемы введения (рис. 6).



**Рисунок 6.** Схема исследования по оценке модифицированного протокола введения рефралона и раннего назначения поддерживающей противорецидивной антиаритмической терапии (ААТ – антиаритмическая терапия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий)

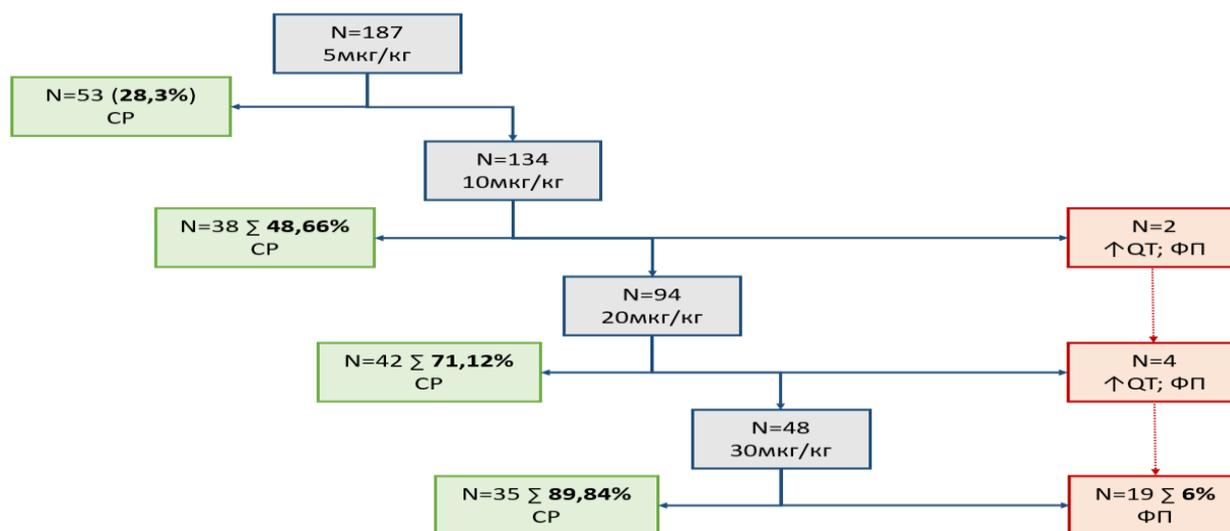
Пациенты, восстановившие СР и не имевшие противопоказаний к поддерживающей ААТ, путем последовательной конвертной рандомизации были разделены на две группы. Пациентам первой группы была назначена поддерживающая ААТ сразу после восстановления СР, пациентам второй группы — спустя 24 ч после

введения рефралона. Наблюдение за больными продолжалось до момента выписки из стационара. Сравнение эффективности и безопасности результатов лечения в обеих группах проводилось на основании сведений о количестве ранних и отсроченных рецидивов ФП, длительности последующей госпитализации, частоте выявления нежелательных эффектов ААП.

В качестве поддерживающей ААТ назначался пропафенон в дозе 450 мг/сут. (по 150 мг каждые 8 часов), лапаконитина гидробромид 75 мг/сут. (по 25 мг каждые 8 часов) либо соталол (по 40 мг каждые 12 часов с возможностью последующего увеличения дозы до 80 мг каждые 12 часов). Выбор лекарственного препарата осуществлялся персонально, с учётом клинического течения нарушений ритма сердца, предшествующего анамнеза заболевания, сведений об эффективности и нежелательных эффектах лекарств из предшествующего индивидуального опыта приёма ААТ, показателей ЭКГ после восстановления СР. В течение первых суток назначения противорецидивной ААТ перед приёмом каждой последующей дозы препарата осуществлялся контроль ЭКГ для своевременного выявления нарушений проводимости или удлинения интервала QT, коррекции проводимого лечения. Спустя 24 ч от начала приёма препарата проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру для оценки безопасности поддерживающей ААТ. Наблюдение за этой группой больных продолжалось до момента выписки из стационара.

Всем 187 больным, включенным в данный раздел исследования, произведено внутривенное введение рефралона в дозе 5 мкг/кг, после чего в течение 15 минут наблюдения восстановление СР отмечено у 53 больных (28,34%). 134 больным, у которых сохранялась аритмия, произведено повторное введение препарата в дозе 5 мкг/кг (суммарная доза составила 10 мкг/кг). В течение последующего 15-минутного наблюдения СР был восстановлен у 38 больных (всего 91; 48,66%). У двух больных отмечено увеличение продолжительности интервала QT до 510 мс и 516 мс, в связи с чем последующие введения рефралона им не производились, в течение 24 ч у них сохранялась ФП. 94 больным, у которых сохранялась ФП/ТП произведено введение рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза 20 мкг/кг), после которого в течение 15 минут СР восстановился ещё у 42 пациентов (всего 133; накопленная эффективность 71,12%). Ещё у четырех больных отмечено увеличение продолжительности интервала QT более 500 мс.

Последующее введение рефралона им не производилось, восстановления СР в течение 24 ч не произошло. Остальным 48 пациентам с сохранявшейся ФП/ТП произведено ещё одно введение рефралона в дозе 10 мкг/кг (в результате была достигнута максимальная суммарная доза 30 мкг/кг). За время последующего наблюдения в течение 24 ч. восстановление СР произошло ещё у 35 больных (всего 168; накопленная эффективность достигла 89,8%; рис. 7).



**Рисунок 7.** Накопленная эффективность рефралона при использовании 4-этапной схемы введения (СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий).

Крайне важно отметить, что эффективность рефралона у пациентов с ТП (n=23) оказалась максимально высокой и достигла 100%. При этом у больных с типичной формой ТП купирование происходило при введении препарата в меньших дозах, чем у больных атипичной формой ТП (табл. 2).

**Таблица 2.** Накопленная эффективность рефралона у больных трепетанием предсердий

Доза рефралона	Все больные (n=23)	Типичная форма ТП (n=12)	Атипичная форма ТП (n=11)
5 мкг/кг	43,47% (n=10)	66,67% (n=8)	18,18%(n=2)
10 мкг/кг	73,91% (n=17)	75% (n=9)	72,72% (n=8)
20 мкг/кг	96,67% (n=22)	100% (n=12)	90,9% (n=10)
30 мкг/кг	100% (n=33)	100% (n=12)	100% (n=11)

Устойчивые рецидивы ФП в течение 24ч. после успешного купирования зарегистрированы у 6 из 168 больных (т.е., в 3,6% случаев) больных. Примечательно, что вероятность возникновения устойчивого рецидива была наибольшей в случае, если купирование достигалось после введения наименьшей дозы препарата (5 мкг/кг – 3,7%). Если для купирования ФП/ТП требовались дополнительные введения рефралона,

вероятность возникновения рецидива ФП не зависела от использованной дозы. Также стоит отметить, что в 5 случаях из 6 регистрировалось самостоятельное купирование рецидива ФП. Лишь у одного больного было использовано дополнительное введение рефралона в дозе 5 мкг/кг (суммарная использованная доза 10 мкг/кг), приведшее к восстановлению СР.

Ни у одного из включённых в исследование больных не отмечалось острых ССО процедуры МКВ. Желудочковое аритмогенное действие – устойчивые пароксизмы или пробежки полиморфной ЖТ типа TdP – после введения рефралона также не были зарегистрированы ни у одного больного. Увеличение длительности интервала QT >500 мс отмечено у 1,06% больных после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг, у 4,8% - после введения рефралона в дозе 10 мкг/кг, у 16,04% - после введения препарата в дозе 20 мкг/кг и у 22,5% - после введения препарата в максимальной дозе 30 мкг/кг. Максимальная зарегистрированная длительность интервала QT составила 510 мс, 600 мс, 620 мс и 700 мс, соответственно.

При анализе динамики длительности интервала QT во времени отмечено, что его нарастание регистрировалось уже в первые минуты после начала введения препарата. При этом в случае введения препарата в дозах 5 мкг/кг и 10 мкг/кг максимальные значения интервала QT были достигнуты в течение 60 минут, а при введении препарата в дозах 20 и 30 мкг/кг длительность интервала QT продолжала нарастать в течение 6 ч. от начала введения препарата. Время, в течение которого длительность интервала QT превышала 500 мс, также зависело от использованной дозы рефралона. Оно составило  $0,5 \pm 0,17$  ч,  $1,5 \pm 0,44$  ч,  $4,6 \pm 0,9$  ч и  $5,5 \pm 1,4$  ч у пациентов, получивших препарат в дозах 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 20 мкг/кг и 30 мкг/кг, соответственно.

Брадиаритмии при проведении МКВ рефралоном были зарегистрированы у 8% пациентов и были представлены синусовой брадикардией и паузами >3,0 сек в момент восстановления СР, сочетавшимися с синусовой брадикардией у 2,13% больных. Вероятность возникновения синусовой брадикардии увеличивалась по мере увеличения использованной дозы рефралона. В большинстве случаев зарегистрированные нарушения проводимости были бессимптомными, разрешались самостоятельно. У 2 пациентов (1,06%), получивших рефралон в дозах 20 мкг/кг и 30 мкг/кг, была зарегистрирована симптомная синусовая брадикардия, проявлявшаяся умеренно выраженными жалобами

на слабость, одышку и головокружение, для купирования которой успешно применено внутривенное введение атропина. Нарушения АВ проводимости после введения рефралона зарегистрированы не были. Ни у одного из включенных в исследование больных не отмечалось снижения ЧСС менее 50 уд./мин. на фоне сохранения ФП/ТП

Для определения факторов, прогностически значимых для достижения эффекта МКВ рефралонем, проведено сравнение пациентов, восстановивших СР (n=168) и пациентов, у которых в течение 24ч купирования аритмии не отмечалось (n=19) по основным клиническим и инструментальным характеристикам. По результатам проведённого сравнения установлено, что в группе больных, не восстановивших СР, преобладали пациенты с ожирением (78,9% против 48,2%;  $p=0,01$ ), при этом медиана ИМТ составила 34,7 [31; 37,5] кг/м<sup>2</sup> против 29,7 [26,7; 34,5] кг/м<sup>2</sup>, а веса - 98 [91,5; 112,5] кг против 90 [80; 105] кг;  $p=0,008$  и  $p=0,024$ , соответственно. Также, пациенты, не восстановившие СР, характеризовались большей продолжительностью купируемого эпизода ФП – медиана длительности эпизода составляла 150 [60; 365] суток против 77 [29,75; 180] суток;  $p=0,02$ . Наконец, пациентам, не восстановившим СР, ранее проводилась терапия дигоксинем в 10,52% случаев, а пациентам, восстановившим СР, - лишь в 1,19% случаев ( $p=0,018$ ). По результатам многомерного линейного регрессионного анализа было отмечено, что длительность текущего эпизода аритмии ( $p<0,0001$ ) и предшествующий приём дигоксина ( $p=0,002$ ) являются независимыми детерминантами неэффективности МКВ рефралонем. При построении ROC-кривых было установлено, что предшествующий приём дигоксина является предиктором неэффективности МКВ с чувствительностью 97,7% и специфичностью 11,6%. Также прослеживалась тенденция к меньшей вероятности купирования ФП при увеличении сроков длительности текущего эпизода аритмии (длительность купируемого эпизода 90 сут. и менее позволяет прогнозировать эффективность с чувствительностью 62,5% и специфичностью 68%).

Проведена оценка предикторов эффективности наименьшей используемой дозы рефралона (5мкг/кг). Для определения таковых факторов проведён ретроспективный сравнительный анализ основных клинических характеристик пациентов, восстановивших и не восстановивших СР после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг. Установлено, что в группе пациентов, восстановивших СР после введения минимальной дозы рефралона,

отмечалось достоверно больше пациентов с типичной формой ТП (15,1% и 3%, соответственно;  $p=0,023$ ), также в этой группе больных была достоверно меньше длительность купируемого эпизода ФП/ТП: 30 [16; 120] сут. и 90 [30,25; 180] сут., соответственно  $p=0,0011$ , и достоверно меньше больных получали сопутствующую терапию дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (3,8% и 19,4%, соответственно,  $p=0,007$ ). По результатам многомерного линейного регрессионного анализа было отмечено, что каждый из этих факторов является независимой детерминантой эффективности наименьшей используемой дозы рефралона 5мкг/кг.

При проведении ROC-анализа было установлено, что длительность купируемого эпизода аритмии 45 сут. и менее является предиктором эффективности дозы 5 мкг/кг с чувствительностью 60,4% и специфичностью 70,9%. Сопутствующий приём дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов является предиктором неэффективности рефралона в дозе 5 мкг/кг (чувствительность 96,2%; специфичность 18,7%). Наличие типичной формы ТП позволяет прогнозировать эффективность дозы 5 мкг с чувствительностью 15,1% и специфичностью 97%.

В целях определения целесообразности использования модифицированной 4-этапной схемы введения рефралона вместо утверждённой ранее 3-этапной схемы введения проведено ретроспективное сравнение результатов эффективности и безопасности применения рефралона с ранее опубликованными результатами клинических исследований 3-этапного введения препарата.

Поскольку максимальная суммарная доза препарата при использовании обеих схем введения была одинаковой (30 мкг/кг), накопленная эффективность МКВ рефралоном при 3-этапном введении рефралона составила 84,85%, а в при 4-этапном введении – 89,84% и достоверно не различалась ( $p=0,19$ ). При этом использование 4-этапной схемы введения препарата позволило добиться успешного восстановления СР меньшими дозами препарата: при 4-этапной схеме введения накопленная эффективность дозы 20 мкг/кг составила 71,12%, а при 3-этапной – 62,12% ( $p=0,07$ ), вследствие чего реже требовалось введение максимальной дозы препарата (25,67% и 35,61%;  $p=0,03$ ).

При сравнительной оценке безопасности двух режимов дозирования рефралона было установлено, что при использовании 4-этапной схемы введения препарата достоверно реже отмечаются брадиаритмические события (9,1% против 22,7%;  $p=0,0007$ ).

Желудочковое аритмогенное действие – регистрация неустойчивых пробежек тахикардии типа TdP – было отмечено у двух больных в группе 3-этапного введения рефралона (1,5%) и ни у одного больного в группе 4-этапного введения ( $p=0,091$ ; табл. 3). Таким образом, применение 4-этапной схемы введения рефралона сопровождается достоверно более высокой безопасностью процедуры МКВ.

**Таблица 3.** Результаты применения 3-этапной и 4-этапной схем введения рефралона: критерии безопасности.

Критерий безопасности	4-этапная схема (n=187)	3-этапная схема (n=132)	ОШ	95% ДИ	p
Все брадиаритмии	9,09% (n=17)	22,7% (n=30)	0,33	0,17 до 0,62	<b>0,0007</b>
Снижение ЧСС <50 уд./мин.	8,01% (n=15)	18,9% (n=25)	0,37	0,19 до 0,75	<b>0,0037</b>
Паузы >3,0 сек	2,1% (n=4)	5,3% (n=7)	0,25	0,09 до 0,8	0,12
Тахикардия типа torsade de pointes	0	1,5% (n=2)	0	0 до 1,5	0,091

**Примечание:** значения p по данным теста Хи-квадрат

Из 168 пациентов, успешно восстановивших СР, 152 пациента были распределены в группы раннего и отсроченного назначения противорецидивной ААТ (по 76 пациентов в каждой; см. рис. 6). В качестве противорецидивной ААТ производилось назначение лапаконитина гидробромида, пропafenона и соталола. Следует отметить, что статистически достоверных различий в частоте назначения того или иного препарата выявлено не было. Данные о назначенных препаратах и их дозах представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Антиаритмические препараты, назначенные для предупреждения рецидивов ФП в группах раннего и отсроченного назначения ААТ.

Препарат	Раннее назначение ААТ (n=76)	Отсроченное назначение ААТ (n=76)	p
Лапаконитина гидробромид	60,53% (n=46)	55,26% (n=42)	0,511
50 мг/сут	5,26% (n=4)	2,63% (n=2)	0,69
75 мг/сут	44,74% (n=34)	39,47% (n=30)	0,51
100 мг/сут	10,53% (n=8)	13,16% (n=10)	0,25
Пропафенон	21,05% (n=16)	19,74% (n=15)	0,151
300 мг/сут	5,26% (n=4)	3,95% (n=3)	0,15
450 мг/сут	14,47% (n=11)	14,47% (n=11)	1
600 мг/сут	1,32% (n=1)	1,32% (n=1)	1
Соталол	18,42% (n=14)	25% (n=19)	0,88
80 мг/сут	2,63% (n=2)	5,26% (n=4)	0,69
120 мг/сут	11,84% (n=9)	14,47% (n=11)	0,23
160 мг/сут	3,95% (n=3)	5,26% (n=4)	0,14

**Примечание:** значения p по данным теста Хи-квадрат

Самым частым нежелательным эффектом проводимого лечения стало замедление АВ проводимости. Так, АВ блокада 1 степени была отмечена у 17 больных – у 9 больных в группе раннего назначения ААТ (11,84%) и у 8 больных в группе отсроченного лечения (10,53%;  $p=0,07$ ). Эпизодов АВ блокады 2 и 3 степени не отмечалось. У одного больного на фоне приёма лаптаконитина гидробромида на СР отмечалось появление полной блокады правой ножки пучка Гиса с увеличением длительности QRS до 140 мс. Ещё у одного больного отмечены бессимптомные паузы вследствие СА блокады, максимальной длительностью 4,8сек. В обоих случаях нарушения проводимости отмечались при отсроченном назначении ААТ. Рецидивы ФП/ТП, продолжительностью более 30 сек, возникшие после восстановления СР, были отмечены у 9 больных: у 3 пациентов (3,95%) в группе раннего назначения ААТ и у 6 больных (7,9%;  $p=0,3$ ) в группе отсроченного назначения лечения. Медиана продолжительности последующей госпитализации в группе раннего назначения ААТ составила 3 дня, а в группе отсроченного назначения противорецидивной ААТ – 4 дня. Данные различия статистически достоверны ( $p=0,009$ ; табл. 5).

**Таблица 5.** Оценка эффективности и безопасности раннего и отсроченного начала противорецидивной антиаритмической терапии.

Критерий	Ранняя ААТ (n=76)	Отсроченная ААТ (n=76)	p
АВ блокада I степени (PQ >200 мс)	11,84% (n=9)	10,53% (n=8)	0,07*
Увеличение длительности QRS >120 мс	0	1,32% (n=1)	1^
Паузы в работе сердца > 3 сек	0	1,32% (n=1)	1^
Отмена или снижение дозы препарата	1,32% (n=1)	1,32% (n=1)	1^
Рецидив ФП после начала приема ААТ	3,95% (n=3)	7,9% (n=6)	0,3*
Длительность рецидива (ч)	8 [0,3; 20]	7 [2; 12]	0,59±
Кардиоверсия рецидива ФП	1,32% (n=1)	1,32% (n=1)	1^
Длительность госпитализации после МКВ (дни) Me [25;75]	<b>3 [2; 4]</b>	<b>4 [3; 5]</b>	<b>0,009±</b>
<b>Примечание:</b> * - тест Хи-квадрат; ^ - точный тест Фишера; ± - U-критерий Манна-Уитни			

Таким образом, раннее назначение противорецидивной ААТ не сопровождается более частым развитием нежелательных эффектов ААП, но позволяет достоверно сократить продолжительность последующей госпитализации, следовательно, и сроки временной нетрудоспособности больных.

## Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий

Для проведения сравнения с амиодароном 60 больных с пароксизмом ФП/ТП рандомизированы на 2 равные по количеству группы: 30 больным в целях восстановления СР проведена МКВ рефралоном (введение в дозе 5-30 мкг/кг) и 30 больным - внутривенная инфузия амиодарона 5 мг/кг в 500 мл 5% раствора декстрозы в течение 60 минут. При отсутствии восстановления СР через 60 минут пациентам продолжали внутривенную инфузию амиодарона со скоростью 100 мг/час до момента восстановления СР или достижения суммарной дозы 1200 мг. В течение 24 ч за больными осуществлялось наблюдение с оценкой результатов проведённого лечения. Для проведения сравнительной оценки использовались описанные выше критерии эффективности и безопасности МКВ (рис. 9). Достоверных различий по основным характеристикам между исследуемыми группами не отмечалось (табл. 6).



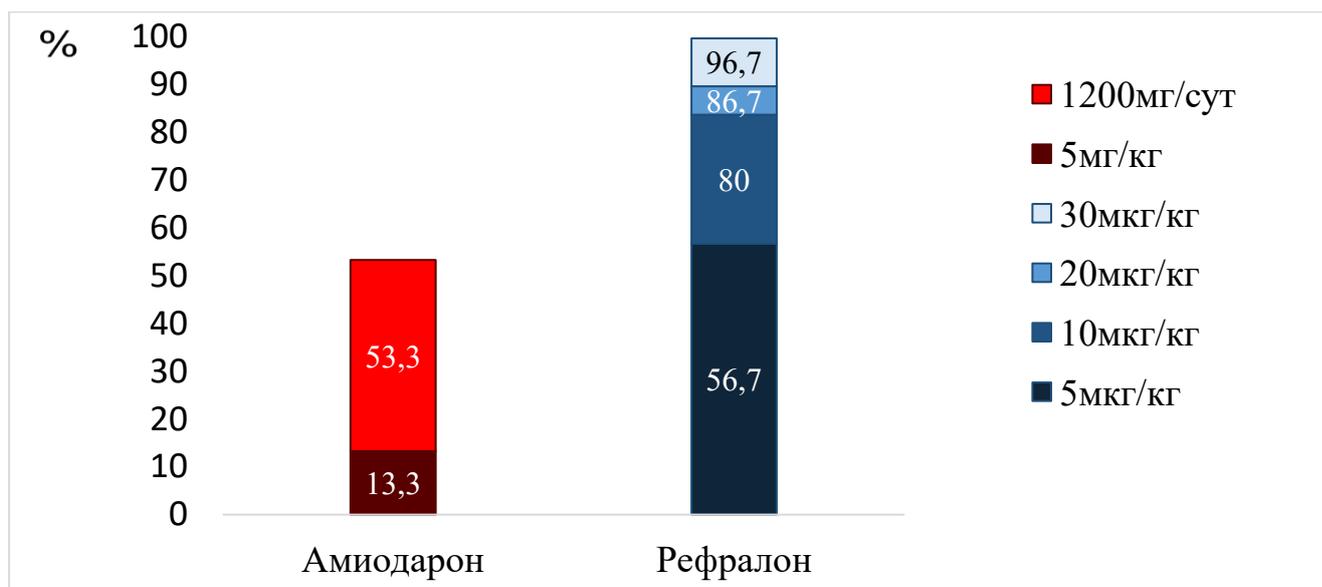
**Рисунок 9.** Схема рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий (МКВ – медикаментозная кардиоверсия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий).

В группе МКВ амиодароном после завершения первого этапа инфузии СР был восстановлен у 4 из 30 больных (13,3%). При проведении продлённой инфузии амиодарона купирование аритмии произошло ещё у 12 больных, благодаря чему накопленная за 24ч. эффективность амиодарона составила 53,3% (16 из 30 пациентов).

**Таблица 6.** Клиническая и инструментальная характеристика включенных больных

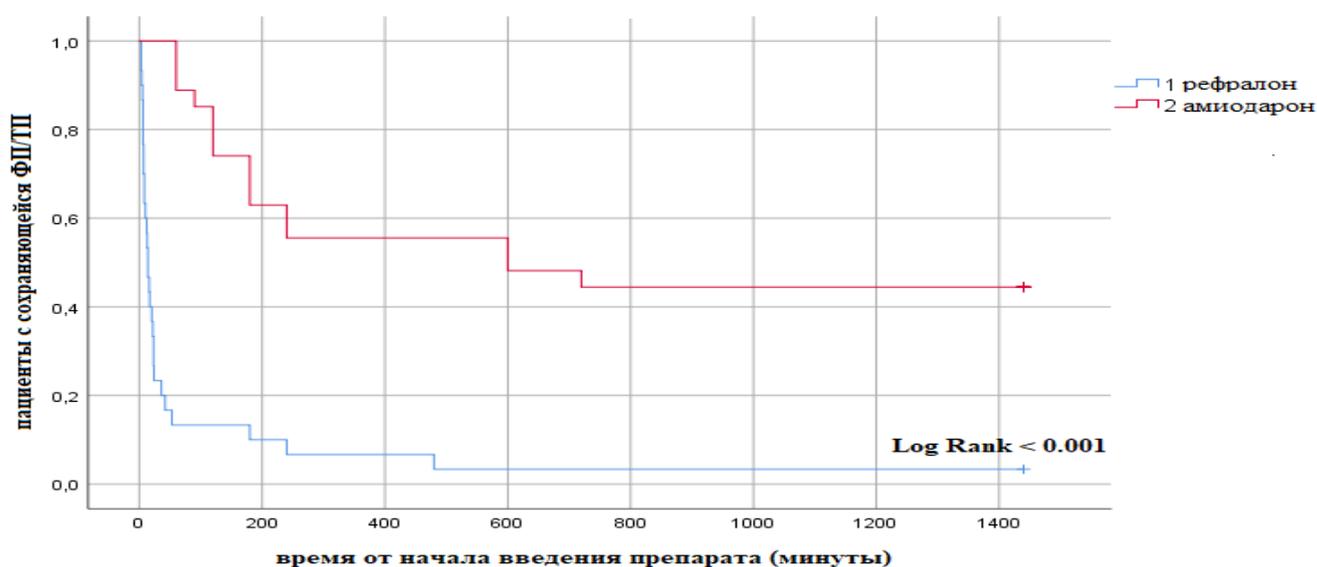
Показатель	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Возраст (годы)	65,1±11,2	63,3 ± 13,2	67,4 ± 8,1	0,151*
Пол (муж/жен)	32/28	15/15	17/13	0,605 <sup>§</sup>
Индекс массы тела	28,9 [26;33]	30,2 [26;35]	28,1 [26;33]	0,574 <sup>#</sup>
Форма аритмии (ФП/ТП)	54 / 6	28 / 2	26 / 4	0,671 <sup>^</sup>
Длительность пароксизма ФП/ТП (ч)	36 [23;126]	60 [21;144]	24 [24;72]	0,135 <sup>#</sup>
Пароксизмы ФП/ТП > 24 ч	55% (n=33)	63,3% (n=19)	46,7% (n=14)	0,194 <sup>§</sup>
Пароксизмы ФП/ТП < 24 ч	45% (n=27)	36,7 % (n=11)	53,3% (n=16)	0,194 <sup>§</sup>
Гипертоническая болезнь	90% (n=54)	90% (n=27)	90% (n=27)	1,000 <sup>^</sup>
ИБС	18,3% (n=11)	16,7% (n=5)	20% (n=6)	1,000 <sup>^</sup>
Стентирование в анамнезе	13,3% (n=8)	13,3% (n=4)	14,3% (n=4)	1,000 <sup>^</sup>
Инфаркт миокарда в анамнезе	6,7% (n=4)	6,7% (n=2)	6,7% (n=2)	1,000 <sup>^</sup>
ХСН	18,3% (n=11)	16,7% (n=5)	20% (n=6)	1,000 <sup>^</sup>
Ишемический инсульт в анамнезе	6,7% (n=4)	10% (n=3)	3,3% (n=1)	0,612 <sup>^</sup>
Сахарный диабет	13,3% (n=8)	23,3% (n=7)	3,3% (n=1)	0,052 <sup>^</sup>
Хроническая обструктивная болезнь легких	11,7% (n=7)	10% (n=3)	13,3% (n=4)	1,000 <sup>^</sup>
Синдром обструктивного апноэ сна	10% (n=6)	13,3% (n=4)	6,7% (n=2)	0,671 <sup>^</sup>
Сумма баллов CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> Vasc	3 [2;3]	3 [2;5]	2 [1;3]	0,121 <sup>#</sup>
Объем левого предсердия (мл)	77,3 ± 21,4	79,4 ± 18,2	75,3 ± 24,4	0,484*
Переднезадний размер левого предсердия (см)	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1	0,871*
Фракция выброса левого желудочка (%)	60 [54;60]	60 [54;60]	60 [54;60]	0,114 <sup>#</sup>
<b>Примечание:</b> * — t-тест Стьюдента; # — U-критерий Манна–Уитни; § — тест Хи-квадрат; ^ — точный тест Фишера				

После введения рефралона в дозе 5 мкг/кг аритмия была купирована у 17 из 30 (56,7%) больных. После повторного введения препарата (суммарная доза 10 мкг/кг) СР регистрировался у 24 больных (80%). Купирование аритмии после введения рефралона в суммарной дозе 20 мкг/кг отмечено у 26 больных (86,7%). Введение максимальной дозы препарата 30 мкг/кг позволило восстановить СР у 29 из 30 пациентов. Таким образом, накопленная за 24 часа эффективность рефралона составила 96,7% и достоверно превзошла эффективность амиодарона (относительный риск сохранения ФП через 24 ч при использовании амиодарона 1,58; 95% ДИ 1,36–2,39; p=0,0001; рис. 10). Устойчивые рецидивы ФП, которые купировались самостоятельно, были зарегистрированы у 3 из 29 (10,3%), восстановивших СР пациентов в группе рефралона. В группе амиодарона рецидивы не отмечались (p=0,237).



**Рисунок 10.** Накопленная за 24 ч. эффективность амиодарона и рефралона в купировании пароксизмов ФП и ТП ( $p=0,0001$  по данным теста Хи-квадрат).

При построении кривых Каплана-Мейера, показывающих вероятность сохранения ФП после начала МКВ, отмечено, что в группе рефралона количество больных, восстановивших СР в течение 15 минут, соответствовало количеству больных, восстановивших СР в течение 24ч после введения амиодарона (рис. 11).



**Рисунок 11.** Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие долю пациентов с сохраняющейся фибрилляцией/трепетанием предсердий в течение 24 ч после начала введения препаратов (рефралон, амиодарон)

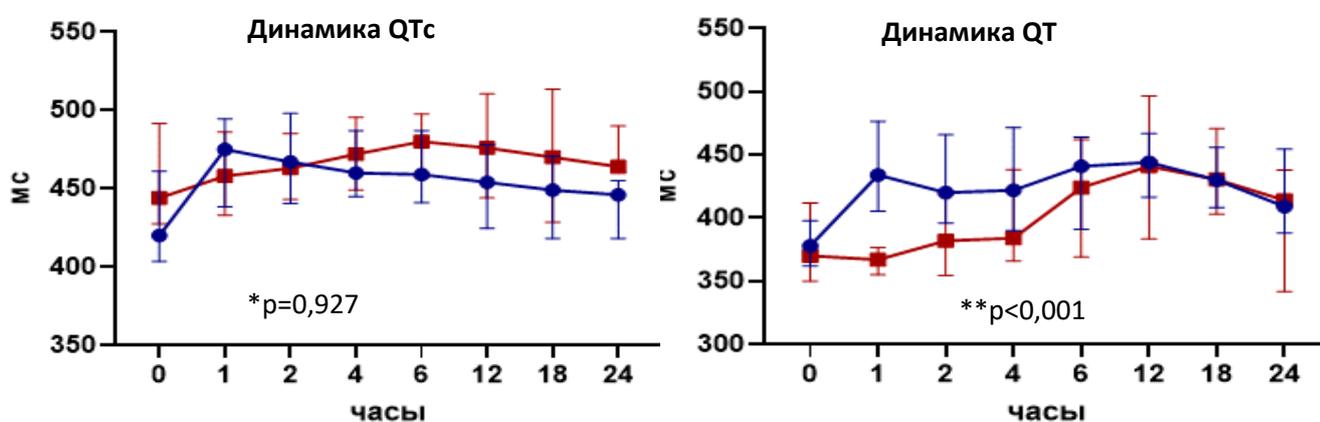
Острые ССО и летальные исходы в ходе исследования не отмечались. Пароксизмальные желудочковые нарушения ритма сердца в ходе исследования не зарегистрированы ни у одного больного (табл. 7).

**Таблица 7.** Показатели безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном и амиодароном у больных пароксизмальной ФП/ТП.

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Желудочковые аритмии (n)	0	0	-
Удлинение QT >500 мс, n (%)	6,7% (n=2)	6,7% (n=2)	1,000
Брадикардия <50уд/мин, n (%)	0	3,3% (n=1)	1,000
Артериальная гипотензия, n (%)	0	6,7% (n=2)	0,492

**Примечание:** значения p по данным точного теста Фишера

Увеличение продолжительности интервала QT более 500 мс зарегистрировано с равной вероятностью в 6,7% в обеих группах. При анализе влияния рефралона и амиодарона на длительность интервалов QT и QTc в течение суток после кардиоверсии по данным ХМ ЭКГ, выявлены различные закономерности в двух группах лечения. При введении рефралона удлинение QT/QTc относительно исходных значений происходит в первые часы от начала МКВ, затем длительность постепенно снижается в течение 24 часов. В случае введения амиодарона отмечается более медленное (в течение первых 12 часов) нарастание интервалов QT/QTc (рис. 12).



**Рисунок 12.** Динамика продолжительности интервалов QTc и QT: синяя линия – рефралон, красная линия – амиодарон; значение p оценены на первом часу от начала процедуры кардиоверсии (\*t-критерий Стьюдента, \*\*U-критерий Манна-Уитни).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных пароксизмальной формой ФП/ТП рефралон превосходит амиодарон по своей противоаритмической активности, что подтверждается более высокой вероятностью восстановления СР и меньшим временем от начала введения препарата до момента купирования аритмии. Использование рефралона не сопровождалось более высокой частотой НЯ, в том числе проаритмического действия.

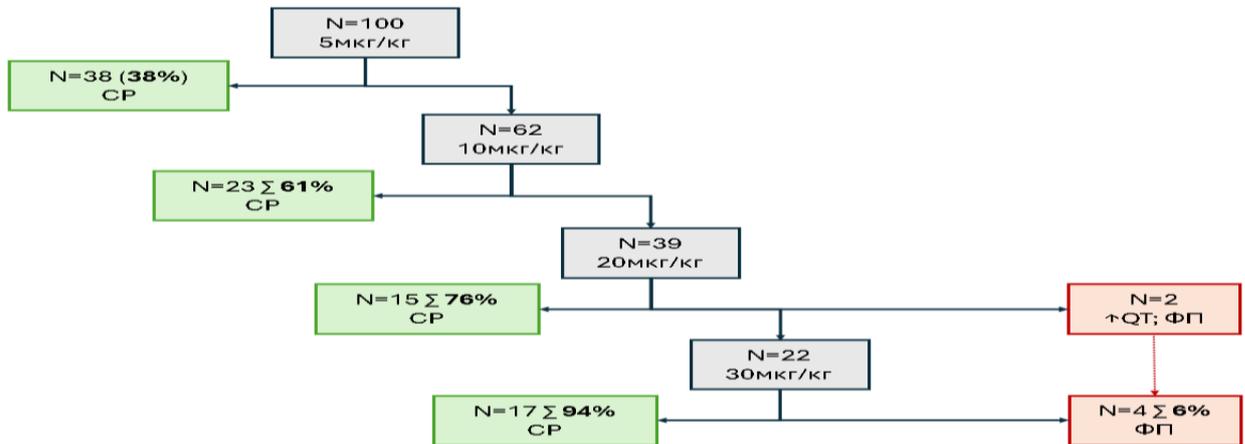
### **Оценка результатов медикаментозной кардиоверсии рефралоном у больных с рецидивами фибрилляции предсердий после катетерной аблации лёгочных вен**

Для изучения эффективности и безопасности применения рефралона (внутривенное введение в дозе 5-30мкг/кг) у пациентов с рецидивом ФП/ТП после катетерной аблации лёгочных вен в исследование включены 100 пациентов: 57 пациентов, имевших «ранние» рецидивы ФП (в течение 3-х мес. после вмешательства) и 43 пациента, имевших «поздние» рецидивы ФП (возникшие спустя 3 мес. после проведённой аблации).

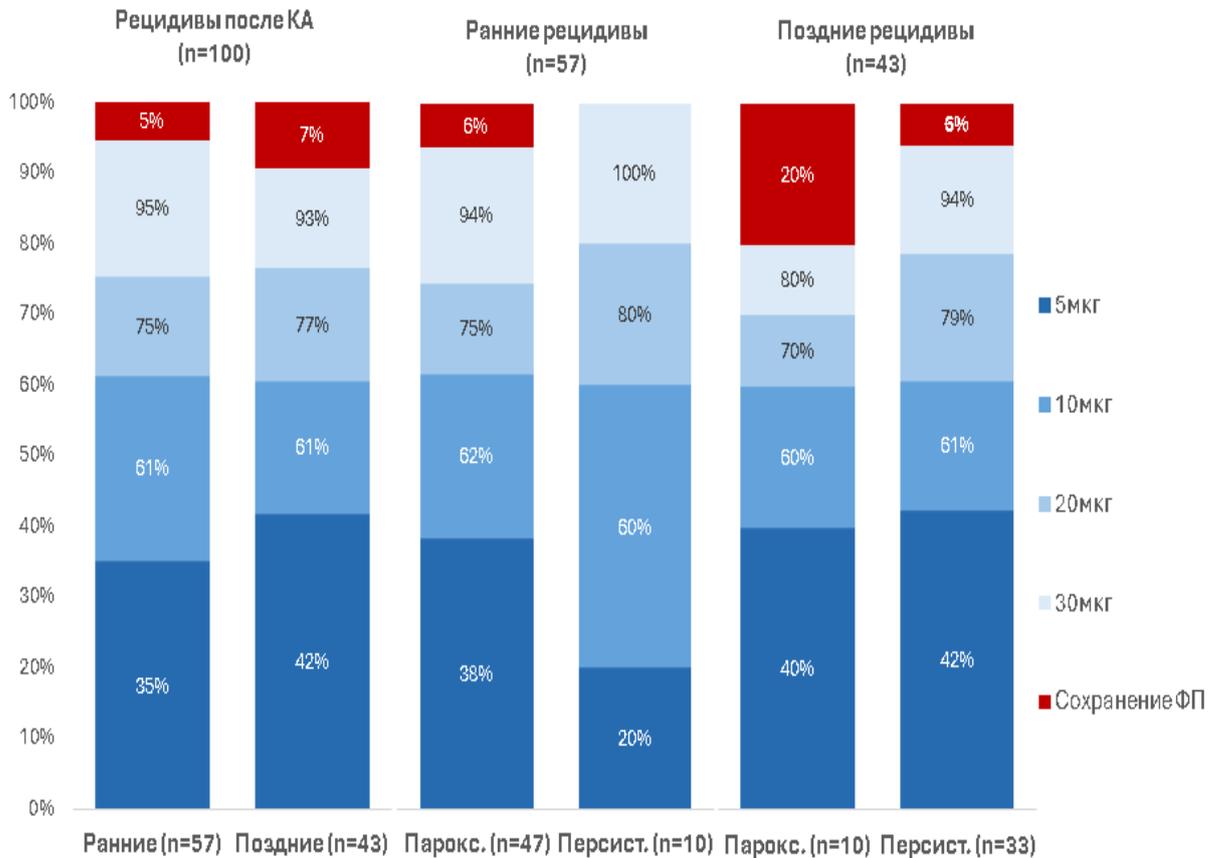
У пациентов с ранними рецидивами медиана времени от момента проведения катетерной аблации до возникновения рецидива составила 2 [1; 6] сут., а у пациентов с поздними рецидивами – 25 [10; 60] мес. Характерной особенностью пациентов с рецидивами аритмии после катетерной аблации, стала существенная распространённость ТП (24%), при этом преобладала атипичная форма ТП (21%). Ещё одной характерной особенностью больных с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации было упорное течение аритмии, устойчивое к назначению противорецидивной ААТ и попыткам купирования. Так, медикаментозная ААТ перед проведением катетерной аблации не предупреждала рецидивы аритмии у 92%. Неэффективные попытки купирования текущего пароксизма посредством внутривенного введения амиодарона были предприняты у 42%, посредством ЭКВ – у 24%. Следует также отметить, что у 47% больных в анамнезе было 2 и более операции катетерной аблации лёгочных вен, аблация кава-трикуспидального истмуса была проведена 33% больным, и в 15% случаев помимо изоляции лёгочных вен были нанесены дополнительные аблационные воздействия в левом предсердии.

Протокол МКВ основывался на 4-этапной схеме введения. Накопленная эффективность рефралона достигла 94%. У 6 больных восстановления СР не отмечалось (рис. 13). Существенных различий в суммарной накопленной эффективности препарата у больных с ранними и с поздними рецидивами ФП/ТП отмечено не было (рис. 14). Рецидивы ФП после восстановления СР были отмечены у 10,6% больных, преимущественно в группе больных с ранним рецидивом ФП/ТП (14,8%). У двух больных ФП сохранялась более 24 ч, и в дальнейшем была избрана стратегия контроля ЧСС. Таким образом, через 24 ч наблюдения успешно восстановленный СР сохранялся у 97,9%

больных. Вероятность возникновения рецидива аритмии была наибольшей (10%) у пациентов, исходно имевших ранний рецидив ФП/ТП и восстановивших СР после введения наименьшей использованной дозы рефралона (5 мкг/кг), что указывает на целесообразность раннего назначения противорецидивной ААТ этим больным.



**Рисунок 13.** Результаты применения 4-этапной схемы введения рефралона у больных с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной абляции (СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий).



**Рисунок 14.** Накопленная эффективность рефралона в дозах 5-30мкг/кг при рецидивах фибрилляции предсердий (ФП) после катетерной абляции (КА) в зависимости от типа рецидива и формы аритмии.

При оценке безопасности применения рефралона у больных с рецидивами ФП/ТП после катетерных аблаций было установлено, что ни у одного из включённых в исследование больных не произошло летального исхода, также, как и не было отмечено ни одного случая острого ССО. При оценке брадиаритмических событий установлено, что паузы  $>3,0$  сек в момент восстановления СР были зарегистрированы в 7% случаев, синусовая брадикардия  $<50$  уд./мин. – в 5% случаев; сочетание обоих проявлений – в 4% случаев. Полиморфная желудочковая тахикардия типа TdP была зарегистрирована у двух больных (2%), по одному в каждой группе. В обоих случаях тахикардия типа TdP возникла после восстановления СР с использованием рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг при максимальной длительности интервала QTc 560 мс. Тахикардия TdP в обоих случаях была представлена самостоятельно купирующимися пробежками, для предупреждения которых произведено внутривенное введение 2,0 г сульфата магния, после чего отмечалось укорочение длительности интервала QTc до 510 мс и 520 мс, соответственно, что также сопровождалось подавлением желудочковой эктопической активности.

### **Ретроспективная оценка влияния различных факторов на результаты медикаментозной кардиоверсии рефралоном**

Для проведения данного раздела работы выполнен обобщающий анализ, в который вошли данные всех пациентов, которым осуществлялась МКВ рефралоном. Таким образом, в исследование вошли 347 больных, из которых 87 имели пароксизмальную форму, а 260 – персистирующую форму ФП/ТП.

Из 347 больных СР был успешно восстановлен у 320 пациентов, таким образом, накопленная эффективность рефралона составила 92,2%, при этом медиана времени от начала введения препарата до момента купирования аритмии составила 23 [12; 50] мин. При использовании 4-этапной схемы 34,07% больных восстановили СР уже после введения наименьшей дозы препарата 5 мкг/кг. Устойчивые рецидивы ФП, которые не купировались самостоятельно в течение 24 ч наблюдения, имели место лишь у 4 больных.

Анализ безопасности клинического применения рефралона продемонстрировал, что ни у одного из 347 пациентов процедура МКВ не сопровождалась летальным исходом и острым ССО, таким как ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, острый коронарный синдром, острая декомпенсация сердечной недостаточности.

Наиболее частым НЯ было увеличение продолжительности интервала QT/QTc, регистрируемое после восстановления СР в 18,4%. При этом пробежки тахикардии типа TdP зарегистрированы лишь в 0,6% случаев (табл. 8).

**Таблица 8.** Накопленная эффективность и накопленная вероятность развития нежелательных явлений при увеличении дозы рефралона

Доза [мкг/кг]	5мкг/кг	10мкг/кг	20мкг/кг	30мкг/кг
Накопленная эффективность	34,1% (n=108)	54,5% (n=189)	73,2% (n=254)	92,2% (n=320)
Летальный исход, ССО	0	0	0	0
Пауза >3,0сек	0,3% (n=1)	1,4% (n=5)	2,3% (n=8)	3,2% (n=11)
Брадикардия <50/мин.	0,9% (n=3)	2,3% (n=8)	4,0% (n=14)	5,8% (n=20)
Удлинение QTc>500 мс	1,2% (n=4)	4,9% (n=17)	13,5% (n=47)	18,4% (n=64)
Тахикардия типа TdP	0	0,6% (n=2)	0,6% (n=2)	0,6% (n=2)
Любое НЯ	2,2% (n=7)	7,8% (n=27)	17,9% (n=62)	24,5% (n=85)

Результаты применения теоремы Байеса для оценки апостериорной вероятности восстановления СР (табл. 9) не только полностью подтверждают целесообразность применения 4-этапной схемы введения препарата, но и, учитывая низкий риск НЯ при введении препарата в дозе 5 мкг/кг, указывают на потенциальную возможность применения данной дозы вне блоков интенсивной терапии, однако подтверждение данного предположения требует выполнения отдельно спланированного клинического исследования.

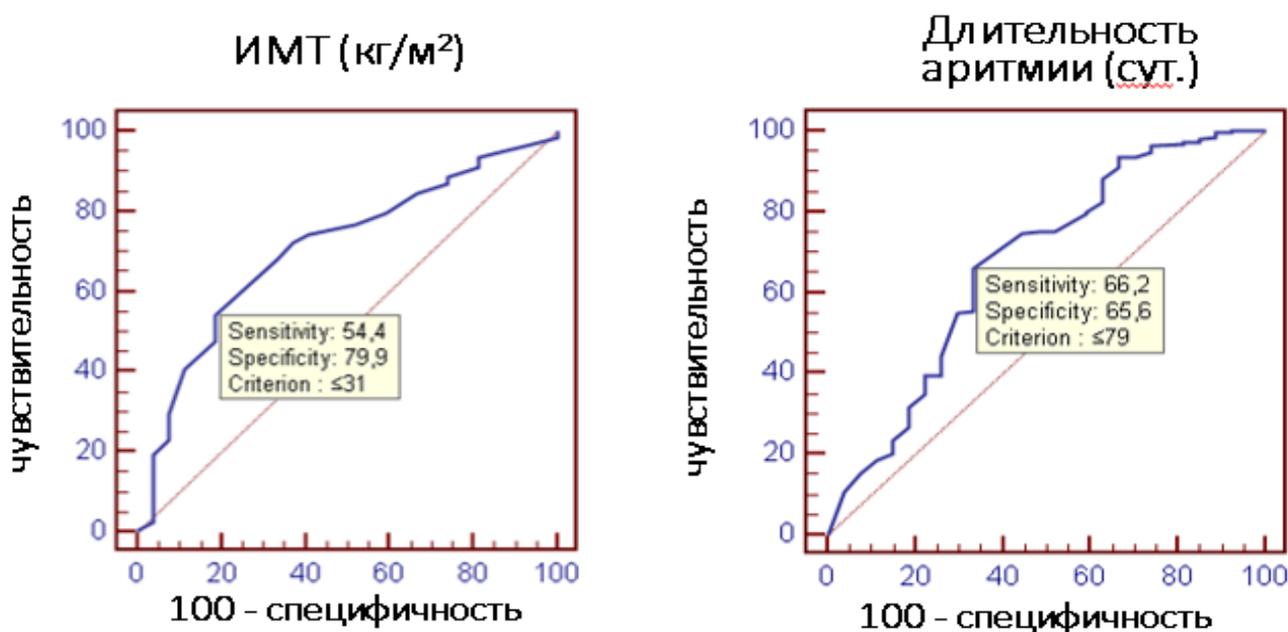
**Таблица 9.** Апостериорная вероятность успешного восстановления синусового ритма и возникновения любого нежелательного явления при возрастании дозы рефралона.

Доза [мкг/кг]	Вероятность восстановления СР	Вероятность любого НЯ
5	34,1%	2,1%
10	33,9%	8,4%
20	41,67%	22,44%
30	75,85%	26,44%

С целью выявления пациентов, у которых процедура МКВ рефралонем может сопровождаться успешным восстановлением и удержанием СР в отсутствие НЯ, был проведён ретроспективный анализ влияния различных характеристик. Отобранные для анализа параметры отражали демографические и антропометрические характеристики, данные о клинической картине заболевания, форме и длительности аритмии, попытках её купирования, проведённом медикаментозном и интервенционном лечении, его

результатах, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях и факторах риска, данных лабораторных и инструментальных методов обследования. При сравнении по количественным характеристикам был применён дисперсионный анализ *ANOVA*. При сравнении по категориальным переменным – ковариационный анализ *ANCOVA*. Множественный регрессионный анализ использовался для исключения созависимости выявленных изменений.

По данным проведённого анализа в качестве предикторов восстановления СР были отобраны длительность купируемого эпизода аритмии ( $p=0,002$ ) и ожирение ( $p=0,0002$ ). При проведении множественного регрессионного анализа было отмечено, что оба фактора являются независимыми детерминантами. При проведении ROC-анализа было установлено, что длительность купируемого эпизода  $\leq 79$  сут и значения ИМТ  $\leq 31$  кг/м<sup>2</sup> являются наиболее приемлемыми значениями для прогнозирования результатов восстановления СР (рис. 15).



**Рисунок 15.** ROC-кривые предсказательной значимости индекса массы тела (ИМТ) и длительности аритмии в отношении вероятности купирования аритмии.

По данным проведённого анализа в качестве предикторов отсутствия НЯ были определены мужской пол ( $p=0,0002$ ) и сопутствующий приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактона и эплеренона;  $p=0,0007$ ). При проведении множественного регрессионного анализа было отмечено, что оба фактора независимы. При проведении ROC-анализа было установлено, что сопутствующий приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов является предиктором отсутствия НЯ с

чувствительностью 83,82% и специфичностью 28,31%, а мужской пол – с чувствительностью 82,86% и специфичностью 36,5%.

Многофакторные методы статистического анализа были использованы в целях комплексной оценки воздействия анализируемых признаков на результаты МКВ рефралонем (вероятность восстановления СР и развития НЯ). При оценке количественных переменных был использован метод главных компонент (Principal component analysis), а при оценке категориальных переменных – анализ множественных соответствий (Multiple correspondence analysis). Было установлено, что признаками, снижающими вероятность восстановления СР, являются переднезадний размер и объём левого предсердия, а также индекс массы тела и продолжительность купированного эпизода ФП/ТП, а также неэффективность предшествовавшего медикаментозного лечения и попыток купирования ФП/ТП. В качестве факторов, способствующих повышению вероятности НЯ, были определены возраст и сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc. Следует отметить, что обе многофакторные модели характеризовались низкой информативностью, что связано прежде всего с высокой антиаритмической эффективностью препарата.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты проведённой работы убедительно демонстрируют, что МКВ с использованием отечественного ААП рефралон является высокоэффективным и безопасным способом восстановления СР при устойчивых пароксизмах и персистенции ФП и ТП, включая в том числе и рецидивы аритмии у пациентов, перенесших операции катетерной аблации. Возможности данного препарата превосходят все доступные в мире на сегодняшний день лекарственные средства и полностью сопоставимы с ЭИТ, однако процедура МКВ не требует оказания анестезиологического пособия и не сопровождается риском электрической травмы сердца. Полное отсутствие острых сердечно-сосудистых осложнений процедуры МКВ у всех включённых в исследование больных является ещё одним весомым доказательством безопасности препарата. Рефралон, несомненно, расширяет возможности оказания медицинской помощи больным ФП и ТП, поскольку в большинстве случаев данный препарат оказывается способным восстановить СР в ситуациях, когда попытки купирования аритмии посредством ЭИТ или других ААП оказались безрезультатными.

Учитывая широкую распространённость ФП и ТП в общей популяции, общемировую тенденцию к существенному увеличению количества больных за последние десятилетия, а также накопление всё большего количества данных, подтверждающих преимущества стратегии «контроля ритма», неотъемлемой частью которой является кардиоверсия, актуальность выполненной работы и значимость полученных результатов для здравоохранения не вызывает никаких сомнений.

Предложенная изменённая четырёхэтапная схема введения является путём повышения безопасности процедуры МКВ рефраломом, поскольку позволяет добиться восстановления СР посредством применения меньшей суммарной дозы препарата, не увеличивая при этом времени проведения процедуры МКВ и, соответственно, сроков пребывания больного в блоке интенсивной терапии, что особенно важно в условиях ограниченных ресурсов персонала и коечного фонда стационара. Возможность раннего назначения противорецидивной терапии, безопасность которой также подтверждена в ходе проведённого исследования, позволяет сократить продолжительность госпитализации, а значит и временной нетрудоспособности больных ФП/ТП.

Применение модифицированной схемы введения позволило продемонстрировать высокую купирующую эффективность наименьшей дозы препарата (5 мкг/кг), не изученной ранее в клинических исследованиях. В свою очередь это открывает потенциальные перспективы более широкого применения препарата в повседневной практике, прежде всего, применение при пароксизмах ФП/ТП.

Расширение применения препарата у больных с пароксизмами ФП/ТП представляется более чем обоснованным, ввиду результатов рандомизированного исследования, показавшего существенные преимущества рефралона перед наиболее часто используемым препаратом для купирования пароксизмов - амиодароном. Преимущества эти заключены в большей эффективности купирования аритмии и достоверно более быстром достижении результата, при отсутствии достоверных различий в показателях безопасности применения.

Принимая во внимание всё возрастающее количество выполняемых катетерных аблаций больным с ФП/ТП, важность демонстрации эффективности и безопасности применения рефралона у пациентов, имеющих рецидивы аритмии после инвазивных вмешательств, не вызывает сомнений. Особенно важно подчеркнуть, что эта категория

пациентов характеризуется более тяжёлым клиническим течением аритмии, её устойчивостью к другим ААП, а также потенциально более высоким риском осложнений, обусловленных сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Несмотря на это, показатели безопасности применения рефралона у этих пациентов существенно не отличались от остальных больных пароксизмальной и персистирующей ФП/ТП, которым катетерные аблации не проводились.

Выявленные в ходе исследования влияния сопутствующих факторов на показатели эффективности и безопасности лечения позволяют сделать заключение, что воздействие на модифицируемые факторы риска и оптимальное лечение сопутствующих ССЗ способствует повышению эффективности и безопасности мероприятий, входящих в состав стратегии «контроля ритма», в том числе МКВ рефралоном.

Отмеченная тенденция к снижению эффективности препарата при увеличении сроков сохранения аритмии в очередной раз демонстрирует важность своевременного принятия врачебных решений при определении тактики лечения больных и полностью согласуется с полученными в ходе исследований последних лет данными о преимуществах раннего выбора стратегии «контроля ритма». Вместе с тем достаточно большая частота рецидивов аритмии в течение периода 30-дневного наблюдения и потенциально возможные осложнения кардиоверсии подчёркивают важность персонализированного подхода при решении вопроса о тактике лечения с учётом множества факторов, в том числе перспектив сохранения СР и личных предпочтений пациента.

## **ВЫВОДЫ**

1. Результаты сравнительной оценки медикаментозной кардиоверсии рефралоном и электрической кардиоверсии в рандомизированном исследовании свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности (восстановление синусового ритма в 93,3% и 90% случаев, соответственно,  $p=1,0$ ) и безопасности (острые сердечно-сосудистые осложнения не зарегистрированы ни у одного больного) двух методов лечения. Вероятность длительного сохранения синусового ритма не зависит от метода купирования аритмии

2. При использовании четырёхэтапной схемы введения у пациентов с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий рефралон позволяет

восстановить синусовый ритм в 89,8% случаев и проявляет выраженную антиаритмическую активность даже при введении в минимальной дозе 5 мкг/кг (восстановление синусового ритма у 28,8% больных в течение 15 минут). По сравнению с трёхэтапной схемой введения, применение четырёхэтапной схемы введения рефралона позволяет добиться успешного восстановления синусового ритма использованием меньших суммарных доз препарата и достоверно повысить безопасность процедуры кардиоверсии за счёт снижения риска брадиаритмий (отношение шансов 0,33;  $p=0,0007$ ).

3. Раннее назначение противорецидивной антиаритмической терапии препаратами Ic и III классов после успешного восстановления синусового ритма рефралоном у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий является безопасным и позволяет достоверно сократить продолжительность последующей госпитализации в среднем на 1 койко-день ( $p=0,009$ ).

4. У больных с пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий рефралон превосходит амиодарон по показателям эффективности, демонстрируя большую вероятность успешного восстановления синусового ритма (96,7% и 53,3%, соответственно) при достоверно более быстром достижении результата (14 [7;23] мин и 150 [82;240] мин, соответственно), и не уступает амиодарону по показателям безопасности применения.

5. Рефралон продемонстрировал высокую эффективность у больных как с ранними (94,3%), так и с отсроченными (93%) рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной аблации легочных вен. У этих пациентов отмечалось большее количество повторных рецидивов аритмии после её успешного купирования (10,6%). Показатели эффективности и безопасности применения рефралона у больных с рецидивами аритмии после катетерной аблации достоверно не отличаются от результатов использования препарата у больных, не переносивших вмешательства.

6. К факторами, снижающим эффективность медикаментозной кардиоверсии рефралоном, могут быть отнесены ожирение (индекс массы тела  $> 30\text{кг/м}^2$ ), увеличение длительности купируемого эпизода аритмии (80 сут. и более), предшествовавший приём дигоксина, сопутствующий приём дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и предшествующие неэффективные попытки купирования аритмии посредством

электрической кардиоверсии, либо внутривенного введения амиодарона, а также предшествующая неэффективность противорецидивной антиаритмической терапии.

7. К факторам, ассоциированным с меньшей частотой нежелательных явлений при проведении медикаментозной кардиоверсии рефраломом, могут быть отнесены мужской пол и сопутствующий приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Низкая чувствительность и специфичность факторов, ассоциированных с вероятностью успешного восстановления синусового ритма и вероятностью возникновения нежелательных явлений, свидетельствуют о том, что медикаментозная кардиоверсия рефраломом является эффективным и безопасным методом восстановления синусового ритма у широкого контингента больных фибрилляцией и трепетанием предсердий.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При оказании медицинской помощи больным персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий проведение медикаментозной кардиоверсии рефраломом следует рассматривать в качестве эффективного и безопасного метода восстановления синусового ритма.

2. При проведении медикаментозной кардиоверсии рефраломом рекомендуется применять четырёхэтапную схему введения препарата (5 мкг/кг - 5 мкг/кг - 10 мкг/кг - 10 мкг/кг).

3. Пациентам, успешно восстановившим синусовый ритм после введения рефралона и имеющим показания к назначению противорецидивной антиаритмической терапии препаратами Ic и III классов, целесообразно назначение лечения в течение первых 24 часов после введения рефралона.

4. При выборе препарата для проведения медикаментозной кардиоверсии больным пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий рефралону следует отдавать предпочтение перед амиодароном по причинам более высокой эффективности и отсутствия различий в безопасности применения.

5. Медикаментозная кардиоверсия рефраломом может применяться для восстановления синусового ритма у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной аблации, в том числе при неэффективности других способов купирования аритмии.

6. Медикаментозную кардиоверсию рефралоном у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий предпочтительно выполнять в срок до 80 дней от начала приступа, поскольку при сохранении аритмии более длительное время отмечается тенденция к снижению эффективности препарата.

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

- 1 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, Х.М. Дзаурова, М.А. Зельберг, **Н.Ю. Миронов**, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиология. – 2023. – Т.63, №6. – С.21-27.
- 2 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. Крымкова, А.И. Салпагарова, Л.О. Дулаев, Д.В. Певзнер, С.П. Голицын // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т.22, №4. – С.18-25.
- 3 Beliaeva M.M. Intravenous Cavutilide for Pharmacological Conversion of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure / M.M. Beliaeva, K.M. Dzaurova, Y.A. Yuricheva, P.S. Novikov, **N.Y. Mironov**, G.S. Tarasovskiy, M.A. Zelberg, S.F. Sokolov, S.P. Golitsyn // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2023. – Vol. 10, №12. – P.487-500.
- 4 Юричева Ю.А. Результаты I фазы клинических испытаний таблетированной формы антиаритмического препарата III класса / Ю.А. Юричева, Х.М. Дзаурова, М.М. Беляева, **Н.Ю. Миронов**, С.Ф. Соколов, Т.А. Шерина, С.П. Голицын // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 4. – С. 141-150.
- 5 Новиков И.А. Потенциальные факторы риска рецидива фибрилляции предсердий после катетерной баллонной криоабляции / И.А. Новиков, П.С. Новиков, **Н.Ю.**

- Миронов, Л.Ю.** Лайович, Т.А. Малкина, М.А. Шария, С.Ф. Соколов, Е.Б. Майков // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 6. – С. 23-29.
- 6 Абрамочкин Д.В. Зависимость эффектов антиаритмического препарата III класса рефралона от частоты активации миокарда / Д.В. Абрамочкин, О.Б. Пустовит, **Н.Ю. Миронов**, Т.С. Филатова, В.С. Кузьмин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 11. – С. 565-571.
- 7 Юричева Ю.А. Первые результаты клинического исследования таблетированной формы отечественного антиаритмического препарата III класса на здоровых добровольцах / Ю.А. Юричева, **Н.Ю. Миронов**, Х.М. Дзаурова, С.Ф. Соколов, И.Р. Ахметов, А.Г. Субочев, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 55-62.
- 8 Дзаурова Х.М. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Х.М. Дзаурова, **Н.Ю. Миронов**, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, Н.А. Миронова, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, Л.В. Зинченко, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 9. – С. 1052-1057.
- 9 Зельберг М.А. Клинический опыт применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий в госпитальном периоде после баллонной криоаблации легочных вен / М.А. Зельберг, **Н.Ю. Миронов**, Е.Б. Майков, П.С. Новиков, Ю.А. Юричева, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28, № 3 (105). – С. 55-62.
- 10 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, Ю.В. Шубик, М.В. Берман, М.М. Медведев, А.Е. Ривин, Д.С. Пархомчук, А.Е. Барыбин, Д.А. Баландин, Р.Е. Баталов, Д.С. Терехов, И.В. Евстифеев, И.Р. Кильдеев, О.В. Пятаева, С.А. Зенин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 193-199.

- 11 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, Ю.В. Шубик, М.В. Берман, М.М. Медведев, А.Е. Ривин, Д.С. Пархомчук, А.Е. Барыбин, Д.А. Баландин, Р.Е. Баталов, Д.С. Терехов, И.В. Евстифеев, И.Р. Кильдеев, О.В. Пятаева, С.А. Зенин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 5. – С. 668-673.
- 12 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. – Т. 16, № 1. – С. 49-55.
- 13 Гаглоева Д.А. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению / Д.А. Гаглоева, **Н.Ю. Миронов**, Л.Ю. Лайович, Н.А. Миронова, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 5-14.
- 14 Чазова И.Е. Ведение пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий/ И.Е. Чазова, С.П. Голицын, Ю.В. Жернакова, Е.А. Железнова, Е.С. Кропачева, **Н.Ю. Миронов**, М.В. Костюкевич, Л.Ю. Лайович, М.Д. Уцумуева, Ю.А. Юричева, А.Ю. Литвин, Е.М. Елфимова, А.Н. Рогоза, Е.П. Панченко // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 105-128.
- 15 Миронов Н.Ю. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики / **Н.Ю. Миронов**, Л.Ю. Лайович, Е.С. Миронова, Т.В. Шарф, О.П. Апарина, Н.А. Миронова, О.В. Стукалова, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, И.А. Новиков, Е.Б. Майков, А.В. Певзнер, С.П. Голицын // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 6. – С. 11-18.

- 16 Влодзяновский В.В. Острые изменения внутрипредсердной 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. – Т. 26, № 1 (95). – С. 24-30.
- 17 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. – Т. 14, № 5. – С. 664-669.
- 18 Миронов Н.Ю. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности / **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. – Т. 14, № 6. – С. 826-830.
- 19 Беляева М.М. Эффективность и безопасность медикаментозной кардиоверсии рефралон у больных с органической патологией сердца и различными формами фибрилляции предсердий / М.М. Беляева, Х.М. Дзаурова, Ю.А. Юричева, **Н.Ю. Миронов**, Д.А. Гаглоева, М.А. Зельберг, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. № S6. – С. 4.
- 20 Свиридова В.В. Опыт применения антиаритмического препарата рефралон для медикаментозной кардиоверсии у пациентов со структурными заболеваниями сердца / В.В. Свиридова, **Н.Ю. Миронов**, Ю.А. Юричева, Х.М. Дзаурова, М.А. Крымкова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. № S6. – С. 8.
- 21 Дзаурова Х.М. Оптимизация процедуры кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата III класса Рефралон / Х.М. Дзаурова, **Н.Ю. Миронов**, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский // Сборник

- проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина молодая». Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова. – Москва. – 2023. – С. 244-248.
- 22 Дзаурова Х.М. Эффективность медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий Рефраломом у пациентов с безуспешной электроимпульсной терапией / Х.М. Дзаурова, **Н.Ю. Миронов**, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №55. – С.3.
- 23 Зельберг М.А. Результаты применения Рефралона у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после операций катетерной абляции / М.А. Зельберг, Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, **Н.Ю. Миронов**, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, П.С. Новиков, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. № 2-2. – С. 100-101.
- 24 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. – Т. 17, № 3. – С. 11-12.
- 25 Mironov N. Safety and effectiveness of pharmacological conversion and direct current cardioversion in persistent atrial fibrillation: results of randomized trial / **N. Mironov**, V. Vlodzyanovsky, Yu. Yuricheva, S. Sokolov, S. Golitsyn, L. Rosenstraukh, E. Chazov // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Т. 73, № 9. – P. 298.
- 26 Влодзяновский В.В. Сравнение электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий в рандомизированном исследовании / В.В. Влодзяновский, **Н.Ю. Миронов**, С.Ф. Соколов, М.А. Саидова, Ю.А. Юричева, С.П. Голицын, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 228-229.
- 27 Миронов Н.Ю. Эффективность медикаментозной кардиоверсии с использованием нового российского антиаритмического препарата III класса / **Н.Ю. Миронов**, В.В. Влодзяновский, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, Е.Б. Майков, С.П. Голицын, Л.В.

Розенштраух, Е.И. Чазов // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – д С. 234-235.

28 Соколов С.Ф. Безопасность медикаментозной кардиоверсии с использованием нового российского антиаритмического препарата III класса / С.Ф. Соколов, **Н.Ю. Миронов**, В.В. Влодзяновский, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, С.П. Голицын, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 239.

29 Миронов Н. Ю. Способ лечения фибрилляции предсердий / **Н.Ю. Миронов**, Х.М. Дзаурова, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Патент на изобретение 2728715 С1, 30.07.2020. Заявка № 2020102087 от 20.01.2020.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>ААТ</b> – антиаритмическая терапия	<b>СР</b> – синусовый ритм
<b>ААП</b> – антиаритмический препарат	<b>ССО</b> – сердечно-сосудистое осложнение
<b>АВ</b> – атриовентрикулярный	<b>ТП</b> – трепетание предсердий
<b>АМР</b> – антагонисты минералокортикоидных рецепторов	<b>ФП</b> – фибрилляция предсердий
<b>ДИ</b> – доверительный интервал	<b>ХМ-ЭКГ</b> – холтеровское мониторирование ЭКГ
<b>ИМТ</b> – индекс массы тела	<b>ЧЖС</b> – частота желудочковых сокращений
<b>ЛП</b> – левое предсердие	<b>ЧСС</b> – частота сердечных сокращений
<b>МКВ</b> – медикаментозная кардиоверсия	<b>ЭКВ</b> – электрическая кардиоверсия
<b>НЯ</b> – нежелательное явление	<b>ROC</b> – receiver operation characteristic
<b>ОШ</b> – отношение шансов	<b>TdP</b> – torsade de pointes