

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени
академика Е. И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МИРОНОВ НИКОЛАЙ ЮРЬЕВИЧ

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

Специальность:
3.1.20 - Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор Голицын Сергей Павлович

Москва

2024 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
Актуальность исследования.....	7
Степень разработанности темы исследования.....	11
Цель исследования	13
Задачи исследования	13
Научная новизна.....	14
Теоритическая и практическая значимость	16
Методология и методы исследования	18
Положения, выносимые на защиту	19
Внедрение результатов в практику	19
Степень достоверности и апробация результатов	20
Публикации.....	21
Личный вклад автора	22
Структура и объём диссертации.....	22
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	23
1.1. Эпидемиология фибрилляции предсердий	23
1.2. Патогенетические аспекты фибрилляции предсердий.....	27
1.3. Определение, эпидемиология и патогенетические аспекты трепетания предсердий.....	35
1.4. Клиническое течение фибрилляции и трепетания предсердий	39
1.5. Подходы к лечению фибрилляции предсердий	41
1.6. Кардиоверсия при фибрилляции и трепетании предсердий	47
1.6.1. Электрическая кардиоверсия и учащающая стимуляция.....	47

1.6.2. Медикаментозная кардиоверсия	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	68
2.1. Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном и электрической кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий	73
2.2. Оценка модифицированного протокола введения рефралона и раннего назначения поддерживающей противорецидивной антиаритмической терапии.....	75
2.3. Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий.....	79
2.4. Оценка результатов медикаментозной кардиоверсии рефралоном у больных с рецидивами фибрилляции предсердий после катетерной аблации лёгочных вен.....	80
2.5. Ретроспективная оценка влияния различных факторов на результаты медикаментозной кардиоверсии рефралоном	81
2.6. Обоснование достаточной статистической мощности проведённого исследования	82
2.7. Статистическая обработка данных	84
2.8. Регуляторные и правовые аспекты проведения исследования	86
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	88
3.1. Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном и электрической кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий	88
3.1.1. Клиническая характеристика больных	88
3.1.2. Оценка эффективности лечения.....	89
3.1.3. Оценка безопасности лечения.....	91

3.1.4. Отсроченные результаты электрической и медикаментозной кардиоверсии	94
3.1.5. Ключевые результаты раздела	95
3.2. Оценка модифицированного протокола введения рефралона и раннего назначения поддерживающей противорецидивной антиаритмической терапии.....	95
3.2.1. Клиническая характеристика больных	95
3.2.2. Оценка эффективности модифицированной схемы введения рефралона.....	98
3.2.3. Анализ безопасности применения модифицированной схемы введения рефралона	101
3.2.4. Оценка предикторов эффективности медикаментозной кардиоверсии рефралоном.....	104
3.2.5. Оценка предикторов эффективности наименьшей используемой дозы рефралона	109
3.2.6. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности двух схем введения препарата	116
3.2.7. Оценка раннего и отсроченного назначения противорецидивной антиаритмической терапии.....	122
3.2.8. Ключевые результаты раздела	126
3.3. Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий.....	127
3.3.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика включённых пациентов.....	127
3.3.2. Оценка эффективности лечения.....	130
3.3.3. Оценка безопасности лечения.....	133

3.3.4. Ключевые результаты раздела	136
3.4. Оценка результатов медикаментозной кардиоверсии рефралом у больных с рецидивами фибрилляции предсердий после катетерной аблации лёгочных вен.....	136
3.4.1. Клиническая характеристика больных	136
3.4.2. Оценка эффективности и безопасности проведённого лечения	140
3.4.3. Сравнение результатов применения рефралона при рецидивах фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной аблации с результатами применения у больных, которым аблация не проводилась	149
3.4.4. Ключевые результаты раздела	151
3.5. Ретроспективная оценка влияния различных факторов на результаты медикаментозной кардиоверсии рефралом	151
3.5.1. Характеристика клинического материала, использованного для проведения анализа	151
3.5.2. Совокупная оценка эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралом.....	152
3.5.3. Выявление потенциальных предикторов успешного и безопасного восстановления синусового ритма	160
3.5.4. Выявление потенциальных предикторов нежелательных явлений при медикаментозной кардиоверсии рефралом	163
3.5.5. Применение многофакторных методов для выявления признаков, оказавших влияние на показатели эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралом.....	164
3.5.6. Ключевые результаты раздела	167
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	169
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	195

ВЫВОДЫ.....	198
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	200
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	201
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	203

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Нарушения ритма сердца разнообразны и широко распространены в клинической практике. Их возникновение может быть обусловлено многими заболеваниями сердечно-сосудистой системы: острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензией, приобретенными и врожденными пороками сердца, заболеваниями миокарда воспалительной и иной природы, врожденными аномалиями, приводящими к нарушению процессов деполяризации или реполяризации миокарда. В ряде случаев они возникают у пациентов, не имеющих никакой сердечно-сосудистой патологии. При этом они могут быть обусловлены как действием преходящих факторов (электролитные нарушения, эндогенная и экзогенная интоксикация, тиреотоксикоз и др.), так и возникать без видимой причины (т.н. «идиопатические» аритмии) [1].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной формой нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, и продолжающийся рост заболеваемости позволяет прогнозировать удвоение количества больных в течение ближайших 50 лет. В подавляющем большинстве случаев ФП является прогрессирующим заболеванием, что находит своё проявление в увеличении частоты возникновения и продолжительности пароксизмов, с последующим закономерным переходом в персистирующую и постоянную формы заболевания [2].

Трепетание предсердий (ТП) является второй по распространённости устойчивой формой аритмии в общемировой популяции. Эта форма аритмии обусловлена циркуляцией электрического импульса в предсердиях вокруг определённого анатомического препятствия (механизм *macro reentry*), вследствие чего она характеризуется более устойчивым течением и меньшей склонностью к самостоятельному купированию. Патогенетические механизмы, приводящие к

возникновению ФП и ТП, во многом схожи, вот почему у ряда пациентов данные формы нарушений ритма сердца сосуществуют [3].

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 [4].

В последние десятилетия получены важнейшие сведения о естественном течении ФП – от начальной стадии, в ряде случаев не имеющей клинических проявлений, до постоянной формы заболевания, резистентной к лечению и сопровождающейся серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями. Длительное время считалось, что два основных подхода к лечению этой аритмии – стратегия «контроля ритма» и стратегия «контроля частоты» равнозначны в отношении влияния на прогноз и качество жизни больных. Однако данные исследования EAST-AFNET 4 продемонстрировали преимущества раннего выбора стратегии контроля ритма, наиболее чётко выраженные у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [4].

Недостаточная эффективность, побочные эффекты и существенные ограничения в использовании средств медикаментозной ААТ у пациентов со структурными заболеваниями сердца способствуют разработке и развитию интервенционных методов лечения ФП, наиболее распространёнными из которых на сегодняшний день являются катетерные радиочастотная и криобаллонная аблации легочных вен. В течение последних десяти лет количество процедур катетерной аблации, проводимых больным ФП, постоянно увеличивается.

Однако эффективность данных методов лечения пока ещё недостаточно высока. По результатам рандомизированного исследования SABANA, сопоставлявшего эффективность медикаментозной ААТ и катетерной аблации у больных ФП, не получавших ранее лечения, статистически достоверных различий в эффективности обоих методов лечения выявлено не было, при этом у 40-60%

пациентов течение первых 12 месяцев наблюдения отмечались рецидивы ФП, многие из которых были устойчивыми и требовали госпитализации для восстановления СР [5]. Важно подчеркнуть, эффективность интервенционных методов лечения у больных персистирующей формой ФП существенно ниже, чем при пароксизмальном течении этой аритмии, и процедуры не всегда заканчиваются самостоятельным восстановлением СР. Первые три месяца после катетерной аблации являются так называемым «слепым периодом», в течение которого могут происходить ранние рецидивы ФП, обусловленные активным воспалительным процессом в зоне нанесённых аблационных воздействий [6].

Таким образом, рецидивы ФП после катетерных аблаций в клинической практике встречаются часто, и изучение эффективности и безопасности рефралона для купирования ФП/ТП у больных после катетерной аблации является актуальной клинической задачей. Следует отметить, что по мере всё более широкого клинического применения катетерной аблации в лечении ФП, увеличивается и количество больных, имеющих рецидивы аритмии после проведённого вмешательства. Для пациентов с рецидивом аритмии после катетерной аблации, как правило, характерно более тяжёлое упорное прогрессирующее течение аритмии вследствие более выраженного структурного и электрического ремоделирования миокарда предсердий, а также склонности к возникновению атипичных форм ТП, обусловленных циркуляцией электрического импульса вокруг очагов фиброза в местах нанесённых аблационных воздействий по механизму *macro reentry*. В большинстве случаев у этих больных имеется более тяжёлая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы.

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 персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, что в очередной раз подчёркивает важность совершенствования методов оказания медицинской помощи больным ФП [7].

Более 50% случаев госпитализации больных ФП связаны с необходимостью купирования аритмии. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) длительное время

используется для купирования различных форм нарушений ритма сердца. Эффективность этого метода восстановления синусового ритма (СР) при ФП по данным различных исследований составляет 70-90%. Метод требует подготовки больного и оказания анестезиологического пособия. Нанесение электрического разряда сопровождается определённым риском электрической травмы сердца, что проявляется элевацией сегмента ST и повышением кардиоспецифических маркеров (сердечных тропонинов) в биохимическом анализе крови, а в редких случаях также снижением общей сократимости миокарда левого желудочка и клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности. Описаны клинические случаи синдрома такоцубо после ЭИТ [8]. Кроме того, эффективность ЭИТ зависит от конституциональных особенностей пациента и сопутствующих заболеваний – она существенно снижается у больных с ожирением и бронхолёгочными заболеваниями (прежде всего, эмфиземой), способствующих повышению воздушности и, соответственно, внутригрудного импеданса. Также при восстановлении СР посредством ЭИТ достаточно часто (до 10% случаев) отмечаются немедленные и ранние рецидивы ФП [9].

Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) обладает преимуществами перед ЭИТ, 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, и при сохранении аритмии более 48 ч их эффективность существенно снижается. Вот почему при затяжных эпизодах ФП и ТП основным способом восстановления СР до недавнего времени являлась ЭИТ [10-12].

Рефралон (4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид) – уникальный отечественный ААП III класса, вводимый внутривенно для купирования ФП и ТП. В клинических исследованиях препарат показал высокую эффективность (87%), сопоставимую с ЭИТ. Основным нежелательным эффектом препарата является чрезмерное удлинение интервала QT и связанный с этим риск аритмогенного действия (у 1,5% пациентов

регистрируются короткие пробежки полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт») [11]. Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного опыта использования рефралона указывают на возможности повышения эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий, что и стало основанием для проведения данной работы.

Степень разработанности темы исследования

Высокие показатели эффективности и безопасности рефралона при персистирующей ФП/ТП диктуют настоятельную необходимость прямого сравнения медикаментозной кардиоверсии (МКВ) с использованием этого препарата с электрической кардиоверсией (ЭКВ) в условиях проспективного рандомизированного исследования.

В клинических исследованиях препарат вводили трижды дозе 10 мкг/кг с интервалом в 15 минут. По данным накопленного опыта пострегистрационного применения рефралона у более 60% больных СР восстанавливается уже в течение первых 30 минут от начала введения препарата, при этом у некоторых больных восстановление ритма отмечалось в течение первых минут от начала введения, в ряде случаев это происходило до полного завершения введения первой дозы препарата (10 мкг/кг) и, соответственно, до полноценного проявления фармакодинамических эффектов. Восстановление СР в течение столь короткого периода времени стало весомым основанием предполагать эффективность меньшей дозы препарата, составляющей 5 мкг/кг. В экспериментальных исследованиях введение препарата в дозе 5 мкг/кг сопровождалось увеличением длительности реполяризации, однако клинических исследований с использованием данной дозы не проводилось. Модификация протокола процедуры кардиоверсии с применением четырёх последовательных введений рефралона (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) даст возможность оценить эффективность дозы 5 мкг/кг и, вполне вероятно, в большем количестве случаев позволит достичь купирования

аритмии при введении меньшей совокупной дозы препарата, снижая тем самым вероятность нежелательных реакций при введении рефралона.

подавляющее большинство больных ФП и ТП нуждаются в поддерживающей антиаритмической терапии (ААТ) после восстановления СР, однако данные о наиболее оптимальном времени её начала в настоящее время отсутствуют. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические характеристики рефралона, отсутствие данных о взаимодействии с другими лекарственными препаратами, в ходе клинических его исследований назначение поддерживающей ААТ было отложено не менее чем на 24 часа. Следует отметить, что при такой тактике лечения у ряда пациентов происходил ранний рецидив ФП, обусловленный прекращением действия введённого препарата. 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 больных с недавними пароксизмами аритмии, принципиальное значение имеет проведение рандомизированного исследования применения рефралона в сравнении с амиодароном, являющимся в настоящее время эталонным препаратом для этой категории больных [10].

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 после проведённых катетерных аблаций, изучение возможностей применения рефралона у данной когорты 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

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^2 ($p=0,0024$). В качестве предикторов отсутствия нежелательных эффектов определены мужской пол ($p=0,0002$) и сопутствующий приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР; $p=0,0007$).

Теоритическая и практическая значимость

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 рефралоном 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, 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.

Внедрение результатов в практику

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены и широко используются на практике в клинических отделениях НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Результаты выполненной соискателем работы стали основанием для внесения лекарственного препарата в Стандарт оказания медицинской помощи взрослым при фибрилляции и трепетании предсердий Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также к включению препарата в обновлённую версию Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению ФП и ТП у взрослых с более высокими уровнями убедительности рекомендаций (А) и достоверности данных (2).

Данные исследования применяются также в учебном процессе в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в дисциплине «Кардиология» при обучении врачей по программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации, а также при обучении клинических ординаторов.

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, включившим рандомизацию и репрезентативные контрольные группы, применением современных диагностических методов, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. 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.), Конгресс Российского кардиологического общества 2021 (Санкт-Петербург, 2021 г.), Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2022 г» (Москва, 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.), V международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023» (онлайн; 2023 г.), Международная научно-практическая конференция кардиологов «превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардиореабилитации» (Ташкент, 2023 г.) и другие мероприятия.

Апробация диссертационной 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.

Публикации

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, 30.07.2020. Заявка № 2020102087 от 20.01.2020. Подготовлен отчет по гранту «Разработка оптимальной тактики лечения больных фибрилляцией и трепетанием предсердий с использованием нового отечественного антиаритмического препарата рефралон» НИР: грант № СП-2401.2018.4. Совет по грантам Президента Российской Федерации. 2018г.

Личный вклад автора

Миронов Н.Ю. лично осуществлял все этапы проведенного исследования: выбор научного направления, формулировку цели, постановку задач, определение дизайна исследования, организация его проведения. Автор осуществлял набор клинического материала, оказание медицинской помощи включённым в исследование больным в качестве лечащего врача, либо консультировал как курирующий научный сотрудник. Обобщал информацию о клиническом течении заболевания, результатах лабораторных и инструментальных обследований, составлял базу данных, проводил её статистический анализ, формулировал выводы и практические рекомендации. Миронов Н.Ю. лично осуществлял написание всех глав диссертации, подготавливал основные публикации по результатам, представлял их в докладах на передовых научных конференциях, принимал активное участие во внедрении в практику результатов исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 237 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 рисунком и 45 таблицами, оформлена в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 269 источников, из них 48 – отечественные, 221 – зарубежные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология фибрилляции предсердий

Распространенность ФП в общей популяции достигает 1,5-2%, и сохраняющиеся в настоящее время тенденции позволяют прогнозировать увеличение этого показателя в ближайшие 50 лет [13-14]. Длительное мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым нарушением мозгового кровообращения, что указывает на то, что не сопровождающаяся клиническими проявлениями ФП может оставаться не диагностированной до развития её осложнений [15], поскольку пациенты без клинических проявлений аритмии не обращаются за медицинской помощью по этой причине [16]. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, превышает 2% [15].

Заболеваемость ФП увеличивается с возрастом – от 0,3-0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [13-14, 17-19]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте старше 40 лет [20].

ФП сопровождается увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) и развитием когнитивной дисфункции. У мужчин наличие ФП сопровождается возрастанием риска инсульта на 50%, у женщин – на 100% [21-23].

Несмотря на то, что смертность больных ФП от ишемического инсульта может быть значительно снижена с помощью антикоагулянтной терапии, смертность этих больных от других болезней системы кровообращения, например, от сердечной недостаточности, ИБС, внезапной остановки сердца, остается повышенной даже у тех пациентов с ФП, которые получают полноценное лечение в соответствии с современными клиническими рекомендациями [24].

Наличие ФП также ассоциировано с повышенной заболеваемостью сердечной недостаточностью и инсультом [22, 25-26]. Современные исследования показывают, что у 20-30% пациентов с ишемическим инсультом диагностируется ФП [27-29]. У пациентов с ФП часто обнаруживаются очаги в белом веществе головного мозга, когнитивная дисфункция [24-26, 28-32], снижение показателей оценки качества жизни [33-34], депрессивные расстройства. Важно отметить, что назначение и приверженность больных антикоагулянтной терапии существенно снижают риск острого нарушения мозгового кровообращения, но не других неврологических изменений, регистрируемых у больных ФП [35].

ФП и ТП во многих случаях сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, которые могут быть связаны как с самой аритмией, так и с её последствиями (например, развитием сердечной недостаточности). По разным причинам госпитализируется от 10 до 40% пациентов с ФП ежегодно [24, 36-37].

Доступные для анализа публикации, отражающие заболеваемость и распространённость ФП и ТП на территории РФ существенно ограничены. В исследовании ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ с участием 1800 москвичей в возрасте 55 лет и старше распространённость ФП составила 5,8% у мужчин и 7,4% у женщин. Обращает на себя внимание значимая распространённость бессимптомной аритмии – у включённых в исследование больных в 24% случаев нарушения ритма обнаруживались при холтеровском мониторинге ЭКГ и/или регистрации ЭКГ в ходе медицинских осмотров [38].

В ретроспективном когортном исследовании Н.А. Булановой и соавт. изучалась частота новых случаев ФП на выборке, представляющей собой часть московской популяции, которая наблюдается в ФГУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ. Общее количество впервые диагностированных случаев ФП составило 7,7 на 1000 человеко-лет наблюдения за период с 2003 г. по 2009 г. При этом количество новых случаев постановки диагноза ФП среди мужчин было выше, чем среди женщин. Частота новых случаев ФП прогрессивно увеличивалась с возрастом, достигая максимальных значений в

группе лиц от 85 лет и старше. Наиболее высокое число впервые диагностированных случаев ФП было зарегистрировано в старшей возрастной группе и составило 30,3/1000 для мужчин и 23,1/1000 для женщин [39].

Во всех возрастных группах с 2003 г. по 2009 г. увеличилось количество новых случаев постановки диагноза ФП. При этом большинство больных ФП имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Наиболее частым основным заболеванием у больных с впервые возникшей ФП оказалась гипертоническая болезнь (ГБ), выявленная у 71% всех пациентов. ИБС по жестким критериям (постинфарктный кардиосклероз, операции реваскуляризации) регистрировалась у 20,1% больных. Частота встречаемости сахарного диабета составила 15,7%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 13%, пороков сердца – 5,6%. Ишемический инсульт в анамнезе имели 2,5% больных [39-40].

В публикациях Е.В. Сердечной и соавт. представлены результаты крупного ретроспективного когортного исследования на базе Северного медицинского центра Минздрава России (г. Архангельск), в котором изучена частота впервые выявленных случаев ФП в различных возрастных группах и динамика этого показателя за 25 лет (с 1980 по 2004 гг.). Основной контингент обслуживаемых этим центром пациентов — моряки (работающие и вышедшие на пенсию) и члены их семей. Численность исследованной популяции составила 61 767 человек [41].

Отмечено, что за 25-летний период количество случаев впервые диагностированной ФП увеличилось в 4,6 раз — с 0,31/1 000 в 1980 г. до 1,44/1 000 в 2004 г. При более детальном анализе динамики за последние 10 лет наблюдения обнаружено, что основной рост количества случаев впервые диагностированной ФП произошёл в возрастных группах 50–59 лет (с 1,59/1000 по 2,72/1000) и 60–69 лет (с 3,53/1000 до 5,83/1000). Примечательно, что в самой старшей группе (возраст 80–89 лет) отмечались меньшие значения количества новых случаев постановки диагноза ФП. Эти данные отличаются от результатов зарубежных исследований, проведённых в развитых странах Европы, и данных работ Н.А. Булановой, в которых эпидемиологические показатели оценивались на основании выборки московской популяции. Сами авторы связывают такие результаты с возможными

трудностями диагностики ФП и с меньшей доступностью медицинской помощи для пациентов старшей возрастной группы [41-42].

В большинстве случаев нарушения ритма сердца развиваются на фоне длительно существующих сердечно-сосудистых заболеваний, однако именно ФП является весьма распространённой причиной обращения за медицинской помощью, временной утраты трудоспособности и госпитализации больных. В частности, в работе Л.Д. Хидировой и соавт. количество госпитализаций больных ГБ в сочетании с ФП и ТП оказалось в 5,3 раза выше, чем больных ГБ, не имевших данных нарушений ритма сердца [43].

Регистр РЕКВАЗА, проведённый в Центральном федеральном округе РФ, показал, что среди госпитализируемых в многопрофильные стационары больных диагноз ФП имеют 4,5% [44]. Неожиданной находкой стало преобладание постоянной (46,4%), а не пароксизмальной (29%) форм аритмии в направительных диагнозах [45]. Несмотря на это, многие госпитализации были вызваны необходимостью оказания экстренной медицинской помощи. По данным регистра РЕКВАЗА ФП-Курск доля таких госпитализаций составила 50% [46].

Актуальной проблемой российского здравоохранения является несоответствие оказания медицинской помощи больным ФП современным клиническим рекомендациям. Имеются сведения о низкой частоте назначения антикоагулянтов и ААП этим пациентам, что способствует повышению экономических потерь, связанных с затратами на оказание медицинской помощи больным ФП, лечением осложнений заболевания и нетрудоспособностью пациентов [47-48]. В то же время данные фармакоэкономического анализа, показывают, что оптимизация тактики ведения больных ФП может способствовать существенному сокращению экономических потерь даже с учётом только прямых затрат на оказание медицинской помощи, без учёта экономических потерь, связанных с нетрудоспособностью, инвалидностью и смертностью больных [49].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 способствует более частому возникновению нарушений ритма сердца, в том числе и ФП. Среди пациентов с тяжёлым течением COVID-19, требовавшим госпитализации, ФП отмечается у

18,9% [50]. Частота обнаружения впервые выявленной ФП у пациентов, госпитализированных по причине COVID-19, почти в 1,5 раз выше, чем в соответствующей их возрасту общей популяции [51]. При обследовании через 3 мес. после перенесённой коронавирусной инфекции ФП и ТП регистрируются практически в 2 раза чаще, чем у людей, не болевших COVID-19 [52]. Таким образом, продолжающаяся на сегодняшний день (2024 г.) пандемия способствует ещё большей актуальности проблем диагностики и лечения ФП.

1.2. Патогенетические аспекты фибрилляции предсердий

Электрофизиологические процессы, лежащие в основе возникновения, поддержания и прогрессирования ФП и ТП, в течение длительного времени являются объектом внимания фундаментальных и клинических исследователей. По своей природе ФП является одной из самых сложных форм нарушений ритма сердца и, несмотря на огромное количество фундаментальных и клинических исследований, эти патогенетические процессы изучены недостаточно хорошо, многие вопросы по-прежнему остаются неясными и вызывают противоречия [52].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что основным электрофизиологическим процессом является механизм *micro reentry*, и во время фибрилляции происходит одномоментная циркуляция множества волн деполяризации, приводящая к высокочастотному и хаотическому сокращению предсердий. В крайне упрощённом виде, для возникновения ФП необходимо выполнение двух ключевых условий – это действие пускового фактора, т.н. «триггера», в роли которого выступает наджелудочковая экстрасистола и/или наджелудочковая тахикардия и наличие электрических и/или структурных изменений миокарда предсердий, т.н. «субстрата», обеспечивающего поддержание фибрилляторной активности [53].

Наиболее распространённым «триггером» ФП является ранняя залповая электрическая активность, исходящая из лёгочных вен. М. Haissaguerre и соавт. впервые продемонстрировали индукцию пароксизма ФП наджелудочковой

экстрасистолией, исходящей из лёгочных вен, а также показали, что устранение очагов, генерирующих эту активность, посредством радиочастотной аблации способствует восстановлению СР и предупреждает последующие рецидивы ФП [54]. Это исследование стало основанием для изменения устоявшихся подходов к ведению больных ФП и широкому внедрению катетерной аблации в клиническую практику. На сегодняшний день изоляция лёгочных вен - это основополагающий элемент любого вида интервенционного лечения, целью которого является устранение ФП [55].

Позднее помимо легочных вен «триггеры» ФП были также обнаружены и в различных отделах левого и правого предсердий, верхней поллой вене, коронарном синусе, области кава-трикуспидального истмуса. Примечательно, что эти триггеры могут проявлять свою активность лишь непосредственно перед запуском эпизода ФП. Кроме того, у ряда пациентов после успешной изоляции легочных вен с помощью катетерной аблации описано появление новых очагов предсердной экстрасистолии, которые ранее себя не проявляли. Что именно заставляет «молчавшие» в течение длительного времени триггеры начать проявлять свою активность в настоящее время остается неизвестным. Согласно одной из теорий, «включение» триггеров может быть обусловлено нарушением вегетативной регуляции сердечной деятельности, а именно, чрезмерной активностью блуждающего нерва, приводящей к преходящему снижению автоматизма основного водителя ритма, синусового узла, и изменяющей электрические свойства миокарда предсердий посредством усиления калиевого тока, чувствительного к ацетилхолину КАсh [56].

Изменения миокарда предсердий, позволяющие «триггеру» индуцировать устойчивый эпизод ФП, называют ремоделированием предсердий. Они включают в себя существенные изменения электрических процессов в кардиомиоцитах (электрическое ремоделирование), а также увеличение размеров предсердий, сопровождающееся гибелью кардиомиоцитов и их замещением жировой и фиброзной тканью (структурное ремоделирование) [57].

В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано, что частая наджелудочковая эктопическая активность, пробежки и устойчивые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии вызывают неравномерное укорочение длительности рефрактерных периодов рабочего миокарда в различных отделах предсердий. Такое мозаичное укорочение длительности рефрактерных периодов создает большое количество участков, способных поддерживать циркуляцию электрического импульса по механизму *micro reentry* и, соответственно, фибрилляторную активность, при отсутствии структурных изменений [58-60]. При использовании микроэлектродной техники было установлено, что при этом отмечаются изменения трансмембранных ионных токов, в частности, существенно снижается кальциевый ток большой проводимости I_{CaL} , повышаются калиевые токи входящего выпрямления - I_{K1} – и активируемый ацетилхолином ток I_{KAch} [60-62]. Ключевой особенностью электрического ремоделирования является его обратимость – изменения претерпевают обратное развитие в течение первых нескольких суток после восстановления СР.

При персистирующей форме ФП развиваются более глубокие изменения электрических процессов сердца. Кальциевый ток большой проводимости I_{CaL} снижается более резко, помимо увеличения тока входящего выпрямления I_{K1} и активируемого ацетилхолином тока I_{KAch} происходит резкое снижение кратковременного выходящего калиевого тока I_{to} и сверхбыстрого входящего калиевого тока замедленного выпрямления I_{Kur} [63]. Эти изменения ионных токов способствуют более лёгкой индукции ФП, являются более стойкими и существенно медленнее претерпевают своё обратное развитие. Так, в экспериментальных исследованиях на предсердиях козлов, повышенная предрасположенность к индукции повторного эпизода аритмии сохранялась в течение 6 дней после купирования персистирующей ФП, длительностью 14 суток [64].

Таким образом, суправентрикулярные нарушения ритма сердца сами по себе являются причиной электрического ремоделирования миокарда предсердий. Помимо них сходные процессы могут быть вызваны чрезмерной активацией блуждающих нервов (экспериментальная модель «ваготонической фибрилляции

предсердий»), либо активацией мускариновых M2-холинорецепторов под воздействием аутоантител, электролитными нарушениями и гормональными нарушениями, действием провоспалительных цитокинов (при системном воспалительном ответе) [65].

Структурное ремоделирование находит своё проявление в увеличении размеров и нарушении функций предсердий. Структурное ремоделирование всегда является необратимым и всегда имеет прогрессирующее течение, в то же время темпы его прогрессирования у разных пациентов могут существенно различаться. Большинство учёных, изучающих проблему ФП, сходятся во мнении, что именно структурное ремоделирование в большей степени чем электрическое, способствует устойчивому персистированию аритмии [66].

У ряда пациентов увеличение размеров предсердий отмечается после появления у них ФП, что стало основанием предполагать, что нарушения ритма сердца сами по себе могут способствовать структурному ремоделированию. Действительно, и при патоморфологическом исследовании образцов ткани предсердий животных с персистирующей ФП, и при патоморфологическом исследовании биоптатов предсердий, полученных от больных персистирующей ФП, описан широкий спектр изменений, включающий гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, дезорганизацию миофибрилл, потерю митохондрий, а в ряде случаев также отёк, инфильтрацию и признаки разрастания межклеточного матрикса [67].

Молекулярные механизмы, потенциально способные приводить к данным изменениям, на сегодняшний день являются объектом интенсивных исследований. Продемонстрировано, что индукция ФП нарушает ионно-обменные процессы в миокарде предсердий, в частности приводит к перегрузке ионами кальция. Избыточное накопление кальция в кардиомиоцитах предсердий приводит к снижению их сократимости, нарушает процессы энергетического обеспечения клеток и может индуцировать апоптоз [68].

Ещё одним возможным механизмом является снижение экспрессии коннексина CX43. Это белок межклеточных контактов, обеспечивающий быстрое

проведение электрического импульса по предсердиям. Неравномерное снижение его экспрессии может способствовать формированию зон с замедленным проведением, поддерживающих циркуляцию электрических импульсов по механизму *micro re-entry*. Описаны мутации гена *СХ43*, связанные с отчётливой наследственной предрасположенностью к возникновению ФП [69-70].

Отдельно следует упомянуть о возможной роли воспалительного процесса в структурном ремоделировании миокарда предсердий. На сегодняшний день достаточно популярной научной концепцией стала идея о том, что в генезе ФП во многих случаях участвует активный миокардит предсердий. Косвенными подтверждениями этой концепции стало обнаружение признаков, соответствующих далласским критериям активного миокардита в биоптатах, полученных от больных ФП, а также признаки повышенной экспрессии провоспалительного цитокина интерлейкина 6 и трансформирующего фактора роста бета, индуцирующего пролиферацию фибробластов и разрастание соединительной ткани [71].

Обнаружение взаимосвязи между ФП и совокупностью изменений, характерных для электрического и структурного ремоделирования предсердий стало основой для формирования популярной на сегодняшний день концепции «ФП порождает ФП» (*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*), в соответствии с которой каждый последующий эпизод аритмии создаёт условия для её рецидива и более длительного сохранения в дальнейшем. Данная концепция основывается на результатах экспериментальных и клинических исследований, показавших вызванное аритмией электрической ремоделирование миокарда предсердий [72].

Существенно более ограниченный объём информации указывает, что персистирующая ФП может приводить к структурному ремоделированию исходно не изменённых предсердий. Так, в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных при индукции у них персистирующей ФП было показано постепенное увеличение объёмов предсердий и нарушение геометрии их сократимости. Примечательно, что авторами отмечены и морфологические изменения. Описано изменение клеточных структур предсердных кардиомиоцитов

– существенное увеличение размеров клеток, потеря миофибрилл, накопление гликогена, изменение размеров и формы митохондрий, фрагментация саркоплазматического ретикулума. Совокупность этих изменений напоминала морфологические изменения кардиомиоцитов желудочков, возникающие при их гибернации. Примечательно, что при этом практически полностью отсутствовали признаки разрушения клеток, дезорганизации межклеточного матрикса и фиброза, т. е. не было отмечено признаков вызванного аритмией необратимого повреждения миокарда предсердий. Важно подчеркнуть, что выраженность этих изменений существенно не зависела от длительности персистенции ФП [73].

Таким образом, несмотря на популярность концепции «ФП порождает ФП», на сегодняшний день не получено неопровержимых данных о том, что аритмия сама по себе способна вызвать необратимые изменения структуры предсердий, способствующие её сохранению и переходу в постоянную форму. По-видимому, выраженное структурное remodelирование предсердий, обнаруживаемое у больных персистирующей ФП, обусловлено не только самой аритмией, но и сопутствующими патологическими процессами.

На основании дальнейшего изучения морфологических изменений миокарда предсердий, ставшего возможным благодаря развитию и широкому внедрению более совершенных методов визуализации, таких как трёхмерная эхокардиография высокого разрешения, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, при растущем накоплении информации о результатах эндомиокардиальной биопсии предсердий, комитетом экспертов был предложен термин «предсердная кардиомиопатия» (в некоторых публикациях – «предсердная миопатия»). Под этим термином понимают любые изменения структуры, пространственной геометрии, сократимости или электрофизиологических параметров предсердий, которые могут иметь клинические проявления. Эти проявления включают нарушения ритма и проводимости сердца (прежде всего, ФП, а также ТП, предсердную тахикардию по механизму *macro reentry*, наджелудочковую экстрасистолию), сердечную недостаточность (вследствие снижения фракции выброса, вызванного

тахикардиомиопатией и/или вовлечения в основной патологический процесс не только предсердий, но и желудочков или диастолической дисфункции) и кардиоэмболические осложнения [74].

Для более унифицированной характеристики изменений, обнаруживаемых при эндомиокардиальной биопсии предсердий, предложена классификация EHRAS (акроним создан на основании первых букв названий научных обществ, эксперты из которых принимали участие в составлении согласительного документа - **E**uropean **H**eart **R**hythm **A**ssociation [Европейская ассоциация сердечного ритма], **H**eart **R**hythm **S**ociety [Общество специалистов по диагностике и лечению нарушений ритма сердца], **A**sia **P**acific **H**eart **R**hythm **S**ociety [Азиатско-тихоокеанское общество специалистов по диагностике и лечению нарушений ритма сердца], **S**ociedad **L**atino **A**mericana de **E**stimulación **C**ardíaca y **E**lectrofisiología [Латиноамериканское общество стимуляции сердца и электрофизиологии]), в соответствии с которой выделяют следующие классы морфологических изменений при предсердной кардиомиопатии:

1. класс I – изменения исключительно кардиомиоцитов, включающие, главным образом, гипертрофию и цитолиз; характерны идиопатической ФП, а также генетическим заболеваниям, приводящим к возникновению ФП;
2. класс II – фиброзные изменения, представленные разрастанием соединительной ткани, при отсутствии явных изменений кардиомиоцитов;
3. класс III – сочетание изменений кардиомиоцитов и фиброза; характерны для сердечной недостаточности и пороков митрального клапана;
4. класс IV – инфильтрация межклеточного матрикса неколлагеновыми накоплениями (амилоид, жировая инфильтрация, воспалительная инфильтрация, гранулёмы и др.); наиболее характерны болезням накопления, самая распространённая из которых, изолированный амилоидоз предсердий, встречается почти в 80% в европейской и американской популяциях в возрасте старше 80 лет [75].

Следует отметить, что данная классификация является описательной, не отражает степень прогрессирования патологического процесса, и в биоптатах,

полученных у одного и того же пациента из разных участков предсердий, могут обнаруживаться изменения, соответствующие разным классам EHRAS. Кроме того, один и тот же иницирующий фактор может вызывать изменения различных классов [75].

Несмотря на прогресс в изучении электрического и структурного ремоделирования предсердий, детальные патогенетические механизмы, посредством которых изменение субстрата обеспечивает сохранение ФП в течение длительного времени, т.е., прогрессирование заболевания из пароксизмальной в персистирующую форму, по-прежнему остаются не ясными. На сегодняшний день наибольшее распространение получили две гипотезы – это предложенная G. Мое гипотеза множественных фронтов возбуждения, согласно которой фибрилляция поддерживается множеством одновременно циркулирующих в различных отделах предсердий волн возбуждения [76], и теория роторов, согласно которой фибрилляцию поддерживает ограниченное количество локальных очагов (роторов), генерирующих высокочастотную электрическую активность за счёт локальной циркуляции импульса по очень небольшому функциональному пути *micro reentry* [77]. Общим обязательным условием для реализации обеих гипотез является укорочение длительности рефрактерных периодов и потенциала действия миокарда предсердий. Для одномоментной циркуляции множества волн возбуждения также необходимо неравномерное замедление скорости проведения электрического импульса по предсердиям [78].

Теория роторов представляется более удобной с точки зрения развития интервенционных методов лечения ФП, поскольку устранение этих очагов высокочастотной электрической активности может способствовать купированию аритмии и длительному сохранению СР, что описано в ряде публикаций [79]. Однако поскольку согласно гипотезе роторы представляют собой участки рабочего миокарда предсердий, неотличимых от окружающих тканей, обнаружение их осуществляется на основании специальных сложных математических алгоритмов, которые в настоящее время не стандартизованы, и дают различные результаты при использовании в разных условиях. Вот почему сам факт существования роторов

при персистирующей форме ФП до сих пор оспаривается многими исследователями [80].

Несмотря на имеющиеся противоречия и большое количество неизученных деталей, общепризнанным является то, что процессы электрического ремоделирования и структурного ремоделирования миокарда предсердий играют важнейшее значение в индукции, самоподдержании и прогрессировании ФП. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать лучшему пониманию патологических процессов и, следовательно, разработке новых, более эффективных методов лечения.

1.3. Определение, эпидемиология и патогенетические аспекты трепетания предсердий

ТП – это отдельная форма суправентрикулярных тахиаритмий, при которой отмечается регулярная высокочастотная активация предсердий (регистрируемая на поверхностной ЭКГ как волны трепетания F), обусловленная устойчивой локальной циркуляцией волны возбуждения по механизму *macro reentry*.

ТП является второй по распространённости устойчивой формой нарушений ритма сердца, её распространённость составляет 0,1-0,2%, и уступает только ФП. Самой частой формой, на долю которой приходится 80-85% случаев, является типичное ТП, при которой устойчивая циркуляция волны возбуждения происходит в правом предсердии вокруг кольца трехстворчатого клапана. Такая циркуляция имеет характерные электрокардиографические проявления в виде пилообразных волн F, регистрируемых в отведениях II, III, aVF и V₁. Длительность цикла FF составляет обычно 210-250мс, при этом между волнами трепетания фактически отсутствует изолиния. Чаще волна возбуждения циркулирует вокруг кольца трехстворчатого клапана против движения часовой стрелки, в этих случаях волны F отрицательные в отведениях II, III, aVF и положительные в V₁. При циркуляции волны возбуждения вокруг трехстворчатого клапана по направлению движения

часовой стрелки волны F регистрируют положительные волны F в отведениях II, III, aVF и отрицательные – в V₁ [81].

В 15-20% отмечается атипичное ТП, при котором волна возбуждения циркулирует в любом другом участке правого или левого предсердия вокруг какого-либо электрически невозбудимого участка. В роли такого участка могут выступать как естественные анатомические отверстия (например, места впадения верхней полой и лёгочных вен, отверстие митрального клапана), так и крупные очаги фиброза, возникающие в предсердиях вследствие локального патологического процесса. Достаточно частой причиной атипичного ТП являются рубцы, формирующиеся после кардиохирургических вмешательств и катетерной аблации (так называемое, «постинцизионное» ТП). Атипичное ТП возникает в 10-15% после открытых операций на сердце и катетерных аблаций ФП. Эта проблема приобретает особую актуальность в связи отмечающимся во всём мире увеличением количества вмешательств по поводу ФП [82].

И типичное, и атипичное ТП существенно чаще отмечаются у лиц имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. В целом, те же самые факторы, которые предрасполагают к появлению и поддержанию ФП, способствуют и возникновению ТП. На сегодняшний день остаётся неясным, почему у одних пациентов воздействие этиологических факторов приводит к возникновению ТП, а у других больных реализуется индукцией ФП. Наибольшее распространение получила теория анизотропии проведения по предсердиям, согласно которой индукция ТП происходит в связи с возникновением предсердной экстрасистолы в момент однонаправленного функционального блока проведения, который в дальнейшем поддерживается непрерывной циркуляцией волны возбуждения, но что же именно вызывает этот однонаправленный функциональный блок проведения в момент индукции аритмии до сих пор не выяснено [83].

Различия в электрофизиологических механизмах ФП и ТП определяют и различные проявления двух форм аритмии. Устойчивая циркуляция волны возбуждения по механизму *macro reentry* определяет более устойчивое и

продолжительное течение пароксизмов ТП по сравнению с ФП, которые существенно менее склонны к самостоятельному купированию и требуют обращения за медицинской помощью. Поскольку ТП имеет анатомический субстрат, оно в целом склонно к более частым рецидивам. Более низкая (по сравнению с ФП) частота предсердной импульсации приводит к тому, что большее количество электрических импульсов поступает в атриовентрикулярный (АВ) узел, когда последний не находится в состоянии рефрактерности, следовательно при ТП чаще отмечается более высокая частота сокращений желудочков и более выраженные гемодинамические проявления, чем при ФП. Также при выборе стратегии контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с ТП обычно труднее достичь целевых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) [84].

Наличие устойчивой циркуляции волны возбуждения по механизму *reentry* определяет меньшую эффективность ААП в купировании пароксизмов ТП, по сравнению с ФП. Антиаритмические препараты I класса (блокаторы натриевых каналов) замедляют, но не блокируют проведение электрического импульса по предсердиям, не оказывая влияния на длительности рефрактерных периодов. Их использование на фоне ТП может приводить к существенному увеличению длительности цикла FF, соответственно, к увеличению количества волн F, проводимых через АВ узел, и увеличению частоты сокращений желудочков. В случаях, когда длительность цикла FF увеличивается до значений, превышающих длительность эффективного рефрактерного периода АВ узла, волны F начинают проводиться на желудочки с кратностью 1:1, что может приводить к гемодинамической нестабильности [85].

Вместе с тем, в отличие от ФП, устойчивая циркуляция волны трепетания может быть купирована посредством сверхчастой стимуляции предсердий, длительность цикла которой меньше длительности цикла FF. Такая стимуляция может быть осуществлена посредством систем чреспищеводной и трансвенозной эндокардиальной электрической стимуляции сердца, а также с использованием имплантированных электрокардиостимуляторов. При ФП сверхчастая стимуляция не позволяет восстановить СР. Кроме того, при проведении электрической

кардиоверсии для купирования ТП обычно требуются разряды меньшей мощности, чем для купирования ФП [86].

Наличие анатомического субстрата у больных ТП определяет потенциальную возможность радикального устранения аритмии посредством катетерной аблации. Вместе с тем, предупреждающая эффективность антиаритмических лекарственных препаратов при ТП также ниже, чем при ФП. Учитывая высокую эффективность (до 90%), катетерная аблация в большинстве случаев является методом выбора при лечении типичного ТП. Для радикального устранения этой аритмии требуется нанесение непрерывной линии аблационных воздействий в области кава-трикуспидального истмуса, ограниченного трехстворчатым клапаном и нижней полой веной. У пациентов с атипичной формой ТП эффективность катетерной аблации ниже, поскольку, во-первых, у них сложнее достичь непрерывной линии блока проведения в предсердиях, а во-вторых, чаще отмечаются большие по площади и неоднородные по своей структуре очаги фиброза, вокруг которых возможно возникновение множественных зон циркуляции волны возбуждения [87].

Общность этиологических и патогенетических факторов ФП и ТП определяет достаточно частое «сосуществование» этих двух форм аритмии у одного пациента. Такое сосуществование имеет важное практическое значение. Во-первых, ТП может вызывать электрическое ремоделирование предсердий и быть причиной ФП. В таких ситуациях успешное устранение ТП посредством катетерной аблации может по крайней мере на некоторое время избавить пациента и от ФП. Во-вторых, поскольку в подавляющем большинстве случаев ремоделирование предсердий является прогрессирующим состоянием, у пациентов, исходно имевших изолированное ТП, имеется весьма высокий риск возникновения ФП в дальнейшем. Так, по данным клинических исследований, ФП в дальнейшем отмечается у 50% больных, которым проведена успешная катетерная аблация кава-трикуспидального истмуса. В этой связи тактика антикоагулянтной терапии у больных ТП должна определяться теми же самыми принципами, что и у больных ФП. В-третьих, ААП, используемые для купирования и предупреждения

рецидивов ФП, реализуя свои электрофизиологические эффекты, могут способствовать возникновению функционального однонаправленного блока проведения в предсердиях и «организации» хаотической фибрилляции в регулярную форму ТП. Особенно часто данный электрофизиологический феномен отмечается при использовании антиаритмических лекарственных препаратов I класса. Во многих случаях это является нежелательным, поскольку трансформация ФП в ТП может сопровождаться резким увеличением частоты сокращений желудочков, приводящим к гемодинамическим нарушениям. Наконец, катетерная абляция, проводимая по поводу ФП, нередко сопровождается появлением локальных рубцовых изменений в предсердиях, которые являются субстратом для возникновения атипичного ТП [88].

1.4. Клиническое течение фибрилляции и трепетания предсердий

Крайне редко ФП или ТП могут возникать как однократное индуцированное каким-либо преходящим фактором (например, интоксикацией или острым инфекционно-воспалительным процессом) состояние и не повторяться в дальнейшем. В подавляющем большинстве случаев отмечаются рецидивы ФП и ТП, при этом обе формы нарушений ритма сердца проявляют характер прогрессирующих заболеваний. Клинически прогрессирование проявляется как увеличением количества рецидивов аритмии, так и общей их продолжительности. Характерно постепенное увеличение бремени аритмии, переход из пароксизмальной в персистирующую и постоянную формы, нередко возникновение обусловленных ФП и ТП осложнений (сердечной недостаточности, кардиоэмболических событий и др.).

Помимо прогрессирования клинической картины заболевания характерно также и постепенное прогрессирование структурного ремоделирования предсердий, что находит своё проявление в увеличении линейных размеров и объёмных показателей предсердий. Закономерным является снижение вероятности восстановления и длительного удержания СР по мере увеличения размеров

предсердий. При этом важно подчеркнуть, что темпы прогрессирования клинического течения ФП/ТП и структурных изменений предсердий могут иметь непрямую зависимость. Так, у ряда пациентов, имеющих упорно рецидивирующее, резистентное к медикаментозной терапии течение аритмии, тщательное клинико-инструментальное обследование не обнаруживает каких-либо признаков структурного ремоделирования предсердий, либо последние имеют минимальную выраженность. И наоборот, у пациентов с выраженным увеличением размеров предсердий могут отмечаться продолжительные периоды сохранения СР без рецидивов аритмии.

Темпы прогрессирования аритмии и структурных изменений предсердий у больных ФП и ТП существенно различаются. Учитывая различную выраженность клинических проявлений и достаточно высокую распространённость бессимптомных эпизодов ФП и ТП, наиболее достоверную информацию об истинных темпах прогрессирования аритмии дают исследования, проводимые с использованием имплантируемых петлевых регистраторов, позволяющих осуществлять непрерывный мониторинг электрической активности сердца в течение длительного времени. По данным S.Z. Diederichsen и соавт., у 35% из 590 пациентов, которым в ходе исследования LOOP были имплантированы петлевые регистраторы событий, регистрировались бессимптомные эпизоды ФП, продолжительностью более 6 мин. При последующем наблюдении в течение 6 мес. у 16% из них были зарегистрированы эпизоды ФП, длительностью более 24 часов, что отражает прогрессирование заболевания. Следует отметить, что в исследование были включены пациенты высокого риска – больные в возрасте старше 70 лет, имеющие как минимум один дополнительный фактор риска (сахарный диабет, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь) [89].

По данным крупного китайского регистра, включившего 8290 больных пароксизмальной формой ФП при медиане длительности наблюдения 8290 дней, прогрессирование аритмии в устойчивые (персистирующую и постоянную) формы было отмечено у 1011 пациентов (12,2%). Прогрессирование аритмии, независимо от других факторов риска и назначения антикоагулянтных препаратов,

сопровождалось повышением риска ишемического инсульта и системных эмболий (отношение рисков 1,52; 95% ДИ 1,15-2,01) и госпитализаций в кардиологический стационар (отношение рисков 1,4; 95% ДИ 1,23-1,58). Среди больных, перенесших катетерную аблацию легочных вен, прогрессирование отмечалось у 3%, в то время как у пациентов, которым вмешательство не проводилось, прогрессирование отмечалось у 25,5%. Вероятность прогрессирования ФП была выше у пациентов более старшего возраста, имевших более длительный анамнез ФП, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой (сердечная недостаточность, ИБС, гипертоническая болезнь) и дыхательной систем. Помимо операции катетерной аблации, вероятность прогрессирования ФП в персистирующую и постоянную формы была ниже у пациентов, которым производилось назначение ААП [90].

1.5. Подходы к лечению фибрилляции предсердий

Лечение ФП и ТП является комплексным и включает в себя следующие основополагающие компоненты:

1. восстановление и длительное удержание СР (стратегия «контроля ритма»);
2. снижение частоты сердечных сокращений на фоне аритмии с целью улучшения переносимости и профилактики сердечной недостаточности (стратегия «контроля частоты»);
3. предупреждение кардиоэмболических осложнений (антикоагулянтная терапия);
4. устранение воздействия факторов, предрасполагающих к возникновению ФП и оптимизация лечения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Наилучшие результаты достигаются лишь тогда, когда удаётся воздействовать на все эти компоненты, но не только уделять внимание какому-либо одному из них [91].

Исторически стратегия контроля ритма считалась наиболее предпочтительной, поскольку ФП всегда является приобретённым состоянием, и сама по себе имеет как клинические проявления, так и неблагоприятные последствия, проявляющиеся прежде всего кардиоэмболическими осложнениями, развитием и прогрессированием сердечной недостаточности. Вместе с тем, серия проведённых около двадцати лет назад клинических исследований (PIAF, AFFIRM, RACE, STAFF, AF-CHF и J-Rhythm) и результаты их мета-анализа, не продемонстрировали преимуществ стратегии «контроля ритма» перед стратегией «контроля частоты» в отношении улучшения состояния больных и влияния на прогноз заболевания [92].

Согласно данным исследованиям, первоначальный выбор стратегии «контроля ритма» увеличивал вероятность сохранения СР, однако достоверных различий в смертности больных и количестве острых сердечно-сосудистых осложнений в исследуемых группах не отмечено. Количество повторных госпитализаций было достоверно выше в группе стратегии «контроля ритма», и большинство из них были обусловлены рецидивом ФП, требующим оказания медицинской помощи. Однако поскольку ФП является прогрессирующим заболеванием, а эффективность ААП и интервенционных методов лечения ФП далека от 100%, при выборе стратегии «контроля ритма» повторные госпитализации с целью купирования аритмии, коррекции проводимой лекарственной терапии или выполнения оперативного вмешательства являются закономерными и не отражают преимуществ одного подхода к лечению перед другим [93].

По данным исследования RACE, устойчивое удержание СР имеет меньшее значение для предупреждения острых сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов, чем назначение и приверженность оптимального лечения сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы [94]. Однако результаты последующего исследования RACE III, показали, что оптимальное лечение сопутствующих заболеваний у пациентов, подвергнутых кардиоверсии

ФП, достоверно не увеличивает вероятность сохранения СР и не снижает смертность и риски острых сердечно-сосудистых осложнений [95].

По данным субанализа исследования AFFIRM, возможность стойкого длительного удержания СР (а не просто выбор «стратегии контроля ритма») и приверженность приёму антикоагулянтов были единственными факторами, ассоциированными с большей вероятностью благоприятного прогноза (т.е., снижением смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений) [96]. В пользу стратегии контроля ритма свидетельствовали и данные японского исследования J-RHYTHM, в котором предпочтение стратегии «контроля ритма» в сравнении с предпочтением стратегии «контроля частоты» достоверно увеличивало т.н. «бессобытийную выживаемость» больных (*event-free survival*; события включали в себя летальный исход, ишемический инсульт, системную эмболию, кровотечение, декомпенсацию сердечной недостаточности и инвалидизацию) [97].

Характерной особенностью исследований стал переход из одной группы в другую. В каждом из исследований большинство пациентов из группы «контроля частоты» переходили в группу «контроля ритма». К концу наблюдения приверженными стратегии «контроля частоты» оставались лишь около 10-20% от исходно рандомизированного в эту группу количества больных, что отражает неудовлетворённость пациентов и лечащих врачей результатами проводимого лечения. Обратная ситуация, переход больных из группы «контроля ритма» в группу «контроля частоты», что демонстрирует ограниченную эффективность медикаментозной ААТ и прогрессирующее течение ФП, встречалась существенно реже, приблизительно в 25% случаев [98].

Результаты мета-анализов рандомизированных исследований, проведённых в конце 1990-х и начале 2000-х годов, не продемонстрировали преимуществ стратегии «контроля ритма» перед стратегией «контроля частоты» в отношении улучшения состояния больных и влияния на прогноз заболевания. В целом, польза от восстановления СР полностью нивелировалась осложнениями процедуры кардиоверсии и побочными эффектами медикаментозных ААП [93].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП в течение длительного времени стратегия «контроля ритма» обозначалась как метод лечения, направленный на улучшение самочувствия, применение которого было целесообразно в тех ситуациях, когда стратегия «контроля частоты» не обеспечивала должного контроля симптомов. Таким образом, стратегия «контроля частоты» стала получать большее предпочтение, поскольку для её обеспечения требуется меньшее количество медицинских манипуляций, а назначаемые для снижения частоты сердечных сокращений лекарственные препараты, обладают меньшим количеством потенциально опасных побочных эффектов. Данные крупных регистров свидетельствуют, что стратегия «контроля ритма» используется в лечении лишь 15-25% больных ФП [99].

Следует отметить, что многие из исследований по сравнению двух стратегий лечения между собой проводились до широкого внедрения в клиническую практику антикоагулянтной терапии у больных ФП. Лишь небольшое количество больных получали варфарин в адекватной терапевтической дозе, а новых оральных антикоагулянтов на момент выполнения этих исследований ещё не было. При выборе «стратегии контроля ритма» многим больным процедура кардиоверсии проводилась без должной подготовки. Назначение ААП также в ряде случаев было не оптимальным (в некоторых исследованиях пациенты со структурным заболеванием сердца получали ААТ препаратами I класса). Исследования были проведены до широкого внедрения в клиническую практику методов интервенционного и хирургического лечения ФП. Кроме того, за последние десятилетия существенно изменились подходы к лечению сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, появились новые классы лекарственных препаратов, повысилась приверженность лечащих врачей актуальным клиническим рекомендациям, качество оказания медицинской помощи [93].

Помимо смертности, острых сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций, показатели качества жизни являются важными индикаторами эффективности того или иного подхода к лечению. Данные крупных регистров, таких как EORP AF, свидетельствуют об очень низких показателях качества жизни

у больных ФП, сопоставимых с большими злокачественными новообразованиями. Любопытно, что даже непродолжительные эпизоды ФП и небольшое общее бремя аритмии нередко приводят к выраженному снижению показателей, характеризующих качество жизни. Примечательно, что у больных потенциально более опасными заболеваниями, такими как ИБС и сердечная недостаточность, показатели качества жизни снижены в меньшей степени, чем у больных ФП [100].

Показатели качества жизни не оценивались в качестве конечных точек исследований по сравнению стратегий «контроля ритма» и «контроля частоты». По данным субанализов этих исследований прослеживается тенденция к более существенному повышению показателей качества жизни при выборе стратегии «контроля ритма». При этом восстановление СР и уменьшение бремени аритмии (даже без полной элиминации ФП), приводят к существенному улучшению показателей качества жизни [101-102].

Отдельного внимания заслуживает раннее применение стратегии «контроля ритма». Поскольку ФП является прогрессирующим заболеванием и сама по себе аритмия потенцирует процессы электрического ремоделирования и необратимого изменения гистологической структуры предсердий, которые, в свою очередь, способствуют рецидивам и устойчивому сохранению аритмии, восстановление СР и его длительное удержание с помощью лекарственных препаратов и нефармакологических методов лечения на ранних стадиях процесса потенциально может предупреждать необратимое структурное ремоделирование предсердий, прогрессирование ФП и возникновение осложнений [103-104]. Подтверждением этого довода стали данные исследования ATHENA и регистра RECORD-AF, показавших меньшую вероятность прогрессирования ФП в персистирующую форму при раннем выборе «стратегии контроля ритма» [105]. С этим согласуются и результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности интервенционного лечения ФП, включая CAPTAF, AATAC, CASTLE-AF, SABANA, EARLY-AF, STOP AF и ряд других, в которых продемонстрировано, что наилучшие результаты катетерной аблации достигаются у тех больных, у которых

вмешательство выполнено на ранних стадиях заболевания, до развития необратимых изменений структуры предсердий [106-111].

Преимущества раннего применения стратегии «контроля ритма» были подтверждены результатами крупного рандомизированного исследования EAST AFNET-4. В это исследование включены 2789 больных, имевших небольшую длительность (менее одного года) анамнеза заболевания при высоком риске ишемического инсульта, которые были распределены в группу раннего применения «стратегии контроля ритма» и группу общепринятого подхода к лечению ФП. Все включённые в исследование больные получали антикоагулянтную терапию в соответствии с утверждёнными клиническими рекомендациями. Пациентам, распределённым в группу раннего применения «стратегии контроля ритма», осуществлялась ЭКВ или МКВ, назначалась поддерживающая медикаментозная ААТ, либо выполнялась катетерная абляция. Пациентам, распределённым в группу общепринятого подхода к лечению ФП назначалась урежающая ритм терапия. В случае её неэффективности (сохранения симптомов аритмии на фоне лечения или недостижения целевых значений частоты сокращений желудочков) осуществлялся переход к стратегии «контроля ритма». Медиана времени наблюдения составила 5,1 год.

Исследование было приостановлено досрочно, поскольку его промежуточный анализ выявил преимущества раннего применения стратегии «контроля ритма». В этой группе комбинированная конечная точка (смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, ишемический или геморрагический инсульт, госпитализация в связи с острым коронарным синдромом или сердечной недостаточностью) достигалась достоверно реже, чем в группе общепринятого подхода к лечению (отношение рисков 0,79; $p < 0,01$) [112].

Важные результаты были получены и в субанализах исследования EAST AFNET-4. Во-первых, продемонстрированы преимущества раннего выбора стратегии «контроля ритма» у больных ФП и сердечной недостаточностью (в исследование вошли преимущественно больные ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка) [113]. Во-вторых, преимущества раннего выбора

стратегии «контроля ритма» отмечались как у больных с выраженными клиническими проявлениями ФП, так и у пациентов, не имевших никаких симптомов [114]. Кроме того, преимущества раннего выбора стратегии «контроля ритма» не зависели от того, каким образом обеспечивалось удержание СР – посредством назначения ААП или посредством проведения катетерной аблации [93].

Таким образом, стратегия «контроля ритма» позволяет не только улучшать самочувствие больных ФП, устраняя связанные с аритмией симптомы, но предупреждать развитие осложнений и улучшать прогноз заболевания. В клинической практике данная стратегия должна использоваться как можно чаще и, что особенно важно, на как можно более ранних сроках с момента постановки диагноза заболевания. Совершенствование подходов к лечению больных ФП, разработка и внедрение в практику новых ААП и методов немедикаментозного лечения больных ФП является актуальной задачей.

1.6. Кардиоверсия при фибрилляции и трепетании предсердий

Кардиоверсия является важнейшей составной частью стратегии «контроля ритма». Восстановление СР может быть достигнуто посредством электроимпульсной терапии или применения ААП. У пациентов с ТП, но не ФП, для купирования аритмии также может быть использована учащающая стимуляция сердца.

1.6.1. Электрическая кардиоверсия и учащающая стимуляция

ЭКВ является эффективным методом купирования аритмии, позволяющим добиться восстановления СР в 90% случаев. Методика заключается в нанесении электрического разряда на переднюю грудную стенку, вызывающего одномоментную деполяризацию практически всех возбудимых клеток в предсердиях, вследствие чего кардиомиоциты переходят в состояние рефрактерности и циркуляция волн фибрилляции прекращается [115].

Наиболее эффективным и безопасным является нанесение бифазного синхронизированного электрического разряда. Обычно используют энергию разряда 120-200 Дж. В рандомизированном исследовании показано, что использование разрядов максимальной мощности (360 Дж) вместо ступенчатого повышения мощности электрического разряда (125-150-200 Дж) позволяет восстановить СР большему количеству пациентов, не увеличивая при этом риск осложнений процедуры [116].

Состояния, сопровождающиеся повышением внутригрудного импеданса, снижают эффективность ЭКВ. В клинической практике наиболее распространены из них ожирение, синдром повышенной воздушности лёгочной ткани (наиболее характерен для эмфиземы лёгких, а также хронической обструктивной болезни лёгких и, существенно реже, бронхиальной астме) и пневмоторакс. В частности, у больных выраженным ожирением при повышении индекса массы тела более 35 кг/м² эффективность ЭКВ снижается до 60% [117-118].

ЭКВ является эффективным методом восстановления СР у больных ФП и применяется в клинической практике в течение длительного времени. Вместе с тем, процедура имеет ряд ограничений. Прежде всего, ЭКВ требует подготовки пациента и проводится на фоне кратковременного наркоза. Нанесение электрического разряда может приводить к электрической травме сердца, что проявляется преходящим снижением сократимости миокарда, элевацией сегмента ST и повышением кардиоспецифических биомаркеров в анализе крови, что в тяжёлых случаях сопровождается клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности. Также возможна индукция желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), которые представляют угрозу для жизни [119].

Отдельного упоминания заслуживают кардиоэмболические осложнения кардиоверсии ФП. Особенно характерны они больным персистирующей формой ФП, но встречаются также и у больных пароксизмальной ФП. По данным крупнейшего на сегодняшний день регистра кардиоверсий FinCv (обобщены данные по 7660 кардиоверсиям, большинство из которых проведены по поводу устойчивых пароксизмов ФП и ТП), у 0,7% больных пароксизмальной формой

аритмии в течение 30 дней после проведения кардиоверсии отмечались кардиоэмболические инсульты [120].

Наиболее частым источником формирования тромбов является ушко левого предсердия. На фоне ФП отмечается выраженное снижение сократимости миокарда левого предсердия, вследствие чего замедляется опорожнение ушка и в нём создаются условия для формирования пристеночных тромбов, которые могут дислоцироваться после восстановления СР. Крайне важно отметить, что в течение первых суток после купирования ФП отмечается преходящее снижение сократимости миокарда предсердий, сохраняющееся до 3-4 недель и создающее условия для формирования тромбов *de novo*. Данный феномен получил название «оглушённости предсердий» (*atrial stunning*). Его проявлениями являются снижение скорости тока крови в ушке левого предсердия и повышение степени спонтанного эхоконтрастирования как в полости предсердия, так и в его ушке. Феномен «оглушённости предсердий» описан при проведении ЭКВ, МКВ, купировании ТП посредством учащающей стимуляции предсердий, а также при самостоятельном купировании аритмии. Имеются данные о том, что после ЭКВ восстановление сократимости миокарда левого предсердия происходит медленнее, чем после МКВ [121-122].

Поскольку феномен «оглушённости предсердий» описан при всех способах восстановления СР, в настоящее время антикоагулянтная терапия в течение 4 недель после проведения плановой кардиоверсии ФП/ТП рекомендуется всем больным, независимо от имеющихся у них факторов риска кардиоэмболических осложнений (т.е., суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc). Досрочное прекращение антикоагулянтной терапии рекомендуется только пациентам очень низкого риска, если достоверно известно, что продолжительность купированного эпизода аритмии у них не превышала 24 ч [123].

ЭКВ позволяет восстановить СР у большинства пациентов с ФП/ТП, однако достаточно часто отмечаются рецидивы аритмии. При проведении кардиоверсии персистирующей ФП/ТП вне приёма ААТ до 10% рецидивов аритмии являются ранними, т.е. возникают в первые 24 часа после успешного восстановления СР. В

последующие 3-4 недели также отмечается высокая вероятность т.н. «подострых» рецидивов ФП и ТП (до 30% у пациентов, не получавших поддерживающую ААТ) [124]. Факторами, повышающими вероятность рецидива ФП после кардиоверсии являются увеличение левого предсердия, старческий возраст, наличие хронических заболеваний органов дыхания, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек [125-126].

Сверхчастая стимуляция предсердий может быть использована для купирования ТП. Она может быть обеспечена с помощью системы чреспищеводной электрической стимуляции или временной эндокардиальной трансвенозной стимуляции сердца. Кроме того, данная функция реализована на некоторых моделях имплантируемых электрокардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов. Эффективность сверхчастой стимуляции при типичном ТП достигает 80%, а у больных атипичной формой ТП – 40-60%. Сверхчастая стимуляция предсердий неэффективна при купировании ФП [127].

1.6.2. Медикаментозная кардиоверсия

ААП широко используются для восстановления СР у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП. По данным разных исследований, эффективность МКВ у пациентов с недавними пароксизмами аритмии составляет 50-85% [128]. По мере увеличения сроков сохранения аритмии, эффективность их существенно снижается, вот почему при персистирующей форме аритмии в большинстве случаев ЭКВ рассматривается в качестве безальтернативного метода восстановления СР. Это подтверждают результаты клинических исследований препарата вернакалант, в ходе которых применение препарата у пациентов с недавними (длительностью менее 24 ч) пароксизмами ФП сопровождалось восстановлением СР в 52% случаев, в то время как у пациентов с персистирующей ФП – лишь в 8% [129].

Несомненными преимуществами МКВ являются отсутствие необходимости в кратковременном наркозе и меньшая вероятность ранних рецидивов ФП

вследствие сохранения антиаритмического эффекта лекарственного препарата в течение нескольких часов после его внутривенного введения. Учитывая отсутствие строгой необходимости проведения натоцка, процедура МКВ может быть применена у пациентов, госпитализируемых с недавно возникшим пароксизмом ФП/ТП уже в первые часы после поступления в стационар, а в ряде случаев (например, пероральный приём пропafenона для купирования пароксизма ФП) и в амбулаторных условиях. Следствием этого является сокращение сроков госпитализации и более быстрое восстановление трудоспособности больных ФП [130].

Недостатки МКВ заключены в том, что процедура восстановления СР занимает более длительное время по сравнению с ЭКВ, а также в том, что существуют риски, связанные с нежелательными эффектами ААП, наиболее существенными из которых являются снижение артериального давления, проаритмическое действие и нарушения проводимости [131].

Снижение артериального давления отмечается при использовании антиаритмических средств, имеющих отрицательное инотропное действие (бета-адреноблокаторы, антиаритмические средства Ia класса и блокаторы кальциевых каналов). Поскольку пароксизмы ФП в большинстве случаев протекают с высокой частотой сердечных сокращений, дополнительное снижение АД на фоне сохраняющейся аритмии может сопровождаться клиническими проявлениями гемодинамической нестабильности. Артериальная гипотензия, в том числе бессимптомная, на фоне пароксизма ФП является противопоказанием к применению этих препаратов [132].

Брадиаритмии являются самым распространённым нежелательным эффектом ААП. Они могут быть обусловлены как фармакодинамическими эффектами (угнетение функции СА узла, нарушение АВ проводимости, замедление проведения по ножкам пучка Гиса), так и иметь под собой «внутреннюю» причину – ранее не распознанную дисфункцию СА и АВ узлов, угнетение автоматизма СА узла вследствие длительного сохранения ФП и др. Следует отметить, что замедление АВ проводимости до купирования аритмии нередко сопровождается

снижением частоты сокращений желудочков и улучшением переносимости пароксизма ФП и общего состояния больных [133].

Проаритмическое действие включает в себя трансформацию ФП в ТП, сопровождающуюся нарастанием частоты сердечных сокращений, а также индукцию опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца – частой желудочковой экстрасистолии, пробежек и устойчивых эпизодов ЖТ и ФЖ.

Трансформация ФП в ТП может отмечаться при использовании любых ААП. Поскольку ТП является более регулярной формой аритмии, протекающей с более низкой частотой предсердной импульсации, волны F проводятся на желудочки с меньшей кратностью, следовательно, частота сокращений желудочков при этой трансформации в большинстве случаев парадоксально возрастает. Поскольку антиаритмические лекарственные препараты I класса не увеличивают длительность рефрактерного периода АВ соединения, при их использовании для купирования ФП следует учитывать риск развития ТП с проведением 1:1 и проявлениями гемодинамической нестабильности. Применение этих препаратов для купирования пароксизмов ТП неэффективно и потенциально опасно, т.к. их фармакологическое действие заключается в замедлении проведения электрического импульса по предсердиям, недостаточным для прерывания циркуляции *reentry*, но приводящем к увеличению длительности цикла FF, увеличению количества волн, проводимых на желудочки, и, следовательно, возрастанию частоты сокращений желудочков [134].

У пациентов со структурным заболеванием сердца (прежде всего, больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом), использование блокаторов натриевых каналов сопровождается повышенным риском индукции устойчивых пароксизмов мономорфной ЖТ, которые протекают с гемодинамической нестабильностью, могут трансформироваться в ФЖ и быть причиной внезапной сердечной смерти. Вот почему антиаритмические лекарственные препараты I класса противопоказаны при структурном заболевании сердца [135].

Проаритмическое действие блокаторов калиевых каналов развивается по иному механизму. Данные препараты реализуют свою антиаритмическую

активность посредством увеличения длительности рефрактерных периодов возбудимых тканей сердца вследствие замедления фазы реполяризации. Чрезмерное замедление реполяризации в кардиомиоцитах желудочков, находящее своё отражение в увеличении длительности интервала QT на ЭКГ, может способствовать возникновению триггерной активности по механизмам как ранних, так и поздних постдеполяриаций, что проявляется частой ранней желудочковой экстрасистолией по типу R на T, способной индуцировать полиморфную ЖТ типа пируэт (*torsade de pointes; TdP*) – особую форму ЖТ, электрокардиографическим проявлением которой является постоянное изменение электрической оси сердца во время пароксизма. Пароксизмы тахикардии TdP протекают с проявлениями гемодинамической нестабильности вследствие очень высокой частоты сокращений желудочков и характеризуются крайне высоким риском трансформации в ФЖ [136].

Для МКВ у больных ФП используются прокаинамид, пропafenон, флекаинид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, нифекалант, вернакалант, а также отечественные ААП нибентан и рефралон.

1.6.2.1. Прокаинамид

Прокаинамид – ААП, относящийся к Ia подклассу по классификации E.M. Vaughn Williams в модификации D.C. Harrison используется в клинической практике для купирования ФП более пятидесяти лет. Препарат подавляет входящий натриевый (INa) и выходящие калиевые токи (IK), кроме того замедляет фазу медленной спонтанной диастолической деполяризации в пейсмейкерных клетках СА и АВ узлов, обладающих функциями автоматизма. Электрофизиологические эффекты заключаются в увеличении времени проведения электрического импульса по предсердиям, АВ узлу, системе Гиса-Пуркинью и желудочкам и незначительном увеличении длительности рефрактерных периодов соответствующих отделов сердца.

В клинической практике применяется внутривенное болюсное (500-1000 мг) или инфузионное (в дозе 15-17 мг/кг в течение 20-30 мин) введение препарата. Эффективность препарата в купировании недавних пароксизмов ФП составляет 53-83%, при пароксизмах ТП она существенно ниже – около 33% [137-138]. Высокая купирующая эффективность препарата была подтверждена в ходе рандомизированного исследования RAFF2, в котором в течение первых 60 минут от начала инфузии препарата восстановление СР отмечалось у 50% больных [139].

Наиболее частыми и значимыми побочными эффектами препарата являются артериальная гипотензия (встречающаяся до 10% случаев, в том числе оказывающаяся причиной прекращения инфузии препарата у 3-5% больных), нарушения проводимости сердца, представленные остановками синусового узла, АВ блокадой 1 ст. и 2 ст., в т.ч. в сочетании с блокадами ножек пучка Гиса, трансформация ФП в ТП с увеличением частоты сердечных сокращений, желудочковое аритмогенное действие. У пациентов с генетически детерминированной дисфункцией натриевых каналов внутривенное введение прокаинамида может приводить к появлению электрокардиографических проявлений синдрома Бругада (I типа – элевации сегмента ST по типу свода в сочетании с полной/неполной блокадой правой ножки пучка Гиса). Поэтому фармакологическая провокационная проба с внутривенным введением прокаинамида используется в диагностике данного заболевания у пациентов, имеющих электрокардиографические изменения II и III типов. Из экстракардиальных эффектов препарата следует отметить психотические реакции, а также характерные систематическому пероральному применению препарата агранулоцитоз и волчаночно-подобный синдром [140-141].

1.6.2.2. Флекаинид

Флекаинид относится к подклассу Ic антиаритмических средств по классификации E.M. Vaughn Williams в модификации D.C. Harrison. Проявляет свойства блокатора натриевых каналов, а также проявляет сродство к калиевым

каналам и подавляет выходящий калиевый ток замедленного выпрямления I_{Kr} . Подавление тока I_{Kr} увеличивает длительность фазы реполяризации. Фармакологическому действию флекаинида характерно увеличение длительности интервалов PQ, QRS и QT на ЭКГ, а также эффективных и функциональных рефрактерных периодов как рабочего миокарда предсердий и желудочков, так и АВ узла [142-143].

Фармакокинетическими особенностями лекарственной формы флекаинида для внутривенного введения являются быстрая фаза распределения (около 5 минут) и переменный период полувыведения, длительность которого составляет 7-15 часов. Наиболее часто используется внутривенное инфузионное введение в дозе 2 мг/кг (максимальная доза 150 мг) в течение 10-30 минут. В рандомизированных контролируемых испытаниях эффективность препарата в купировании устойчивых пароксизмов ФП составляет 65-85% [144-145]. По данным мета-анализа P. Chevalier и соавт., эффективность флекаинида достоверно не отличалась от эффективности другого антиаритмического лекарственного препарата Ic класса, пропафенона, и превосходила эффективность амиодарона как в отношении вероятности восстановления СР, так и в отношении быстроты купирования аритмии [146].

Нежелательными эффектами препарата являются артериальная гипотензия (частота от 2 до 24%), головокружение, тошнота и парестезии. Как уже было упомянуто, флекаинид может способствовать организации хаотичной фибрилляторной активации предсердий в ТП с увеличением частоты сердечных сокращений. Описаны случаи полиморфной ЖТ типа TdP при проведении МКВ флекаинидом [147-148].

Помимо внутривенного введения, рядом авторов рекомендован пероральный приём препарата для купирования ФП (т.н. стратегия «таблетка в кармане», см. ниже). В настоящее время проводятся клинические исследования лекарственной формы спрея флекаинида для оральных ингаляций. По предварительным данным исследования INSTANT восстановление СР отмечалось у 51% больных в течение 90 минут [149].

1.6.2.3. Пропафенон

Пропафенон относится к подклассу Ic антиаритмических средств (классификация E.M. Vaughan Williams в модификации D.C. Harrison). Помимо блокирования натриевых каналов, также обладает свойствами неселективного бета-адреноблокатора и блокатора медленных кальциевых каналов L-типа. Фармакологическое действие препарата проявляется увеличением длительности интервалов PQ, QRS и QT (за счёт увеличения длительности QRS). Влияние препарата на проводимость сердца проявляет себя в большей степени при увеличении частоты сердечных сокращений (т.н. «прямая частотная зависимость»). При его использовании нередко наблюдается частото-зависимое нарушение внутрижелудочкового проведения [150].

В клинической практике наиболее распространено внутривенное инфузионное введение в дозе 2 мг/кг массы тела больного в течение 15-20 минут. По результатам рандомизированных исследований, эффективность (регистрация устойчивого СР в течение 24 ч) пропафенона при непродолжительных пароксизмах ФП составляет от 70 до 90%; в большинстве случаев восстановление СР происходит в течение 60 минут от момента введения препарата. В качестве предикторов более высокой эффективности описаны меньшая продолжительность купируемого эпизода ФП и переднезадний размер левого предсердия менее 4,5 см. Следствием бета-адреноблокирующего действия препарата является снижение частоты сокращений желудочков на фоне сохранения ФП, возникающее уже в первые минуты после начала внутривенного введения препарата [151-153].

Среди нежелательных эффектов препарата описаны артериальная гипотензия, брадиаритмии, включавшие кратковременную асистолию (2%), синусовую брадикардию (6%), головокружение, трансформация ФП в ТП с нарастанием частоты сокращений желудочков, бронхоспазм [150].

Альтернативой внутривенному введению пропафенона для купирования недавно возникшей ФП является его пероральный приём в дозе 450-600 мг, позволяющий восстановить СР в 75-85% случаев. При этом купирование аритмии

происходит в более поздние сроки по сравнению с внутривенным введением (в среднем, через 3,5-4 ч). Самостоятельный приём препарата может быть рекомендован пациентам с редкими пароксизмами ФП, не получающим поддерживающей ААТ, при обязательном условии предварительной оценки безопасности применения под контролем ЭКГ (такая стратегия лечения получила название «таблетка в кармане»; *«pill-in-the-pocket»*) [154-155].

1.6.2.4. Антазолин

Антазолин является противоаллергическим средством, блокатором гистаминовых H₁ рецепторов, обладающим также седативным действием и холинолитической активностью. Препарат оказывает влияние на электрофизиологические параметры сердца, проявляющееся укорочением среднего сердечного цикла, увеличением длительности интервалов HV, QRS и QTc, а также увеличением длительности эффективного и функционального рефрактерных периодов в предсердиях, однако фармакодинамический механизм этих явлений в настоящее время не известен [156-157].

На сегодняшний день Польша является единственной в мире страной, в которой антазолин применялся для купирования пароксизмов ФП. По данным одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования, проведённого в Кардиологическом институте г. Варшава и включившего 74 больных пароксизмальной формой ФП, антазолин проявляет антиаритмическую активность. В группе больных, получивших внутривенную инъекцию антазолина в дозах 50-250 мг восстановление СР отмечено у 72,2% больных (в среднем, спустя 16 минут от момента введения), а в группе плацебо – только у 10,5%. У одного из больных, получившего антазолин, отмечалась острая декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая применения диуретиков [158].

1.6.2.5. Соталол

Соталол представляет собой рацемат, правовращающий компонент которого (d-соталол) проявляет свойства блокатора калиевых каналов, а левовращающий (l-соталол) – свойства блокатора калиевых каналов и неселективного бета-адреноблокатора. Препарат блокирует каналы, генерирующие выходящий калиевый ток замедленного выпрямления I_{Kr} , что приводит к увеличению длительности фазы реполяризации, следовательно, и длительности рефрактерных периодов рабочего миокарда предсердий и желудочков. Фармакологическим эффектам препарата характерна так называемая обратная частотная зависимость – чем ниже частота сердечных сокращений, тем более выражено замедление фазы реполяризации, увеличение длительности рефрактерных периодов, а также увеличение длительности интервала QT. Препарат элиминируется преимущественно почками. При развитии почечной недостаточности клиренс его существенно замедляется, что может существенно увеличивать вероятность возникновения нежелательных эффектов (наиболее существенны брадикардия, нарушения АВ проводимости, увеличение длительности интервала QT и индукция полиморфной ЖТ типа TdP, а также артериальная гипотензия и бронхоспазм) [159-160].

В большинстве случаев пероральный приём соталола применяется для предупреждения рецидивов ФП. Лекарственная форма соталола для внутривенного введения зарегистрирована в США для клинического применения у пациентов, не имеющих возможности принимать препарат перорально. При внутривенном введении соталол проявляет и купирующую активность, однако эффективность препарата относительно невысока и составляет около 30% [161-162]. В Российской Федерации по состоянию на 2024 г. лекарственная форма соталола для внутривенного введения не зарегистрирована.

1.6.2.6. Амиодарон

Амиодарон сочетает в себе свойства блокатора калиевых, натриевых и кальциевых каналов и неселективного неконкурентного антагониста альфа- и бета-адренорецепторов. Амиодарон является наиболее эффективным ААП, применяемым для предупреждения рецидивов ФП. В отличие от большинства других антиаритмических средств, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая сердечную недостаточность. Риск наиболее опасного побочного эффекта – индукции полиморфной желудочковой тахикардии TdP – при его использовании не превышает 0,5%. Существенным недостатком препарата является наличие внесердечных побочных эффектов, вероятность развития которых увеличивается по мере увеличения сроков длительности приёма амиодарона, что во многих случаях становится причиной прекращения лечения. По данным мета-анализа исследований с использованием амиодарона, экстракардиальные побочные эффекты препарата стали причиной прекращения лечения в первый год приёма препарата в 10-15% случаев [163-165].

При внутривенном введении амиодарон в первую очередь проявляет активность в отношении бета-адренорецепторов, натриевых и кальциевых каналов. Воздействие на калиевые каналы проявляется в более поздние сроки. В настоящее время амиодарон является наиболее часто используемым препаратом для МКВ пароксизмов ФП/ТП. Показатель эффективности амиодарона носит дозозависимый характер. Так, самые высокие показатели восстановления СР (>90%) достигаются при внутривенном введении амиодарона в дозе более 1500 мг/сут., максимально до 3000 мг/сут. При этом купирование аритмии в большинстве случаев происходит в первые 3 ч после введения препарата, а максимальный антиаритмический эффект развивается к 12-24 ч. Однако, наиболее часто, амиодарон используется в стандартной дозе 5 мг/кг массы тела и его эффективность при этом составляет 34–69% [166].

При сравнении с антиаритмическими лекарственными препаратами I класса для МКВ с использованием амиодарона характерна несколько более низкая

эффективность. Восстановление СР обычно происходит в более поздние сроки от начала введения препарата. Поскольку амиодарон проявляет свойства как неселективного бета-адреноблокатора, так и блокатора кальциевых каналов, внутривенное введение препарата для купирования ФП всегда сопровождается снижением частоты сокращений желудочков на фоне сохраняющейся аритмии, что является положительным эффектом, поскольку сопровождается улучшением состояния больного [167].

Наиболее частыми нежелательными эффектами МКВ с использованием амиодарона являются артериальная гипотензия, требующая снижения скорости внутривенной инфузии, а также индуцированные амиодароном флебиты [168].

1.6.2.7. Дофетилид

Дофетилид является блокатором калиевых каналов, подавляющим ток I_{Kr} , следствием чего является увеличение длительности потенциала действия и, соответственно, рефрактерных периодов возбудимых тканей сердца. Примечательно, что увеличение длительности эффективного рефрактерного периода рабочего миокарда предсердий при внутривенном введении препарата практически вдвое превышает увеличение длительности данного показателя в желудочках [169]. Препарат эффективен не только в купировании устойчивых пароксизмов ФП и ТП, но и позволяет восстанавливать СР при персистировании данных аритмий. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием больных с персистирующей формой ФП и ТП при внутривенной инфузии дофетилида в дозе 8 мкг/кг за 15 минут восстановление СР отмечено у 31% больных и ни у одного из больных в группе плацебо. Следует отметить, что препарат более эффективен при ТП, чем при ФП (54% и 14,5%, соответственно) и не оказывал влияния на показатели гемодинамики [170]. Наиболее серьезным нежелательным эффектом препарата является полиморфная желудочковая тахикардия типа TdP, частота возникновения которой достигает 3,3% [171]. По результатам исследования DIAMOND использование таблетированной формы

дофетилида для предупреждения рецидивов аритмии не оказала влияние на смертность но уменьшила количество повторных госпитализаций больных ФП и ХСН [172]. По состоянию на 2024 г. дофетилид не зарегистрирован в РФ.

1.6.2.8. Ибутилид

Ибутилид также является блокатором калиевых каналов, однако он подавляет токи I_{Kur} и I_{Ks} , не оказывая при этом существенного влияния на ток I_{Kr} , а также активирует медленный входящий ток ионов натрия в начале фазы реполяризации. Для клинического применения рекомендована двухэтапная схема введения препарата, включающая 2 последовательные инфузии в дозе 0,5-1 мг внутривенно в течение 10 минут каждая с интервалом в 10 минут. Препарат применяется в условиях блоков интенсивной терапии с наблюдением пациента в течение как минимум 4 ч после окончания инфузии. В ходе клинических исследований ибутилид продемонстрировал высокую эффективность в купировании пароксизмальной формы ФП/ТП, составляющую 75-80%. Отмечено, что чем меньше длительность купируемого эпизода аритмии, тем выше эффективность препарата. Желудочковое аритмогенное действие препарата проявляется индукцией тахикардии типа TdP (частота составляет около 4%), так и мономорфной ЖТ (частота возникновения которой составляет 4,9%) [173-175]. Описаны случаи артериальной гипотензии на фоне внутривенной инфузии ибутилида. Кроме того, в рандомизированном контролируемом исследовании при проведении медикаментозной кардиоверсии ибутилидом достоверно чаще чем в группе плацебо регистрировались брадиаритмии. Ибутилид более эффективен при ТП, чем при ФП [176-177]. На сегодняшний день (2024 г.) ибутилид и дофетилид не зарегистрированы в РФ, а также в странах Европейского союза.

1.6.2.9. Нифекалант

Нифекалант является антиаритмическим лекарственным препаратом III класса, синтезированным и производящимся на сегодняшний день в Японии. Он

проявляет свойства блокатора калиевых каналов, не оказывающего влияние на другие ионные токи. В экспериментальных исследованиях показано, что под действием препарата достоверно снижается сила токов I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} , I_{K1} , I_K , I_{ATP} . Следствием этого является увеличение длительности рефрактерных периодов возбудимых тканей сердца, выраженное в предсердиях и желудочках в сопоставимой степени. Препарат не оказывает вазодилатирующего и отрицательного инотропного действия. В клинических исследованиях нифекалант продемонстрировал эффективность в подавлении суправентрикулярной и желудочковой эктопической активности, ФП и ТП, пароксизмов НЖТ и ЖТ. При использовании в терапевтических дозах увеличение длительности интервала QT отмечается приблизительно у 25-30% больных, случаи ЖТ типа TdP – в 3-5% случаев [178-179].

По данным мета-анализа P. Liu и соавт., эффективность нифекаланта в купировании пароксизмов ФП составляет около 70%, что хотя и превосходит показатели эффективности других ААП III класса, но статистически достоверно уступает возможностям ЭКВ [180].

Важной особенностью нифекаланта является активность в отношении добавочных путей проведения (пучков Кента), проявляющаяся существенным увеличением длительности их рефрактерных периодов. Благодаря этому у больных синдромом WPW, имеющих пароксизмы ФП, нифекалант не только эффективно купирует аритмию, но и существенно снижает кратность проведения электрических импульсов по пучку Кента, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и предупреждению риска трансформации ФП в ФЖ [181].

Также крайне важно отметить, что нифекалант проявляют купирующую активность не только в отношении недавно возникших пароксизмов ФП и ТП, но и в отношении персистирующей формы этих аритмий, в том числе сохраняющейся после проведения катетерной аблации лёгочных вен. В рандомизированном контролируемом исследовании Z. Zhai и соавт. внутривенное введение нифекаланта в дозах 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг и 0,5 мг/кг позволило восстановить СР в 45,6%, 59% и 64% случаев, соответственно, в то время как эффективность плацебо

составила 1,8%. Частота желудочкового аритмогенного действия (индукции TdP или ФЖ) составила 0%, 1,8% и 10%, а брадикардии – 0,9%, 4,5% и 10%, соответственно [182].

В Японии нифекалант используется для купирования любых форм ФП и ТП, а также для купирования ЖТ и ФЖ при оказании реанимационных мероприятий в качестве альтернативы амиодарону [183]. В Российской Федерации по состоянию на 2024 г. нифекалант не зарегистрирован.

1.6.2.10. Вернакалант

Вернакалант получил название частично предсердно-селективного ААП, поскольку обладает сродством к калиевым каналам, генерирующим токи I_{Kur} и $I_{K_{Ach}}$, которые отсутствуют в кардиомиоцитах желудочков. Кроме того, вернакалант блокирует натриевый ток I_{Na} , при этом сродство к натриевым каналам уменьшается по мере снижения частоты сердечных сокращений, что может способствовать снижению риска возникновения брадиаритмий при использовании препарата. В значительно меньшей степени вернакалант подавляет быстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления I_{Kr} , следовательно также увеличивает длительность фазы реполяризации в миокарде желудочков и длительность интервала QT/QTc и может потенцировать индукцию полиморфной ЖТ типа TdP. Препарат противопоказан к использованию при удлинении интервала QT >450 мс у мужчин и >460 мс у женщин [184].

В серии рандомизированных контролируемых исследований АСТ вернакалант продемонстрировал высокую эффективность в купировании пароксизмов ФП, составляющую 52-72%. При персистирующей форме ФП эффективность вернакаланта составляет не более 8%. Препарат неэффективен при ТП и не рекомендуется для купирования этой формы аритмии. Нежелательные эффекты препарата регистрировались в 5-7% случаев, наиболее значимыми из которых были брадикардия, артериальная гипотензия и трансформация ФП в ТП с проведением на желудочки 1:1. Увеличение длительности интервала QT >500 мс

отмечалось у приблизительно 20% больных, однако носило транзиторный характер и не сопровождалось индукцией полиморфной ЖТ типа TdP [185-190]. В рандомизированных исследованиях эффективность вернакаланта в купировании устойчивых пароксизмов ФП оказалась выше, чем у амиодарона и ибутилида [191-192].

В настоящее время (2024 г.) препарат применяется в странах Европейского союза, но не зарегистрирован в РФ и не одобрен к использованию в США.

1.6.2.11. Нибентан

Нибентан является первым оригинальным отечественным ААП III класса. Соединение, относящееся к производным 1,5-диаминопентана было синтезировано в ГУП ЦХЛС-ВНИХФИ в ходе исследований под руководством академика Р.Г. Глушкова. Доклинические испытания препарата проводились в лаборатории электрофизиологии сердца Института экспериментальной кардиологии под руководством академика Л.В. Розенштрауха [193]

Нибентан селективно удлиняет фазы 2-3 потенциала действия кардиомиоцитов за счет блокады выхода ионов K^+ , следствием чего является удлинение рефрактерных периодов всех возбудимых тканей сердца (рабочего миокарда предсердий и желудочков, АВ узла, системы Гиса-Пуркинье). Нибентан не оказывает значимого влияния на время восстановления функции СА узла, незначительно замедляет внутрисердечную, АВ и внутрижелудочковую проводимость. Электрокардиографическим проявлением действия нибентана является удлинением интервала QT, что в подавляющем большинстве случаев сопровождается появлением волны U. Вследствие влияния на рефрактерность системы Гиса-Пуркинье возможно расширение комплексов QRS (частотозависимое аберрантное внутрижелудочковое проведение), что регистрируется на фоне аритмии (ФП, НЖТ, суправентрикулярной экстрасистолии), но не в комплексах СР [194-195]

Нибентан показал высокую эффективность в купировании персистирующей ФП, достигшую 70%, однако демонстрировал аритмогенное действие в виде развития тахикардии типа TdP не менее, чем в 3% случаев, в связи с чем в настоящее время препарат не используется [196-198].

1.6.2.12. Рефралон (Кавутилид)

В продолжение работ по получению новых более эффективных и безопасных ААП III класса было отобрано соединение 4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид [199]. Имея схожую с нибентаном химическую структуру (рис. 1), это соединение обладает похожим механизмом кардиотропного действия, но проявляет свои эффекты в концентрациях в 10 раз более низких, чем нибентан.

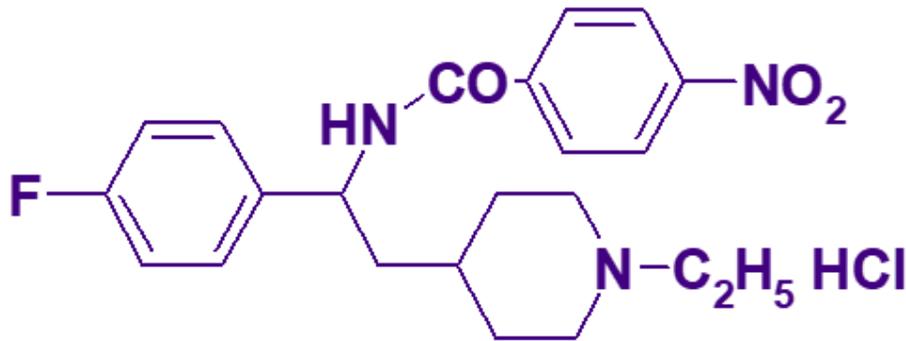


Рисунок 1. Структурная формула 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида

Новый ААП проходил доклинические и клинические испытания под названиями РГ-2, фениридин и ниферидил. В 2014 г. препарат прошёл государственную регистрацию под торговым названием рефралон. В 2021 г. Всемирной организацией здравоохранения препарату рекомендовано присвоить международное непатентованное название Кавутилид, однако в настоящее время (2024 г.) данное название не включено в Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. По этой причине в тексте диссертации используется торговое название препарата рефралон.

Результатами доклинических испытаний была показана его высокая противоаритмическая и антифибрилляторная активность [200]. На модели ваготонической ФП препарат купировал аритмию в 100% случаев и препятствовал её повторной индукции в 80% [201]. Препарат в значительно большей степени увеличивал длительность рефрактерных периодов предсердий по сравнению с желудочками. Этот факт позволил предположить высокую купирующую эффективность в отношении ФП при низкой вероятности желудочковых аритмогенных эффектов [202]. Наиболее выраженное увеличение длительности рефрактерных периодов отмечалось в лёгочных венах – месте, где чаще всего локализуются очаги эктопической активности, инициирующей пароксизмы ФП [203].

При изучении электрофизиологических эффектов у человека в ходе внутрисердечного электрофизиологического исследования было установлено, что препарат в дозе 20 мкг/кг увеличивает ЭРП правого и левого предсердий на 22% и 20%, соответственно, правого желудочка – на 12%, системы Гиса-Пуркинье – на 34%, добавочных путей проведения (пучков Кента) антероградно – на 22%, ретроградно – на 31%. При этом препарат не оказывает влияния на скорость проведения электрического импульса по возбудимым тканям сердца [204].

В ходе клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность нового ААП у больных персистирующей формой ФП, достигшая 88%, что полностью сопоставимо с известными возможностями ЭКВ, считавшейся в течение длительного времени средством первого выбора у данной категории пациентов. Важно подчеркнуть, что частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP (нежелательного эффекта, характерного всем ААП III класса) не превышала 2% [9]. Результаты клинических исследований стали основанием для государственной регистрации препарата под торговым названием рефралон в 2014 г. и включения препарата в новые клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП Российского кардиологического общества и Всероссийского научного общества аритмологов [205], Евразийской ассоциации

кардиологов (2019 г.) [206] и Клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП у взрослых Минздрава России (2020 г.) [207].

Таким образом, на сегодняшний день рефралон является уникальным, не имеющим в мире аналогов лекарственным препаратом, демонстрирующим беспрецедентно высокую эффективность в купировании ФП и безопасность своего применения. Для подтверждения полностью сопоставимых с ЭИТ возможностей необходимо проспективное рандомизированное исследование с выполнением сравнительной оценки результатов применения двух методов между собой.

Также, имеются основания полагать, что модификация используемой трёхэтапной схемы введения, раннее назначение поддерживающей ААТ могут способствовать оптимизации оказания медицинской помощи. Опыт клинического применения рефралона при устойчивых пароксизмах ФП и ТП существенно ограничен. Для расширения использования препарата у более широкого контингента больных требуется проведение сравнительного рандомизированного исследования с другими средствами, используемыми для купирования ФП/ТП, например, с амиодароном. Кроме того, всё большее количество больных ФП и ТП проходят оперативные вмешательства, нацеленные на устранение аритмии, эффективность которых пока ещё далека от 100%. Принимая во внимание возрастающее количество больных с рецидивами аритмии после катетерной аблации, оценка применения рефралона у этой категории больных имеет существенное значение.

Разработка путей повышения эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии с использованием отечественного ААП рефралон стала основанием для проведения настоящей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование 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.

Скрининг больных осуществлён на основании следующих критериев.

Критерии включения:

1. ФП/ТП при наличии показаний к купированию аритмии;
2. возраст старше 18 лет;
3. информированное согласие принять участие в исследовании.

В качестве **критериев не включения** были приняты противопоказания к восстановлению СР, применению ААП III класса и антикоагулянтов, а также состояния, увеличивающие риски осложнений процедуры МКВ:

1. проаритмическое действие ААП в анамнезе;
2. брадисистолическая форма ФП/ТП (ЧСС <50 уд./мин);
3. известные ранее брадиаритмии, включая АВ блокады 2 и 3 ст., диагностированную ранее дисфункцию СА узла (за исключением случаев коррекции нарушений проводимости посредством имплантированных электрокардиостимуляторов);
4. сопутствующий приём удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов;
5. диагностированная ранее хроническая болезнь почек 4-5 стадии;
6. тяжёлая или декомпенсированная ХСН (ФК III-IV);
7. противопоказания к антикоагулянтной терапии;
8. пероральный приём амиодарона длительностью более 14 дней на момент скрининга.

Включенным в исследование больным проводилась антикоагулянтная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ФП, утвержденных Министерством здравоохранения Российской

Федерации [209]. В случае предшествующего проведения ААТ (за исключением систематического приёма амиодарона – см. выше) приём препарата прекращался за 5 периодов полувыведения.

Всем включенным в исследование пациентам проведено **предварительное обследование**, в ходе которого выполнено:

1. регистрация ЭКГ в 12 отведениях с измерением длительности зубцов и интервалов, расшифровкой, анализом и интерпретацией электрокардиографических параметров;
2. анализы крови: общеклинический, биохимический, а также определение содержания тиреотропного гормона;
3. трансторакальное эхокардиографическое исследование;
4. чреспищеводная эхокардиография (при длительности купируемого пароксизма ФП/ТП >24ч. и у больных персистирующей формой аритмии);
5. холтеровское мониторирование ЭКГ (всем больным персистирующей формой аритмии).

Регистрацию ЭКГ осуществляли в положении лежа на спине в 12 отведениях при типичном расположении электродов на поверхности тела [210]. Применяли систему для регистрации электрокардиографических данных *ATES Medica* с использованием одноразовых электродов производства *Swaromed (Nessler)* или *3M (Red Dot)*. Анализ данных осуществлялся с использованием прикладного программного обеспечения *Easy ECG (Rest)*. Оценку данных производили при развёртке экрана, соответствующей скорости протяжки бумаги 25 мм/сек, при амплитуде регистрируемых сигналов 10 мм/мВ. Для очистки регистрируемых сигналов от электромагнитных помех использовали высокочастотный фильтр 70 Гц.

Измерения интервалов PQ и QRS производили во II стандартном отведении. Измерение длительности интервала QT осуществлялась по методике В. Surawicz и Е. Lepschkin [211]. Для определения длительности скорректированного интервала QTc использована формула Н.С. Bazett [212].

Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполняли на оборудовании *General Electric Vivid I* с использованием ультразвукового датчика, работающего с частотами 2,5/3,5 МГц. Исследование проводилось в положении пациента лёжа на левом боку с уложенной под голову согнутой в локте левой рукой. Для получения изображений применяли на переднюю грудную стенку пациента наносили специальный гель для ультразвуковых исследований. Изображение структур сердца анализировали в парастернальной и апикальной позициях. Измерения линейных размеров камер сердца и толщины стенок сердца производили в фазу диастолы, что подтверждалось одномоментной регистрацией ЭКГ во II стандартном отведении. Оценку фракции выброса левого желудочка производили по методу Simpson. Оценку типовых эхокардиографических параметров осуществляли в соответствии со стандартизованными методическими рекомендациями по проведению данного исследования [213-214].

Чреспищеводное эхокардиографическое исследование выполняли на оборудовании *Phillips iE33* с мультимодальным чреспищеводным датчиком 5 Гц. Процедура выполнялась строго натощак под местной анестезией ротоглотки, достигаемой топическим применением спрея 10% лидокаина. Задачей исследования было исключение тромбоза в полостях и ушках предсердий. Для получения изображений ушка левого предсердия использовались срезы по короткой оси и по длинной оси. Поступление и изгнание крови из ушка левого предсердия визуально оценивали в режиме цветового доплеровского картирования. Помимо определения наличия или отсутствия тромбов, проводилась оценка спонтанного эхоконтрастирования как в полостях, так и в ушках предсердий, степень которого определяли в соответствии с классификацией D. Fatkin [215].

Холтеровское мониторирование проводили с использованием 3-канальных портативных носимых регистраторов, станции расшифровки и анализа данных *Astrocard Polisystem* и одноразовых электродов производства *Swaromed (Nessler)* или *3M (Red Dot)*. Длительность непрерывного мониторирования составляла не менее 20 часов.

Целью данного этапа исследования было выявление возможных **критериев исключения**:

1. необходимость экстренного восстановления СР;
2. регистрация ЧСС <50 уд./мин. в период бодрствования;
3. продолжительность интервала QT >480 мс;
4. тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз;
5. некорригируемые электролитные нарушения;
6. выявление тромбоза полостей/ушек предсердий, либо спонтанного эхоконтрастирования IV степени по данным чреспищеводной эхокардиографии;
7. возникшая в ходе исследования необходимость применения удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов;
8. самостоятельное купирование аритмии до проведения кардиоверсии;
9. отказ больного от дальнейшего участия в клиническом исследовании.

Все выбывшие из исследования пациенты (n=17) были замещены вновь включёнными.

Основной этап исследования включал в себя восстановление СР в условиях блока или палаты интенсивной терапии с последующим наблюдением за больным до момента выписки.

Для внутривенного введения препарата в локтевую вену осуществлялась постановка периферического венозного катетера. Всем пациентам выполнялась регистрация ЭКГ в 12 отведениях в реальном времени с использованием станции прикроватного мониторинга *Phillips IntelliVue*, позволяющей осуществлять незамедлительное измерение электрокардиографических параметров, а также сохранять в памяти запись исследования для последующего анализа.

Дальнейшее исследование проводилось в соответствии с отдельными направлениями (разделами), схематически представленными на рис. 2.

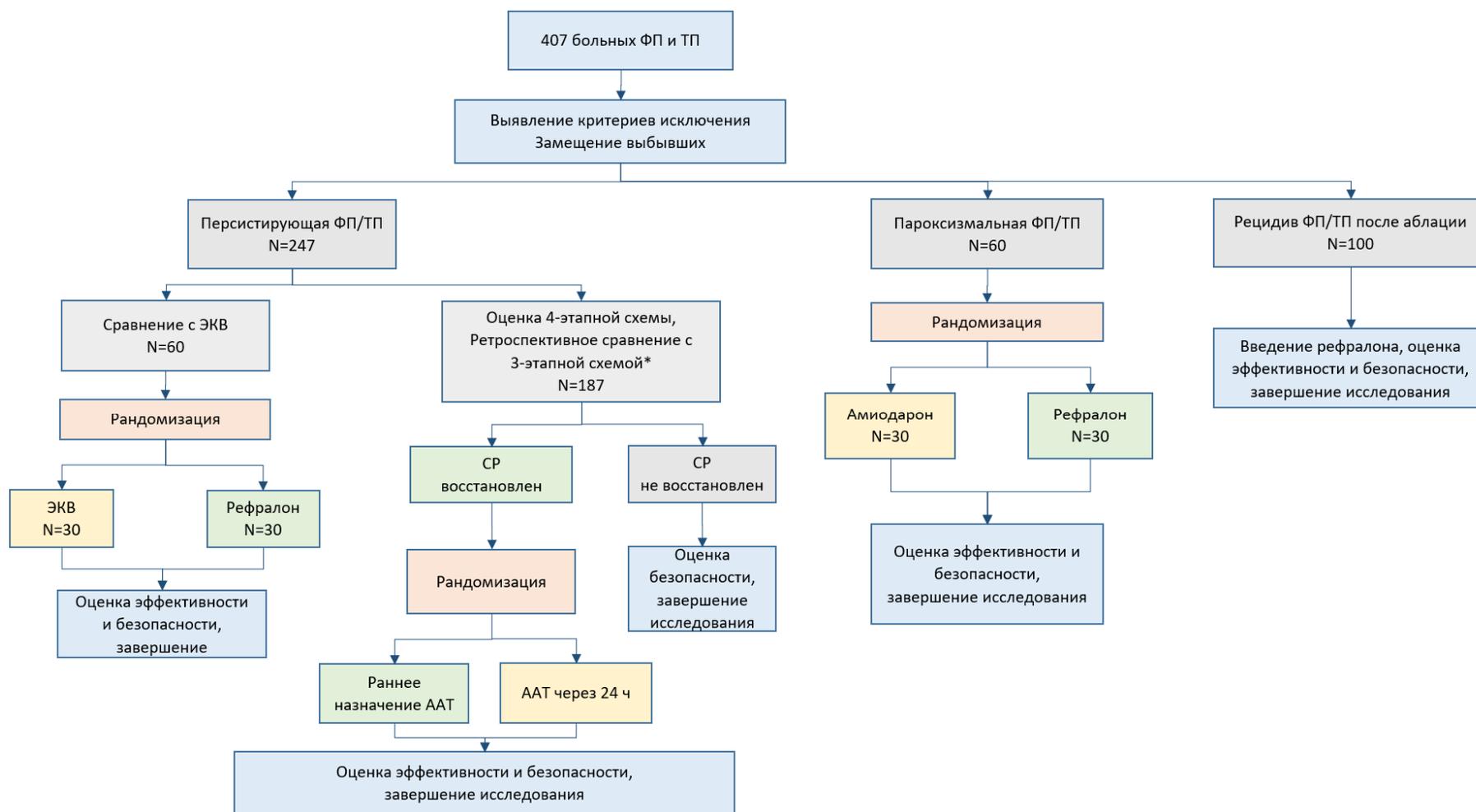


Рисунок 2. Схема исследования (ААТ – антиаритмическая терапия; СР – синусовый ритм; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКВ – электрическая кардиоверсия; * - для сравнения с трёхэтапной схемой введения использованы опубликованные ранее данные клинических исследований с участием 132 больных [7; 236]).

2.1. Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном 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, инсуффляции кислорода через носовые канюли (скорость 5-6 л/мин), электродами наружного дефибриллятора, расположенным в переднебоковой позиции (катод – справа от грудины, сразу под ключицей; анод – над верхушкой сердца) для восстановления СР 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.

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

Схема исследования представлена на рис. 3.



Рисунок 3. Схема исследования по оценке эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефраленом и электрической кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий (МКВ – медикаментозная кардиоверсия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКВ – электрическая кардиоверсия).

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 (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, развитие острой сердечной недостаточности);
2. клинически значимые желудочковые аритмии;
3. асистолия, 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 течение 30 дней в обеих группах осуществлялась оценка вероятности сохранения СР.

2.2. 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 ФП/ТП после исключения противопоказаний в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии последовательно введен рефралон по четырёхэтапной схеме (первые два введения – 5 мкг/кг, последующие два – 10 мкг/кг) с интервалом не менее 15 минут. 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).

Через 6 ч. после внутривенного введения рефралона пациенты переводились в палату отделения. После перевода продолжалась непрерывная регистрация ЭКГ посредством станции внутригоспитальной телеметрии ЭКГ («Астрокард® – Телеметрия»), осуществлявшей трансляцию сигнала в блок интенсивной терапии для безотлагательного выявления опасных электрокардиографических изменений медицинским персоналом. Система внутригоспитальной телеметрии позволяла осуществлять незамедлительное измерение параметров ЭКГ и сохранять запись исследования для последующего анализа.

Пациентам, у которых в течение 24 часов с момента начала введения рефралона купирования аритмии не произошло, противорецидивная

медикаментозная ААТ не назначалась. В этом случае было отмечено отсутствие купирующей эффективности, проведена оценка безопасности применения рефралона. Через 24 ч участие пациентов в исследовании завершалось (рис. 4).

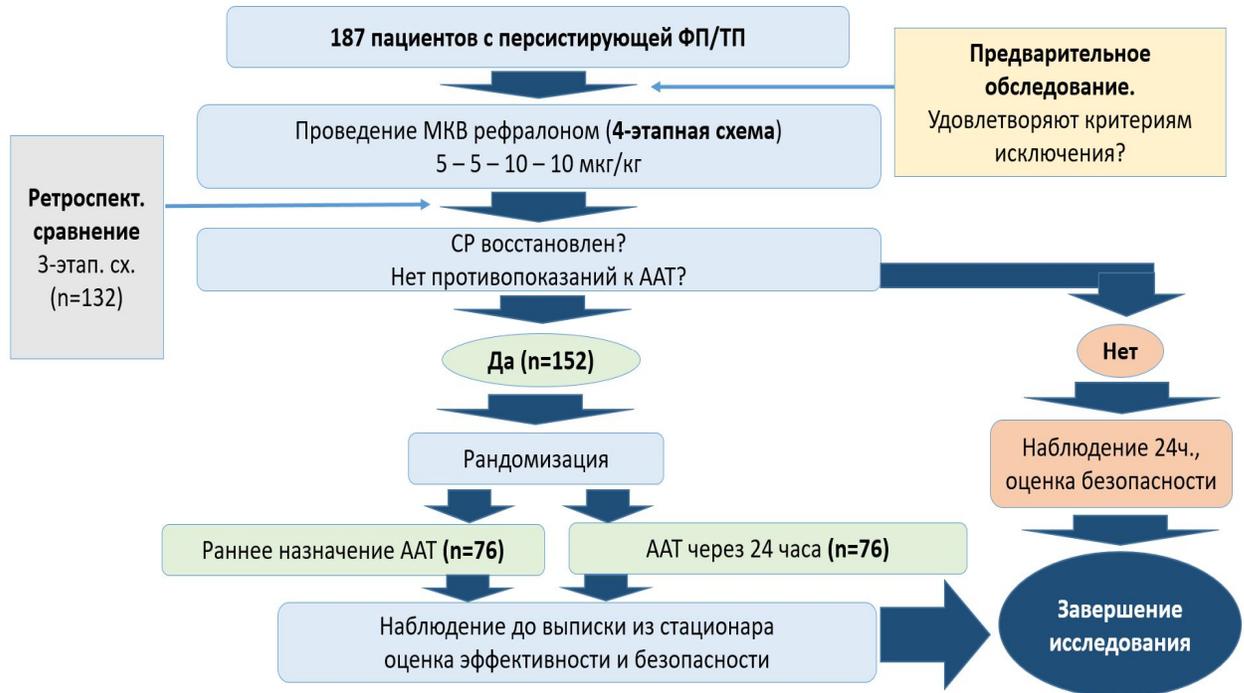


Рисунок 4. Схема исследования по оценке модифицированного протокола введения рефралона и раннего назначения поддерживающей противорецидивной антиаритмической терапии (ААТ – антиаритмическая терапия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий)

Всем больным, успешно восстановившим СР, осуществлялась регистрация ЭКГ для оценки возможности назначения противорецидивной ААТ. При выявлении противопоказаний к приёму ААП после восстановления СР поддерживающая ААТ не назначалась, данные этих пациентов были учтены в оценке эффективности/безопасности модифицированного четырёхэтапного протокола введения рефралона. Через 24 ч участие пациентов в исследовании завершалось.

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 часа от момента первого 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, включающих в том числе нарушения проводимости и проаритмическое действие.

В качестве поддерживающей ААТ назначался пропафенон 450 мг/сут. (по 150 мг каждые 8 часов), лаптаконитина 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 холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки безопасности поддерживающей ААТ. Наблюдение за этой группой больных продолжалось до момента выписки из стационара.

В качестве **критериев эффективности** рефралона оценивали:

1. факт восстановления СР в течение 24 ч после введения рефралона;
2. время, прошедшее с начала введения препарата до восстановления СР;
3. сохранение восстановленного СР через 24 ч от момента проведения МКВ.

В качестве **критериев безопасности** рефралона учитывалось:

1. желудочковое аритмогенное действие препарата (документированное при мониторинговании ЭКГ появление пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP);

2. увеличение продолжительности интервала QT (более 500 мс) — количество больных, у которых отмечено чрезмерное удлинение данного интервала, и время, в течение которого длительность интервала QT превышала 500мс;

3. снижение частоты сокращений желудочков менее 50 уд./мин как на фоне ФП/ТП, так и на СР — отмечалась минимальная частота сокращений желудочков, длительность максимальной зарегистрированной паузы, а также время, в течение которого частота сокращений желудочков была менее 50 уд./мин.;

4. появление любых клинических проявлений, которые интерпретированы врачами блока интенсивной терапии как ухудшение состояния пациента.

Целесообразность последующего использования изменённой схемы введения рефралона вместо трехэтапной определялась на основании частоты выявления критериев эффективности и безопасности в обеих группах больных, а также сопоставления полученных в исследовании результатов с данными проведённых ранее клинических испытаний препарата, в которых проведена оценка эффективности и безопасности трехэтапной схемы введения с использованием тех же самых критериев эффективности и безопасности [9].

В качестве **критериев безопасности** раннего назначения поддерживающей ААТ приняты:

1. возникновение клинически значимых нарушений проводимости сердца на фоне лечения (СА блокады 2 степени с паузами, длительностью более 3 сек., АВ блокады 2-3 степени, сочетание блокады ножек пучка Гиса с АВ блокадой);

2. развитие клинически значимой брадикардии (снижение ЧСС менее 50 уд./мин, особенно сопровождающейся симптомами) и/или появление пауз более 3 сек;

3. возникновение нарушений проводимости сердца, не являющихся клинически значимыми (АВ блокада 1 степени, блокады ножек и/или ветвей пучка Гиса без замедления предсердно-желудочкового проведения).

В качестве **критериев эффективности** поддерживающей ААТ приняты:

1. отсутствие устойчивых рецидивов ФП/ТП после восстановления СР до момента выписки из стационара;

2. количество дней, проведённых больным в стационаре после МКВ (начиная со дня проведения МКВ, а не дня поступления в стационар, поскольку длительность подготовки к восстановлению СР при персистировании ФП и ТП может различаться).

Заключение о целесообразности раннего назначения противорецидивной ААТ сделано на основании сравнения показателей эффективности и безопасности в группах раннего и отсроченного начала лечения.

2.3. 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; группа 1) и 30 больным - внутривенная инфузия амиодарона 5 мг/кг в 500 мл 5% раствора декстрозы в течение 60 минут (группа 2). При отсутствии восстановления СР через 60 минут пациентам группы 2 продолжали внутривенную инфузию амиодарона со скоростью 100 мг/час до момента восстановления СР или достижения суммарной дозы 1200 мг (рис. 5).



Рисунок 5. 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 течение 24 ч за больными осуществлялось наблюдение с оценкой результатов проведённого лечения. Для проведения сравнительной оценки использовались описанные выше критерии эффективности и безопасности МКВ.

2.4. Оценка результатов медикаментозной кардиоверсии рефраломом 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).

Для оценки эффективности и безопасности препарата использованы соответствующие критерии, описанные выше. Наблюдение за включенными в

исследование больными продолжалось в течение 24 ч. Поскольку «ранние» и «поздние» рецидивы ФП/ТП имеют различные патогенетические механизмы, клиническое и прогностическое значение, эффективность и безопасность рефралона оценивалась в каждой из этих групп отдельно (рис. 6).

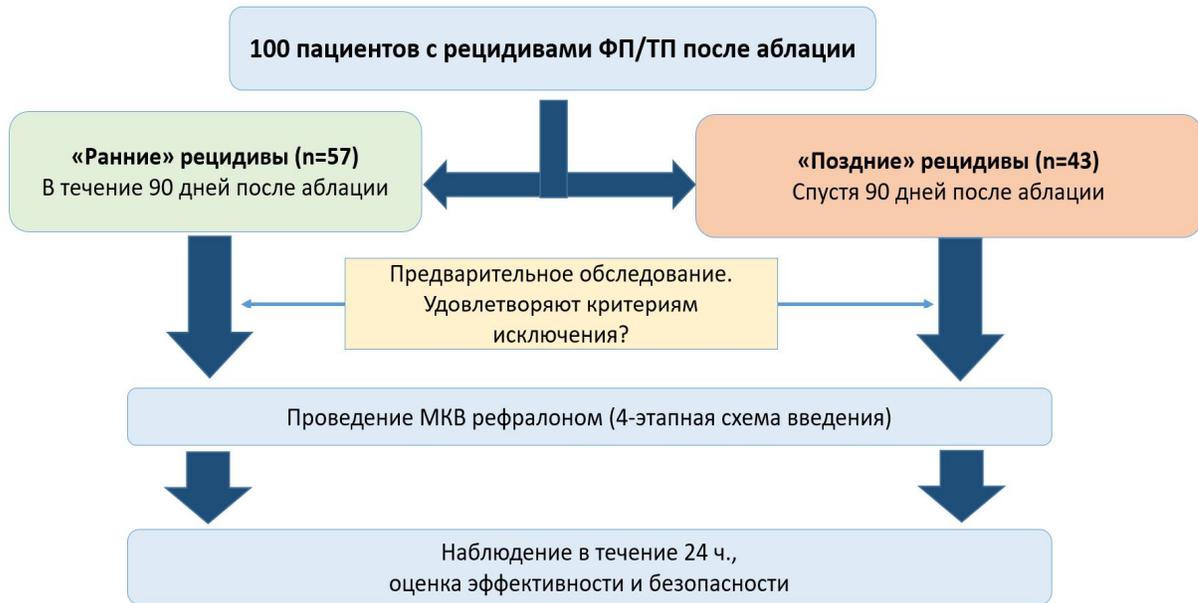


Рисунок 6. Схема исследования по оценке результатов медикаментозной кардиоверсии рефралоном у больных с рецидивами фибрилляции предсердий после катетерной аблации лёгочных вен (МКВ – медикаментозная кардиоверсия; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий).

2.5. Ретроспективная оценка влияния различных факторов на результаты медикаментозной кардиоверсии рефралоном

С целью оптимизации оказания помощи больным ФП и ТП, определения наиболее перспективных кандидатов для проведения МКВ рефралоном проведён ретроспективный анализ по выявлению возможной взаимосвязи между клиническим течением ФП и ТП, характером основной сердечной патологии, результатами клинико-инструментального обследования больных с показателями эффективности и безопасности МКВ рефралоном. Для проведения этого анализа были использованы данные всех включённых в исследование пациентов, которым проводилось введение рефралона (n=347).

2.6. Обоснование достаточной статистической мощности проведённого исследования

Определение необходимого объёма выборок для проведения рандомизированных исследований по сравнению ЭКВ и МКВ рефралоном у больных персистирующей формой ФП/ТП и по сравнению рефралона и амиодарона у больных пароксизмальной формой ФП/ТП осуществлено на основании методических рекомендаций проведения клинических исследований отсутствия меньшей эффективности (*non-inferiority*) [216].

Использована формула:

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

В обоих исследованиях допущены вероятность ошибки 1-го рода 5% и вероятность ошибки 2-го рода 15%. Из таблиц критических значений получены $Z_{\alpha} = 1,64$ и $Z_{\beta} = 1,04$, таким образом:

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

Учитывая сведения о том, что эффективность ЭИТ у больных ФП составляет от 75% ($p_1 = 0,75$) до 95% ($p_2 = 0,95$), и сведения об эффективности рефралона (88%, что укладывается в интервал от 75% до 95%), рассчитывается вариация различий:

$$S^2 = p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2) = 0,75(1 - 0,75) + 0,95(1 - 0,95) = 0,24.$$

Поскольку различия в эффективности ЭКВ по данным разных исследований достигают 20%, величина 25% принята как показатель клинической значимости обнаруживаемых в исследовании различий:

$$\Delta^2 = (0,25)^2 = 0,063$$

Таким образом:

$$N = 7,18 \times 0,24 / 0,063 = 27,3.$$

Поскольку в исследовании участвуют 2 группы сравнения, число N удваивается, и минимальное достаточное количество включенных больных составляет 55 больных. Таким образом, исследование с участием 60 больных обладает достаточной мощностью.

Принимая во внимание, что эффективность амиодарона в купировании пароксизмов ФП составляет от 55% ($p_1 = 0,55$) до 95% ($p_2 = 0,95$), и сведения об эффективности рефралона (88%, что находится в диапазоне от 55% до 95%), рассчитывается вариация различий:

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

Поскольку различия в эффективности амиодарона по данным разных исследований достигают 40%, величина 45% принята как показатель клинической значимости обнаруживаемых в исследовании различий:

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

Таким образом:

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

Поскольку в исследовании участвуют 2 группы сравнения, число N удваивается, и минимальное достаточное количество включенных больных составляет 22 пациента. Таким образом, исследование с участием 60 больных обладает достаточной мощностью.

В исследование по оценке результатов применения изменённой (четырёхэтапной) схемы введения рефралона при персистирующей форме аритмии включены 187 больных, поскольку в ходе клинических исследований фазы 3 были включены 132 пациента, следовательно, такой объём выборки представляется достаточным для получения сведений об эффективности и безопасности модифицированного протокола МКВ, и проведении ретроспективного сравнения.

В настоящее время полностью отсутствуют сведения о результатах клинического применения рефралона у больных с рецидивами ФП и ТП после операций катетерной аблации. Принимая во внимание неоднородность этой категории больных и учитывая сведения об эффективности (88%) и безопасности (частота индукции полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP 1,7%) препарата у больных, которым вмешательства не проводились, и отсутствие группы сравнения, выборка, включающая 100 пациентов, является достаточной для получения предварительных результатов.

2.7. Статистическая обработка данных

Первичное формирование базы данных выполнено с использованием пакетов программного обеспечения для работы с электронными таблицами *Microsoft Excel 2017* и *Google Sheets*. Последующий статистический анализ и построение графиков выполнен с использованием программ *GraphPad Prism v.9.5.1* и *MedCalc v.12.7.0.1*.

При представлении данных категориальных показателей указано как их абсолютное количество (n), так и относительная частота выявлений (%) в исследуемых группах. Точный тест Фишера (*Fisher's exact test*) использован для оценки достоверности различий между двумя группами, если количество выявлений анализируемого параметра составляло менее 6 раз. Критерий Хи-квадрат (*Chi square test*) применялся для оценки достоверности различий, если количество выявлений составляло 6 раз и более [217].

При анализе количественных показателей первым этапом применялся обобщённый тест Д'Агостино и Пирсона (*D'Agostino-Pearson omnibus normality test*) для определения соответствия нормальному (Гауссовому) распределению [218]. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены как «среднее значение \pm стандартное квадратичное отклонение» ($M \pm SD$). При представлении количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального (непараметрическое), указаны медиана, а также значения первого и третьего квартилей ($M[25;75]$).

Непарный тест Стьюдента (*Student's t-test*) использован для определения достоверности различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение. U-критерий Манна-Уитни (*Mann—Whitney U-test*) был использован для оценки достоверности различий при непараметрическом распределении количественных показателей.

При сравнении 3-х и более групп в случаях, если количественные показатели в каждой из сравниваемых групп имели нормальное распределение, был применён Однонаправленный дисперсионный анализ (*one-way ANOVA*) с последующим тестом Тюки (*Tukey post-test*) применялся в ситуациях одномоментного сравнения

трёх и более групп по количественному показателю при условии нормального распределения в каждой из групп. В случае, если хотя бы в одной из групп количественный не подчинялся нормальному распределению, был использован тест Краскала-Уоллиса (*Kruskal-Wallis test*) с последующим тестом Дана (*Dunn's post-test*) [219-221].

В проспективных разделах исследования осуществлялась оценка относительного риска (ОР), в ретроспективных – показателя отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (95% ДИ) [222].

В качестве критериев статистической достоверности выявленных различий были приняты расчётные значения $p < 0,05$.

При сравнении времени до наступления события применён анализ Каплана-Мейера (*Kaplan-Meier*) с построением соответствующих кривых «выживаемости» и оценки их различий посредством логарифмического рангового критерия (*log rank*) [223].

Для оценки количественного влияния переменных на величину определяемого признака был использован регрессионный анализ, включивший как последовательную линейную регрессию, так и множественную оценку (при выявлении влияния нескольких независимых переменных) [224]. Анализ ковариантностей (*ANCOVA*) был использован для оценки влияния на анализируемый признак различий по категориальным переменным [225].

Для оценки предсказательной значимости (чувствительности и специфичности) выявленных критериев использовано построение ROC-кривых, для сравнения которых между собой по методу де Лонг (*De Long*) рассчитывались площади под построенными ROC-кривыми [226].

Для апостериорной оценки вероятности и сравнения вероятностей в различных исследуемых группах применена теорема Байеса (*Bayes*). Эта теорема позволяет определить вероятность наступления события при условии происшествия связанного с ним другого события. Данный анализ дополняет статистические подходы, основанные на критериях статистической достоверности, поскольку в нём учитываются реальные данные, а не гипотетическая информация,

получаемая экстраполяцией обнаруженных в ходе исследования данных на ту или иную модель для подтверждения или опровержения нулевой гипотезы, а также позволяет получить информацию о размере оказанного эффекта [227].

В целях оценки воздействия комплекса анализируемых признаков на результат, а также для возможного выявления влияний, не определённых посредством дисперсионного анализа (*ANOVA*), анализа ковариантностей (*ANCOVA*) и множественного регрессионного анализа, применялись многофакторные методы статистического анализа. При оценке количественных переменных был использован метод главных компонент (*Principal component analysis*), а при оценке категориальных переменных – анализ множественных соответствий (*Multiple correspondence analysis*) [228]. Для проведения этого раздела работы было применено специализированное программное обеспечение *FactoMineR v. 1.16* [229].

2.8. Регуляторные и правовые аспекты проведения исследования

Исследование проводилось в отделе клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. При планировании, организации и проведении исследования учитывались принципы Хельсинской декларации Всемирной врачебной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (утверждённой в 1964 г., с последующими дополнениями, принятыми в 2013 г. на 64-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в г. Форталеза, Бразилия) [230]. Исследование выполнено в соответствии с государственным стандартом «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ Р 52379-2005, дата введения 01.04.2006 г. [231]. Проведение клинического исследования одобрено Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ

кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России 22 ноября 2021 г.
(протокол №273).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефраленом и электрической кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий

3.1.1. Клиническая характеристика больных

В исследование включены 64 больных с персистирующей формой ФП. По результатам предварительного обследования критерии исключения были обнаружены у 4 пациентов, соответственно, оставшиеся 60 больных методом последовательной конвертной рандомизации были распределены в эквивалентные группы ЭКВ и МКВ, составившие по 30 пациентов. Крайне важно отметить, что группы были сопоставимы по основным анализируемым параметрам, статистически достоверные различия между ними выявлены не были. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Параметр	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	P
Продолжительность эпизода ФП (мес.)	3,1 [1; 6]	2,5 [1; 4]	0,09 [#]
Длительность анамнеза заболевания (мес.)	9,4 [2,5; 52]	12,2 [4,5; 91]	0,24 [#]
Женщины	10 (33,3%)	11 (35,5%)	0,7 ^{\$}
Мужчины	20 (66,7%)	19 (64,5%)	0,7 ^{\$}
Возраст (лет)	60,3 ± 13,6	64,6 ± 10,3	0,08 [*]
Индекс массы тела (кг/м ²)	30,8±4,7	31,6 ± 5,5	0,24 [*]
Ишемический инсульт в анамнезе	2 (6,7%)	1 (3,33%)	0,55 ^{\$}
Гипертоническая болезнь	20 (66,7%)	25 (83,3%)	0,13 ^{\$}
ИБС, перенесенный ранее инфаркт миокарда	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0,55 ^{\$}
Сахарный диабет 2 типа	4 (13,3%)	5 (16,7%)	0,7 ^{\$}

Продолжение таблицы 1.

Параметр	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	P
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (3,3%)	0	1 [^]
Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0,55 [§]
Радиочастотная абляция кава-трикуспидального истмуса в анамнезе	0	2 (6,7%)	0,5 [^]
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ Vasc	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,13 [#]
Переднезадний размер левого предсердия (см)	4,32 ± 0,36	4,36 ± 0,43	0,36 [*]
Объём левого предсердия (мл)	86,3 ± 23	89 ± 25	0,33 [*]
Фракция выброса левого желудочка	55,7 ± 8%	55,1 ± 8,4%	0,4 [*]
Примечания: * — t-тест Стьюдента; # — U-критерий Манна–Уитни; § — тест Хи-квадрат; ^ — точный тест Фишера			

3.1.2. Оценка эффективности лечения

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±3 мин после начала введения препарата) отмечено восстановление СР у 19 больных (63,3%). Среднее время от начала введения до купирования ФП составило 8,6±3 мин. Этим больным дополнительные введения Рефралона не производились.

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. Таким образом, в группе МКВ удалось восстановить СР 28 из 30 пациентов, накопленная эффективность рефралона в дозе 30 мкг/кг 93,3% (рис. 7).

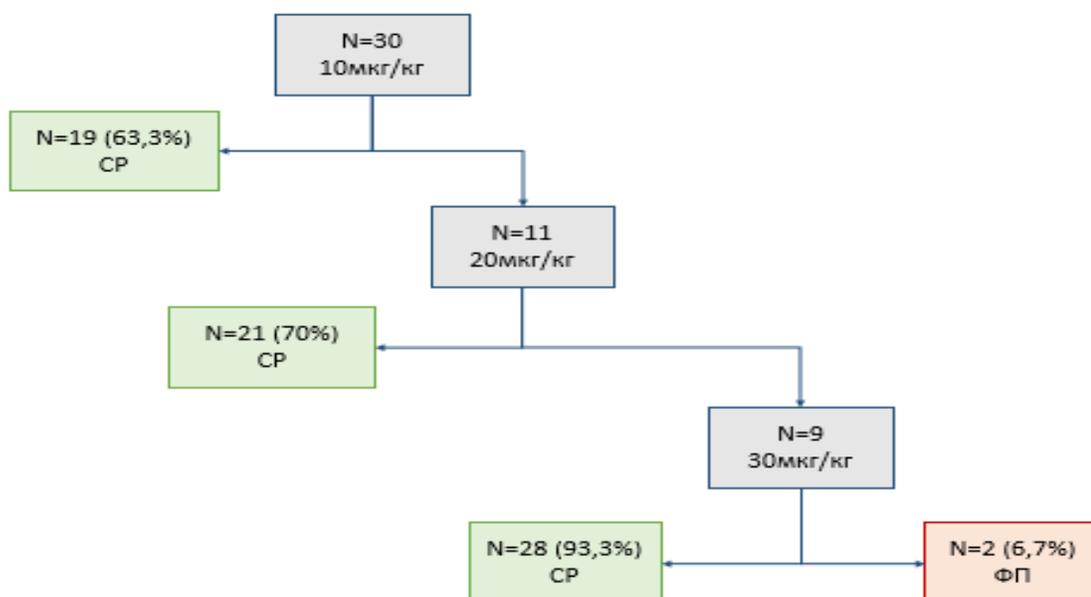


Рисунок 7 Результаты медикаментозной кардиоверсии при трёхэтапной схеме введения рефралона.

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, мощность которого составила 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. 8).

Таким образом, существенные различия в вероятности восстановления СР любым из исследуемых методов не отмечены. При этом 95% ДИ для успешного восстановления СР в течение 24 ч составил [-0,1 — 0,16].

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. При этом 95% ДИ для отсутствия устойчивых рецидивов ФП составил [-0,02 — 0,06]. 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%). При этом 95%ДИ для сохранения СР через 24 ч составил [-0,07–0,19] (табл. 2.).

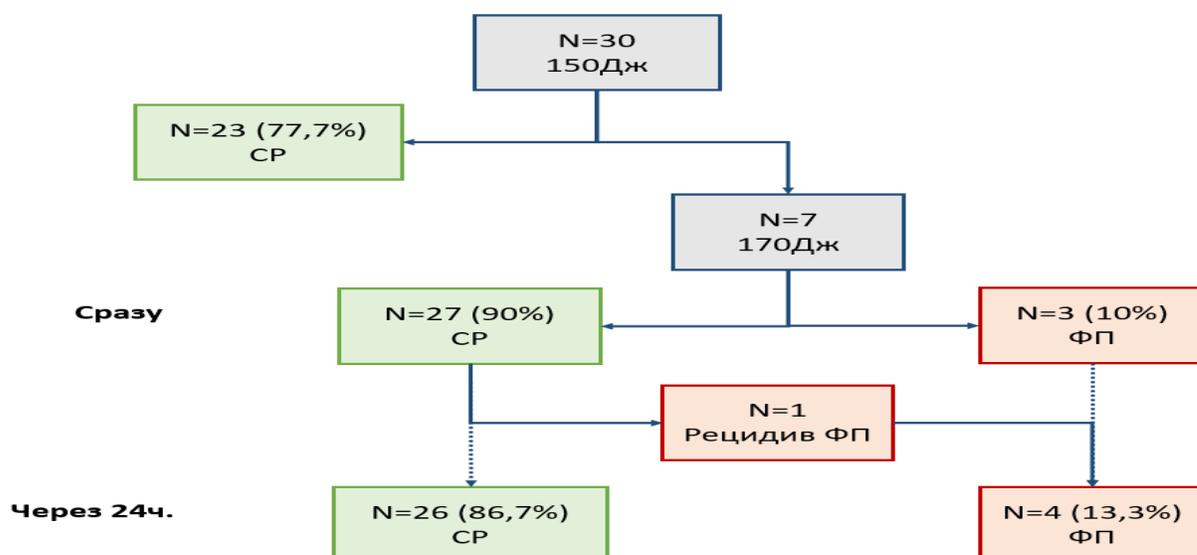


Рисунок 8. Результаты проведения электрической кардиоверсии.

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей эффективности МКВ и ЭКВ

Критерий эффективности	ЭКВ	МКВ	р	ДИ
Восстановление СР за 24 ч	27 из 30 (90%)	28 из 30 (93,3%)	1*	[-0,1 — 0,16]
Сохранение СР через 24 ч.	26 из 30 (86,7%)	28 из 30 (93,3%)	0,7*	[-0,08 — 0,2]
Возникновение рецидивов ФП	1 из 30 (3,3%)	0 из 30	1*	[-0,02 — 0,07]
Примечание: * - точный тест Фишера				

Таким образом, статистически значимые различия в показателях эффективности в группах группами ЭКВ и МКВ не выявлены [232].

3.1.3. Оценка безопасности лечения

Ни у одного из включенных в исследование пациентов не отмечено летального исхода, желудочковых аритмий и острых сердечно сосудистых осложнений, угрожавших жизни больного, а также асистолии, продолжительность которой превышала 3,0 сек.

У 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления СР рефраленом отмечалось увеличение длительности интервала QT >500 мс. Трое из них препарат был введен в дозе 10 мкг/кг, одному больному – в дозе 20 мкг/кг, двум больным – в дозе 30 мкг/кг. 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 ($p=0,052$), а 95% ДИ для удлинения $QT>500$ мс составил [0,02-0,38] [233].

В обеих исследуемых группах у одного больного (3,3%) после купирования ФП 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. При этом 95% ДИ для возникновения клинически значимых нарушений проводимости составил [-0,04-0,04].

У 26 из 30 больных (86,7%) из группы МКВ после введения Рефралона отмечено появление комплексов QRS с абберантным внутрижелудочковым проведением по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП (рис. 9) [234]. После восстановления СР нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечались только при наджелудочковой экстрасистолии, что обусловлено возрастанием рефрактерного периода системы Гиса-Пуркинье (рис. 10) [235].

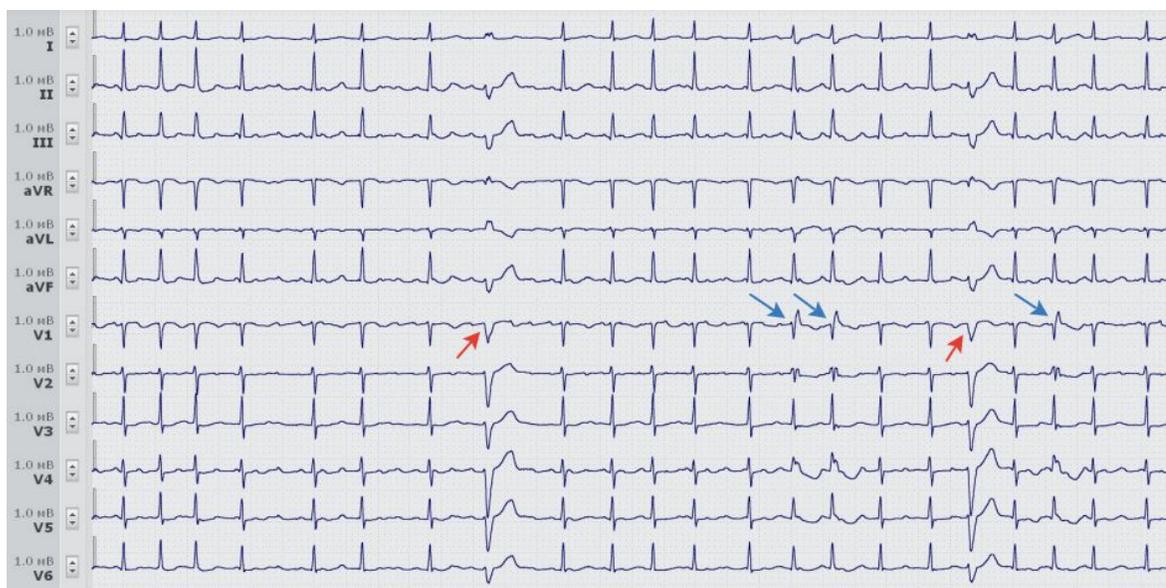


Рисунок 9. Аберрантное проведение по типу блокады левой (обозначены восходящими красными стрелками) и правой (обозначены нисходящими синими стрелками) ножек пучка Гиса на фоне сохранения ФП после введения рефралона в дозе 20 мкг/кг

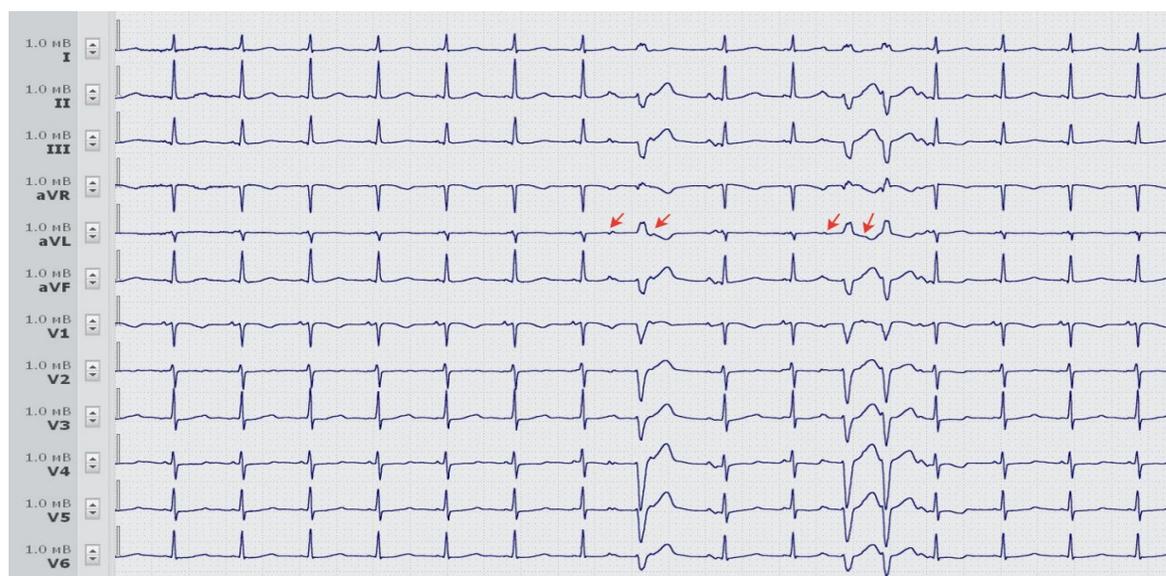


Рисунок 10. Парная наджелудочковая экстрасистолия с аберрантным проведением по типу блокады левой ножки пучка Гиса, зарегистрированная после восстановления синусового ритма. Внеочередные сокращения предсердий (зубцы P) обозначены красными стрелками. Обращает на себя внимание удлинение интервала PQ в сочетании с расширением комплекса QRS, что указывает на замедление проведения импульса в системе Гиса-Пуркинье.

3.1.4. Отсроченные результаты электрической и медикаментозной кардиоверсии

Оценка отсроченных результатов МКВ и ЭКВ осуществлялась в течение 30 дней после кардиоверсии. На более ранних сроках наблюдения рецидивы ФП чаще отмечались в группе ЭКВ – к 7-м суткам СР в группе ЭКВ сохранялся у 74,1% (20 из 27) пациентов, в то время как в группе МКВ – у 85,7% (24 из 28; относительный риск 1,16; 95% ДИ [0,88-1,59]; $p=0,28$). Однако в дальнейшем рецидивы отмечались в обеих исследуемых группах, и 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. 11).

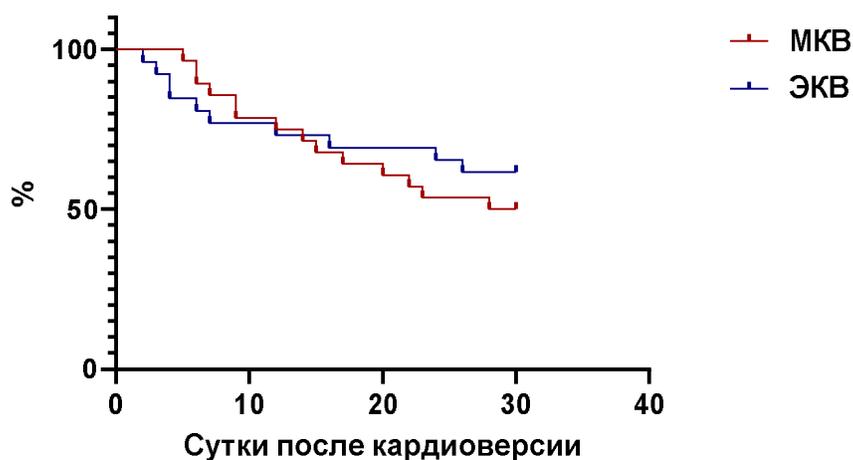


Рисунок 11. Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие вероятность сохранения восстановленного синусового ритма в течение 30 суток после кардиоверсии ($p=0,53$; тест Log-rank).

Таким образом, полученные в исследовании результаты показывают, что МКВ с применением рефралона при персистирующей ФП по своей эффективности и безопасности не уступает ЭКВ, которая ранее считалась безальтернативным методом лечения больных этой формой аритмии.

В ходе исследования острые сердечно-сосудистые осложнения, желудочковое аритмогенное действие и опасные нарушения проводимости не были зарегистрированы ни в одной из групп. Более частое выявление удлинения интервала QT >500 мс при проведении МКВ является ожидаемым результатом. Данное изменение обусловлено фармакодинамическим эффектом препарата и требует соответствующей предосторожности при использовании рефралона. Вероятность сохранения восстановленного СР в более поздние сроки не зависит от способа купирования ФП.

3.1.5. Ключевые результаты раздела

1. Эффективность МКВ рефралоном при персистирующей ФП не уступает эффективности ЭКВ.
2. Показатели безопасности двух методов восстановления СР достоверно не различаются.
3. Наиболее распространённый нежелательный эффект в группе МКВ рефралоном – увеличение длительности интервала QT свыше 500 мс.
4. Распространённость рецидивов ФП в первые 30 суток после кардиоверсии у больных персистирующей ФП достигает 43%.
5. Вероятность длительного сохранения СР не зависит от способа проведения кардиоверсии.

3.2. Оценка модифицированного протокола введения рефралона и раннего назначения поддерживающей противорецидивной антиаритмической терапии

3.2.1. Клиническая характеристика больных

Для проведения данного этапа исследования были отобраны 192 пациента с персистирующей формой ФП. Однако по результатам предварительного обследования критерии исключения (тиреотоксикоз [n=1]; паузы более 3,0сек в период бодрствования по данным холтеровского мониторирования ЭКГ [n=2];

тромб в ушке левого предсердия [n=1] и спонтанное эхоконтрастирование IV степени в полости левого предсердия [n=1] по данным чреспищеводной эхокардиографии) были отмечены у 5 больных.

Таким образом, в исследование включены 187 больных, средний возраст которых составил $63,8 \pm 10,9$ лет, с персистирующей ФП (n=164) и ТП (n=23), в числе которых было 12 больных с типичной, так и 11 больных с атипичной формой аритмии. 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 больных составляла 3 года. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика включенных в исследование больных (n=187)

Параметр	Значение
Мужчины / Женщины	62% (n=116) / 38% (n=71)
Возраст	$63,8 \pm 10,9$ лет
Рост	$172,9 \pm 12,4$ см
Вес	$94,1 \pm 21,7$ кг
ИМТ	$31,3 \pm 6,4$ кг/м ²
Площадь поверхности	$2,07 \pm 0,26$ м ²
Изб масса тела	34,22% (n=64)
Ожирение	51,33% (n=96)
I ст.	25,13% (n=47)
II ст.	16,04% (n=30)
III ст.	10,1% (n=19)
ФП	87,7% (n=164)
ТП	12,3% (n=23)
Типичное ТП / атипичное ТП	6,41% (n=12) / 5,88% (n=11)
Длительность купируемого эпизода (дни)	90 [30; 180]
Общая длительность анамнеза ФП (мес.)	36 [6; 78]
Средняя ЧСС на фоне ФП (уд./мин)	$118 \pm 11,2$
ИБС	11,2% (n=21)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	5,88% (n=11)
Постинфарктный кардиосклероз	5,35% (n=10)

Продолжение таблицы 3.

Параметр	Значение
Гипертоническая болезнь	82,35% (n=154)
I ст.	4,3% (n=8)
II ст.	49,73% (n=93)
III ст.	27,27% (n=51)
ХСН	21,93% (n=41)
ФК 1	3,2% (n=6)
ФК 2	16,04% (n=30)
ФК 3	2,6% (n=5)
ГКМП	0,5% (n=1)
ОНМК в анамнезе	6,4% (n=12)
ХОБЛ	2,67% (n=5)
Бронхиальная астма	1,6% (n=3)
СОАС	2,67% (n=5)
Неэффективная ЭИТ	4,81% (n=9)
Неэффективная МКВ (амиодарон)	4,28% (n=8)
Неэффективная противорецидивная ААТ	5,88% (n=11)
Лаптаконитина гидробромид	2,1% (n=4)
Пропафенон	1,6% (n=3)
Соталол	2,1% (n=4)
Амиодарон	3,2% (n=6)
иАПФ	31,55% (n=59)
Сартаны	26,74% (n=50)
Блокаторы кальциевых каналов	14,97% (n=28)
Диуретики петлевые	18,18% (n=34)
Бета-адреноблокаторы	26,74% (n=50)
АМР	25,67% (n=48)
Статины	54% (n=101)
Ривароксабан	36,9% (n=69)
Апиксабан	21,33% (n=41)
Дабигатрана этексилат	5,35% (n=10)
Варфарин	5,35% (n=10)
Эноксапарин	30,5% (n=57)
Баллы CHA ₂ DS ₂ -Vasc	2 [1; 3]

Продолжение таблицы 3.

Параметр	Значение
Размер ЛП (см)	4,4±0,3
Объём ЛП (мл)	84,1±18,1
КДР ЛЖ (см)	5,1±0,46
ФВ ЛЖ %	56,7±5,7
ТМЖП (см)	1,01±0,1

3.2.2. Оценка эффективности модифицированной схемы введения рефралона

Процедура медикаментозной кардиоверсии осуществлялась в условиях блока интенсивной терапии. Всем включённым 187 больным произведено введение рефралона в дозе 5 мкг/кг, после чего в течение 15 минут наблюдения восстановление СР отмечено у 53 больных (28,34%; табл. 4).

Таблица 4. Использованная доза рефралона и результаты МКВ при четырёхэтапной схеме введения препарата.

Доза	Введено	Восстановлено	Накопленная эффективность	Время купирования
5 мкг/кг	187	53	28,34% (n=53)	10,9±3,01 мин
10 мкг/кг	134	38	48,66% (n=91)	23,7±4,3 ми
20 мкг/кг	94	42	71,12% (n=133)	50,2±23,4 мин
30 мкг/кг	48	35	89,84% (n=168)	81 [60; 171] мин

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, которая достигла 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 кг/кг), после которого в течение 15 минут СР восстановился у 42 пациентов (всего 133; накопленная эффективность 71,12%), в

среднем, спустя $50,2 \pm 23,4$ мин после начала МКВ. Ещё у 4-х больных отмечено увеличение продолжительности интервала QT более 500 мс. Последующее введение рефралона им не производилось, восстановления СР в течение 24 ч не произошло.

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 (общее количество – 168; накопленная эффективность – 89,8%; см. табл. 4, рис. 12). Медиана времени до момента восстановления СР у пациентов, получивших максимальную суммарную дозу рефралона, составила 81 мин, интерквартильный разброс - [60; 171] мин.

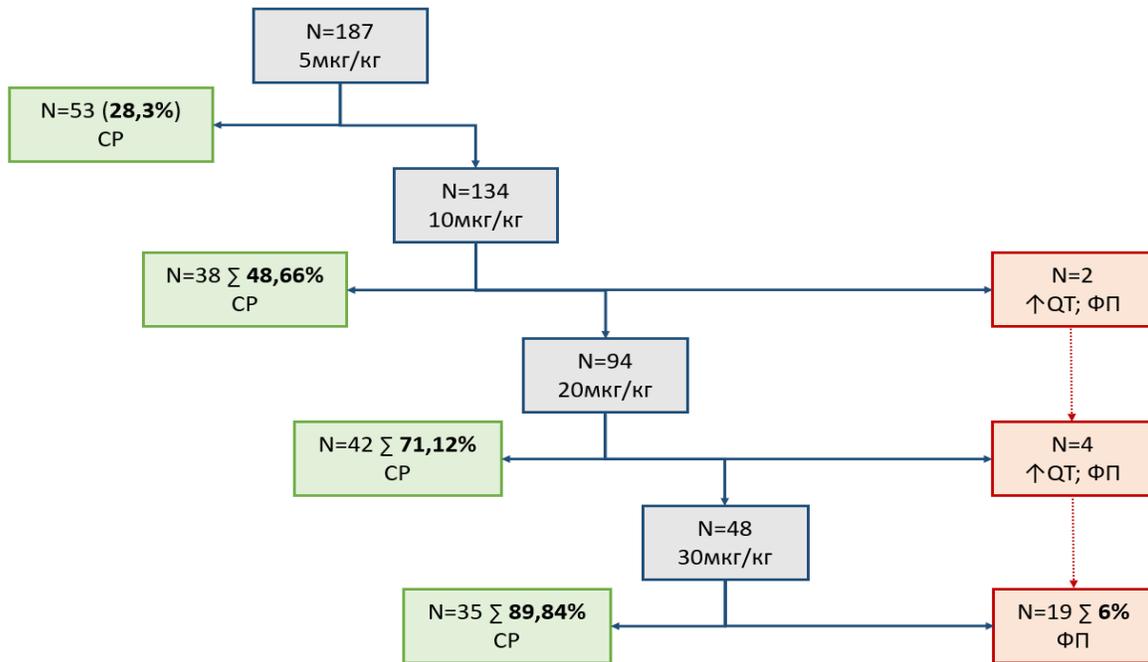


Рисунок 12. Накопленная эффективность рефралона при четырёхэтапной схеме введения.

Среди 168 пациентов, восстановивших СР в течение 24 часов, медиана времени от момента начала первого введения препарата до момента купирования аритмии составила 29,5 [14; 56] мин. При этом за первые 60 минут после введения

рефралона аритмия была купирована у 122 пациентов (65,2%), а в течение первых 6 ч – у 148 пациентов (79,1%). Отсроченные купирования ФП в сроки от 6 до 24 ч зарегистрированы у 20 больных (10,7%).

Крайне важно отметить, что эффективность рефралона у пациентов с ТП (n=23) оказалась выше 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. 5).

Таблица 5. 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 (3,7%) в случае, если купирование происходило после введения минимальной дозы (5 мкг/кг). Если для купирования ФП/ТП требовались дополнительные введения рефралона, вероятность возникновения рецидива ФП не зависела от использованной дозы (табл. 6).

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 в течение 7 минут. В результате, через 24 от начала введения препарата СР регистрировался у 168 из 187 включенных в исследование пациентов.

Таблица 6. Накопленная эффективность и устойчивые рецидивы ФП/ТП при изменённой схеме введения рефралона

Доза рефралона	Накопленная эффективность	Рецидивы ФП
5 мкг/кг	28,34% (n=53)	3,7% (2 из 53)
10 мкг/кг	48,66% (n=91)	1,1% (1 из 91)
20 мкг/кг	71,12% (n=133)	0,8% (1 из 133)
30 мкг/кг	89,84% (n=168)	1,1% (2 из 168)

3.2.3. Анализ безопасности применения модифицированной схемы введения рефралона

В ходе проведённого исследования не отмечались острые сердечно-сосудистые осложнения МКВ. Желудочковое аритмогенное действие – устойчивые пароксизмы или пробежки полиморфной ЖТ типа TdP - после введения рефралона также не были зарегистрированы.

Увеличение длительности интервала QT в течение 24ч. после введения рефралона регистрировалось у всех больных и носило чётко выраженный дозозависимый характер: введение более высоких доз препарата сопровождалось более выраженным и более продолжительным увеличением длительности интервала QT.

Так, 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 (табл. 7). При анализе временной динамики длительности интервала QT отмечено, что его нарастание регистрировалось уже в первые минуты после начала введения рефралона. 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.

Таблица. 7 Удлинение интервала QT свыше 500 мс при четырёхэтапной схеме введения рефралона

Доза рефралона	Количество больных	Максимальная длительность интервала QT
5 мкг/кг	1,06% (n=2)	510 мс
10 мкг/кг	4,8% (n=9)	600 мс
20 мкг/кг	16,04% (n=30)	620 мс
30 мкг/кг	22,5% (n=42)	700 мс

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 (рис. 13), 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 в течение 15-20 минут наблюдения. Лишь у 2 (1,06%; табл. 8) пациентов, получивших рефралон в наибольших 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 на фоне сохранения ФП/ТП менее 50 уд./мин.

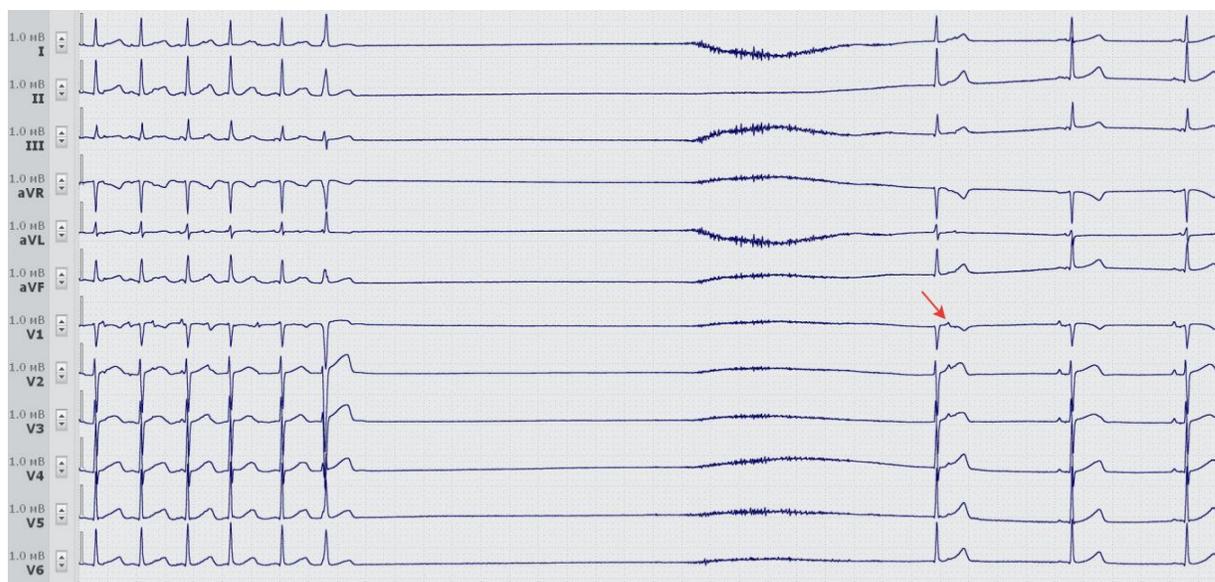


Рисунок 13. Пауза при восстановлении СР после введения рефралона в суммарной дозе 30 мкг/кг. Длительность паузы составляет 8,4сек. Первое после паузы сокращение представлено «выскальзывающим» комплексом из АВ-соединения (более позднее «включение» синусового узла отмечено красной стрелкой). Обращает на себя внимание отсутствие последующей синусовой брадикардии, несмотря на продолжительную паузу.

Таблица 8. Брадиаритмии при проведении медикаментозной кардиоверсии

Доза рефралона	Паузы более 3,0сек	Брадикардия менее 50/мин	Потребность в лечении
5 мкг/кг	0,06% (n=1)	1,6% (n=3)	0
10 мкг/кг	1,06% (n=2)	3,2% (n=6)	0
20 мкг/кг	2,13% (n=4)	6,4% (n=12)	0,06% (n=1)
30 мкг/кг	2,13% (n=4)	8,0% (n=15)	1,06% (n=2)

При оценке времени возникновения нежелательных эффектов было установлено, что во всех случаях констатация факта их возникновения происходила в течение первых трёх часов от момента начала введения рефралона.

3.2.4. Оценка предикторов эффективности медикаментозной кардиоверсии рефралоном

Для определения прогностических факторов эффективности медикаментозной кардиоверсии рефралоном 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/м² против 29,7 [26,7; 34,5] кг/м², 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 дигоксином в 10,52% случаев, а пациентам, восстановившим СР, - лишь в 1,19% случаев (p=0,018; табл. 9).

Таблица 9. Результаты сравнения пациентов, восстановивших и не восстановивших синусовый ритм в течение 24 часов после введения рефралона.

Параметр	СР восстановлен (n=168)	СР не восстановлен (n=19)	p
Мужчины	61,1% (n=101)	78,9% (n=15)	0,11 [#]
Возраст (лет)	64,23±10,9	60,5±10,5	0,16*
Рост (см)	172,8±12,6	173,9±10	0,72*
Вес (кг)	90 [80; 105]	98 [91,5; 112,5]	0,024[^]
ИМТ (кг/м²)	29,7 [26,7; 34,5]	34,7 [31; 37,5]	0,008[^]
Площадь поверхности (м ²)	2,06±0,26	2,17±0,23	0,07*
Ожирение	48,2% (n=81)	78,9% (n=15)	0,01[#]
I ст.	24,4% (n=41)	31,6% (n=6)	0,49 [#]
II ст.	14,29% (n=24)	31,6% (n=6)	0,051 [#]
III ст.	9,52% (n=16)	15,8% (n=3)	0,45 [#]

Продолжение таблицы 9.

Параметр	СР восстановлен (n=168)	СР не восстановлен (n=19)	p
ФП	86,3% (n=145)	100% (n=19)	0,085 [#]
ТП	13,7% (n=23)	0	0,085 [#]
Длительность купированного эпизода (дни)	77 [29,75; 180]	150 [60; 365]	0,02[^]
Общая длительность анамнеза ФП (мес.)	35,3 [6; 72]	53 [10; 102]	0,25 [^]
Гипертоническая болезнь	82,74% (n=139)	78,9% (n=15)	0,68 [#]
I ст.	5,36% (n=9)	5,2% (n=1)	0,98 [#]
II ст.	50,6% (n=85)	42,01% (n=8)	0,48 [#]
III ст.	26,79% (n=45)	31,6% (n=6)	0,66 [#]
ИБС	13,1% (n=22)	15,8% (n=3)	0,74 [#]
Стентирование в анамнезе	5,95% (n=10)	5,2% (n=1)	0,9 [#]
Постинфарктный кардиосклероз	5,95% (n=10)	0	0,27 [#]
ХСН	22,02% (n=37)	21,05% (n=4)	0,92 [#]
ФК 1	3,56% (n=6)	0	0,4 [#]
ФК 2	18,45% (n=31)	21,05% (n=4)	0,78 [#]
ГКМП	0,6% (n=1)	0	0,74 [#]
ОНМК в анамнезе	5,96% (n=10)	10,53% (n=2)	0,44 [#]
Сахарный диабет	12,5% (n=21)	21,05% (n=4)	0,3 [#]
ХОБЛ	2,98% (n=5)	0	0,45
Бронхиальная астма	1,78% (n=3)	0	0,56 [#]
СОАС	2,98% (n=5)	0	0,45 [#]
Неэффективная ЭИТ	4,76% (n=8)	5,2% (n=1)	0,92 [#]
Неэффективная МКВ (амиодарон)	4,76% (n=8)	0	0,33 [#]
Неэффективная противорецидивная ААТ	31,6% (n=53)	31,6% (n=6)	0,99 [#]

Продолжение таблицы 9.

Параметр	СР восстановлен (n=168)	СР не восстановлен (n=19)	p
Лаптаконитина гидробромид	9,5% (n=16)	5,26% (n=1)	0,54 [#]
Пропафенон	7,14% (n=12)	5,26% (n=1)	0,76 [#]
Соталол	11,91% (n=20)	5,26% (n=1)	0,38 [#]
Амиодарон	9,5% (n=16)	15,8% (n=3)	0,39 [#]
иАПФ	31,55% (n=53)	31,6% (n=6)	0,99 [#]
Сартаны	26,19% (n=44)	31,6% (n=6)	0,62 [#]
Блокаторы кальциевых каналов	16,07% (n=27)	5,26% (n=1)	0,21 [#]
Диуретики петлевые	16,67% (n=28)	31,6% (n=6)	0,11 [#]
Бета- адреноблокаторы	25,6% (n=43)	36,84% (n=7)	0,29 [#]
АМР	26,19% (n=44)	21,05% (n=4)	0,63 [#]
Статины	55,36% (n=93)	42,1% (n=8)	0,27 [#]
Предшествующий приём дигоксина	1,19% (n=2)	10,52% (n=2)	0,018[#]
Ривароксабан	37,5% (n=63)	31,58% (n=6)	0,61 [#]
Апиксабан	20,83% (n=35)	31,58% (n=6)	0,28 [#]
Дабигатрана этексилат	4,76% (n=8)	10,52% (n=2)	0,29 [#]
Варфарин	5,36% (n=9)	5,26% (n=1)	0,98 [#]
Эноксапарин	31,56% (n=53)	21,05% (n=4)	0,35 [#]
Баллы CHA ₂ DS ₂ - Vasc	2 [1; 3]	2 [1; 2,5]	0,15 [^]
Размер ЛП (см)	4,41±0,32	4,48±0,33	0,21 [*]
Объём ЛП (мл)	85 [74,5; 97,5]	82 [72; 93,3]	0,41 [^]
КДР ЛЖ (см)	5,15 [5; 5,55]	5,1 [4,8; 5,3]	0,13 [^]
ФВ ЛЖ %	60 [54; 60]	60 [54; 60]	0,72 [^]
ТМЖП (см)	1 [0,9; 1,1]	1 [0,9; 1,1]	0,78 [*]
Примечания: * - t-тест Стьюдента; ^ - U-критерий Манна-Уитни; # - тест Хи-квадрат			

По результатам многомерного линейного регрессионного анализа было отмечено, что длительность текущего эпизода аритмии и предшествующий приём

дигоксина являются независимыми детерминантами неэффективности МКВ рефраломом. В то же время вес, индекс массы тела и наличие ожирения не оказались независимыми факторами (табл. 10).

Таблица 10. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа предикторов эффективности медикаментозной кардиоверсии рефраломом

Предиктор	r ²	95% ДИ	t	p
Вес	-0,0005168	-0,0027 до 0,0034	0,31	0,75
ИМТ	-0,001673	-0,02 до 0,017	0,18	0,86
Ожирение	-0,04871	-0,15 до 0,052	0,95	0,34
Длительность аритмии	-0,0002576	-0,00038 до -0,00019	4,317	<0,0001
Приём дигоксина	-0,4534	-0,74 до -0,17	3,166	0,0018

При построении ROC-анализа было установлено, что предшествующий приём дигоксина является предиктором неэффективности кардиоверсии с чувствительностью 97,7% и специфичностью 11,6% (рис. 14). Также прослеживалась тенденция к меньшей вероятности купирования ФП при увеличении сроков длительности текущего эпизода аритмии (рис. 15).

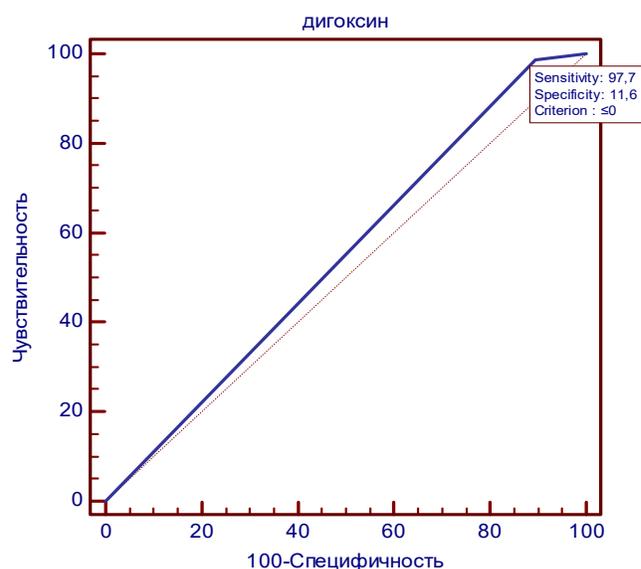


Рисунок 14. ROC-кривая прогностической значимости предшествующего приёма дигоксина в отношении эффективности кардиоверсии: приём дигоксина является предиктором неэффективности кардиоверсии (чувствительность 97,7% и специфичность 11,6%).

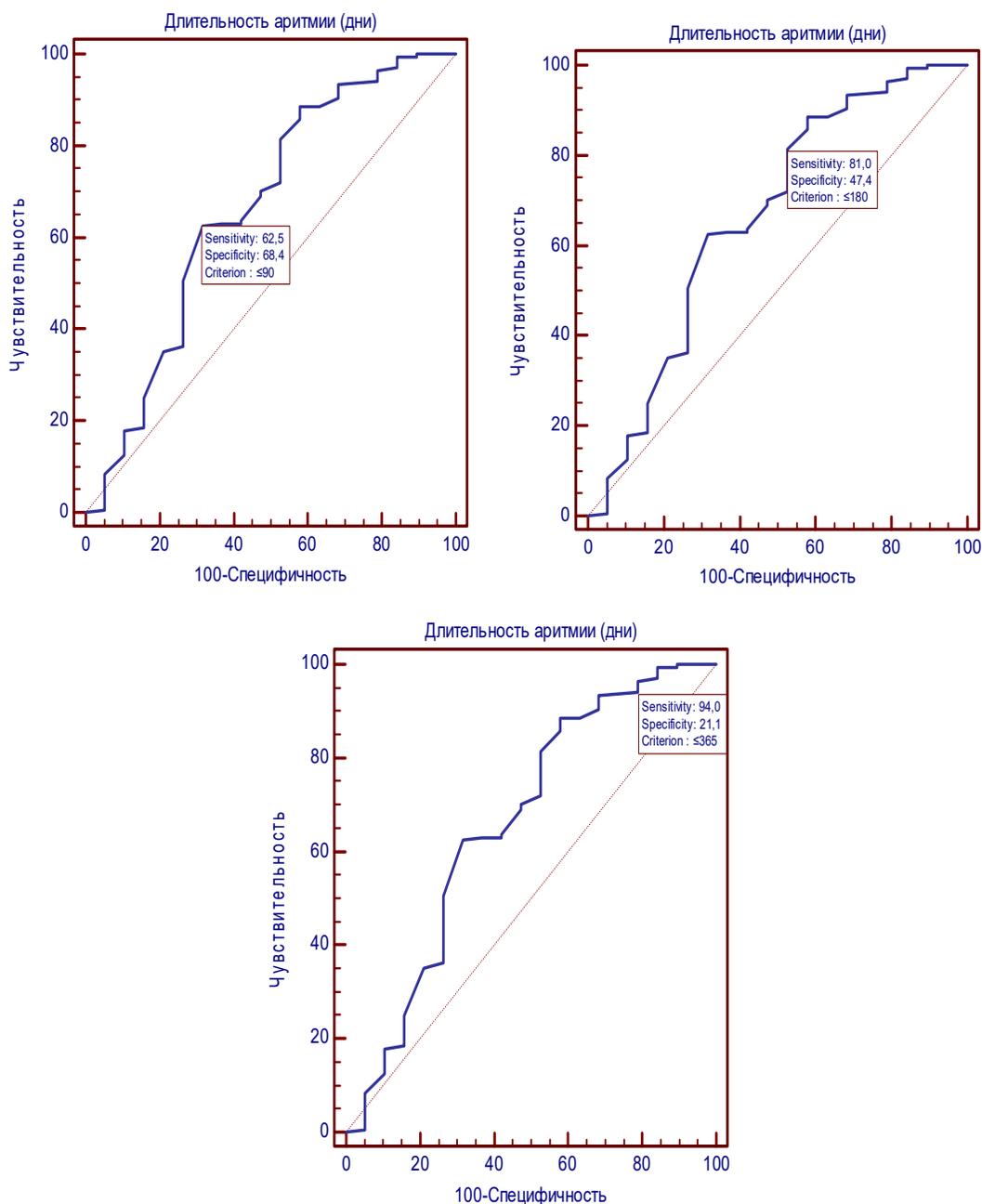


Рисунок 15. ROC-кривая прогностической значимости длительности купируемого эпизода аритмии в отношении меньшей эффективности медикаментозной кардиоверсии: длительность купируемого эпизода 90 сут. и менее позволяет прогнозировать эффективность с чувствительностью 62,5% и специфичностью 68%; длительность 180 сут и менее – с чувствительностью 81% и специфичностью 47,4% и длительность 365 сут и менее – с чувствительностью 94% и специфичностью 21,1%.

При сравнении ROC-кривых между собой статистически достоверные различия в предсказательной точности двух предикторов выявлены не были (табл. 11; рис. 16).

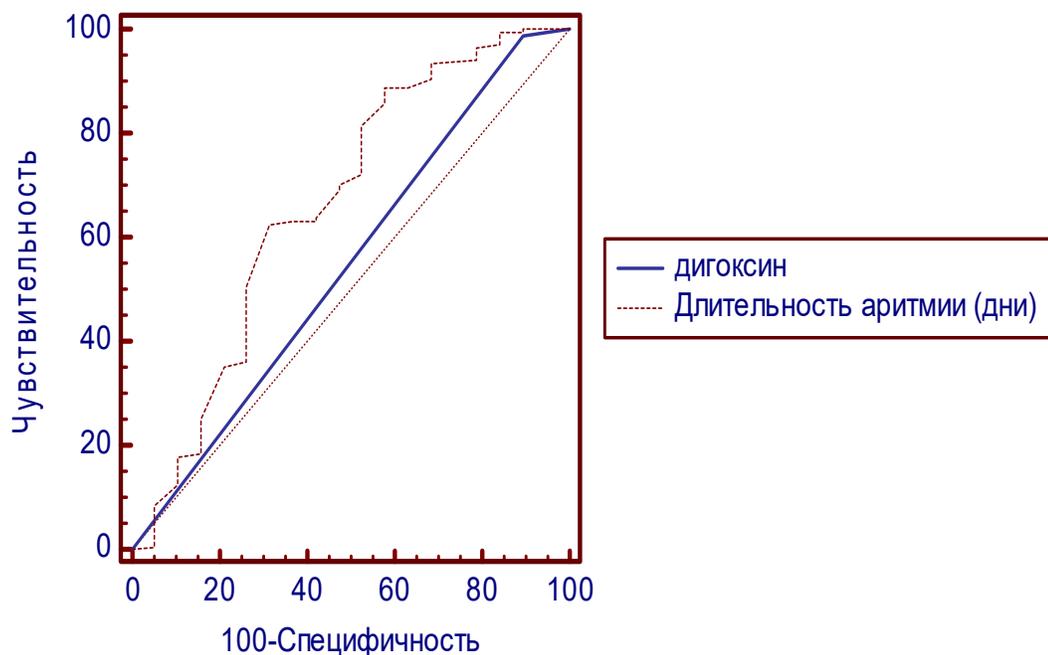


Рисунок 16. Сравнение ROC-кривых предсказательной точности предикторов эффективности медикаментозной кардиоверсии рефраломом.

Таблица 11. Сравнительный анализ ROC-кривых предикторов эффективности медикаментозной кардиоверсии рефраломом

Предиктор	AUC	SE	95% ДИ
Предшествующий приём дигоксина	0,547	0,0364	0,472 до 0,619
Длительность купируемого эпизода аритмии	0,663	0,0770	0,591 до 0,731

3.2.5. Оценка предикторов эффективности наименьшей используемой дозы рефралона

С целью выявления возможных факторов, воздействие на которые потенциально может способствовать повышению вероятности успешного восстановления СР при использовании рефралона в меньших дозах, была 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 (табл. 12).

Таблица 12 Характеристика больных с эффективностью 5мкг/кг и остальных пациентов

Параметр	СР восстановлен после 5 мкг/кг рефралона (n=53)	СР после 5 мкг/кг не восстановлен (n=134)	p
Мужчины	58,5% (n=31)	64,3% (n=85)	0,53 [#]
Женщины	41,5% (n=22)	35,7% (n=49)	
Возраст	63,6±10,3 лет	64±11,1 лет	0,71*
Рост	172±15,3 см	173,2±11 см	0,74*
Вес	93,9±20,4 кг	94,21±22,25 кг	0,82*
ИМТ	30,5±5,6 кг/м ²	31,39±6,66	0,63*
Площадь поверхности	2,06±0,23м ²	2,07±0,26	0,58*
Изб масса тела	30,19% (n=16)	35,82% (n=48)	0,46 [#]
Ожирение	54,7% (n=29)	50% (n=67)	0,56 [#]
I ст.	34% (n=18)	21,64% (n=29)	0,08 [#]
II ст.	15,1% (n=8)	16,42% (n=22)	0,82 [#]
III ст.	5,7% (n=3)	11,94% (n=16)	0,19 [#]
ФП	81,1% (n=43)	90,3% (n=121)	0,85 [#]
ТП	18,9% (n=10)	9,9% (n=13)	0,85 [#]
Типичное ТП	15,1% (n=8)	3% (n=4)	0,023[#]
Атипичное ТП	3,8% (n=2)	6,7% (n=9)	0,44 [#]
Длительность купируемого эпизода (сутки)	30 [16; 120]	90 [30,25; 180]	0,0011[^]
Общая длительность анамнеза ФП (мес.)	36 [9; 84]	26,5 [6; 72]	0,84 [^]
Гипертоническая болезнь	84,91% (n=45)	81,34% (n=109)	0,57 [#]
I ст.	5,6% (n=3)	3,7% (n=5)	0,56 [#]
II ст.	47,2% (n=25)	50,75% (n=68)	0,66 [#]
III ст.	28,2% (n=15)	26,87% (n=36)	0,84 [#]

Продолжение таблицы 12

Параметр	СР восстановлен после 5 мкг/кг рефралона (n=53)	СР после 5 мкг/кг не восстановлен (n=134)	p
ИБС	18,9% (n=10)	11,19% (n=15)	0,16 [#]
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	5,6% (n=3)	5,9% (n=8)	0,93 [#]
Постинфарктный кардиосклероз	5,6% (n=3)	5,2% (n=7)	0,91 [#]
ХСН	28,3% (n=15)	19,4% (n=26)	0,2 [#]
ФК 1	9,4% (n=5)	4,5% (n=6)	0,19 [#]
ФК 2	18,9% (n=10)	14,93% (n=20)	0,51 [#]
ГКМП	1,9% (n=1)	0	0,11 [#]
ОНМК в анамнезе	5,7% (n=3)	6,71% (n=9)	0,79 [#]
Сахарный диабет	15,1% (n=8)	12,69% (n=17)	0,28 [#]
ХОБЛ	5,7% (n=3)	1,5% (n=2)	0,11 [#]
Бронхиальная астма	1,9% (n=1)	1,5% (n=2)	0,85 [#]
СОАС	1,9% (n=1)	3% (n=4)	0,68 [#]
Неэффективная ЭИТ	3,8% (n=2)	5,22% (n=7)	0,67 [#]
Неэффективная МКВ (амиодарон)	5,7% (n=3)	3,73% (n=5)	0,56 [#]
Неэффективная противорецидивная ААТ	7,5% (n=4)	5,22% (n=7)	0,54 [#]
Лаппаконитина гидробромид	1,9% (n=1)	2,24% (n=3)	0,88 [#]
Пропафенон	1,9% (n=1)	1,5% (n=2)	0,85 [#]
Соталол	1,9% (n=1)	2,24% (n=3)	0,88 [#]
Амиодарон	1,9% (n=1)	3,7% (n=5)	0,51 [#]
иАПФ	28,3% (n=15)	32,84% (n=44)	0,55 [#]
Сартаны	24,5% (n=13)	27,61% (n=37)	0,94 [#]
Блокаторы кальциевых каналов	3,8% (n=2)	19,4% (n=26)	0,007[#]
Диуретики петлевые	18,9% (n=10)	17,91% (n=24)	0,88 [#]
Бета-адреноблокаторы	22,4% (n=22)	28,36% (n=38)	0,08 [#]
АМР	28,3% (n=15)	24,63% (n=33)	0,6 [#]
Статины	62,3% (n=33)	50,75% (n=68)	0,26 [#]
Ривароксабан	43,4% (n=23)	34,33% (n=46)	0,25 [#]

Продолжение таблицы 12

Параметр	СР восстановлен после 5 мкг/кг рефралона (n=53)	СР после 5 мкг/кг не восстановлен (n=134)	p
Апиксабан	17% (n=9)	23,88% (n=32)	0,13 [#]
Дабигатрана этексилат	3,8% (n=2)	5,22% (n=7)	0,68 [#]
Варфарин	5,7% (n=3)	6% (n=8)	0,91 [#]
Эноксапарин	30,2% (n=16)	35,67% (n=41)	0,96 [#]
Баллы CHA ₂ DS ₂ -Vasc	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,91 [^]
Размер ЛП (см)	4,45±0,28	4,51±0,5	0,5*
Объём ЛП (мл)	80,9±16,6	87,6±14,2	0,13*
КДР ЛЖ (см)	5,12±0,5	5,1±0,44	0,17*
КСР ЛЖ (см)	3,39±0,54	3,34±0,49	0,84*
ФВ ЛЖ %	56,8±5,7	56,65±5,77	0,44*
ТМЖП (см)	1,0±0,1	1,01±0,1	0,67*

Примечания: * - t-тест Стьюдента; ^ - U-критерий Манна-Уитни; # - тест Хи-квадрат

По результатам анализа 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 (табл. 13).

Таблица 13. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа предикторов эффективности наименьшей использованной дозы рефралона

Предиктор	r ²	95% ДИ	t	p
Типичное ТП	0,4384	0,1592 до 0,7176	3,098	0,0023

Продолжение таблицы 13.

Предиктор	r ²	95% ДИ	t	p
Длительность эпизода аритмии	-0,00019	-0,0003686 до -0,000005	2,031	0,0437
Приём БКК	-0,2767	-0,4521 до -0,1013	3,112	0,0022

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% (рис. 17). Сопутствующий приём дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов является предиктором неэффективности рефралона в дозе 5 мкг/кг (чувствительность 96,2%; специфичность 18,7%) (рис. 18). Наличие типичной формы ТП позволяет прогнозировать эффективность дозы 5 мкг с чувствительностью 15,1% и специфичностью 97% (рис. 19).

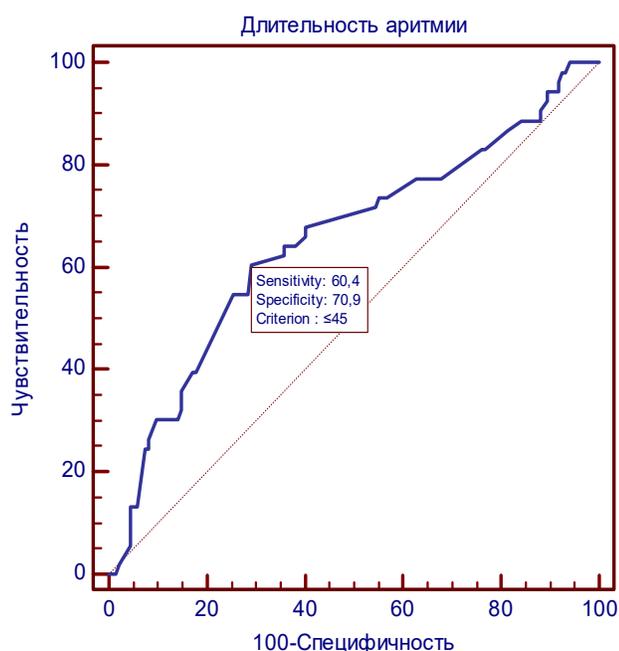


Рисунок 17. ROC-кривая прогностической значимости длительности купируемого эпизода аритмии в отношении эффективности рефралона в дозе 5 мкг/кг. Длительность купируемого эпизода 45 сут. и менее позволяет прогнозировать эффективность дозы 5 мкг/кг с чувствительностью 60,4% и специфичностью 70,9%.

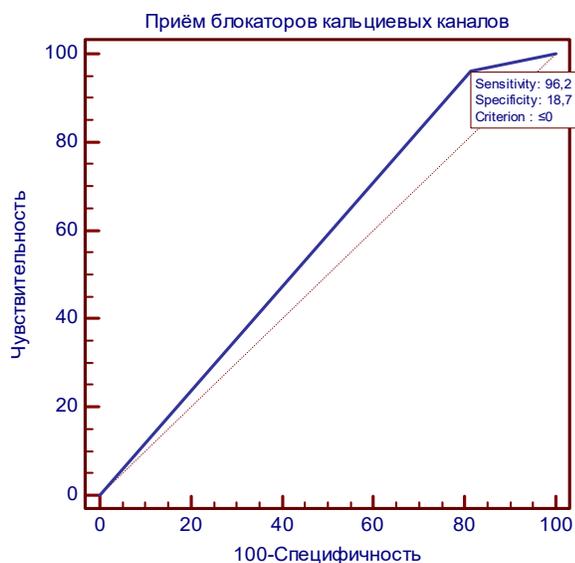


Рисунок 18. ROC-кривая прогностической значимости приёма блокаторов кальциевых каналов в отношении эффективности рефралона в дозе 5 мкг/кг. Сопутствующий приём дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов позволяет прогнозировать неэффективность дозы 5 мкг/кг с чувствительностью 96,2% и специфичностью 18,7%.

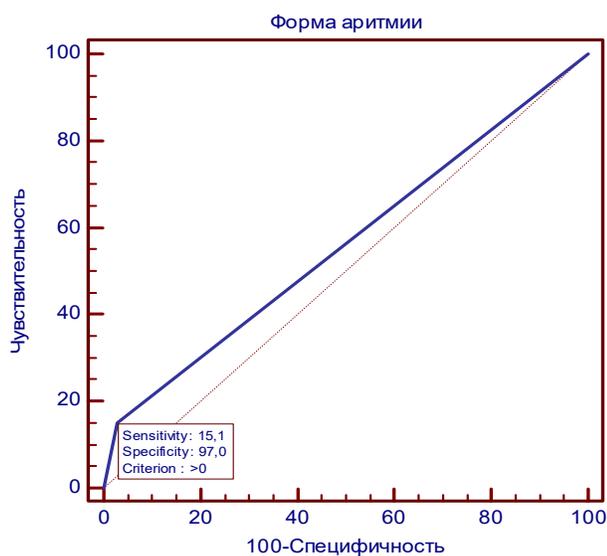


Рисунок 19. ROC-кривая прогностической значимости типичного трепетания предсердий в отношении эффективности рефралона в дозе 5 мкг/кг. Наличие типичного трепетания предсердий является предиктором эффективности дозы 5 мкг/кг (чувствительность 15,1%; специфичность 97%).

При сравнении ROC-кривых между собой статистически достоверные различия в предсказательной точности троих предикторов выявлены не были (табл. 14; рис. 20).

Таблица 14. Сравнительный анализ ROC-кривых предикторов эффективности рефралона в дозе 5 мкг/кг.

Предиктор	AUC	SE	95% ДИ
Длительность купируемого эпизода	0,652	0,0470	0,579 до 0,720
Приём дигидропиридиновых БКК	0,574	0,0214	0,500 до 0,646
Типичное ТП	0,561	0,0259	0,486 до 0,633

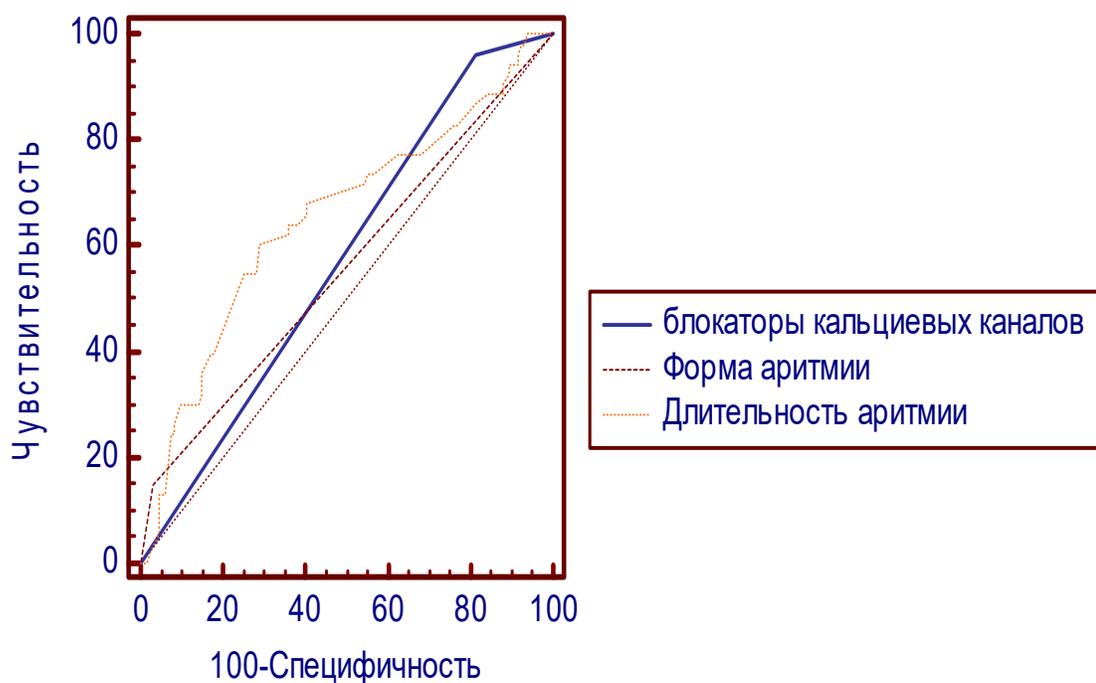


Рисунок 20. Сравнение ROC-кривых предсказательной точности предикторов эффективности минимальной дозы рефралона (5 мкг/кг).

Таким образом, пациенты, восстановившие СР после введения наименьшей дозы рефралона 5 мкг/кг, характеризовались меньшей длительностью купируемого эпизода аритмии, большей частотой встречаемости типичной формы ТП и менее частым сопутствующим применением дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.

3.2.6. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности двух схем введения препарата

В целях определения целесообразности использования четырёхэтапной схемы введения рефралона вместо трёхэтапной проведено ретроспективное сравнение результатов эффективности и безопасности применения рефралона с ранее опубликованными результатами клинических исследований трёхэтапного введения препарата [7; 236].

При сравнении основных клинико-инструментальных характеристик больных было установлено, что пациенты, которым была применена четырёхэтапная схема введения препарата были старше и имели более высокий балл по шкале CHA2DS2-Vasc. Также у пациентов в группе четырёхэтапного введения препарата чаще отмечалась сопутствующая гипертоническая болезнь, а по данным эхокардиографического исследования – достоверно большие значения размеров левого предсердия (табл. 15).

Таблица 15. Клиническая и инструментальная характеристика пациентов трёхэтапного и четырёхэтапного применения рефралона

Параметр	4-этапная схема (n=187)	3-этапная схема (n=132)	P
Мужчины	62% (n=116)	62% (n=82)	0,98 [#]
Женщины	38% (n=71)	38% (n=50)	
Возраст (лет)	64 [58,25; 70]	60 [52,75; 66,25]	0,012 [^]
ИМТ (кг/м ²)	30,15 [27,09; 35,33]	30,56 [27,81; 33,87]	0,76 [^]
ФП	87,7% (n=164)	84,09% (n=111)	0,36 [#]
ТП	12,3% (n=23)	15,91% (n=21)	0,36 [#]
Длительность купируемого эпизода (дни)	91 [31; 181]	61 [31; 151]	0,98 [^]
Гипертоническая болезнь	82,35% (n=154)	71,21% (n=94)	0,02 [#]
ИБС	13,4% (n=25)	11,36% (n=15)	0,59 [#]
Стентирование в анамнезе	5,88% (n=11)	4,5% (n=6)	0,6 [#]
Постинфарктный кардиосклероз	5,35% (n=10)	3,8% (n=5)	0,51 [#]

Продолжение таблицы 15.

Параметр	4-этапная схема (n=187)	3-этапная схема (n=132)	P
ХСН	21,93% (n=41)	13,64% (n=18)	0,06 [#]
ОНМК в анамнезе	6,4% (n=12)	4,5% (n=6)	0,46 [#]
Сахарный диабет	13,37% (n=25)	9,09% (n=12)	0,23 [#]
ХОБЛ	2,67% (n=5)	2,27% (n=3)	0,82 [#]
Баллы CHA ₂ DS ₂ -Vasc	2 [1; 3]	1 [1; 2]	<0,0001 [^]
Размер ЛП (см)	4,39±0,36	4,27±0,43	0,015*
ФВ ЛЖ %	56,7±5,7	57,51±6,36	0,23*
КДР ЛЖ (см)	5,1±0,46	5,19±0,49	0,11*
КСР ЛЖ (см)	3,35±0,5	3,43±0,61	0,22*
Примечания: * - t-тест Стьюдента; ^ - U-критерий Манна-Уитни; # - тест Хи-квадрат			

Поскольку максимальная суммарная доза препарата при использовании обеих схем введения была одинаковой (30 мкг/кг), накопленная эффективность МКВ рефралом при трёхэтапном введении рефралона составила 84,85%, а в при четырёхэтапном введении – 89,84% и достоверно не различалась (p=0,19). При этом использование изменённой схемы введения препарата позволило добиться успешного восстановления СР меньшими дозами препарата: при четырёхэтапной схеме введения накопленная эффективность рефралона в дозе 20 мкг/кг составила 71,12%, а при трёхэтапной – 62,12% (p=0,07), вследствие чего меньшей доле больных потребовалось введение максимальной дозы препарата (табл. 16)

При оценке времени, необходимого для купирования аритмии (т.е., времени от начала первого введения рефралона до момента восстановления СР), отмечено, что в группе четырёхэтапного введения препарата отмечалась некоторая тенденция к меньшей вероятности восстановления СР в течение первого часа и несколько большей вероятности отсроченного купирования на сроке 6-24 ч, однако выявленные различия оказались недостоверными (табл. 17).

Таблица 16. Результаты применения трёхэтапной и четырёхэтапной схем введения рефралона: использованная доза препарата и накопленная эффективность.

Введённая доза препарата	4-этапная схема (n=187)	3-этапная схема (n=132)	ОШ	95 ДИ	Р
5 мкг/кг Введено	100 % (n = 187)	-			-
Купировано	28,34% (n=53)				
10 мкг/кг Введено	71,66% (n = 134)	100% (n = 132)			-
Купировано	48,66% (n=91)	47% (n=62)	0,91	0,59 до 1,42	0,69
20 мкг/кг Введено	50,27% (n = 94)	51,51% (n = 68)	0,95	0,61 до 1,48	0,83
Купировано	71,12% (n=133)	62,12% (n=82)	0,41	0,24 до 0,68	0,007
30 мкг/кг Введено	25,67% (n = 48)	35,61% (n = 47)	0,59	0,36 до 0,97	0,03
Купировано	89,84% (n=168)	84,85% (n=112)	0,63	0,33 до 1,23	0,19
Примечания: применён тест Хи-квадрат					

Таблица 17. Количество больных, восстановивших синусовый ритм в различные временные интервалы при трёхэтапном и четырёхэтапном введении рефралона

Временной интервал	4-этапная схема (n=187)	3-этапная схема (n=132)	ОШ	95% ДИ	Р
В течение 1-го часа	65,24% (n=122)	96,7% (n=92)	1,22	0,77 до 2,01	0,4
В течение 6 часов	79,14% (n=148)	79,54% (n=105)	1,025	0,6 до 1,75	0,93
Отсроченные купирования на сроке 6-24 часа	10,7% (n=20)	5,3% (n=7)	2,71	0,91 до 7,2	0,09
В течение 24 часов	89,94% (n=168)	84,85% (n=112)	0,6	0,33 до 1,23	0,19
Примечания: применён тест Хи-квадрат					

При анализе вероятности восстановления СР в течение 24ч после начала введения рефралона посредством построения кривых Каплана-Мейера и их сравнения между собой с использованием метода Log-Rank статистически достоверные различия между группами трёхэтапного и четырёхэтапного введения препарата не выявлены (рис. 21). Таким образом, применение четырёхэтапной схемы введения не увеличивает время проведения процедуры МКВ.

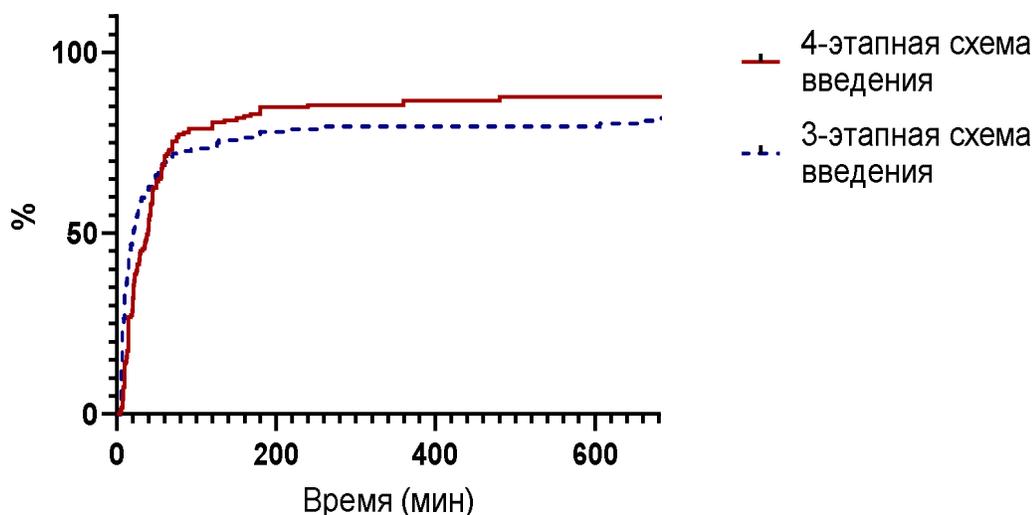


Рисунок 21. Пропорция больных, восстановивших СР в течение 24ч, при разных схемах введения рефралона ($p=0,6$ по данным теста Log-Rank).

При сравнительной оценке безопасности двух режимов дозирования рефралона было установлено, что при проведении МКВ по четырёхэтапной схеме 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 зарегистрировано у двух больных в группе трёхэтапного введения рефралона (1,5%) и ни у одного больного в группе четырёхэтапного введения ($p=0,091$; табл. 18).

Таблица 18. Результаты применения двух 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	0,0007
Регистрация ЧСС <50 уд./мин.	8,01% (n=15)	18,9% (n=25)	0,37	0,19 до 0,75	0,0037
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
Примечания: применён тест Хи-квадрат					

При использовании теоремы Байеса для апостериорного сравнения результатов применения трёхэтапной и четырёхэтапной схем введения рефралона в отношении параметров эффективности (вероятность восстановления СР; рис. 22) и безопасности (риск развития брадиаритмий и индукции полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes [рис. 23]; табл. 19) были отмечены следующие закономерности. Проведение МКВ с изменённой схемой введения рефралона увеличивает вероятность восстановления СР меньшей суммарной дозой препарата и снижает вероятность возникновения нежелательных эффектов препарата. Наиболее очевидны преимущества четырёхэтапной схемы в отношении большей сравнительной вероятности восстановления СР при использовании рефралона в суммарной дозе 20 мкг/кг (95,6%) и меньшей сравнительной вероятности развития брадиаритмий (99,97%).

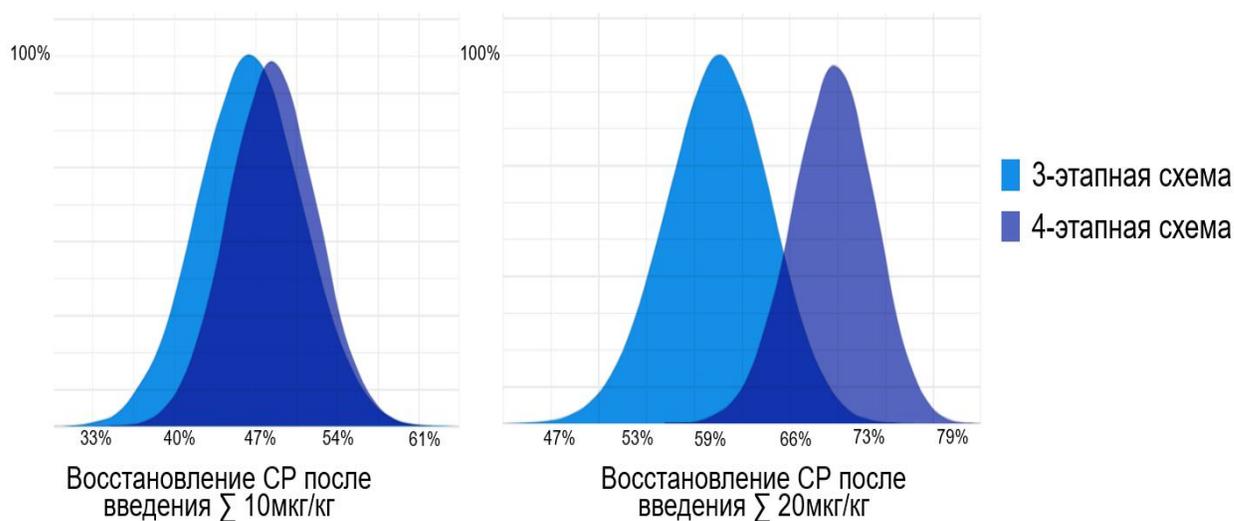


Рисунок 22. Сравнительная оценка апостериорной вероятности восстановления синусового ритма после введения меньших доз препарата при использовании трёхэтапной и четырёхэтапной схем введения рефралона (более высокая вероятность характеризуется сдвигом вправо в сторону более высоких значений по оси абсцисс)

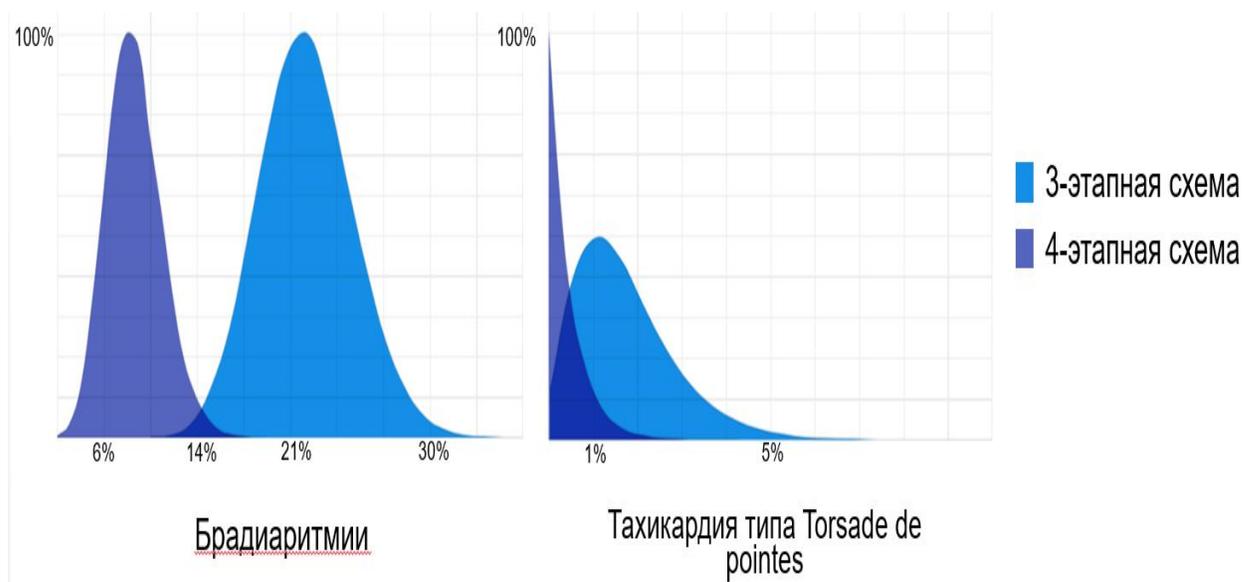


Рисунок. 23. Сравнительная оценка апостериорной вероятности возникновения нежелательных эффектов препарата при использовании трёхэтапной и четырёхэтапной схем введения рефралона (более высокая вероятность характеризуется сдвигом вправо в сторону более высоких значений по оси абсцисс)

Таблица 19. Применение теоремы Байеса для оценки апостериорной вероятности наступления событий, характеризующих эффективность и безопасность медикаментозной кардиоверсии при двух схемах введения рефралона

Событие	Схема	Количество	Распространённость	Вероятность
Восстановление СР (доза 10 мкг/кг)	4-этапная n=187	91	48,7%	61,9%
	3-этапная n=132	62	47%	38,1%
Восстановление СР (доза 20 мкг/кг)	4-этапная n=187	133	71,1%	95,6%
	3-этапная n=132	82	62,1%	4,4%
Брадиаритмии	4-этапная n=187	17	9%	0,03%
	3-этапная n=132	30	22,7%	99,97%
Тахикардия типа torsade de pointes	4-этапная n=187	0	0%	7%
	3-этапная n=132	2	1,5%	93%

Таким образом, четырёхэтапная схема введения рефралона демонстрирует достоверно более высокую безопасность процедуры МКВ.

3.2.7. Оценка раннего и отсроченного назначения противорецидивной антиаритмической терапии

Из 168 пациентов, успешно восстановивших СР, у 16 пациентов назначение противорецидивной ААТ не производилось в связи с противопоказаниями к приёму ААП (n=5), ранним рецидивом ФП (n=2), выбором бета-адреноблокаторов для предупреждения рецидивов аритмии (n=7). Также, ещё у двух пациентов, имевших впервые возникшую ФП, было принято решение воздержаться от назначения ААТ. Таким образом, 152 пациента были распределены в группы раннего и отсроченного назначения противорецидивной ААТ (по 76 пациентов в каждой; табл. 20).

Таблица 20. Клиническая и инструментальная характеристика пациентов из групп раннего и отсроченного назначения ААТ

Параметр	Раннее назначение ААТ (n=76)	Отсроченное назначение ААТ (n=76)	p
Возраст (годы)	64 ± 10	67 ± 12	0,101 ^{\$}
Пол (муж/жен)	44/32	48/28	0,51*
ГБ	63,2% (n=48)	77,6% (n=59)	0,051*
ИБС	14,5% (n=11)	17,1% (n=13)	0,65*
ХСН (ФК 1)	5,2% (n=4)	7,9% (n=6)	0,75 [^]
ОНМК/ТИА	3,9% (n=3)	7,9% (n=6)	0,49 [^]
Сахарный диабет	7,9% (n=6)	14,5% (n=11)	0,3 [#]
CHA ₂ DS ₂ Vasc Балл (Ме)	2 [1; 3]	3 [1; 4]	0,015[#]
Эффективная доза рефралона			
5 мкг/кг	44,7% (n=34)	40,8% (n=31)	0,622*
10 мкг/кг	31,7% (n=24)	27,6% (n=21)	0,594*
20 мкг/кг	18,4% (n=14)	21,1% (n=16)	0,16*
30 мкг/кг	5,3% (n=4)	10,5% (n=8)	0,22 [^]
Примечания: * - тест Хи-квадрат; [^] - точный тест Фишера; ^{\$} - t-тест Стьюдента; [#] - U-критерий Манна-Уитни			

Группы раннего и отсроченного назначения ААТ не отличались по величине использованной дозы рефралона, демографическим показателям и большей части клинико-инструментальных параметров. Следует однако отметить, что в группе отсроченного назначения ААП сумма баллов по шкале CHA₂DS₂ Vasc была достоверно выше.

В качестве противорецидивной ААТ производилось назначение лаптаконитина гидробромида, пропафенона и соталолола. 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. 21.

Таблица 21. 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
Лаптаконитина гидробромид	60,5% (n=46)	55,3% (n=42)	0,511*
50 мг/сут	5,3% (n=4)	2,6% (n=2)	0,69^
75 мг/сут	44,7% (n=34)	39,5% (n=30)	0,51*
100 мг/сут	10,5% (n=8)	13,2% (n=10)	0,25*
Пропафенон	21,1% (n=16)	19,7% (n=15)	0,151*
300 мг/сут	5,3% (n=4)	3,9% (n=3)	0,15^
450 мг/сут	14,5% (n=11)	14,5% (n=11)	1*
600 мг/сут	1,3% (n=1)	1,3% (n=1)	1^
Соталол	18,4% (n=14)	25% (n=19)	0,88*
80 мг/сут	2,6% (n=2)	5,3% (n=4)	0,69^
120 мг/сут	11,8% (n=9)	14,5% (n=11)	0,23*
160 мг/сут	3,9% (n=3)	5,3% (n=4)	0,14^
Примечание: * - тест Хи-квадрат; ^ - точный тест Фишера			

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.

Необходимость отмены/снижения дозы ААП по другим причинам зарегистрированы у одного больного в группе раннего назначения ААТ (повышение АД на фоне приёма лаптаконитина гидробромида, в связи с чем доза снижена до 50 мг/сут) и у одного больного в группе отсроченного назначения ААТ (повышение порогов стимуляции имплантированного ЭКС на фоне приёма лаптаконитина гидробромида; пороги вернулись к исходным значениям после отмены препарата).

Таким образом, раннее назначение ААТ не сопровождалось более частым выявлением нежелательных эффектов по сравнению с отсроченным назначением лечения (табл. 22).

Таблица 22. Оценка безопасности раннего и отсроченного начала противорецидивной антиаритмической терапии.

Критерий	Раннее назначение ААТ (n=76)	Отсроченное назначение ААТ (n=76)	p
АВ блокада I степени (PQ >200 мс)	11,8% (n=9)	10,5% (n=8)	0,07*
АВ блокада II-III степени	0	0	-
Увеличение QRS >120 мс	0	1,3% (n=1)	1^
Удлинение QT > 500 мс	0	0	-
Паузы в работе сердца > 3 сек	0	1,3% (n=1)	1^
Необходимость отмены или снижения дозы препарата по другим причинам	1,3% (n=1)	1,3% (n=1)	1^
Примечание: * - тест Хи-квадрат; ^ - точный тест Фишера			

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. В большинстве случаев, у 6 из 9 пациентов, СР восстановился самостоятельно. Средняя продолжительность вновь возникшего эпизода аритмии в группах раннего и отсроченного назначения ААТ достоверно не различалась. Одному пациенту в группе отсроченного назначения ААТ была проведено дополнительное введение рефралона (суммарная доза составила 10 мкг/кг), приведшее к восстановлению и дальнейшему удержанию СР. Одному пациенту в группе раннего назначения ААТ через 24ч. после рецидива аритмии была проведена ЭИТ с успешным восстановлением СР. Ещё у одного больного попытки восстановления СР не предпринимались, в связи с удовлетворительной переносимостью аритмии была избрана стратегия контроля ЧСС.

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 ($p=0,009$). Показатели эффективности раннего и отсроченного назначения противорецидивной ААТ обобщены в табл. 23.

Таблица 23. Оценка эффективности раннего и отсроченного начала противорецидивной антиаритмической терапии

Критерий	Раннее назначение ААТ (n=76)	Отсроченное назначение ААТ (n=76)	P
Рецидив ФП после начала приема ААТ	3,9% (n=3)	7,9% (n=6)	0,3 [^]
Длительность рецидива (часы) Me [25;75]	8 [0,3; 20]	7 [2; 12]	0,59*
Кардиоверсия рецидива ФП (n/%)	1,3% (n=1)	1,3% (n=1)	1 [^]
Продолжительность госпитализации после МКВ (дни) Me [25;75]	3 [2 – 4]	4 [3 – 5]	0,009*
Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни; [^] - тест Хи-квадрат			

Таким образом, раннее назначение противорецидивной ААТ не сопровождается более частым выявлением нежелательных эффектов, но, в связи с отсутствием 24-часового интервала ожидания после проведения МКВ, позволяет достоверно сократить продолжительность последующей госпитализации, следовательно, и сроки временной нетрудоспособности больных.

3.2.8. Ключевые результаты раздела

1. Минимальная исследованная доза рефралона (5 мкг/кг) позволяет восстановить СР в 28,3% случаев персистирующей ФП/ТП.
2. Применение четырёхэтапной схемы введения позволяет добиться восстановления СР использованием меньших доз рефралона и повышает безопасность МКВ.
3. Четырёхэтапная схема введения рефралона не увеличивает время проведения МКВ.
4. Эффективность МКВ рефралоном снижается по мере увеличения сроков персистирования ФП/ТП и у больных, имевших предшествовавший приём дигоксина.
5. Предикторы эффективности минимальной исследованной дозы (5 мкг/кг) рефралона – наличие ТП, длительность купируемого эпизода ФП/ТП менее 1 мес. и отсутствие приёма дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.
6. Раннее назначение противорецидивной ААТ безопасно и позволяет сократить сроки последующей госпитализации.

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

3.3.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика включённых пациентов

В исследование были включены 60 пациентов (из них 32 мужчины) с клинически значимыми пароксизмами ФП и ТП, у которых имелись показания к восстановлению синусового ритма (СР). На моменты включения в исследование больные не получали противорецидивной ААТ. Тактика проводимой антикоагулянтной терапии определялась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [7].

Этап предварительного обследования включал регистрацию ЭКГ, биохимическое исследование крови, эхокардиографию, чреспищеводную эхокардиографию (в случае длительности пароксизма более 48 ч) и был нацелен на выявление критериев исключения. Так, исключались пациенты с пароксизмами, требующими немедленного восстановления СР, брадисистолической формой аритмии, интервалом QT >440 мс, электролитными нарушениями и противопоказаниями к кардиоверсии.

При отсутствии критериев исключения, участники исследования методом конвертной рандомизации были распределены в группы рефралона (n=30) и амиодарона (n=30). Средний возраст включенных больных составил $65,1 \pm 11,2$ лет. У 54 больных были пароксизмы ФП (90%), а у 6 пациентов – ТП (10%). Медиана продолжительности купируемого эпизода аритмии составила 36 ч при этом интеркартильный размах - [22; 127] ч. Большинство больных имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, представленные гипертонической болезнью (90%), ИБС (18,3%) и ХСН (18,3%). Достоверных различий по представленным характеристикам (табл. 24) среди сформированных групп не выявлено.

Таблица 24. Клиническая и инструментальная характеристика включенных больных.

Показатель	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	P
Возраст (годы), M ± SD	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*
Рост (см), M±SD	173 ± 10	173 ± 11	173 ± 8	0,979 [#]
Вес (кг), Me [25;75]	88 [78;100]	90 [80;100]	85 [75;100]	0,371 [^]
Индекс массы тела Me [25;75]	28,9 [26;33]	30,2 [26;35]	28,1 [26;33]	0,574 [^]
Форма аритмии (ФП/ТП)	54/6	28/2	26/4	0,671 ^{\$}
Длительность пароксизма ФП/ТП (часы), Me[25;75]	36 [23;126]	60 [21;144]	24 [24;72]	0,135 [^]
Пароксизмы ФП/ТП > 24 ч	55% (n=33)	63,3% (n=19)	46,7% (n=14)	0,194*
Пароксизмы ФП/ТП < 24 ч	45% (n=27)	36,7% (n=11)	53,3% (n=16)	0,194*
Гипертоническая болезнь	90,0% (n=54)	90,0% (n=27)	90,0% (n=27)	1,000*
ИБС	18,3% (n=11)	16,7% (n=5)	20,0% (n=6)	1,000*
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	13,3% (n=8)	13,3% (n=4)	14,3% (n=4)	1,000 ^{\$}
Перенесённый инфаркт миокарда	6,7% (n=4)	6,7% (n=2)	6,7% (n=2)	1,000 ^{\$}
ХСН	18,3% (n=11)	16,7% (n=5)	6 (20,0%)	1,000*
ФК ХСН по классификации NYHA I/II	6,7% (n=4) / 11,7% (n=7)	3,3% (n=1) / 13,3% (n=4)	10% (n=3) / 10% (n=3)	0,782 ^{\$}
Ишемический инсульт в анамнезе	6,7% (n=4)	10,0% (n=3)	3,3% (n=1)	0,612 ^{\$}
Сахарный диабет	13,3% (n=8)	23,3% (n=7)	3,3% (n=1)	0,052 ^{\$}
Хроническая обструктивная болезнь легких	11,7% (n=7)	10,0% (n=3)	13,3% (n=4)	1,000 ^{\$}
Синдром обструктивного апноэ сна	10% (n=6)	13,3% (n=4)	6,7% (n=2)	0,671 ^{\$}
Баллы CHA ₂ DS ₂ Vasc (Me) [25;75]	3 [2;3]	3 [2;5]	2 [1;3]	0,121 [^]
Объем левого предсердия (мл), M±SD	77,3 ± 21,4	79,4 ± 18,2	75,3 ± 24,4	0,484 [#]
Размер левого предсердия (см), M±SD	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1	0,871 [#]
Фракция выброса левого желудочка (%), Me [25;75]	60 [54;60]	60 [54;60]	60 [54;60]	0,114 [^]
Примечания: * - тест Хи-квадрат; [#] - t-тест Стьюдента; [^] - U-критерий Манна-Уитни; ^{\$} - точный тест Фишера				

Процедуру МКВ проводили в блоке интенсивной терапии. Рефралон вводили соответственно четырёхэтапной схеме (т.е., два введения 5 мкг/кг и два введения 10 мкг/кг) с 15-минутным интервалом. Максимальная доза препарата составляла 30 мкг/кг. МКВ амиодароном осуществляли в два этапа. На первом этапе проводили инфузию в дозе 5 мг/кг. Время введения составляло от 20 до 60 минут и определялось переносимостью препарата, прежде всего, отсутствием значимого снижения АД. В случае сохранения аритмии через 60 минут проводили второй этап – продлённую инфузию амиодарона в дозе 100 мг/час до восстановления СР, либо до достижения максимальной суммарной дозы 1200 мг (рис. 24).



Рисунок 24. Детализированная схема рандомизированного исследования по сравнению рефралона и амиодарона при пароксизмах ФП/ТП. БИТ – блок интенсивной терапии, СР – синусовый ритм, ТП – трепетание предсердий ФП – фибрилляция предсердий; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Введение препаратов останавливали в случае купирования аритмии, проаритмических эффектов исследуемых препаратов, снижения ЧСС <50 уд./мин, увеличения длительности интервала QT >500 мс, а также при любых изменениях состояния пациента, требующих дополнительных медицинских манипуляций. Наблюдение за пациентами с оценкой эффективности и безопасности проведённого лечения осуществляли в течение 24 часов.

3.3.2. Оценка эффективности лечения

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; рис. 25).

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. 25).

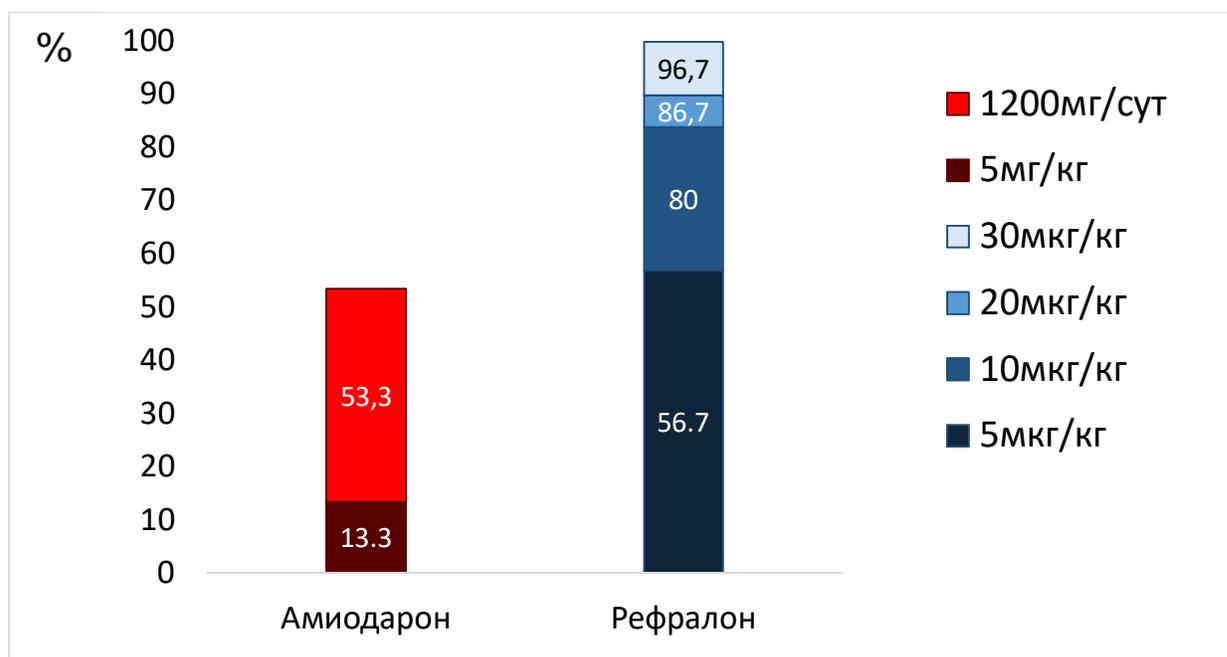


Рисунок 25. Накопленная за 24 ч. эффективность амиодарона и рефралона в купировании пароксизмов ФП и ТП ($p=0,0001$ по данным критерия Хи-квадрат).

В течение первых 60 минут различия в эффективности двух сравниваемых препаратов были ещё более существенными. Так, в группе амиодарона СР был восстановлен у 13,3% пациентов, а в группе рефралона – у 86,7% (рис. 26). Относительный риск сохранения ФП через 60 минут при использовании амиодарона составлял 6,5 при 95% ДИ 2,87-16,46.

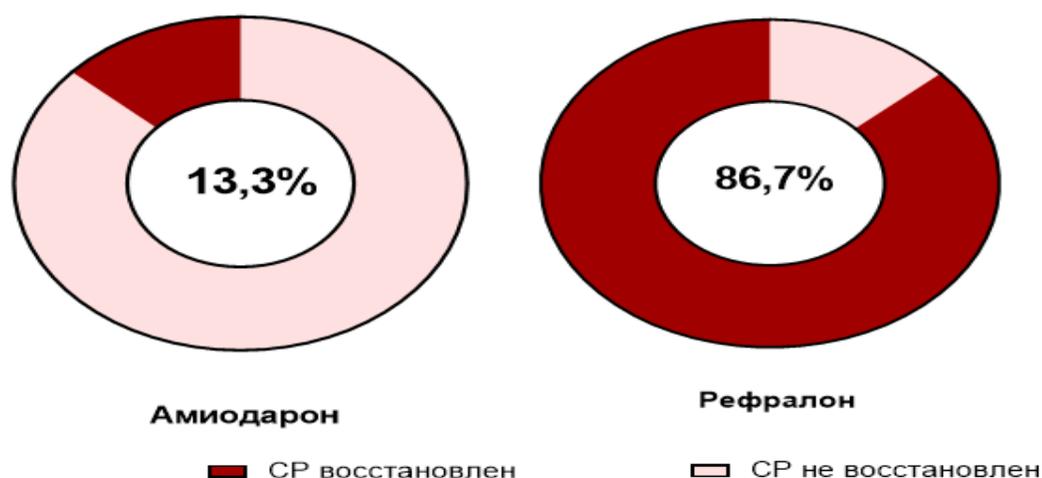


Рисунок 26. Вероятность купирования аритмии в течение первых 60мин от начала МКВ (СР – синусовый ритм; $p=0,0001$ по данным критерия Хи-квадрат).

Различия по времени достижения антиаритмического эффекта оказались более чем десятикратными. Так, при МКВ рефралоном медиана времени до момента купирования была 14 [7;23] мин, а при МКВ амиодароном – 150 [82;240] мин ($p < 0,001$; табл. 25).

Таблица 25. Показатели эффективности медикаментозной кардиоверсии рефралоном и амиодароном при пароксизмах ФП и ТП.

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Купирование ФП/ТП в течение 24 ч	96,7% (n=29)	53,3% (n=16)	<0,001*
Купирование ФП/ТП в течение 60 минут	86,7% (n=26)	13,3% (n=4)	<0,001 [^]
Время до момента купирования ФП/ТП (мин), Me [25;75]	14 [7;23]	150 [82;240]	<0,001 [§]
Рецидивы ФП/ТП	3 из 29	0 из 16	0,237 [^]
Примечание: * - тест Хи-квадрат; [^] - точный тест Фишера; [§] - U-критерий Манна-Уитни			

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 всех 24ч наблюдения после введения амиодарона (рис. 27).

Устойчивые рецидивы ФП были зарегистрированы у 3 из 29 (10,3%), восстановивших СР пациентов в группе рефралона. В группе амиодарона рецидивы не отмечались ($p=0,237$; см. табл. 25). Относительный риск рецидива ФП/ТП при использовании рефралона составил 1,1 при 95% ДИ 0,94–1,28.

Рецидивы аритмии были зарегистрированы у 2 из 17 пациентов, восстановивших СР после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг. Из них у одного больного рецидив ФП развился спустя 20 минут после кардиоверсии. Пароксизм ФП длился 29 минут с последующим спонтанным купированием. У второго пациента рецидив аритмии был зарегистрирован спустя 3 минуты после успешной кардиоверсии; он длился 118 минут. Оба пароксизма купировались

самостоятельно. До времени выписки из стационара пароксизмы ФП не рецидивировали.

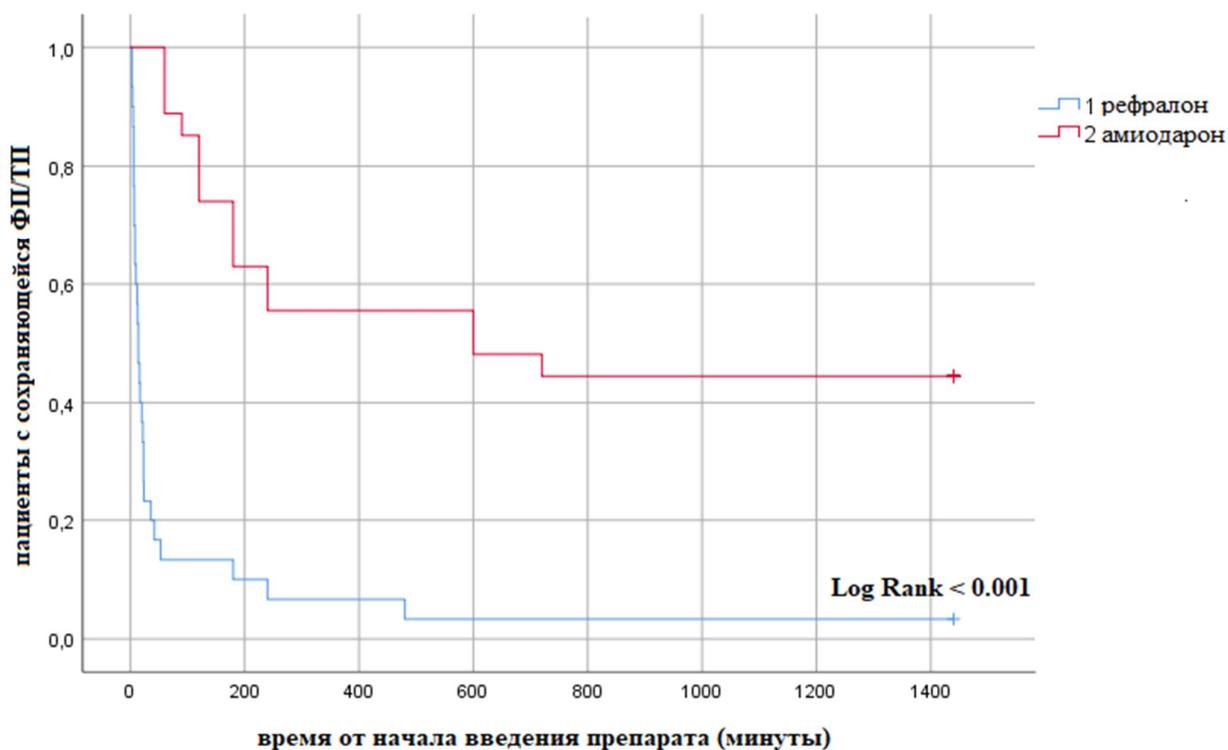


Рисунок. 27 Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие долю пациентов с сохраняющейся фибрилляцией/трепетанием предсердий в течение 24 ч после начала введения препаратов (рефралон, амиодарон).

У третьего пациента ФП рецидивировала через 2 часа после успешной кардиоверсии рефралоном в дозе 10 мкг/кг. В связи с удлинением интервала QT более 500 мс попытки восстановления СР в течение 24 часов не предпринимались. Через 26 часов отмечено самостоятельное восстановление СР.

3.3.3. Оценка безопасности лечения

Острые сердечно-сосудистые осложнения (острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения) и летальные исходы в ходе исследования не отмечались. Пароксизмальные желудочковые нарушения ритма сердца в ходе исследования не зарегистрированы (табл. 26).

Таблица 26. Показатели безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном и амиодароном при пароксизмах ФП и ТП.

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

Увеличение продолжительности интервала QT свыше 500 мс зарегистрировано с равной вероятностью в 6,7% (у двух больных; $p=1,00$; см. табл. 26) в каждой из исследуемых групп. При использовании рефралона максимальные значения интервала QT (510 мс и 520 мс) регистрировались после введения препарата в дозах 20 мкг/кг (сразу после восстановления СР) и 30 мкг/кг (на фоне сохранения ФП, которая в дальнейшем купировалась через 3 ч), соответственно.

В группе амиодарона значимое нарастание длительности интервала QT отмечалось у двух пациентов при проведении продлённой инфузии препарата. У первого пациента максимальное значение интервала QT (520 мс) регистрировалось сразу после купирования аритмии. У второй пациентки максимальное значение QT достигло 570 мс на фоне сохранения ФП после введения максимальной суточной дозы амиодарона (1200 мг). Продолжительность интервала QT в обоих случаях нормализовалась к концу 24 часов наблюдения.

При анализе влияния рефралона и амиодарона на динамику 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 преимущественно в первые часы от начала МКВ и имеет тенденцию к постепенному снижению в течение 24 часов. В случае введения амиодарона картина иная: длительности интервалов QT/QTc относительно исходных точек

нарастают более медленно и достигают максимальных значений к середине 24-часового промежутка (рис. 28).

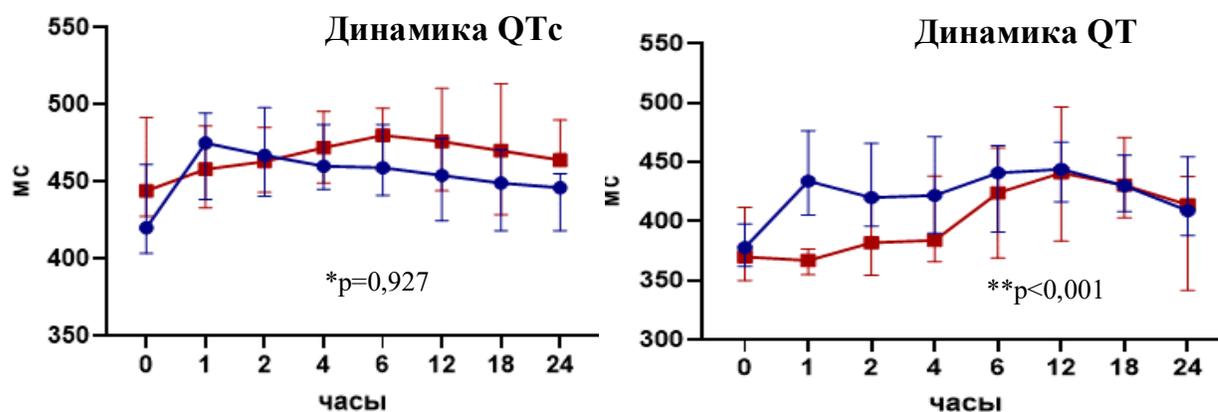


Рисунок. 28. Динамика продолжительности интервалов QTc и QT: синяя линия – рефралон, красная линия – амиодарон; значения p оценены спустя 60 минут (*t-критерий Стьюдента, **U-критерий Манна-Уитни).

У 1 пациента (3,3%) после завершения первого этапа инфузии амиодарона (суммарная доза 400 мг) на фоне сохраняющейся ФП развилась брадисистолия, из-за чего введение препарата прекращено. Брадисистолия не сопровождалась клиническими проявлениями и разрешилась самостоятельно. В группе рефралона брадиаритмии зарегистрированы не были ($p=1,000$; см. табл. 26). Относительный риск брадиаритмии при использовании амиодарона составил 1,03 при 95% ДИ 0,94–1,13.

Артериальная гипотензия с минимальными значениями АД 90/60 мм рт.ст. и 86/62 мм рт.ст. отмечена у 2 пациентов (6,7%) после завершения первого этапа инфузии амиодарона (введено 450 мг и 500 мг). Дальнейшее введение препарата было прекращено. Восстановления СР за время наблюдения (24 часа) у этих больных не произошло. В группе рефралона снижение АД не регистрировалось ($p=0,492$; см. табл. 26). Относительный риск артериальной гипотензии при использовании амиодарона составил 1,07 при 95% ДИ 0,96–1,20.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при пароксизмах ФП и ТП рефралон превосходит амиодарон по своей противоаритмической активности, что подтверждается более высокой

вероятностью восстановления СР и меньшим временем до момента купирования аритмии. Использование рефралона не сопровождалось более высокой частотой нежелательных эффектов, в том числе проаритмического действия. Увеличение длительности интервала QT отмечалось при использовании обоих препаратов с равной вероятностью и в сопоставимой степени. Следовательно, рефралон превосходит амиодарон по показателям эффективности и не уступает ему в отношении безопасности применения. Следует тем не менее отметить, что, учитывая редкое возникновение TdP, самого опасного проаритмического эффекта ААП III класса, в клинической практике, результаты данного исследования должны интерпретироваться с осторожностью в связи с относительно небольшим количеством включённых больных.

3.3.4. Ключевые результаты раздела

1. Рефралон является эффективным средством для купирования пароксизмов ФП и ТП.
2. При пароксизмах ФП и ТП рефралон превосходит амиодарон как по вероятности успешного восстановления СР, так и по скорости получения результата.
3. Вероятность нежелательных эффектов при использовании рефралона достоверно не отличается от таковой при использовании амиодарона.

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

3.4.1. Клиническая характеристика больных

Для проведения данного этапа исследования было отобрано 108 пациентов с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации лёгочных вен (ЛВ), из которых у 2 больных были обнаружены критерии исключения (спонтанное эхо-контрастирование 4 степени по данным ЧПЭхоКг [n=1] и выраженная

гипокалиемия, успешная коррекция которой привела к восстановлению СР [n=1]); ещё у 6 больных с пароксизмальной формой ФП произошло самостоятельное восстановление СР на этапе предварительного обследования. Таким образом, в исследование включены 100 пациентов, из которых у 57 имели место ранние рецидивы, возникшие в течение 90 суток с момента проведения процедуры катетерной аблации, а у 43 – поздние рецидивы, произошедшие в срок, превышающий 90 суток. 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.

Среди включённых в исследование больных с ранними рецидивами ФП/ТП преобладали больные с пароксизмальной формой аритмии (82,5%), при этом медиана длительности купируемого пароксизма составила 20 [5,5; 40] часов, т.е., купируемые пароксизмы были устойчивыми, что снижало, хотя и не устраняло полностью вероятность самопроизвольного купирования пароксизма в ходе исследования. В группе больных с поздними рецидивами преобладали пациенты с персистирующей формой аритмии (77,6%).

Характерной особенностью пациентов с рецидивами аритмии после катетерной аблации, стала существенная распространённость ТП (24%), при этом преобладала атипичная форма ТП (21%). У включённых в другие разделы исследования больных с персистирующей и пароксизмальной формами аритмии, не имевших катетерной аблации в анамнезе, распространённость ТП составила 12,6% (см. табл. 3) и 10% (см. табл. 24), соответственно.

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 ЭИТ – у 24%.

У 53% больных была проведена одна процедура катетерной аблации ЛВ. Максимальное количество предшествовавших операций катетерной аблации по поводу ФП было 5. У пациентов с ранними рецидивами ФП/ТП отмечалось меньшее количество предшествовавших попыток катетерной аблации — 1 [1; 2] — по сравнению с пациентами с поздними рецидивами аритмии — 2 [1; 3]]. У трети включённых больных (33%) ранее была выполнена радиочастотная катетерная аблация кава-трикуспидального истмуса, эффективность которой подтверждается низкой распространённостью типичного ТП (3%) и регистрацией этой формы аритмии исключительно у больных с поздними рецидивами. Отдельно следует отметить, что у 15% помимо антральной изоляции лёгочных вен осуществлялись дополнительные воздействия в левом предсердии, которые могли оказаться субстратом для возникновения атипичной формы ТП.

Подробная клиническая характеристика и данные о результатах инструментального обследования включённых в исследование больных представлены в табл. 27.

Таблица 27. Клиническая характеристика и данные инструментального обследования включенных в исследование больных с рецидивами ФП/ТП после операций катетерной аблации легочных вен.

Пол	Все (n=100)	Ранние рецидивы (n=57)	Поздние рецидивы (n=44)
Мужчины	64% (n=64)	57% (n=33)	72% (n=31)
Женщины	36% (n=36)	43% (n=24)	28% (n=13)
Возраст (лет)	62,3±8,6	62,3±8,4	62,4±9
ИМТ (кг/м ²)	30,45±4,68	30,1±4,8	30,9±4,5
Площадь поверхности (м ²)	2,08±0,2	2,04±1,9	2,12±0,2
Изб масса тела	39% (n=39)	38,6% (n=22)	39,5% (n=17)
Ожирение	49% (n=49)	42,1% (n=24)	58,13% (n=25)
I ст.	27% (n=27)	17,5% (n=10)	39,5% (n=17)
II ст.	18% (n=18)	21,05% (n=12)	13,9% (n=6)
III ст.	4% (n=4)	3,5% (n=2)	4,7% (n=2)

Продолжение таблицы 27.

Пол	Все (n=100)	Ранние рецидивы (n=57)	Поздние рецидивы (n=44)
Пароксизмальная форма	57% (n=57)	82,5% (n=47)	23,3% (n=10)
Длительность купируемого пароксизма (ч)	24 [10,25; 48]	20 [5,5; 40]	72 [46; 112,5]
Персистирующая форма	43% (n=43)	17,5% (n=10)	76,7% (n=33)
Длительность купируемого эпизода (сут.)	39 [20,5; 112,5]	33 [20; 43,25]	54 [25,75; 127,5]
Общая длительность анамнеза ФП (мес.)	72 [36; 135]	60 [36; 84]	108 [60; 162]
ФП	76% (n=76)	78,95% (n=45)	72,1% (n=31)
ТП	24% (n=24)	21,05% (n=12)	27,9% (n=12)
Типичное ТП	3% (n=3)	0	7% (n=3)
Атипичное ТП	21% (n=21)	21,05% (n=12)	20,9% (n=9)
Гипертоническая болезнь	84% (n=84)	78,9% (n=45)	90,7% (n=39)
ИБС	10% (n=10)	10,5% (n=6)	9,3% (n=4)
Стентирование в анамнезе	9% (n=9)	8,8% (n=5)	9,3% (n=4)
Постинфарктный кардиосклероз	6% (n=6)	5,3% (n=3)	7% (n=3)
ХСН	22% (n=22)	19,3% (n=11)	25,6% (n=11)
ФК 1	9% (n=9)	7% (n=4)	11,6% (n=5)
ФК 2	10% (n=10)	8,8% (n=5)	11,6% (n=5)
ФК 3	3% (n=3)	3,5% (n=2)	2,3% (n=1)
ОНМК в анамнезе	5% (n=5)	17% (n=4)	2,3% (n=1)
Сахарный диабет	18% (n=18)	14% (n=8)	23,3% (n=10)
Баллы CHA ₂ DS ₂ -Vasc	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]
Неэффективная ЭИТ	24% (n=24)	29,8% (n=17)	16,3% (n=7)
Неэффективная МКВ	42% (n=42)	38,6% (n=38)	46,5% (n=20)
Неэффективная противорецидивная ААТ	92% (n=92)	87,7% (n=50)	98,7% (n=42)
Лаптаконитина гидробромид	47% (n=47)	52,6% (n=30)	39,5% (n=17)
Пропафенон	41% (n=41)	38,6% (n=22)	44,2% (n=19)
Этацизин	0	0	0
Соталол	74% (n=74)	75,4% (n=43)	72,1% (n=31)
Амиодарон	38% (n=38)	38,6% (n=22)	37,2% (n=16)

Продолжение таблицы 27.

Пол	Все (n=100)	Ранние рецидивы (n=57)	Поздние рецидивы (n=44)
Предшествующий приём дигоксина в недавнем анамнезе	3% (n=3)	3,5% (n=2)	2,3% (n=1)
Общее количество катетерных аблаций по поводу ФП в анамнезе	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 3]
1 абляция	53% (n=53)	63,2% (n=36)	39,53% (n=17)
2 абляции	30% (n=30)	28,1% (n=16)	32,6% (n=14)
3 абляции	14% (n=14)	7% (n=4)	23,3% (n=10)
4 абляции	2% (n=2)	0	4,7% (n=2)
5 аблаций	1% (n=1)	1,8% (n=1)	0
Время от проведения последней аблации до возникновения текущего рецидива аритмии	н/о	2 [1; 6] сут.	25 [10; 60] мес.
Абляция кава-трикуспидального истмуса в анамнезе	33% (n=33)	31,6% (n=18)	34,9% (n=15)
Дополнительные аблации в левом предсердии вне лёгочных вен в анамнезе	15% (n=15)	15,8% (n=9)	14% (n=6)
Размер ЛП (см)	4,57±0,24	4,47±0,52	4,67±0,38
Объём ЛП (мл)	86,8±15,9	84,8±17,2	87,48±18,6
ФВ ЛЖ %	57,8±3,2	58±3,02	57,7±3,9

Таким образом, пациенты с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации представляют особую категорию больных, у которой имеются основания ожидать меньшую эффективность восстановления СР, необходимость применения более высоких доз препарата и, соответственно, более высокие шансы возникновения нежелательных эффектов препарата и осложнений МКВ.

3.4.2. Оценка эффективности и безопасности проведённого лечения

Протокол МКВ основывался на четырёхэтапной схеме введения. Всем включённым пациентам произведено первое введение рефралона в дозе 5 мкг/кг, приведшее к восстановлению СР у 38 больных (рис. 29). Остальным 62 больным через 15 мин. произведено повторное введение в дозе 5 мкг/кг (суммарно

10 мкг/кг), в результате чего в течение последующих 15 мин. СР был восстановлен ещё у 23 (накопленная эффективность 61%).

Остальным 39 больным осуществлено третье введение рефралона (в дозе 10 мкг/кг; суммарно 20 мкг/кг), после чего аритмия была купирована ещё у 15 (накопленная эффективность 76%). У 2 пациентов с сохранявшейся ФП отмечалось удлинение интервала QT до 510 мс и 520 мс, дополнительное введение им не производилось.

Оставшимся 22 больным произведено дополнительное введение рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза 30 мкг/кг), из них в течение 24ч СР был восстановлен ещё у 17 (накопленная эффективность 94%). У 6 больных восстановления СР не отмечалось.

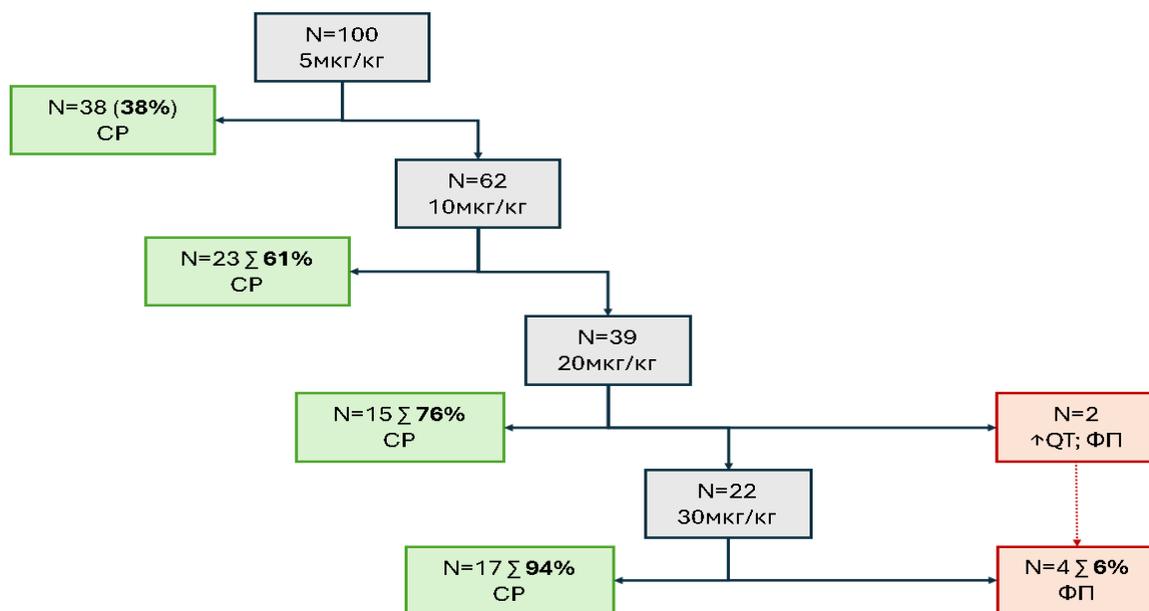


Рисунок. 29. Результаты медикаментозной кардиоверсии рефралоном у больных с рецидивами аритмии после катетерной аблации.

Существенных различий в суммарной накопленной эффективности препарата у больных с ранними (94,7%) и с поздними (93%) рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации, а также различий в эффективности каждой из использованных доз рефралона и различий во времени от начала введения препарата до момента восстановления СР отмечено не было (табл. 28).

Таблица 28. Использованная доза рефралона и результаты МКВ у больных с рецидивами ФП/ТП, возникшими на разных сроках после катетерной аблации

Выборка	Доза [мкг/кг]	Введено [n]	Восстановлено [n]	Накопленная эффективность	Время купирования [мин]
Все больные (n=100)	5	100	38	38% (n=38)	10,1±3,1
	10	62	23	61% (n=61)	24,7±3,8
	20	39	15	76% (n=76)	50,4±18,4
	30	22	17	94% (n=94)	88 [64; 196]
	Все	100	94	94% (n=94)	21 [9,5; 48]
Ранние рецидивы (n=57)	5	57	20	35,1% (n=20)	9,7±3,4
	10	37	15	61,4% (n=35)	24,2±4,6
	20	22	8	75,4% (n=43)	51,1±13,9
	30	12	11	94,7% (n=54)	96 [70; 211]
	Все	57	54	94,7% (n=54)	22,5 [9,75; 49]
Поздние рецидивы (n=43)	5	43	18	41,9% (n=18)	10,9±2,04
	10	25	8	60,5% (n=26)	25,1±3,7
	20	17	7	76,7% (n=33)	49,4±16,4
	30	10	6	93% (n=40)	82 [60; 181]
	Все	43	40	93% (n=40)	21 [9; 43]

Выявленные несоответствия (самая высокая накопленная эффективность 100% у больных с ранним рецидивом персистирующей формы ФП при низкой эффективности дозы 5 мкг 20% и самая низкая накопленная эффективность 80% у больных с поздним рецидивом пароксизмальной формы ФП при высокой эффективности дозы 5 мкг 40%; рис. 30) не поддаются объяснению с точки зрения логики и, наиболее вероятно, обусловлены малым объёмом выборки соответствующих групп (10 больных).

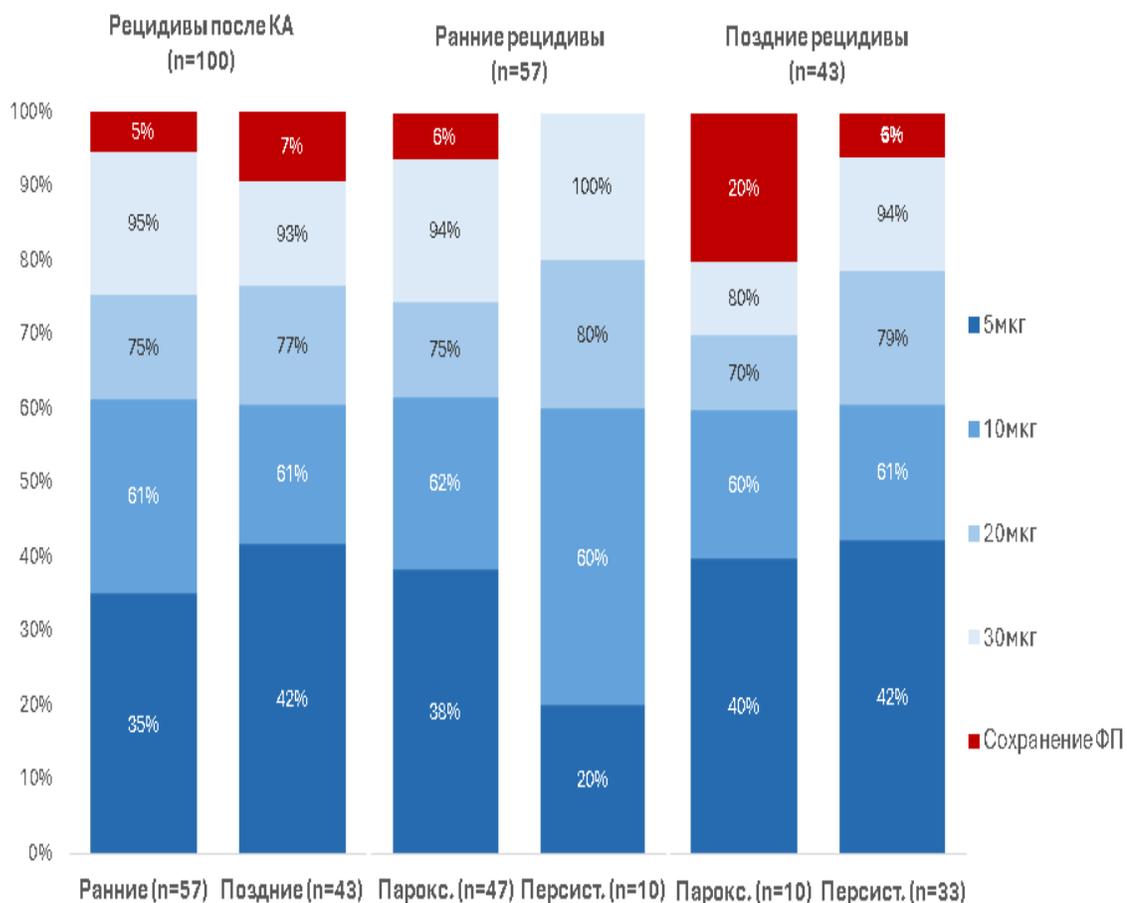


Рисунок. 30. Накопленная эффективность рефралона в дозах 5-30мкг/кг в зависимости от типа рецидива и формы аритмии.

Повторные рецидивы ФП и ТП были отмечены у 10,6% больных, преимущественно в группе больных, исходно имевших ранний рецидив ФП/ТП (14,8%: против 5%; табл. 29). В подавляющем большинстве случаев рецидивы были непродолжительными пароксизмами и купировались самостоятельно в течение 3–10 минут. Вместе с тем, у 5 пациентов эти пароксизмы непрерывно рецидивировали в течение нескольких часов, после чего отмечалось стойкое восстановление СР. Устойчивые продолжительные рецидивы ФП были отмечены у 3 пациентов. У одного из них аритмия купировалась самостоятельно через 12 ч, у двух других (по одному больному в каждой группе) ФП сохранялась более 24 ч и в дальнейшем у этих больных была избрана стратегия контроля ЧСС.

Таблица 29. Повторные рецидивы ФП/ТП после купирования и вероятность сохранения СР у больных с рецидивами аритмии после катетерной абляции

Выборка	Доза [мкг/кг]	Накопленная эффективность	Рецидивы ФП	Из них устойчивых	Сохранение СР через 24ч.
Все больные (n=100)	5	38% (n=38)	7,9% (3 из 38)	1	97,4% (37 из 38)
	10	61% (n=61)	4,3% (3 из 69)	2	91,3% (21 из 23)
	20	76% (n=76)	1,3% (1 из 76)	0	-
	30	94% (n=94)	3,1% (3 из 94)	0	-
	Все	94% (n=94)	10,6% (10 из 94)	3	97,9% (92 из 94)
Ранние рецидивы (n=57)	5	35,1% (n=20)	10% (2 из 20)	0	-
	10	61,4% (n=35)	5,7% (2 из 35)	1	93,3% (14 из 15)
	20	75,4% (n=43)	2,3% (1 из 43)	0	-
	30	94,7% (n=54)	5,5% (3 из 54)	0	-
	Все	94,7% (n=54)	14,8% (8 из 54)	1	98,1% (53 из 54)
Поздние рецидивы (n=43)	5	41,9% (n=18)	5,5% (1 из 18)	1	2,6% (1 из 38)
	10	60,5% (n=26)	4,7% (1 из 21)	1	4,3% (1 из 23)
	20	76,7% (n=33)	0	0	-
	30	93% (n=40)	0	0	-
	Все	93% (n=40)	5% (2 из 40)	2	97,5% (39 из 40)

Таким образом, через 24ч наблюдения успешно восстановленный СР сохранялся у 97,9% больных (рис. 31). 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.

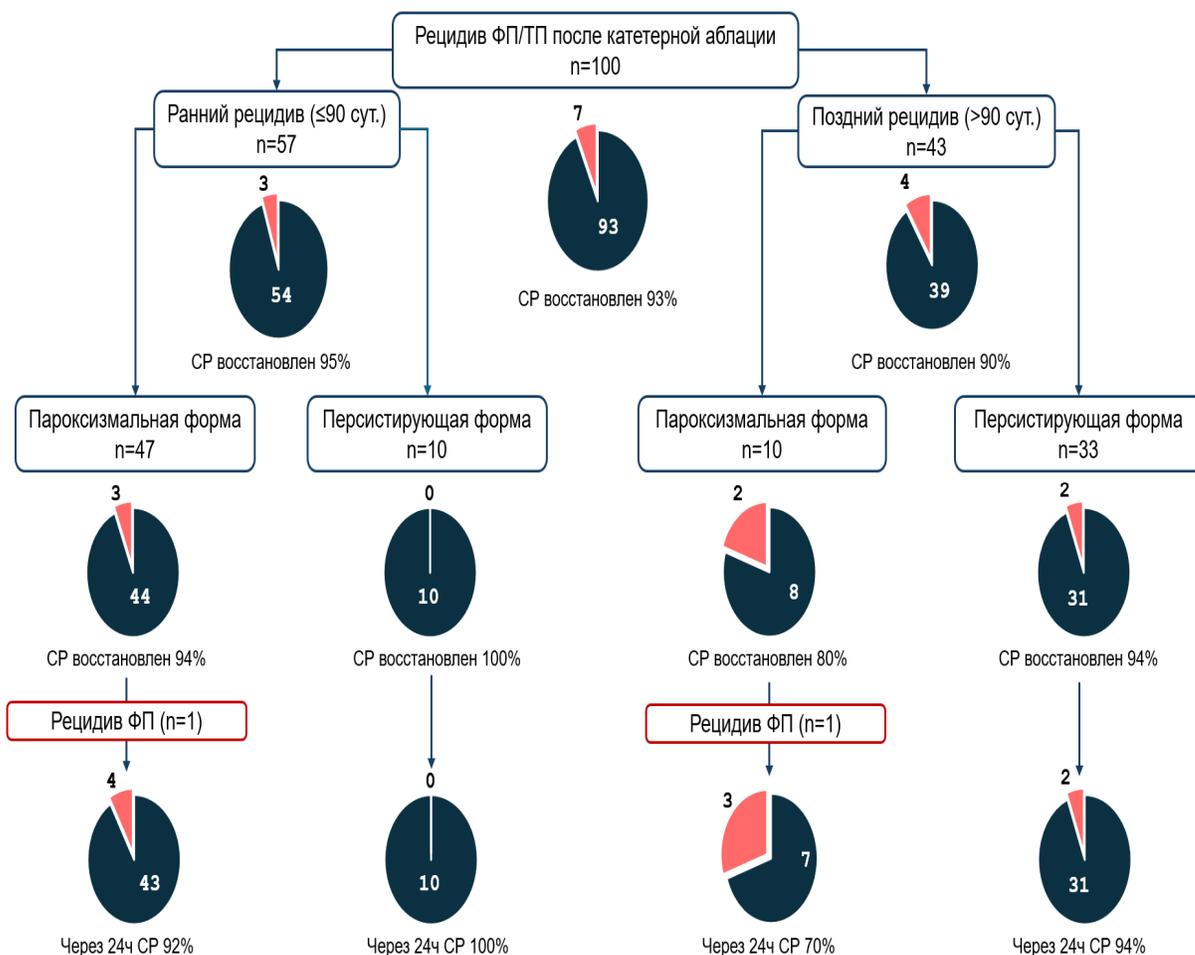


Рисунок. 31. Вероятность восстановления синусового ритма и его сохранения через 24 ч в анализируемых подгруппах больных с рецидивами аритмии после катетерной аблации. Отмечены только устойчивые рецидивы аритмии, сохранившиеся в течение 24 ч.

При оценке безопасности применения рефралона у больных с рецидивами ФП/ТП после катетерных аблаций было установлено, что в ходе исследования не произошло летальных исходов, и не было острых сердечно-сосудистых осложнений процедуры МКВ (острая сердечная недостаточность, ОНМК, инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия).

При оценке брадиаритмических событий установлено, что паузы >3,0 сек в момент восстановления SR были зарегистрированы в 7% случаев, синусовая брадикардия <50 уд./мин. – в 5% случаев; сочетание обоих проявлений – в 4% случаев (табл. 30).

Таблица 30. Накопительная вероятность брадиаритмий при использовании рефралона у больных с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации

Выборка	Доза мкг/кг	Накопленная эффективность	Пауза >3,0сек	Макс. пауза сек	Брадикар дия <50/мин.	Мин ЧСС уд./мин.	Оба проявления
Все больные (n=100)	5	38% (n=38)	0	-	0	-	0
	10	61% (n=61)	3% (n=3)	5,0	2% (n=2)	45	1% (n=1)
	20	76% (n=76)	4% (n=4)	5,1	2% (n=2)	45	1% (n=1)
	30	94% (n=94)	7% (n=7)	12,0	5% (n=5)	36	4% (n=4)
Ранние рецидивы (n=57)	5	35,1% (n=20)	0	-	0	-	0
	10	61,4% (n=35)	5,3% (n=3)	5,0	1,8% (n=1)	48	1,8% (n=1)
	20	75,4% (n=43)	7% (n=4)	5,1	1,8% (n=1)	48	1,8% (n=1)
	30	94,7% (n=54)	10,5% (n=6)	12,0	5,3% (n=3)	42	5,3% (n=3)
Поздние рецидивы (n=43)	5	41,9% (n=18)	0	-	0	-	0
	10	60,5% (n=26)	0	-	2,3% (n=1)	45	0
	20	76,7% (n=33)	0	-	2,3% (n=1)	45	0
	30	93% (n=40)	2,3% (n=1)	5,1	4,6% (n=2)	36	2,3% (n=1)

Во всех случаях брадиаритмии регистрировались на фоне восстановленного СР. Чрезмерного снижения ЧСС на фоне сохранения ФП в ходе исследования не отмечалось. Брадиаритмии чаще регистрировались у пациентов с ранними рецидивами ФП/ТП. Вероятность возникновения брадиаритмий и их выраженность (максимальная продолжительность паузы и минимальная ЧСС) возрастали по мере увеличения использованной дозы препарата. Следует отметить, что у пациентов, восстановивших СР после введения наименьшей дозы — 5 мкг — брадиаритмические события не отмечались. Лишь в одном случае, у пациентки, восстановивший СР после паузы в 12,0 сек, отмечались клинические проявления (резкая слабость, головокружение), прошедшие самостоятельно. Все брадиаритмические события носили транзиторный характер и не требовали дополнительных медицинских манипуляций.

Увеличение длительности интервала QT более 500 мс было зарегистрировано у 14% больных. В группе ранних рецидивов удлинение интервала QT зарегистрировано в 15,8% случаев, а у пациентов с поздними рецидивами — в 11,6% случаев. Удлинение интервала QT отмечалось после

введения препарата во всех использованных дозах, при это вероятность увеличивалась по мере увеличения дозы. Вместе с тем зависимость максимальной длительности интервала QT от использованной дозы препарата прослеживалась не так чётко (табл. 31).

Таблица 31. Накопительная вероятность удлинения интервала QT и желудочкового аритмогенного действия препарата у пациентов с рецидивами ФП/ТП после катетерных аблаций

Выборка	Доза [мкг/кг]	Накопленная эффективность	Удлинение QTc>500 мс	Макс. QTc [мс]	TdP
Все больные (n=100)	5	38% (n=38)	3% (n=3)	520	0
	10	61% (n=61)	6% (n=6)	560	2% (n=2)
	20	76% (n=76)	11% (n=11)	540	2% (n=2)
	30	94% (n=94)	14% (n=14)	600	2% (n=2)
Ранние рецидивы (n=57)	5	35,1% (n=20)	1,8% (n=1)	520	0
	10	61,4% (n=35)	5,3% (n=3)	560	1,8% (n=1)
	20	75,4% (n=43)	12,3% (n=7)	540	1,8% (n=1)
	30	94,7% (n=54)	15,8% (n=9)	540	1,8% (n=1)
Поздние рецидивы (n=43)	5	41,9% (n=18)	4,7% (n=2)	520	0
	10	60,5% (n=26)	7% (n=3)	560	2,3% (n=1)
	20	76,7% (n=33)	9,3%(n=4)	510	2,3% (n=1)
	30	93% (n=40)	11,6% (n=5)	600	2,3% (n=1)
Примечания: Поскольку оба отмеченных случая TdP были зарегистрированы после второго введения рефралона (достигнута доза 10 мкг/кг), при дальнейшем увеличении дозы препарата вероятность развития TdP не повышалась					

Полиморфная желудочковая тахикардия типа TdP была зарегистрирована в двух случаях (2%), по одному в каждой группе. В обоих этих случаях TdP регистрировалась после восстановления СР с использованием рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг на фоне максимальной длительности интервала QTc 560 мс. У пациентки с ранним рецидивом ФП отмечались рецидивирующие пробежки TdP, включавшими 6–22 комплекса QRS, возникновение которых провоцировалось частой и ранней (по типу «R-на-T») желудочковой экстрасистолией (рис. 32). У пациентки с поздним рецидивом ФП была зарегистрирована однократная пробежка TdP из 12 комплексов QRS. Для

предупреждения рецидивов TdP в обоих случаях было произведено внутривенное введение 2,0 г сульфата магния, после чего отмечалось укорочение длительности интервала QTс до 510мс и 520 мс, соответственно, что также сопровождалось подавлением желудочковой эктопической активности.

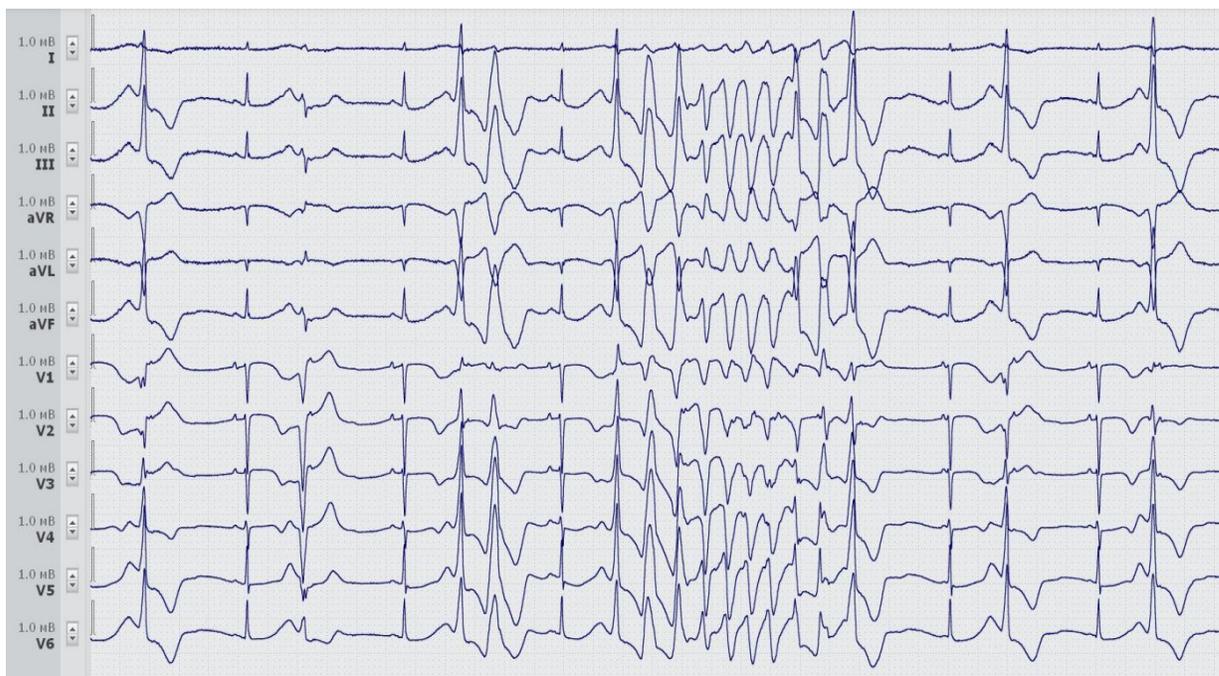


Рисунок 32. Пробежка полиморфной желудочковой тахикардии Torsade de pontes (TdP), возникшая на фоне удлинения интервала QT после введения рефралона. Препарат введён в суммарной дозе 10 мкг/кг. Отмечается частая ранняя желудочковая экстрасистолия по типу «R-на-T». Длительность интервала QTс составляет 560 мс.

Во всех случаях удлинение интервала QTс свыше 500 мс, обнаруживалось в течение первых 3 ч от начала введения рефралона. Длительность интервала QTс нарастала до 6 часов, после чего постепенно сокращалась в течение последующего наблюдения.

Случаи чрезмерного удлинения интервала QT и тахикардии типа TdP указывают на необходимость соблюдения мер предосторожности и мониторинга состояния пациента в том числе и при использовании модифицированного протокола введения рефралона.

3.4.3. Сравнение результатов применения рефралона при рецидивах фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной аблации с результатами применения у больных, которым аблация не проводилась

Ещё одним разделом работы стала оценка результатов использования рефралона у пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей ФП/ТП после катетерной аблации в ретроспективном сравнении с использованием препарата у пациентов, которым катетерная аблация не проводилась.

Для пациентов с рецидивами ФП/ТП в виде пароксизмов группа сравнения была сформирована пациентами, с пароксизмальным течением ФП/ТП, включёнными в рандомизированное исследование по сравнению с амиодароном (30 пациентов; см. раздел 3, там см. табл. 25 и 26).

Применение рефралона у больных после катетерной аблации сопровождалось несколько меньшей вероятностью восстановления СР, большим количеством рецидивов аритмии и более высокой вероятностью возникновения нежелательных эффектов препарата — удлинения интервала QT, индукции тахикардии типа TdP и брадиаритмий. Данные различия оказались недостоверными (табл. 32).

Таблица 32. Ретроспективное сравнение результатов применения рефралона при пароксизмах ФП и ТП у больных, переносивших и не переносивших процедуру катетерной аблации легочных вен.

Критерий	Пароксизмальная ФП/ТП без катетерной аблации (n=30)	Пароксизмальная ФП/ТП после катетерной аблации (n=57)	ОШ	95% ДИ	p
Восстановление СР	96,7% (n=29)	91,2% (n=52)	0,36	0,039 до 3,22	0,36*
Рецидивы ФП/ТП (n)	10,3% (3 из 29)	15,4% (8 из 52)	0,63	0,16 до 2,61	0,53^
Желудочковые аритмии (n)	0	1,7% (n=1)	1,62	0,06 до 40,97	0,77^
Удлинение QTc >500 мс, n (%)	6,7% (n=2)	14,04% (n=8)	2,29	0,45 до 11,52	0,32^
Брадикардия <50уд/мин, n (%)	0	7% (n=4)	5,13	0,27 до 98,57	0,28^
Примечание: * - тест Хи-квадрат; ^ - точный тест Фишера					

Для пациентов с рецидивами аритмии после аблации в виде персистирующей формы ФП/ТП группа сравнения была сформирована пациентами с персистирующей ФП/ТП, включёнными в рандомизированное исследование по оценке модифицированного протокола введения рефралона (187 пациентов; см. раздел 2, там см. табл. 4, 6, 7 и 8). При сравнении результатов использования рефралона отмечено, что у пациентов после катетерной аблации выше вероятность восстановления СР, но также выше вероятность повторного рецидива аритмии.

Анализ безопасности дал противоречивые результаты: у пациентов, не переносивших катетерную аблацию, чаще отмечались брадиаритмии и удлинение интервала QT, однако случай тахикардии типа TdP был зарегистрирован лишь у пациента с рецидивом персистирующей ФП после катетерной аблации. Выявленные различия не достигли критериев статистической достоверности (табл. 33).

Таблица 33. Ретроспективное сравнение применения рефралона у пациентов с персистирующей формой ФП/ТП, переносивших и не переносивших процедуру катетерной аблации легочных вен.

Критерий	Персистирующая ФП/ТП без катетерной аблации (n=187)	Персистирующая ФП/ТП после катетерной аблации (n=43)	ОШ	95% ДИ	p
Восстановление СР	89,84% (n=168)	95,3% (n=41)	0,43	0,1 до 1,93	0,25*
Рецидивы ФП/ТП (n)	3,56% (6 из 168)	4,9% (2 из 41)	0,75	0,15 до 3,86	0,66^
Желудочковые аритмии (n)	0	2,32% (n=1)	13,55	0,55 до 338,65	0,19^
Удлинение QTc >500 мс, n (%)	22,5% (n=42)	13,6% (n=6)	0,54	0,22 до 1,38	0,21*
Брадикардия <50уд/мин, n (%)	8% (n=15)	2,32% (n=1)	0,41	0,05 до 3,22	0,32^
Примечание: * - тест Хи-квадрат; ^ - точный тест Фишера					

Таким образом, результаты использования рефралона по показателям эффективности и безопасности и при пароксизмах, и при персистирующей ФП/ТП у больных, перенесших и не перенесших катетерную аблацию легочных вен, достоверно не различаются. Следует отметить, что интерпретация результатов

требует осторожности по причине ретроспективного характера проведенного сравнения и в связи с несоответствием размеров сравниваемых выборок.

3.4.4. Ключевые результаты раздела

1. Пациенты с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации характеризуются более упорным течением аритмии, резистентностью к медикаментозной терапии, более высокой распространённостью атипичного ТП, тенденцией к меньшей эффективности попыток купирования аритмии (ЭИТ, амиодарон).

2. Рефралон продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации.

3. У пациентов с рецидивами ФП/ТП после катетерных аблаций после успешного восстановления СР нередко отмечаются повторные рецидивы ФП.

4. Результаты применения рефралона у больных с рецидивами аритмии после катетерной аблации достоверно не отличаются от результатов использования препарата у больных, не переносивших вмешательства.

3.5. Ретроспективная оценка влияния различных факторов на результаты медикаментозной кардиоверсии рефралоном

3.5.1. Характеристика клинического материала, использованного для проведения анализа

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 (табл. 34).

Таблица 34. Клинический материал для обобщённой оценки результатов МКВ рефралоном.

Раздел исследования	n	Форма аритмии	Схема введения препарата
Рандомизированное исследование по оценке ЭКВ и МКВ	30	Персистирующая	3-этапная
Апробация 4-этапной схемы введения, оценка раннего назначения ААП	187	Персистирующая	4-этапная
Рандомизированное исследование по оценке амиодарона и рефралона у больных пароксизмальной ФП	30	Пароксизмальная	4-этапная
Оценка применения рефралона у больных с рецидивами ФП и ТП после катетерной аблации	100	Пароксизмальная (n=57) Персистирующая (n=43)	4-этапная
Всего	347	Персистирующая (n=260)	3-этапная (n=30)
		Пароксизмальная (n=87)	4-этапная (n=317)

3.5.2. Совокупная оценка эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефралоном

Из 347 включённых больных восстановление СР было достигнуто у 320. Накопленная эффективность рефралона достигла 92,2%, при этом медиана времени от начала введения препарата до момента купирования аритмии составила 23 мин (табл. 35).

Таблица 35. Использованная доза рефралона и результаты МКВ.

Доза [мкг/кг]	Введено [n]	Восстановлено [n]	Накопленная эффективность	Время до купирования [мин]
5	317	108	34,07% (n=108)	10,05 [7; 14]
10	239	81	54,47% (n=189)	22,1 [20; 25,5]
20	156	65	73,2% (n=254)	43,5 [39,25; 50]
30	87	66	92,2% (n=320)	105 [63,75; 270]
Все	347	320	92,2% (n=320)	23 [12; 50]

Медиана времени от момента первого введения (5 мкг/кг) до момента восстановления СР составила 10,05 мин. Случаев купирования аритмии до

завершения введения данной дозы полностью не отмечалось. Поскольку такой интервал времени представляется достаточным для реализации фармакодинамического эффекта препарата, существенная противоаритмическая эффективность ещё меньшей дозы представляется маловероятной.

При использовании четырёхэтапной схемы каждое последующее введение препарата увеличивало накопленную эффективность примерно на одну и ту же величину, составляющую около 20%. При этом более трети больных (34,07%) восстановили СР уже после введения минимальной дозы препарата.

При определении частоты использования различных доз рефралона было установлено, что чаще всего, в 31,1% случаев, МКВ завершалась при использовании дозы 5 мкг/кг. Частота использования промежуточных доз (10 мкг/кг, 20 мкг/кг) и максимальной дозы 30 мкг/кг существенно не различалась и составила 23,9%, 20,3% и 25,1%, соответственно (табл. 36).

Таблица 36. Абсолютная величина максимальных достигнутых доз и частота их применения при четырёхэтапной схеме введения рефралона.

Максимальная достигнутая доза [мкг/кг]	Абсолютная доза [мкг]	Частота применения
5	452,5 [400; 500]	31,1% (n=108)
10	900 [725; 1000]	23,9% (n=83)
20	1800 [1560; 2000]	20,3% (n=69)
30	2550 [2175; 2970]	25,1% (n=87)
Примечание: доза 5 мкг не вводилась 30 пациентам из первой части исследования (истинная частота 34,1%)		

Рецидивы ФП/ТП были зарегистрированы в 6% случаев у 19 из 320 пациентов (табл. 37). Большинство случаев рецидивов аритмии носило характер самостоятельно купированных пароксизмов. Устойчивые рецидивы ФП, которые не купировались самостоятельно в течение 24 ч наблюдения, имели место лишь у 4 больных, таким образом, они не оказали существенного влияния на достигнутые результаты МКВ – через 24 ч восстановленный СР сохранялся у 99,4% больных.

Таблица 37. Повторные рецидивы ФП/ТП и вероятность сохранения восстановленного СР через 24 ч после начала МКВ

Доза [мкг/кг]	Накопленная эффективность	Рецидивы ФП	Из них устойчивых	Сохранение СР через 24ч.
5	34,07% (n=108)	6,4% (7 из 108)	2	99,07% (107 из 108)
10	54,47% (n=189)	6,1% (5 из 81)	2	98,8% (80 из 81)
20	73,2% (n=254)	3,07% (2 из 65)	0	100% (65 из 65)-
30	92,2% (n=320)	7,6% (5 из 66)	0	100% (66 из 66)
Все	92,2% (n=320)	6,0% (19 из 320)	4	99,4% (318 из 320)

Важно подчеркнуть, что вероятность рецидива аритмии существенно не зависела от использованной дозы препарата, однако не купированные в течение 24 ч рецидивы ФП/ТП происходили только у пациентов, получивших рефралон в дозах 5 мкг/кг и 10 мкг/кг.

Анализ безопасности клинического применения рефралона продемонстрировал, что ни у одного из 347 пациентов процедура МКВ не сопровождалась летальным исходом и острым сердечно-сосудистым осложнением, таким как ишемический инсульт транзиторная ишемическая атака, острая коронарный синдром, острая декомпенсация сердечной недостаточности (рис. 33; табл. 38). Самым частым нежелательным явлением оказалось увеличение продолжительности интервала QTc, регистрируемое после восстановления СР. Регистрируемые в ходе исследования нежелательные явления разрешались самостоятельно и не требовали дополнительных терапевтических вмешательств. Накопительная вероятность возникновения нежелательных явлений увеличивалась по мере увеличения используемой дозы рефралона.

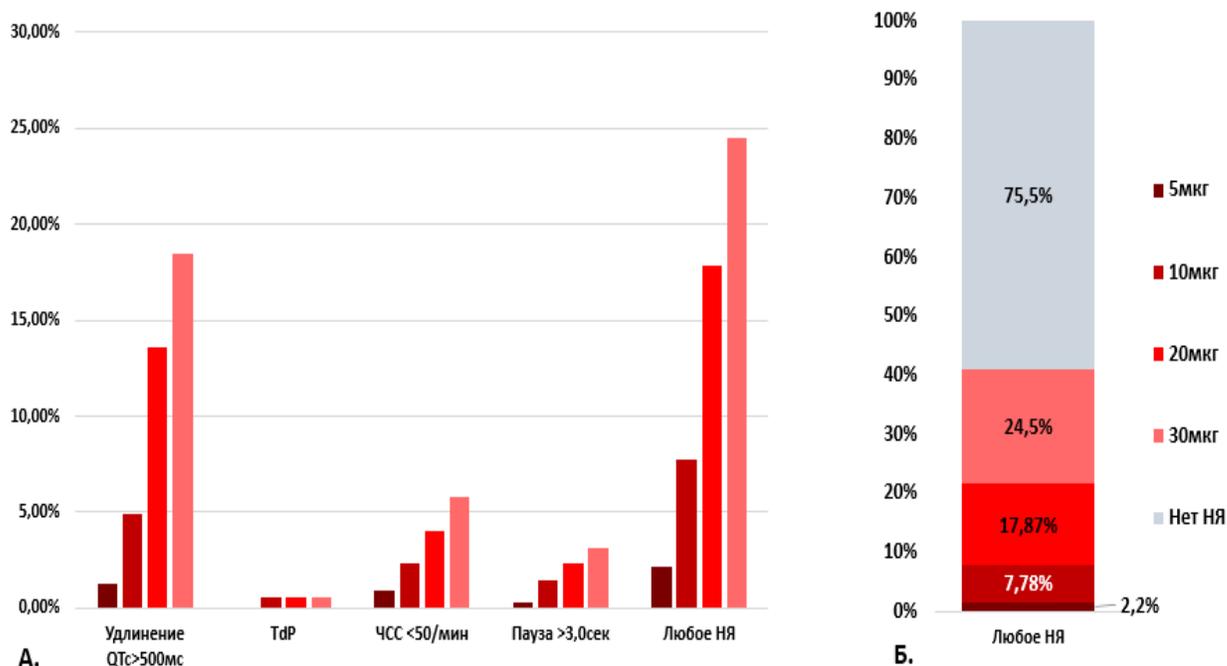


Рисунок 33. Накопленная вероятность развития нежелательных явлений при проведении медикаментозной кардиоверсии рефраломом. А. Вероятность развития различных нежелательных явлений в зависимости от использованной дозы препарата. **Б.** Накопленная вероятность развития любого нежелательного явления в соотношении с пациентами, у которых нежелательные явления полностью отсутствовали (НЯ – нежелательное явление; TdP – Torsade de pointes).

Таблица 38. Накопленная эффективность и накопленная вероятность выявления нежелательных явлений при МКВ рефраломом

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, острое сердечно-сосудистое осложнение	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)
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)

Зарегистрированные в ходе исследования брадиаритмии были представлены паузами в момент купирования ФП/ТП и синусовой брадикардией. У ряда пациентов имело место сочетание обоих проявлений. Вероятность возникновения брадиаритмического события, а также выраженность клинических проявлений брадиаритмии – максимальная продолжительность паузы и минимальная ЧСС – увеличивались по мере увеличения использованной дозы препарата (табл. 39). При использовании дозы 5 мкг/кг вероятность синусовой брадикардии составила 0,9%, а паузы >3,0 сек - 0,3%; при использовании дозы 30 мкг/кг – 5,8% и 3,2%, соответственно. Случаи брадисистолии и пауз на фоне сохранения ФП/ТП, а также случаи нарушения АВ проводимости и появления блокад ножек или ветвей пучка Гиса на фоне СР в ходе исследования не зарегистрированы.

Таблица 39. Характеристика зарегистрированных брадиаритмий при проведении МКВ рефралонем

Доза [мкг/кг]	Накопленная эффективность	Пауза >3,0сек	Макс. пауза [сек]	Брадикардия <50/мин.	Мин ЧСС [уд./мин.]	Оба проявления
5	34,07% (n=108)	0,3% (n=1)	3,9	0,9% (n=3)	46	0
10	54,47% (n=189)	1,4% (n=5)	5,0	2,3% (n=8)	45	0,3% (n=1)-
20	73,2% (n=254)	2,3% (n=8)	5,1	4,0% (n=14)	42	1,2% (n=4)
30	92,2% (n=320)	3,2% (n=11)	12,0	5,8% (n=20)	36	2,0% (n=7)

Увеличение длительности интервала QTc>500 мс после восстановления СР отмечалась при использовании любой дозы рефралона, однако после введения препарата в дозе 5 мкг/кг удлинение интервала QT было зарегистрировано лишь в 1,2% случаев. Полиморфная желудочковая тахикардия типа TdP зарегистрирована у 2 больных (в 0,6% случаев), в обоих случаях после введения рефралона в дозе 10 мкг/кг (табл. 40). Соотношение показателей эффективности (восстановление СР и сохранение СР через 24 ч) и безопасности (вероятность возникновения любого нежелательного явления) при использовании рефралона в возрастающей от 5 мкг/кг до 30 мкг/кг дозе в соответствии с четырёхэтапной схемой введения представлено на рис 34.

Таблица 40. Накопленная вероятность удлинения интервала QT и желудочкового аритмогенного действия при проведении МКВ рефралоном

Доза [мкг/кг]	Накопленная эффективность	Удлинение QTc>500 мс	Макс. QTc [мс]	TdP
5	34,07% (n=108)	1,2% (n=4)	520	0
10	54,47% (n=189)	4,9% (n=17)	560	0,6% (n=2)
20	73,2% (n=254)	13,5% (n=47)	540	0,6% (n=2)
30	92,2% (n=320)	18,4% (n=64)	600	0,6% (n=2)

Примечание: поскольку оба отмеченных случая TdP были зарегистрированы после второго введения рефралона (достигнута доза 10 мкг/кг), при дальнейшем увеличении дозы препарата вероятность развития TdP не повышалась

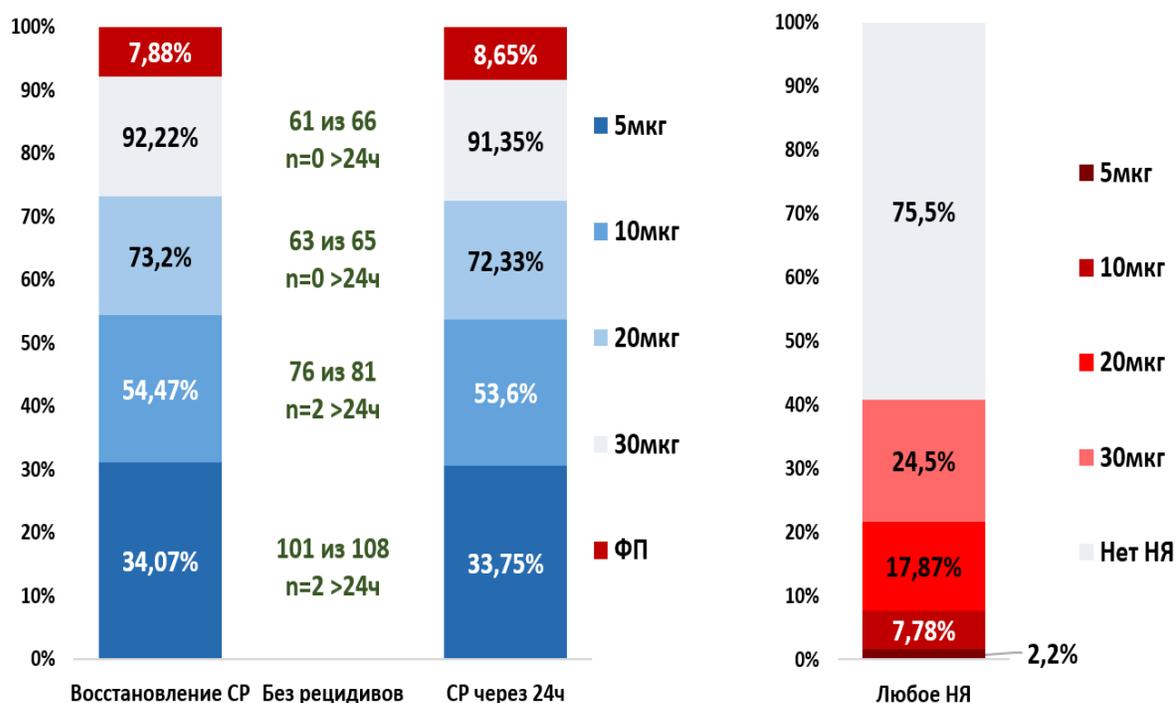


Рисунок 34. Показатели накопленной эффективности восстановления синусового ритма, вероятности его сохранения через 24 ч и накопленной вероятности развития нежелательных явлений при проведении медикаментозной кардиоверсии рефралоном в возрастающей дозе. (НЯ – нежелательное явление; СР – синусовый ритм).

Сопоставление данных о накопленной эффективности и накопленной вероятности возникновения любого нежелательного явления дало ожидаемый результат – по мере постепенного увеличения дозы препарата отмечается

увеличение эффективности восстановления СР, но уменьшается количество больных, восстанавливающих СР без развития нежелательных явлений (рис. 35).

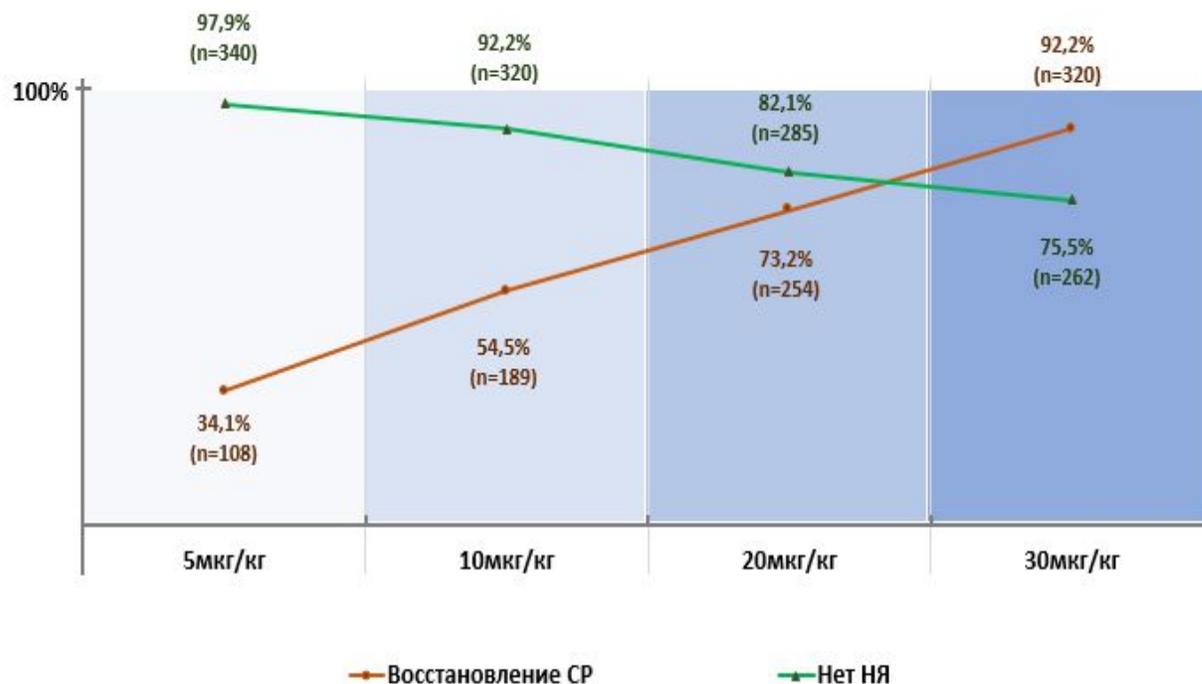


Рисунок 35. Показатели накопленной эффективности восстановления синусового ритма и вероятности отсутствия нежелательных явлений при проведении медикаментозной кардиоверсии рефралоном в возрастающей дозе (НЯ – нежелательное явление; СР – синусовый ритм).

Применение теоремы Байеса для оценки апостериорной вероятности восстановления СР и развития любого нежелательного явления при каждом из последовательных введений препарата дало следующие результаты. Апостериорная вероятность восстановления СР перед первым (5 мкг/кг) и вторым (суммарно 10 мкг/кг) введениями препарата существенно не различается и составляет 34,1% и 33,9%, соответственно. Перед третьим введением препарата (суммарно 20 мкг/кг) апостериорная вероятность возрастает до 41,67%. Перед заключительным четвёртым введением препарата (суммарно 30 мкг/кг) апостериорная вероятность восстановления СР максимальна и составляет 75,85% (табл. 41, рис. 36-А).

Таблица 41. Апостериорные вероятности 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%

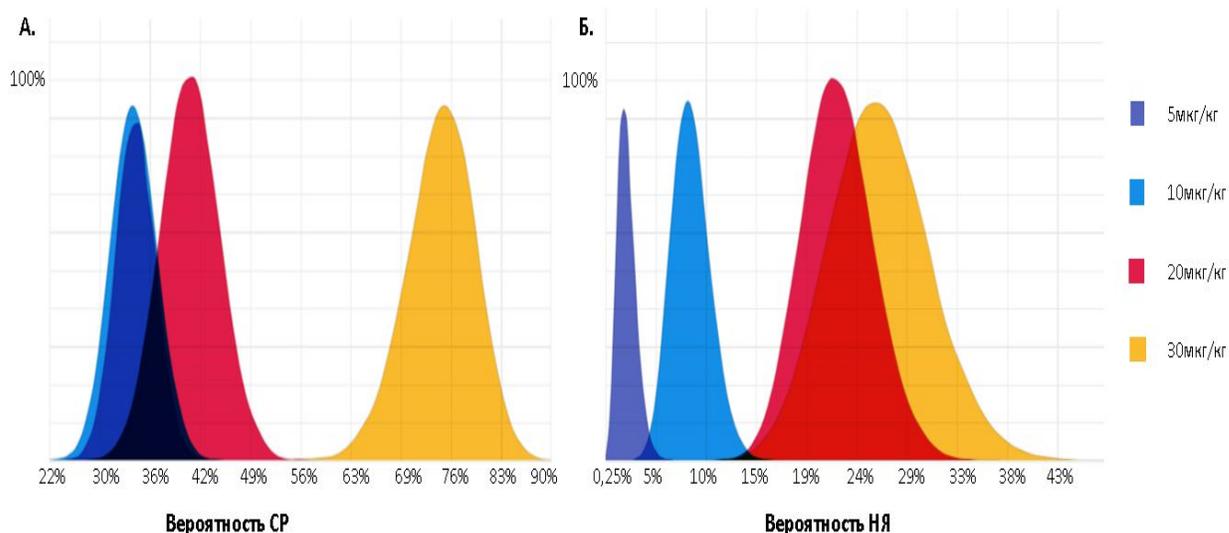


Рисунок 36. Апостериорная вероятность А - восстановления синусового ритма (СР), Б – любого из нежелательных явлений (НЯ) при использовании рефралона в дозах от 5 мкг/кг до 30 мкг/кг.

Апостериорная вероятность возникновения любого нежелательного явления перед первым введением препарата (5 мкг/кг) является несущественной и составляет 2,1%. Перед вторым введением препарата (суммарно 10 мкг/кг) отмечается 4-кратное увеличение вероятности любого нежелательного явления до всё ещё малого значения 8,4%. Перед третьим введением препарата (суммарно 20 мкг/кг) апостериорная вероятность любого нежелательного явления увеличивается почти в три раза, достигая значения 22,44%. Перед заключительным четвёртым введением (суммарно 30 мкг/кг) апостериорная вероятность любого

нежелательного явления незначительно возрастает до значения 26,44% (см. табл. 41, рис. 36-Б).

Следует ещё раз подчеркнуть, что нежелательные явления лишь в исключительных случаях имели существенное клиническое значение и были представлены преимущественно случаями удлинения интервала QTc.

Результаты проведённого вероятностного анализа не только полностью подтверждают целесообразность применения четырёхэтапной схемы введения препарата, но и, учитывая низкий риск нежелательных явлений 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. Резкое увеличение вероятности восстановления СР при увеличении суммарной дозы с 20 мкг/кг до 30 мкг/кг обусловлены в большей степени длительным временем наблюдения, в течение которого проводилась оценка эффективности (с 60 мин от начала введения до 24 ч).

3.5.3. Выявление потенциальных предикторов успешного и безопасного восстановления синусового ритма

С целью выявления пациентов, у которых процедура МКВ рефралоном может сопровождаться успешным восстановлением и удержанием СР в отсутствие нежелательных явлений 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, проводившемся медикаментозном и интервенционном лечении, его результатах, сопутствующих сердечно заболеваний 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 ($p=0,0002$; рис. 37). При проведении множественного регрессионного анализа было отмечено, что хотя оба фактора и являются независимыми детерминантами неэффективности восстановления СР, их вклад в вероятность недостижения эффекта незначителен (табл. 42).

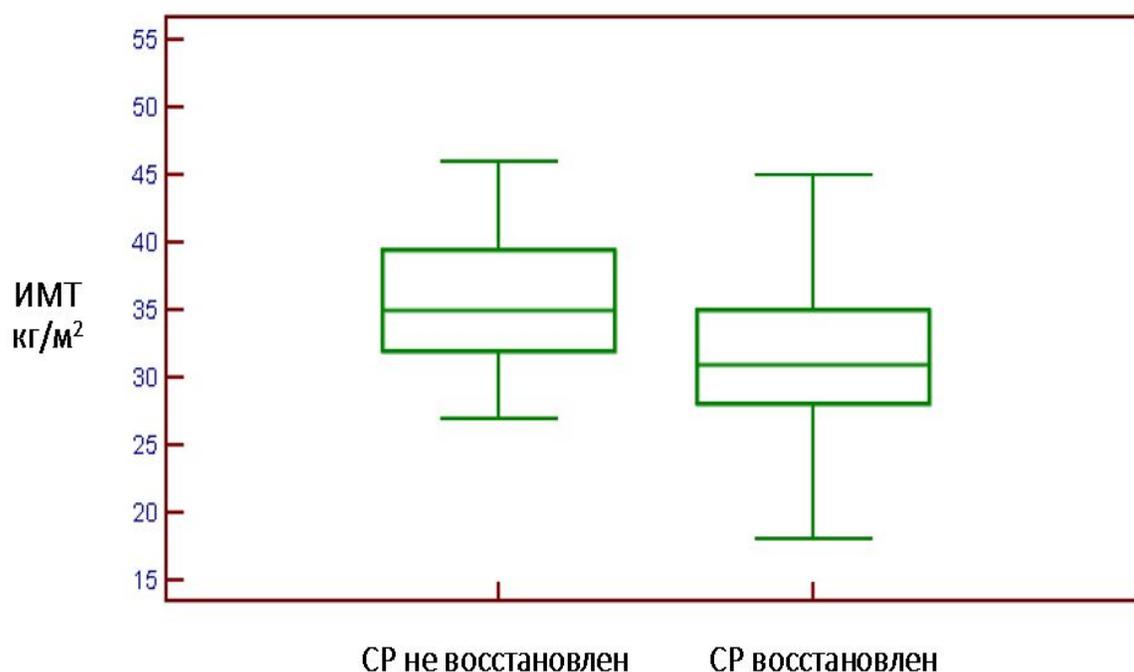


Рисунок 37. Значения индекса массы тела (ИМТ) у пациентов, восстановивших и не восстановивших синусовый ритм (СР); $p=0,0002$ по данным дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Тьюки (Tukey post-test)

Таблица 42. Результаты множественного регрессионного анализа предикторов успешного восстановления СР

Фактор	Коэффициент линейной регрессии	p
Длительность купируемой аритмии	-0,0003	<0,0001
Индекс массы тела	-0,008	0,0024

При проведении ROC-анализа было установлено, что длительность купируемого эпизода ≤ 79 сут и значения ИМТ ≤ 31 кг/м² являются наиболее приемлемыми значениями для прогнозирования результатов восстановления СР (рис. 38).

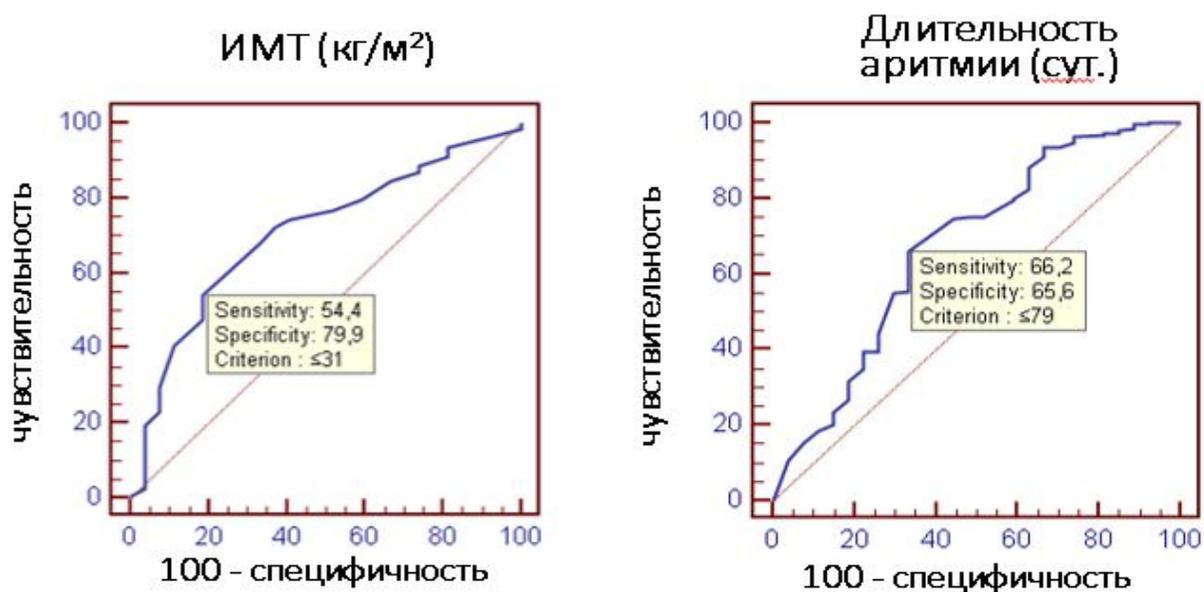


Рисунок 38. ROC-кривые предсказательной значимости индекса массы тела (ИМТ) и длительности аритмии в отношении вероятности купирования аритмии. Значение ИМТ ≤ 31 кг/м² позволяет прогнозировать успешное купирование аритмии с чувствительностью 54,4% и специфичностью 79,9%. Длительность купируемого эпизода ≤ 79 сут. позволяет прогнозировать успешное купирование аритмии с чувствительностью 66,2% и специфичностью 65,6%.

При сравнении ROC-кривых ИМТ и длительности аритмии между собой статистически достоверные различия отмечены не были (табл. 43).

Таблица 43. Сравнительный анализ ROC-кривых предикторов успешного восстановления синусового ритма

Предиктор	AUC	SE	95% ДИ
Длительность купируемой аритмии	0,675	0,0610	0,623 до 0,724
Индекс массы тела	0,709	0,0490	0,659 до 0,757

3.5.4. Выявление потенциальных предикторов нежелательных явлений при медикаментозной кардиоверсии рефраленом

Принципы проведения и статистические методы, использованные в ходе данного анализа, аналогичны таковым при определении предикторов успешного восстановления СР (см. раздел 5.3.)

По данным проведённого анализа в качестве предикторов отсутствия нежелательных явлений были определены мужской пол ($p=0,0002$) и сопутствующий приём АМР (спиронолактона и эплеренона; $p=0,0007$). При проведении множественного регрессионного анализа было отмечено, что оба фактора – это независимые детерминанты, каждая из которых снижает вероятность нежелательных эффектов при проведении МКВ рефраленом (табл. 44).

Таблица 44. Результаты множественного регрессионного анализа предикторов отсутствия нежелательных эффектов

Предиктор	Коэффициент линейной регрессии	p
Мужской пол	-0,19	0,0033
Приём АМР	-0,26	0,0004

При проведении ROC-анализа было установлено, что сопутствующий приём АМР является предиктором отсутствия нежелательных эффектов с чувствительностью 83,82% и специфичностью 28,31%, а мужской пол – с чувствительностью 82,86% и специфичностью 36,5% (рис. 39). При сравнении ROC-кривых приёма АМР и мужского пола между собой статистически достоверные различия отмечены не были (табл. 45).

Таблица 45. Сравнительный анализ ROC-кривых предикторов отсутствия нежелательных эффектов при кардиоверсии

Предиктор	AUC	SE	95% ДИ
Приём АМР	0,557	0,0262	0,497 до 0,615
Мужской пол	0,637	0,0332	0,579 до 0,693

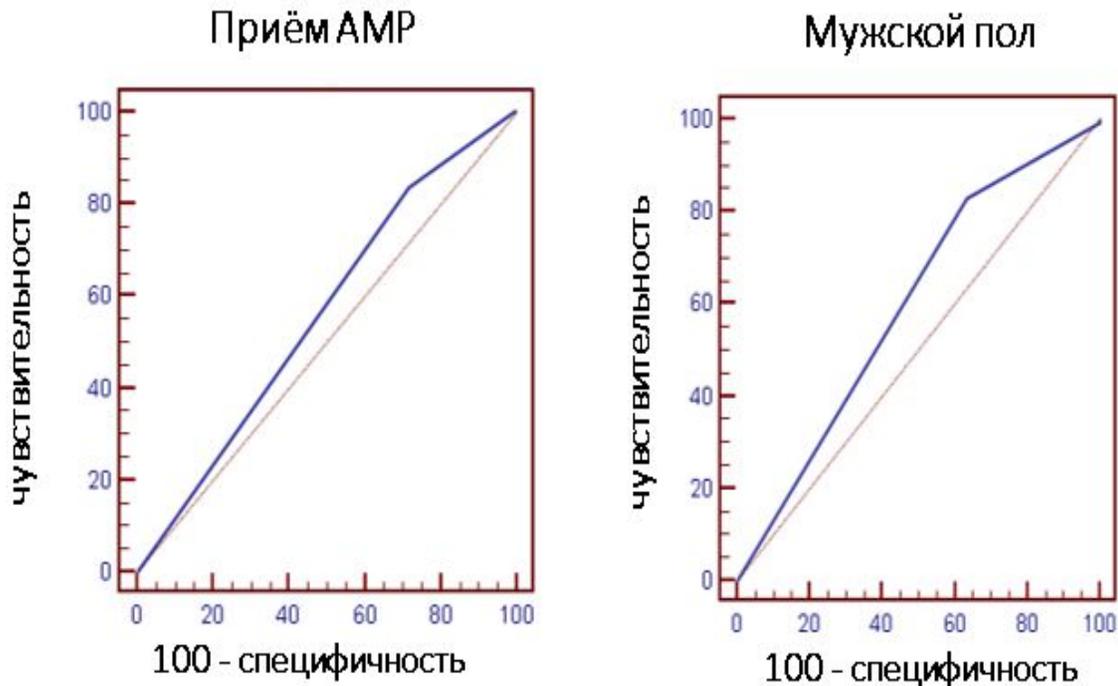


Рисунок 39. ROC-кривые предсказательной значимости сопутствующего приёма антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) и мужского пола в отношении отсутствия нежелательных эффектов при кардиоверсии.

3.5.5. Применение многофакторных методов для выявления признаков, оказавших влияние на показатели эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии рефраленом

Многофакторные методы статистического анализа были использованы в целях комплексной оценки воздействия анализируемых признаков на результаты МКВ рефраленом (вероятность восстановления СР и развития нежелательных явлений), а также для возможного выявления влияний, не определённых посредством дисперсионного анализа (ANOVA), анализа ковариантностей (ANCOVA) и множественного регрессионного анализа. При оценке количественных переменных был использован метод главных компонент (*principal component analysis*), а при оценке категориальных переменных – анализ множественных соответствий (*multiple correspondence analysis*) [228].

При использовании метода главных компонент было установлено, что признаками, снижающими вероятность восстановления СР, являются переднезадний размер и объём левого предсердия, а также индекс массы тела и длительность купируемого эпизода ФП/ТП, при этом увеличение длительности купируемого эпизода аритмии также снижало вероятность нежелательных явлений. В качестве факторов, способствующих повышению вероятности нежелательных явлений, были определены возраст и сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc. Более высокие значения ФВ ЛЖ способствовали повышению вероятности восстановления СР и снижению вероятности НЯ. Следует отметить, что полученная многофакторная модель имеет достаточно низкую информативность (значения первой ключевой переменной охватывают 27,44% исходов, а значения второй ключевой переменной – 19,83%; рис. 40).

Результаты анализа множественных соответствий позволили выделить четыре варианта влияния на результаты МКВ и сформировать на этом основании две группы признаков. Первая группа признаков, самая многочисленная, способствует повышению вероятности восстановления СР, но не оказывает определённого влияния на вероятность нежелательных явлений. В неё вошли сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет) и лекарственные препараты, применяемые для их лечения (блокаторы системы ренин-ангиотензин-альдостерон, бета-адреноблокаторы, дигоксин и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов).

Вторая группа признаков снижает вероятность восстановления СР, но не оказывает влияния на вероятность нежелательных эффектов. Она включает в себя проводившееся ранее неэффективное лечение ФП/ТП, нацеленное на достижение контроля ритма, а именно попытки купирования посредством ЭИТ, попытки медикаментозной кардиоверсии амиодароном и неэффективность противорецидивной ААТ.

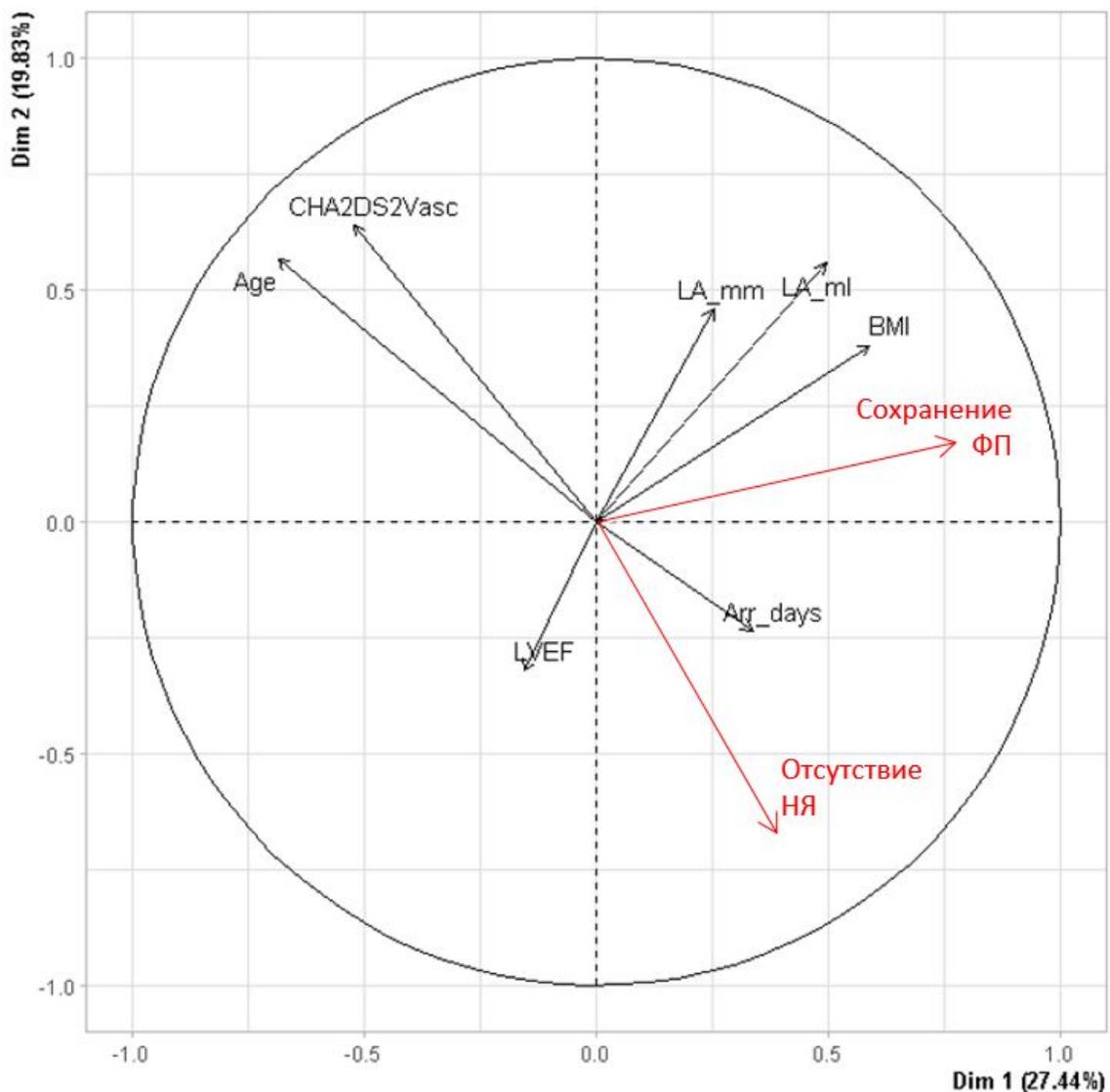


Рисунок 40. Результаты анализа главных компонент при оценке влияния количественных признаков на результаты медикаментозной кардиоверсии. Однонаправленность векторов указывает на то, что увеличение значения соответствующего параметра сопровождается повышением вероятности возникновения анализируемого события. Age – возраст; Arr_days – длительность купируемого эпизода аритмии; BMI – индекс массы тела; CHA2DS2Vasc – сумма баллов по одноименной шкале; LA_mm – переднезадний размер левого предсердия (мм); LA_ml – объем левого предсердия; LVEF – фракция выброса левого желудочка; НЯ – нежелательные явления; ФП – фибрилляция предсердий.

Парадоксальное влияние на результаты МКВ оказало ранее перенесённое ОНМК - увеличило вероятность успешного восстановления СР и снизило вероятность нежелательных явлений. Ещё один признак, мужской пол, способствовал снижению вероятности как восстановления СР, так и развития нежелательных явлений.

Следует отметить, что полученная в результате анализа множественных соответствий многофакторная модель имеет ещё более низкую информативность (значения первой ключевой переменной охватывают 12,31% исходов, а значения второй ключевой переменной – 12,07%; рис. 41).

3.5.6. Ключевые результаты раздела

1. Рефралон демонстрирует высокую эффективность и безопасность использования при пароксизмальной и персистирующей формах ФП и ТП.
2. Введение препарата следует начинать с дозы 5 мкг/кг в связи с наиболее благоприятным соотношением показателей эффективности и безопасности.
3. Каждое последующее введение не только повышает вероятность купирования аритмии, но и повышает риски нежелательных явлений.
4. Выявленные предикторы меньшей эффективности препарата – большая длительность купируемого эпизода и избыточная масса тела, а также сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, неэффективность поддерживающей ААТ и предшествующих попыток купирования аритмии.
5. Выявленные предикторы безопасности – сопутствующий приём АМР и мужской пол.
6. Прогностическая значимость выявленных предикторов эффективности и безопасности незначительна.

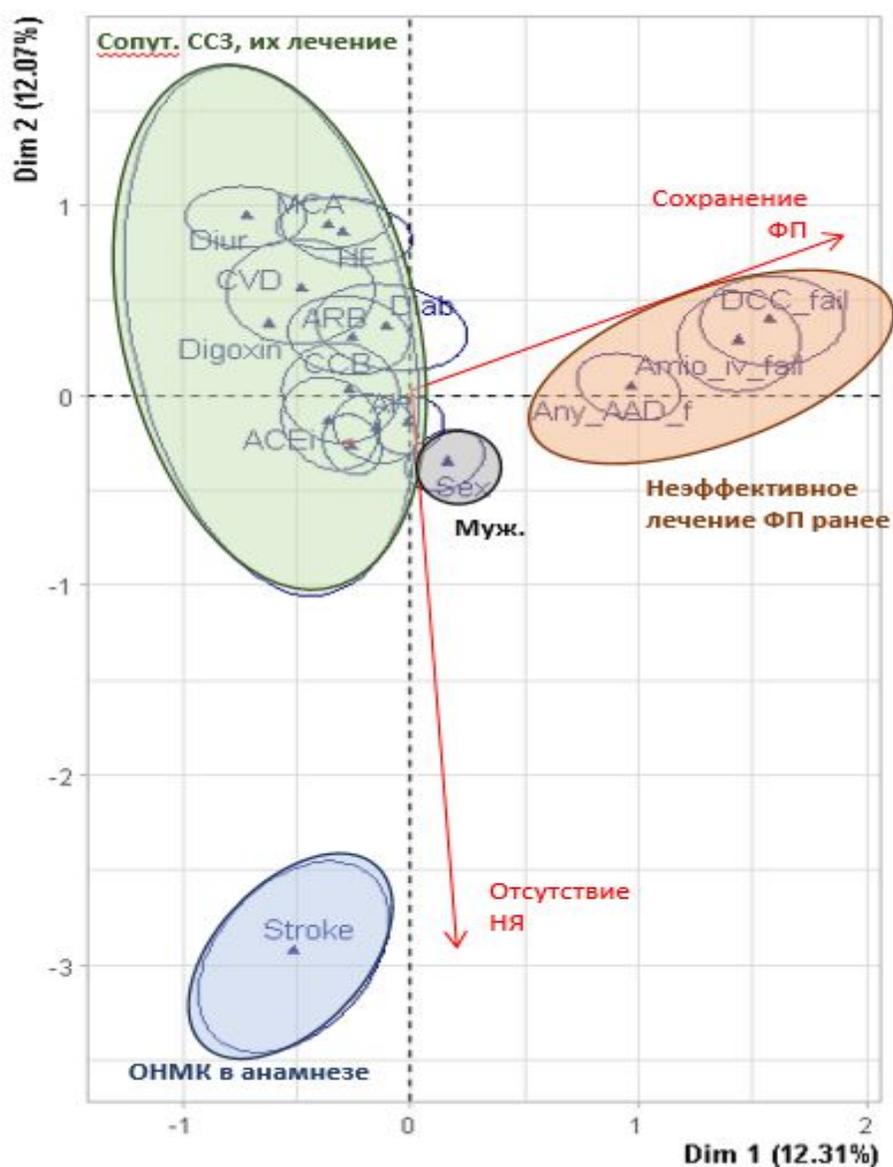


Рисунок 41. Результаты анализа множественных соответствий при оценке влияния качественных признаков на результаты медикаментозной кардиоверсии. Расположение признака в проекции вектора указывает на то, что наличие этого признака сопровождается повышением вероятности возникновения анализируемого события. (муж. – мужской пол; НЯ – нежелательные явления; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФП – фибрилляция предсердий).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В повседневной клинической работе ФП и ТП являются самыми частыми формами нарушений ритма сердца, с которыми приходится сталкиваться практикующему кардиологу. Общемировые тенденции таковы, что в предстоящие тридцать лет можно ожидать приблизительно двукратного увеличения больных данными формами нарушений ритма сердца, что, безусловно, будет представлять дополнительную нагрузку на систему оказания медицинской помощи. Рост распространённости ФП в общемировой популяции привёл к тому, что некоторые учёные стали называть наблюдаемое явление «пандемией XXI века» [237].

При этом пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, начавшаяся в 2019–2020 гг., ещё более обострила проблему ФП и ТП. Помимо поражения лёгких, сердечно-сосудистая система часто оказывается объектом патогенного воздействия возбудителя, вследствие чего у больных COVID-19 развиваются различные осложнения, в том числе нарушения ритма сердца, представленные прежде всего ФП и ТП. Патогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения аритмий у больных COVID-19, детально не изучены, но известно, что в течение первых трёх месяцев распространённость ФП и ТП практически вдвое превышает распространённость этих аритмий в соответствующих возрастных группах общей популяции, не переносивших коронавирусную инфекцию [238].

Следует отметить, что повышенная вероятность возникновения аритмий отмечается не только на фоне острого инфекционного процесса (прежде всего, при тяжёлом течении заболевания у госпитализированных больных, когда вероятность возникновения ФП/ТП достигает 10%), но и в течение нескольких недель после выздоровления. При этом у больных, у которых ФП и ТП развились в фазу реконвалесценции, не прослеживается чёткой корреляции между степенью тяжести перенесённого COVID-19 и вероятности развития аритмии. Также следует отметить, что если на фоне отрой фазы инфекционного процесса преобладает

пароксизмальная форма ФП и ТП, то у больных в период реконвалесценции описано увеличение распространённости персистирующей аритмии [239].

Серия клинических исследований, основным из которых является EAST-AFNET 4, продемонстрировали преимущества раннего предпочтения стратегии «контроля ритма» перед стратегией «контроля ЧСС» у больных с непродолжительным (менее года) анамнезом заболевания. Современные клинические рекомендации Американской ассоциации сердца, опубликованные в 2023г. и Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации, прошедшие на момент написания данной работы стадию согласования и публичного обсуждения, поддерживают важность раннего предпочтения стратегии «контроля ритма» у больных ФП и ТП [240-241].

Кардиоверсия является важнейшей составляющей стратегии «контроля ритма», которая используется у больных как пароксизмальной, так и персистирующей, в том числе длительно, ФП и ТП. В клинической практике применяется как ЭКВ, так и МКВ. Как уже было ранее отмечено, ЭКВ является эффективным способом восстановления СР, однако процедура должна выполняться строго натощак и сопровождается риском осложнений как используемого кратковременного наркоза, так и повреждающего действия электрического разряда, т.н. электрической травмы сердца [242].

При МКВ отсутствует фактор повреждающего действия электрического импульса, не требуется наркоз и введение препарата может осуществляться не натощак. Таким образом, МКВ обладает преимуществами перед ЭКВ, но все они нивелируются нежелательными эффектами доступных на сегодняшний день ААП и тем, что подавляющее большинство ААП проявляет свою купирующую активность у пациентов с непродолжительными пароксизмами ФП. По мере увеличения сроков сохранения аритмии вероятность восстановления СР существенно снижается и к моменту перехода аритмии в персистирующую форму она фактически утрачивается. Очень наглядно данное явление демонстрируют результаты исследований с препаратом вернакалант – эффективность препарата при пароксизмах менее 24 ч. составляет 52-72%, а при ФП, длительностью более 7

сут. – лишь 8% [243]. Вот почему длительное время у пациентов с затяжным течением ФП и ТП фактически безальтернативным способом восстановления СР была ЭКВ.

Рефралон, отечественный ААП III класса, в клинических исследованиях показал крайне высокую эффективность у пациентов с персистирующей формой ФП, достигающую 89% [7]. Такие показатели эффективности полностью сопоставимы с описанными ранее возможностями ЭКВ и существенно превосходят показатели эффективности других доступных на сегодняшний день ААП. Тем не менее, следует отметить, что данное сравнение было опосредованным и нуждалось в подтверждении в ходе правильно спланированного рандомизированного исследования, ставшего первой частью данной диссертационной работы.

В ходе проведённого рандомизированного исследования МКВ с использованием рефралона оказалась столь же эффективной, как и ЭКВ (93,3% и 90%, соответственно; см. рис.7 и 8, табл. 2), при этом в группе МКВ не отмечалось ни одного рецидива аритмии. Показатели безопасности также достоверно не различались в двух исследуемых группах. Более частое выявление удлинения интервала QT свыше 500 мс в группе МКВ, почти достигшее критериев достоверности различий (3,3% против 23% $p < 0,05$) было закономерным проявлением фармакодинамического действия препарата, носило транзиторный характер и ни в одном случае ни сопровождалось индукцией тахикардии типа TdP.

Ряд критических замечаний к проведённому исследованию касается протокола ЭКВ, включившего только две попытки купирования аритмии бифазными синхронизированными электрическими разрядами 150 Дж и 170 Дж. По данным исследования A. Schmidt и соавт., использование фиксированной максимальной энергии (300 Дж) электрического разряда в трёх попытках обладает преимуществами перед стратегией стадийного увеличения энергии наносимых электрических разрядов в виде более высокой вероятности купирования ФП при отсутствии увеличения риска осложнений ЭКВ [116].

Вместе с тем, протокол ЭКВ, предложенный A Schmidt и соавт., нельзя назвать широко распространённым. Большинство практикующих врачей на

сегодняшний день придерживаются стратегии стадийного повышения энергии наносимых разрядов и во многих случаях ограничиваются двумя попытками купирования. Кроме того, даже в случае максимальной эффективности ЭКВ (100%; 30 из 30 больных), различия в показателях эффективности с рефралоном не достигнут статистической значимости ($p=0,96$).

Поскольку продолжительный интервал времени, необходимого на проведение процедуры кардиоверсии, является существенным недостатком процедуры МКВ, отдельного внимания заслуживает быстрота действия рефралона. Так, всего через $8,6\pm 3$ мин от начала введения рефралона в дозе 10 мкг/кг восстановление СР было отмечено у 63,3% больных. Минимальное время от начала введения до восстановления СР, составило 3 мин. Эти наблюдения указывают не только на то, что процесс восстановления СР занимает не на много больше времени в сравнении с проведением ЭКВ, но и на то, что у ряда больных восстановление СР отмечалось до полной реализации фармакодинамических эффектов введённого препарата. Последнее наблюдение стало веским основанием для предположения эффективности ещё меньшей дозы рефралона (5 мкг/кг).

Оценка отдалённых результатов ЭКВ и МКВ, проведённая в течение последующих 30 дней, показала, что у больных персистирующей формой ФП распространены рецидивы после успешного купирования аритмии, вероятность возникновения которых не зависит от избранного способа купирования. Так, на 30-е сутки СР сохранялся у 63% в группе ЭКВ и у 57,1% больных в группе МКВ ($p=0,66$; см. рис. 11). Высокая распространённость рецидивов аритмии у больных персистирующей ФП указывает на целесообразность применения предупреждающих мероприятий, одним из которых является назначение поддерживающей противорецидивной ААТ.

Следует отметить, что оптимальное время назначения противорецидивной терапии после использования рефралона не изучено. В целях предупреждения взаимного потенцирования нежелательных эффектов ААП, ранее поддерживающая ААТ назначалась через 24 ч. после внутривенного введения рефралона. Вместе с тем такой интервал представляется избыточным, особенно в

тех ситуациях, когда восстановление СР было достигнуто использованием меньших суммарных доз рефралона, в связи с тем, что ААП для профилактики рецидивов ФП используются перорально. При пероральном приёме реализация фармакодинамических эффектов в полной мере происходит в течение длительного времени, таким образом, вероятность нежелательных межлекарственных взаимодействий с ранее введённым рефралоном оказывается низкой. Кроме того, выжидание избыточно длительного времени перед назначением ААП может способствовать повышению риска ранних рецидивов ФП. Наконец, противорецидивная ААТ должна назначаться в условиях стационара при обязательном контроле ЭКГ и ХМ ЭКГ на фоне лечения. Таким образом, раннее начало противорецидивной ААТ может способствовать укорочению сроков госпитализации и уменьшения продолжительности нетрудоспособности больных ФП и ТП.

Разработка более безопасного модифицированного протокола МКВ рефралоном и оценка возможности раннего назначения противорецидивной ААТ стали задачами второго раздела проведённого диссертационного исследования. Была предложена модифицированная четырёхэтапная схема введения препарата (5-5-10-10 мкг/кг), в соответствии с которой введение начиналось с минимальной дозы 5 мкг/кг, а максимальная суммарная доза оставалась прежней (30 мкг/кг). Основанием для выбора дозы именно 5 мкг/кг стали данные экспериментальных исследований, продемонстрировавших, что это минимальная доза препарата, приводящая к увеличению длительности рефрактерных периодов возбудимых тканей сердца [244].

Оценка модифицированного протокола введения производилась у пациентов с персистирующими ФП и ТП. Отмечено, что введение рефралона в дозе 5 мкг/кг позволило восстановить СР в 28,8% случаев, т.е., фактически каждому третьему включённому в исследование больному. Средняя длительность временного интервала от начала введения рефралона до восстановления СР составила $10,9 \pm 3,01$ мин. (см. табл. 4), а минимальная его длительность – 6,9 мин. Такие длительности временных интервалов, в целом, соответствуют времени

полноценной реализации фармакодинамических эффектов препарата в полном объёме при внутривенном введении, следовательно, отсутствуют основания ожидать эффективности ещё меньшей дозы рефралона у больных ФП.

Помимо демонстрации эффективности минимальной дозы рефралона 5мкг/кг отмечено, что при четырёхэтапной схеме введения также увеличивается накопленная эффективность промежуточных доз – 10 мкг/кг (48,66%) и 20 мкг/кг (71,12%). Суммарная накопленная эффективность препарата составила 89,85%. Рецидивы аритмии отмечаются редко, преимущественно при использовании препарата в наименьшей дозе (см. табл. 6), и в большинстве случаев купируются самостоятельно.

Обращает на себя внимание ещё более высокая эффективность рефралона у больных с ТП: так СР был успешно восстановлен у всех 23 больных, т.е. в 100% случаев. При этом для успешного восстановления СР при ТП чаще потребовались меньшие дозы препарата, в сравнении с купированием ФП (см. табл. 5).

ТП относится к нарушениям ритма сердца, в основе которых лежит механизм *macro reentry*, подразумевающий устойчивую циркуляцию электрического импульса вокруг конкретного анатомического объекта. При типичной форме ТП таким объектом оказывается трёхстворчатый клапан. При атипичной форме ТП циркуляция электрического импульса происходит вокруг других анатомических объектов, в роли которых могут выступать митральный клапан, устья полых или лёгочных вен, коронарного синуса, либо же крупные очаги фиброза в миокарде предсердий [255].

Наличие чётко определённого анатомического субстрата, регулярность циркуляции электрического импульса и достаточно протяжённая длительность цикла *reenrty* определяют важнейшие особенности клинического течения данной формы аритмии: ТП характерна более высокая частота сокращений желудочков (соответственно, более выраженные гемодинамические проявления) и меньшая эффективность ААП при их использовании для купирования аритмии. Поскольку многие ААП оказывают отрицательный инотропный и вазодепрессорный эффекты, а также вызывать ещё большее увеличение длительности цикла *reentry* (вследствие

замедления проведения электрического импульса по предсердному миокарду, что характерно для фармакодинамических эффектов препаратов I класса), что приводит к увеличению количества электрических импульсов, проводимых через АВ узел, и, соответственно, к увеличению частоты сокращений желудочков (вплоть до возникновения ситуации проведения 1:1), их использование для купирования ТП требует крайней осторожности [256-257].

Рефралон демонстрирует очевидные преимущества перед другими ААП у пациентов с ТП по причине гораздо более высокой эффективности и отсутствия влияния на показатели гемодинамики. Столь высокая эффективность препарата может иметь следующее объяснение. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что рефралон способствует увеличению длительности рефрактерных периодов миокарда предсердий, в среднем, до 290–300 мс, но не оказывает существенного влияния на скорость проведения электрического импульса по возбудимым тканям сердца [258]. Поскольку длительность цикла ТП, как правило, не превышает 280 мс, возникает ситуация, когда волна возбуждения, продолжая циркуляцию с прежней скоростью, «наталкивается» на невозбудимый миокард предсердий, длительности рефрактерных периодов которого возросли под влиянием введённого рефралона, что приводит к купированию аритмии.

Анализ безопасности МКВ с использованием рефралона показал, что нежелательные эффекты препарата отмечаются редко, выражены умеренно и в крайне редких случаях сохраняются длительное время. В проведённом исследовании процедура МКВ не сопровождалась острыми сердечно-сосудистыми осложнениями, а наиболее распространённым нежелательным эффектом были брадиаритмии, которые лишь 1% случаев требовали дополнительных терапевтических вмешательств (введения атропина). Вместе с тем отчётливая прямая зависимость частоты развития и степени выраженности нежелательных эффектов от использованной дозы препарата (см. табл. 7 и 8) указывают на целесообразность стремления к использованию как можно меньших доз препарата при проведении МКВ.

В этой связи проведён анализ, нацеленный на выявление возможных предикторов эффективности МКВ рефралом и, отдельно, наименьшей использованной дозы препарата 5мкг/кг. Было отмечено, что вероятность успешного восстановления СР снижается у больных с избыточной массой тела, большей продолжительностью купируемого эпизода аритмии и имевших предшествующий приём дигоксина (см. табл. 9). Таким образом, для эффективности проводимой МКВ при персистирующей аритмии важное значение имеют контроль факторов риска и оптимальное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, нацеленное на предупреждение развития и декомпенсации ХСН.

Проведённый многомерный регрессионный анализ показал, что только длительность купируемого эпизода аритмии и предшествующий приём дигоксина являются независимыми предикторами неэффективности МКВ (см. табл. 10). Выполненный ROC-анализ показал низкую специфичность (11,6%) предшествовавшего приёма дигоксина в отношении прогнозирования результатов МКВ (см. рис. 14-16; табл. 11). Таким образом, единственным фактором, применимым для прогнозирования эффективности МКВ рефралом, является длительность купируемого эпизода аритмии. Данное наблюдение ещё раз указывает на важность своевременного направления пациентов с ФП на процедуру кардиоверсии.

При оценке предикторов эффективности наименьшей использованной дозы препарата 5 мкг/кг было отмечено, что вероятность восстановления СР выше у пациентов с менее продолжительным эпизодом аритмии, не принимавших дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и имевших типичное ТП (см. табл. 12). Каждый из этих факторов оказался независимым предиктором по данным многомерного регрессионного анализа (см. табл. 13). Проведённый ROC-анализ (см. рис. 17-20; табл. 14) показал, что длительность купируемого эпизода ФП/ТП является наиболее информативным показателем. Тенденция к большей эффективности наименьшей дозы рефралона при меньших сроках длительности купируемого эпизода ФП стала ещё одним доводом, подтверждающим

целесообразность более раннего проведения кардиоверсии для купирования аритмии.

Негативное влияние предшествовавшего приёма дигоксина и сопутствующего приёма дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов на эффективность МКВ рефралоном потенциально может быть обусловлено тем, что у больных, получавших данные препараты, имело место более выраженное структурное ремоделирование предсердий вследствие имевшейся у них сердечной недостаточности и более упорного течения гипертонической болезни.

Ретроспективное сравнение эффективности и безопасности продемонстрировало отчётливые преимущества модифицированного протокола введения препарата. Было установлено, что использование четырёхэтапной схемы введения позволяет повысить вероятность успешного восстановления СР меньшей суммарной дозой рефралона, что повышает безопасность проводимой манипуляции. Данное заключение подтверждается достоверно меньшей частотой развития нежелательных эффектов (прежде всего, брадиаритмий) при четырёхэтапном введении препарата (см. табл. 18), а также получением аналогичных результатов при применении иного статистического метода — оценки апостериорной вероятности с использованием теоремы Байеса (см. рис. 22-23, табл. 19).

Временной анализ эффективности двух схем введения рефралона показал, что хотя применение четырёхэтапной схемы введения требует несколько большее время для проведения манипуляций и достижения максимального фармакодинамического эффекта препарата, различия в количестве больных, успешно восстановивших СР, нивелируются уже в течение 60 минут, поэтому использование новой, более безопасной схемы введения не увеличивает временных затрат на проведение кардиоверсии (см. рис. 21 табл. 17).

Как уже было упомянуто ранее и как было отмечено при оценке отсроченных результатов МКВ и ЭКВ у больных персистирующей формой ФП и ТП, рецидивы аритмии после успешного восстановления СР широко распространены, в связи с чем представляют собой важную проблему. Одним из способов решения данной

проблемы является назначение поддерживающей противоаритмической терапии. Раннее назначение ААП для перорального приёма может снизить риски рецидива аритмии, а также сократить сроки госпитализации больных за счёт сокращения времени, необходимого для оценки безопасности назначенного лечения. Вместе с тем, ААП, используемые для предупреждения рецидивов, воздействуют на электрофизиологические параметры рабочего миокарда и проводящей системы сердца, вот почему их назначение на фоне продолжающегося действия потенциально может сопровождаться серьёзными нежелательными эффектами, такими как нарушения проводимости и желудочковое аритмогенное действие.

Для оценки целесообразности раннего назначения противорецидивной ААТ больные, восстановившие СР и не соответствовавшие избранным критериями исключения, были распределены в группы раннего и отсроченного на 24 ч начала медикаментозной ААТ. Следует отметить, что выбор ААП в каждом конкретном случае осуществлялся индивидуально с учётом клинического течения ФП, данных анамнеза, сведений о сопутствующих заболеваниях сердца и других органов. В исследовании использовались ААП IC класса (лаптаконитина гидробромид и пропafenон) и III класса (соталол). Лаптаконитина гидробромид был наиболее часто назначаемым препаратом как при раннем, так и при отсроченном начале лечения (см. табл. 21). Такие предпочтения могут быть объяснены желанием избежать потенциально нежелательного и опасного фармакодинамического синергизма рефралона с другим ААП III класса, соталолом, в отношении влияния на реполяризацию миокарда желудочков и потенциально возможной провокации полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP.

Результаты исследования показали, что раннее назначение противорецидивной ААТ не сопровождалось более частым возникновением нежелательных эффектов использованных лекарственных препаратов, включивших нарушение функции синусового узла, АВ и внутрижелудочковой проводимости и удлинение интервала QT. Закономерным следствием стало отсутствие различий в частоте необходимости снижения дозы или отмены назначенного ААП (см. табл. 22).

При оценке эффективности противорецидивного лечения было отмечено, что в группе раннего начала поддерживающей ААТ частота рецидивирования ФП была вдвое ниже, чем в группе отсроченного лечения (3,95% и 7,9%, соответственно), однако различия не достигли достоверности ($p=0,3$; см. табл. 23). При этом более раннее назначение противорецидивной ААТ позволило раньше провести необходимую оценку эффективности и безопасности лечения, вследствие чего продолжительность последующей госпитализации оказалась достоверно меньше, чем в группе отсроченного на 24 ч. начала лечения.

Таким образом, при проведении МКВ рефралоном пациентам, имеющим показания, рекомендуется раннее назначение противорецидивной ААТ, поскольку оно не сопровождается более высоким риском нежелательных эффектов лечения, но позволяет сократить продолжительность госпитализации, а следовательно и сроки временной нетрудоспособности больных.

Демонстрация более высокой эффективности рефралона у пациентов с меньшей продолжительностью купируемого эпизода аритмии стала веским основанием ожидать ещё более высокой эффективности препарата у больных с устойчивыми пароксизмами ФП и ТП. Однако в отличие от персистирующей формы данных нарушений ритма сердца, сведения о результатах применения рефралона при пароксизмах ФП и ТП практически отсутствовали. Для получения объективной информации об эффективности и безопасности рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП и ТП было запланировано рандомизированное исследование, в ходе которого в качестве препарата сравнения был избран амиодарон, который не только относится к тому же самому III классу ААП, что и рефралон, но и на сегодняшний день является наиболее часто используемым для купирования ФП препаратом.

Важно отметить, что исследуемые группы достоверно не различались по основным клинико-инструментальным характеристикам, однако в группе рефралона преобладали пациенты с более длительными пароксизмами ФП и ТП (см. табл. 24). Поскольку амиодарон при внутривенной инфузии реализует свои эффекты в течение достаточно длительного времени, оценка эффективности

купирования пароксизмов осуществлялась также достаточно долго – в течение 24 часов.

Результаты исследования показали, что рефралон не только не уступает, но и отчётливо превосходит амиодарон в эффективности восстановления СР. Так, при использовании рефралона СР был восстановлен в 96,7% случаев, а при использовании амиодарона – лишь в 53,3% (см. рис. 25, табл. 25). Продолжительность времени от начала процедуры кардиоверсии до момента восстановления СР в группе рефралона составила 14 [7; 23] мин, т.е. оказалась в 10 раз меньше, чем в группе амиодарона — 152 [82; 240] мин. Особенно явно преимущества отечественного ААП были видны в течение первых 60 минут — в группе рефралона СР был восстановлен у 86,6% больных, а в группе амиодарона — у 13,3% (см. рис. 26-27).

Не вызывает сомнения тот факт, что пароксизмы ФП могут купироваться самостоятельно. Безусловно, данный фактор мог оказать определённое влияние на полученные результаты, но принимая во внимание возможность спонтанного купирования аритмии в обеих группах и то, что у больных в группе рефралона имели место более длительные (следовательно, менее склонные к спонтанному купированию) пароксизмы аритмии, чем в группе амиодарона, вряд ли данное влияние было существенным.

Данные рандомизированного исследования RACE7 ACWAS показали, что у пациентов с только что возникшим пароксизмом ФП и ТП отсроченная на 24 ч кардиоверсия столь же эффективна, как и безотлагательная, поскольку в течение первых 24 ч отмечается высокая вероятность самостоятельного купирования аритмии, достигающая 70% [259]. В этой связи результаты проведённого нами исследования особенно показательны, поскольку в группе рефралона преобладали пациенты с продолжительными пароксизмами ФП и ТП (медиана длительности купируемого пароксизма 60 [21; 144] ч; см. табл. 21), и вероятность спонтанного купирования столь продолжительного эпизода аритмии существенно меньше, чем при недавно возникшем приступе.

Рецидивы ФП регистрировались только в группе рефралона. Следует отметить, что они были редкими (10%), возникали при использовании рефралона в минимальных дозах и даже при устойчивом течении купировались без дополнительных вмешательств, что указывает на длительность фармакодинамического действия рефралона при внутривенном введении.

При сравнении двух групп терапии по критериям безопасности (см. табл. 22) статистически достоверных различий в частоте возникновения нежелательных эффектов препаратов выявлено не было. Обращает на себя внимание регистрация артериальной гипотензии и брадисистолии на фоне сохранения ФП только в группе амиодарона. Во всех трёх случаях данные нежелательные явления потребовали прекращения введения препарата, что могло способствовать более низкой эффективности проведённого лечения.

Исследование динамики длительности интервалов QT/QTc также выявило важные закономерности. При использовании рефралона длительность данных интервалов возрастает в течение первого часа после начала МКВ, а при использовании амиодарона нарастание длительности интервалов QT/QTc отмечается позднее и продолжается в течение первых 6 часов, при этом максимальные значения интервалов в обеих группах существенно не различаются (см. рис. 28). Следовательно, при использовании амиодарона риск желудочкового аритмогенного действия, индукции тахикардии типа TdP тоже имеет место быть, однако он наибольший не в первые часы, а в более поздние сроки. Увеличение длительности интервала QT при использовании амиодарона в ходе исследования свидетельствовало о том, что препарат проявлял свои фармакодинамические эффекты весьма активно, однако этого было недостаточно для достижения купирующего аритмию действия.

Подводя итог описанным выше закономерностям, можно сделать заключение, что по использованным критериям безопасности рефралон оказался полностью сопоставим с амиодароном, но превзошёл его по показателям эффективности – и по количеству больных, успешно восстановивших СР, и по времени купирования аритмии. Таким образом, применение рефралона вместо

амиодарона для купирования пароксизмов ФП и ТП будет несомненно способствовать повышению эффективности процедуры МКВ.

Стоит также подчеркнуть, что после введения рефралона в дозах 5 мкг/кг и 10 мкг/кг восстановление СР отмечалось в 50,6% и 80% случаев, соответственно. Эти показатели не уступают результатам применения ААП I класса (пропафенона, флекаинида, прокаинамида и др. – см. соответствующие разделы обзора литературы), которые с успехом используются для восстановления СР в течение многих десятилетий. Несмотря на отсутствие непосредственного сравнения в ходе клинических исследований, отсутствие таких нежелательных эффектов как артериальная гипотензия, трансформация ФП с ТП с проведением 1:1 и др. указывает на потенциальные преимущества рефралона, а значит и на целесообразность более частого применения для купирования пароксизмов ФП в широкой клинической практике.

Широкая распространённость ФП/ТП в общей популяции, недостаточная эффективность и серьёзные побочные эффекты медикаментозной ААТ способствуют активному внедрению в практику методов интервенционного лечения нарушений ритма сердца. На сегодняшний день изоляция лёгочных вен посредством катетерной радиочастотной или баллонной криоабляции является основным методом инвазивного лечения ФП. В 2023 г. европейские контролируемые органы одобрили применение нового метода катетерной абляции лёгочных вен, так называемой электропорации (*pulse-field ablation*), позволяющей добиваться электрической изоляции посредством однократного воздействия. Привлекательной стороной новой методики является селективность повреждающего воздействия в отношении миокарда предсердий, благодаря чему устраняется риск повреждения близлежащих органов (прежде всего, пищевода) [260]. Несмотря на продолжающееся совершенствование методик и всё возрастающее количество ежегодно выполняемых вмешательств, эффективность лечения, к сожалению, пока ещё далека от 100% [261].

В течение 12 мес. от момента проведения катетерной абляции рецидивы ФП/ТП отмечаются в 40—60% случаев. Ограниченная эффективность инвазивных

вмешательств определяется рядом факторов, в числе которых индивидуальные анатомические особенности, затрудняющие достижение стойкой изоляции легочных вен, произошедшее структурное ремоделирование предсердий, появление триггеров ФП, локализованных вне лёгочных вен, и ряд других. Следует отметить, что с течением времени совокупная вероятность возникновения рецидива продолжает увеличиваться, поскольку по мере увеличения возраста больных увеличивается вероятность появления сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, создающих предпосылки для повторного возникновения и сохранения аритмии [262].

Отдельного внимания заслуживает период времени, включающий первые 90 суток после проведённой катетерной аблации, который часто называют «слепым периодом». В англоязычной литературе распространён термин «*Blanking period*». Практически во всех клинических исследованиях интервенционного лечения аритмии, данный период не учитывается при оценке результатов проведённого лечения, что обусловлено большой распространённостью рецидивов ФП и ТП в течение этого времени, которая, по некоторым данным, может достигать 80% [263].

Частые рецидивы аритмии обусловлены активным асептическим воспалением, развивающимся в зоне нанесённых аблационных воздействий. По мере стихания воспалительного процесса к концу «слепого периода» частота этих рецидивов обычно уменьшается, что позволяет оценить истинную эффективность проведённого вмешательства. Прогностическая значимость ранних рецидивов аритмии в настоящее время неизвестна, поскольку у многих больных за пределами 90-дневного периода пароксизмы ФП/ТП не повторяются. Вместе с тем, у ряда больных возникающие в «слепом периоде» аритмии могут иметь тяжёлые клинические проявления, носить устойчивый и продолжительный характер, в связи с чем оказываться причиной вызовов скорой медицинской помощи, внеплановых госпитализаций и необходимости проведения ЭКВ и МКВ [264].

До настоящего времени имелись лишь ограниченные сведения об использовании рефралона у пациентов с рецидивами ФП и ТП после катетерной

аблации, поэтому проведённое исследование было актуальным с точки зрения перспектив расширения клинического применения препарата.

Важными отличительными особенностями включённых в исследование больных был достаточно продолжительный анамнез нарушений ритма сердца (медиана более 4 лет), более высокая распространённость (26%) ТП, прежде всего, атипичной формы (21%), а также упорное, устойчивое не только к попыткам медикаментозного купирования и предупреждения, но и к ЭИТ течение аритмии. Так, неэффективные попытки ЭИТ по поводу текущего эпизода аритмии предпринимались у 24%, попытки купирования аритмии посредством внутривенного введения амиодарона – у 42%, а 92% включённых больных имели предшествовавший нынешнему рецидиву длительный опыт приёма хотя бы одного из ААП I или III классов, который оказался неэффективным. Практически половине (47%) включённых в исследование больных было проведено более одной процедуры катетерной аблации лёгочных вен (см. табл. 27).

Выявленные особенности свидетельствуют о том, что данный раздел исследования был проведён с участием особого контингента пациентов, у которого имелись веские основания ожидать необходимости использования более высоких доз рефралона, меньшей накопленной эффективности и потенциально более высокой вероятности осложнений МКВ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эти опасения не подтвердились: рефралон позволил восстановить СР 94% включённым в исследование больным, при этом в 38% случаев восстановление СР отмечалось уже после введения наименьшей дозы препарата 5 мкг/кг (см. рис. 29, табл. 28). Не было выявлено существенных различий в эффективности препарата у пациентов с ранними рецидивами ФП/ТП, возникшими в течение «слепого периода», т.е. в течение 90 сут. после процедуры катетерной аблации (в данной группе преобладали больные с пароксизмальной формой аритмии), и с пациентами, у которых нарушения ритма развились в более поздние сроки и были представлены, в основном, персистирующей формой аритмии (см. рис. 30).

Характерной особенностью, более присущей пациентам с рецидивами ФП/ТП, возникшими в течение «слепого периода» после катетерных аблаций, стала достаточно большая частота повторных рецидивов аритмии после успешного восстановления СР рефралоном, достигшая 14,8% у этой категории больных. Чаще всего рецидивы были зарегистрированы у пациентов, получивших наименьшую дозу рефралона (5 мкг/кг), однако отмечались они и у пациентов, которым были введены более высокие дозы препарата, включая максимальную (30 мкг/кг). Хотя подавляющее большинство этих рецидивов купировались самостоятельно, устойчивые и продолжительные эпизоды аритмии, не купированные в течение 24 ч, также имели место быть (см. рис. 31; табл. 29).

Потенциально более высокий риск повторного рецидива аритмии, несомненно, следует принимать во внимание при решении вопроса о необходимости попыток восстановления СР, прежде всего при возникновении рецидива аритмии во время «слепого периода» после катетерной аблации. Для снижения вероятности повторных рецидивов аритмии целесообразным представляется раннее назначение поддерживающей ААТ. Целесообразность такого подхода была продемонстрирована на более ранних этапах данной диссертационной работы – см. табл. 22-23.

Анализ безопасности МКВ рефралоном с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации (см. табл. 30-31) показал, что в исследовании не отмечались острые сердечно-сосудистые осложнения, все возникшие нежелательные явления были выражены умеренно, и вероятность их развития существенно не различалась между больными, имевшими ранние и поздние рецидивы ФП после катетерной аблации.

Брадиаритмии были зарегистрированы только после восстановления СР и были представлены паузами в момент купирования аритмии, транзиторной синусовой брадикардией или сочетанием обоих признаков. Вероятность возникновения и степень выраженности брадиаритмий увеличивались по мере увеличения дозы рефралона, необходимой для восстановления СР.

Продолжительная пауза, достигшая 12,0сек, была зарегистрирована только у одной пациентки, но даже она не потребовала никаких медицинских манипуляций.

Увеличение длительности интервала QT зафиксировано у 14% больных и зависело от использованной дозы препарата. Полиморфная ЖТ типа TdP была зарегистрирована в 2 случаях (2%). В обоих случаях аритмия была представлена пробежками, купировавшимися самостоятельно и не потребовавшими проведения ЭИТ. Примечательно, что оба случая TdP были зафиксированы при применении рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг. У ряда пациентов, которым были введены более высокие дозы препарата, отмечалось ещё более выраженное увеличение длительности интервала QT, которое однако не сопровождалось желудочковым аритмогенным действием.

Детальные патофизиологические механизмы, посредством которых замедление фазы реполяризации приводит к индукции тахикардии типа TdP, основаны на сложном взаимодействии целого ряда ионных токов, генерируемых различными каналами, локализованными на плазматической мембране кардиомиоцитов, функционирование и регуляция активности которых на сегодняшний день изучены недостаточно хорошо. Возникновение тахикардии типа TdP – редкое событие, необходимым предпосылками для которого является не только замедление фазы реполяризации, но и сочетание комплекса факторов, создающих условия для возникновения аритмии. К таким факторам, например, относятся генетическая предрасположенность, электролитные и гормональные нарушения, систолическая дисфункция миокарда, ишемическое повреждение и ряд других. Во многих случаях у пациентов, перенесших TdP, стандартное клинико-инструментальное обследование пациентов не позволяет обнаружить конкретных предрасполагающих факторов, генетическое обследование не выявляет известных мутаций или вариантов генетического полиморфизма, а длительность интервала QT, хотя и превышает границы нормального диапазона, но на относительно не большое значение [265].

По этим причинам прогнозирование возникновения TdP всегда представляет собой большие трудности. На сегодняшний день отсутствует общепринятая

система стратификации риска возникновения этой аритмии, имеющая удовлетворительные показатели чувствительности и специфичности. Получившая наибольшее распространение шкала J.E. Tisdale имеет лишь ограниченное клиническое значение, поскольку нацелена лишь на оценку вероятности удлинения интервала QTc свыше 500 мс, но не оценку вероятности возникновения TdP. Кроме того, показатели чувствительности и специфичности этой системы стратификации риска далеки от совершенства. Примечательно, что в обоих описанных случаях индукции TdP, оценка риска удлинения интервала QTc свыше 500 мс по данной шкале даёт результат в 4 очка, что соответствует категории низкого риска [266].

Всё сказанное выше свидетельствует о необходимости настороженности в отношении риска развития тахикардии типа TdP при использовании любого препарата, способного увеличивать продолжительность фазы реполяризации и вызывать удлинение интервала QT, в том числе рефралона. Данные случаи должны расцениваться не как довод для отказа от клинического применения рефралона, а как иллюстрация, во-первых, необходимости тщательной оценки показаний к проведению кардиоверсии в каждом конкретном случае, а во-вторых, соблюдения мер предосторожности, которые включают введение рефралона в условиях блока интенсивной терапии, непрерывное мониторирование ЭКГ, исключение сопутствующего приёма других лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, применение, по возможности, меньших доз рефралона и обязательную оценку длительности интервала QT перед каждым последующим введением.

Ретроспективная оценка результатов МКВ рефралоном у пациентов с рецидивами пароксизмальной формы ФП и ТП после катетерной аблации в сравнении с результатами МКВ у пациентов, которым катетерная аблация не проводилась (см. раздел 3), показала, что у пациентов после вмешательства несколько ниже частота успешного восстановления СР, но несколько выше вероятность рецидива ФП после успешного купирования и несколько выше вероятность нежелательных явлений в ходе МКВ (см. табл. 32). Описанные различия не достигли достоверности.

Ретроспективная оценка результатов МКВ у пациентов с рецидивами персистирующей формы ФП и ТП после катетерной аблации в сравнении с пациентами, которым катетерная аблация не проводилась (см. раздел 2), показала отсутствие статистически достоверных различий в показателях эффективности и безопасности (см. табл. 33). Важным ограничением проведённого сравнения, помимо ретроспективного дизайна, является несопоставимость размеров выборок в группах сравнения, затрудняющая выявление статистически достоверных различий.

Таким образом, рефралон может быть использован в качестве эффективного и безопасного средства для МКВ у больных с рецидивами ФП/ТП, вне зависимости от времени, прошедшего с момента проведения катетерной аблации. Во всех случаях необходима тщательная оценка целесообразности попытки восстановления СР. Учитывая тенденцию к более частому возникновению повторных рецидивов аритмии, наряду с нежелательными явлениями, принятие решения о попытке МКВ в «слепом периоде» после катетерной аблации должно производиться с осторожностью. У ряда таких пациентов может быть более оправданным временное предпочтение «стратегии контроля частоты» с последующим повторным рассмотрением вопроса о необходимости восстановления СР в случае сохранения ФП/ТП за пределами «слепого периода».

Заключительным разделом проведённого исследования стала обобщённая оценка результатов применения рефралона у всех пациентов, которым была проведена МКВ этим препаратом. В исследование вошли результаты 347 пациентов, подавляющему большинству из которых ($n=317$; см. табл. 34) произведено введение препарата по модифицированному протоколу четырёхэтапного введения.

Данные проведённого анализа в очередной раз подтвердили крайне высокую эффективность рефралона в восстановлении СР как при пароксизмах, так и при персистировании ФП и ТП: максимальная накопленная эффективность препарата при введении в суммарной дозе 30 мкг/кг составила 92,2% (см. табл. 35). На

сегодняшний день в мире не существует другого ААП, обладающего столь же высокой купирующей эффективностью.

Наименьшая использованная доза препарата 5 мкг/кг в течение 15 мин позволила купировать аритмию уже у 34,1% пациентов. Каждое последующее введение увеличивало вероятность восстановления СР, в среднем, на 20%. Таким образом, ранее не используемая наименьшая доза 5 мкг/кг чаще всего оказывалась максимальной дозой, которая достигалась в ходе проведения МКВ (см. табл. 36).

Рецидивы аритмии при МКВ рефраломом отмечаются достаточно редко, преимущественно у пациентов, которым были введены наименьшие дозы препарата (5 мкг/кг и 10 мкг/кг). С целью уменьшения вероятности их возникновения и более длительного сохранения СР целесообразно раннее назначение противорецидивной ААТ, что было оценено во втором разделе данной диссертационной работы.

В ходе анализа времени, необходимого для достижения восстановления СР, были получены важные результаты (см. табл. 35). Во-первых, восстановление СР происходит достаточно быстро – медиана времени от начала введения до момента купирования составила всего 23 минуты при интерквартильном размахе [12; 50] минут, что особенно показательно, принимая во внимание, что в исследовании принимали участия преимущественно пациенты с персистирующей аритмией.

Во-вторых, восстановление СР при введении препарата в дозе 5 мкг/кг отмечалось в течение 10,1 [7; 14] мин, т.е. спустя временной интервал, достаточный для полноценной реализации фармакологического действия препарата при его внутривенном введении. Случаев купирования аритмии во время введения или в течение первых минут после его завершения не отмечалось. Таким образом, потенциальная возможность клинически значимой эффективности ещё меньшей дозы рефралона не представляется вероятной.

В-третьих, после четвёртого введения препарата, т.е. достижения суммарной дозы 30 мкг/кг, медиана времени до момента восстановления СР составляет 105 [63,75; 270] мин. Таким образом, существенно увеличивается количество отсроченных купирований аритмии. Если после третьего введения (суммарная доза

20 мкг/кг) в течение 15 мин СР восстановили 65 пациентов, то в течение 15 мин после завершения заключительного введения (суммарная доза 30 мкг/кг) СР восстановлен у 24 пациентов, а в более поздние сроки – у 42. Снижение количества больных, восстанавливающих СР в течение 15 мин после введения при увеличении суммарной дозы с 20 мкг/кг до 30 мкг/кг может указывать на то, что увеличение накопленной эффективности лишь в малой степени обусловлено дополнительным фармакодинамическим эффектом большей суммарной дозы рефралона, а в существенно большей степени определяется длительным интервалом времени (с 60-й минуты от начала введения до окончания 24-часового интервала), в течение которого производилась оценка результатов кардиоверсии.

Это предположение заслуживает отдельного внимания по двум причинам. Первая – его потенциальная практическая значимость. Если предположение верно, целесообразным может быть ограничение максимальной суммарной дозы препарата значением 20 мкг/кг, однако для уточнения этого требуется проведение отдельных тщательно спланированных клинических исследований.

Вторая причина – это указание на целесообразность продолжения экспериментальных исследований. Полученная в ходе экспериментальных исследований информация свидетельствует о том, что препарат является высокоактивным химическим соединением, проявляющим выраженный тропизм к калиевым каналам кардиомиоцитов. Его взаимодействие с ними приводит к подавлению токов ионов калия и быстрому изменению электрофизиологических процессов (замедлению реполяризации), что увеличивает продолжительность рефрактерных периодов до значений, при которых миокард предсердий оказывается не способным поддерживать фибрилляторную активность, вследствие чего аритмия купируется [267]. Комплекс данных изменений может объяснить купирование аритмии, происходящие в течение короткого интервала времени после введения рефралона. Что касается отсроченного восстановления СР, в ряде случаев происходящего за пределами 6 ч от начала введения препарата, механизмы, лежащие в его основе, на сегодняшний день не известны. Более подробное их изучение может не только пролить свет на детали

фармакологического действия рефралона, но и способствовать лучшему пониманию патогенетических процессов, лежащих в основе самоподдержания ФП, что, в свою очередь, может открыть новые мишени для терапевтического воздействия и повысить эффективность лечения.

Не менее важным результатом является демонстрация безопасности медикаментозной кардиоверсии. Так, в ходе проведённого исследования не отмечено случаев летального исхода или острого сердечно-сосудистого осложнения. Крайне важно помнить, что процедура кардиоверсии всегда сопряжена с риском осложнений, который не может равен нулю. Так, данные регистра FinCV, включившего сведения о 7660 кардиоверсиях, указывают на риск кардиоэмболических осложнений, составляющий 0,7% 95% ДИ [0,5; 1%], при том, что в регистре преобладали пациенты с пароксизмальной формой ФП [268]. В этой связи полное отсутствие острых сердечно-сосудистых осложнений у 347 пациентов в данном исследовании и, отсутствие кардиоэмболических осложнений МКВ в ранее опубликованном ретроспективном исследовании, обобщившем многоцентровой опыт использования рефралона у 727 больных в период 2014-2019гг. [269] настраивают на сдержанный осторожный оптимизм.

В ходе исследования было зарегистрировано два случая полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP, возникших при удлинении интервала QT после введения препарата в суммарной дозе 10 мкг/кг (см. табл. 38). Несмотря на то, что в обоих случаях аритмия носила характер самостоятельно купировавшихся пробежек и не сопровождалась гемодинамическими проявлениями, регистрация данного нежелательного явления в очередной раз указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности даже при использовании потенциально более безопасной четырёхэтапной схемы. Эти меры включают, прежде всего, введение рефралона в условиях блока интенсивной терапии и обязательный мониторинг ЭКГ в режиме реального времени для незамедлительного выявления возможного проаритмического действия препарата.

Важно отметить, что в обоих случаях пробежки TdP возникли на фоне удлинения интервала QT и им предшествовало появление частой ранней

желудочковой экстрасистолии по типу R на T (см. рис. 32). Хотя в ходе исследования отмечались случаи удлинения интервала QT до более высоких значений, частая желудочковая экстрасистолия регистрировалась только у этих двух пациентов, у которых возникала и TdP. Эти наблюдения указывают на целесообразность превентивного введения магния сульфата в случае удлинения интервала QT и появления частой желудочковой экстрасистолии, поскольку эта мера может предупредить возникновение тахикардии типа TdP.

Все остальные нежелательные явления носили характер умеренно выраженных. К ним относились удлинение интервала QT и брадиаритмии (см. табл. 39 и 40). Клинически значимые асистолии в момент купирования аритмии имели место только у тех пациентов, у кого выявлялись признаки дисфункции синусового узла, сохранявшиеся за пределами терапевтического действия рефралона и потребовавшие плановой имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

Относительно низкая распространённость нежелательных явлений стала основанием для проведения обобщённой оценки восстановления СР и возникновения любого нежелательного явления в ходе МКВ рефралоном. Отмечено увеличение вероятности как восстановления СР, так и возникновения любого нежелательного явления по мере увеличения использованной дозы рефралона (см. рис. 33, 34 и 35; см. табл. 38, 39 и 40).

Оценка апостериорной вероятности целевых и нежелаемых событий с использованием теоремы Байеса показала, что наиболее привлекательное соотношение показателей эффективности и безопасности имеет доза 5 мкг/кг (см. рис. 36; табл. 41). Низкая вероятность возникновения нежелательных явлений слабой интенсивности указывает на целесообразность применения четырёхэтапной схемы введения, начинающейся с такой дозы, а также на возможные перспективы применения минимальной дозы рефралона вне блоков интенсивной терапии.

При оценке возможных предикторов эффективности препарата было установлено, что вероятность успешного восстановления СР снижается по мере увеличения ИМТ и увеличения сроков длительности купируемого эпизода аритмии

(см. рис. 37 и 38; табл. 42 и 43). Данное наблюдение с одной стороны, ещё раз подчёркивает необходимость раннего и своевременного применения мероприятий, нацеленных на восстановление и удержание СР, а с другой, обращает внимание на важность комплексного подхода к ведению больных ФП, который обязательно должен включать в себя не только мероприятия по контролю ритма и частоты сердечных сокращений, но и обязательный контроль сопутствующих факторов риска и оптимальное лечение ССЗ. Имеется много достаточно достоверной информации, что снижение избыточной массы тела оказывает положительное влияние на течение и клинические проявления ФП, а также способствует повышению эффективности лечения нарушений ритма сердца.

Влияние выявленных факторов на вероятность успешного восстановления СР достаточно ограниченное. Даже у пациентов с длительно персистирующей формой аритмии и выраженным ожирением (ИМТ >35 кг/м²) во многих случаях кардиоверсия рефралом оказывается эффективным способом купирования аритмии.

При оценке факторов, влияющих на безопасность МКВ, было отмечено, что вероятность нежелательных явлений меньше у пациентов мужского пола и у больных, получавших лечение АМР (см. рис. 39; табл. 44 и 45). Женский пол является одним из известных факторов риска увеличения длительности интервала QT при использовании лекарственных препаратов, который учитывается в упомянутой ранее шкале J.E. Tisdale. По-видимому, склонность к более выраженному удлинению интервала QT под влиянием лекарственных препаратов у женщин обусловлена замедлением процессов реполяризации в сердце вследствие действия эстрогенов [266]. Протективное действие АМР, наиболее вероятно, связано с калийсберегающим действием данных препаратов, которое, в свою очередь, сокращает длительность реполяризации, препятствуя чрезмерному увеличению длительности интервала QT.

Следует ещё раз подчеркнуть, что выявленные предикторы отсутствия нежелательных явлений, а именно мужской пол и сопутствующий приём АМР,

также имеют малую информативность и не могут быть рекомендованы к применению для принятия клинических решений о тактике ведения больных.

Применение многофакторных методов не позволило выявить признаки, оказывающие определяющее влияние на результаты МКВ рефраломом, что, по-видимому обусловлено высокой эффективностью препарата, достигающей 90%. Вместе с тем были отмечены группы количественных (см. рис. 40) и качественных (см. рис. 41) признаков, каждый из которых оказывает влияние, на результаты лечения. Хотя влияние каждого из этих факторов по отдельности незначительно, воздействуя в совокупности, они могут оказывать более существенное влияние на эффективность и безопасность рефралона, вот почему их всё же следует учитывать при выборе тактики лечения и направлении больных на МКВ.

Так было отмечено, что вероятность успешного восстановления СР снижается по мере увеличения сроков сохранения аритмии, увеличения размеров ЛП, повышения индекса массы тела, а также у пациентов, имевших неэффективные предшествующие попытки купирования аритмии или приёма поддерживающей ААТ. Вероятность нежелательных эффектов увеличивается по мере увеличения возраста больного и суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc. Парадоксальное влияние перенесённого ОНМК, снижающее вероятность нежелательных явлений при проведении МКВ, может быть объяснено более настороженным и взвешенным подходом врачей к обследованию и отбору больных, перенесших ОНМК, на проведение кардиоверсии. Поскольку кардиоверсия сама по себе является фактором риска ишемического события, на данную процедуру были направлены перенесшие ОНМК больные, у которых по совокупной оценке клинических и инструментальных данных вероятность безопасного восстановления СР была наибольшей. Таким образом, полученные результаты раскрывают не протективное влияние перенесённого ОНМК, а влияние ряда дополнительных факторов, которые в применённой многофакторной модели остались неизвестными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённой работы убедительно демонстрируют, что МКВ с использованием отечественного ААП рефралон является высокоэффективным и безопасным способом восстановления СР при устойчивых пароксизмах и персистрировании 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. Кроме того, 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 рефралоном, 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, одним из путей которого является более широкое 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 рефраломом.

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 рефралонем 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 рефралонем 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 абляции 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 абляции 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 рефралоном, 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 рефралоном 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 рефралоном следует рассматривать в качестве эффективного и безопасного метода восстановления синусового ритма.

2. При проведении медикаментозной кардиоверсии рефралоном 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 рефралоном 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.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

- AUC – area under curve – площадь под кривой
SE – standard error – стандартная ошибка
TdP – Torsade de pointes
ААП – антиаритмический препарат
ААТ – антиаритмическая терапия
АВ – атриовентрикулярный
АД – артериальное давление
АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов;
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия;
ГОСТ – государственный стандарт
ДИ – доверительный интервал
ЖТ – желудочковая тахикардия
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента;
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КДР – конечный диастолический размер
ЛЖ – левый желудочек;
ЛП – левое предсердие
МКВ – медикаментозная кардиоверсия
НЖТ – наджелудочковая тахикардия
НИИ – научно-исследовательский институт
НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр
НЯ – нежелательное явление
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
ОШ – отношение шансов
СН – сердечная недостаточность;
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СР – синусовый ритм;

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТИА – транзиторная ишемическая атака;

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки;

ТП – трепетание предсердий;

ФВ – фракция выброса;

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФК – функциональный класс;

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭИТ – электроимпульсная терапия;

ЭКВ – электрическая кардиоверсия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chyou J.Y. Atrial Fibrillation Occurring During Acute Hospitalization: A Scientific Statement From the American Heart Association / J.Y. Chyou, E. Barkoudah, J.W. Dukes, L.B. Goldstein, J.A. Joglar, A.M. Lee, S.A. Lubitz, K.A. Marill, K.B. Sneed, M.M. Streur, G.C. Wong et al., on behalf of the American Heart Association Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee, Electrocardiography and Arrhythmias Committee, and Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council // *Circulation*. – 2023. – Vol.147, № 15. – P. 676-698.

2. Lippi G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // *International Journal of Stroke*. – 2021. – Vol. 16, №2. P.217-221.

3. Romero J. Cavotricuspid isthmus line in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with or without history of typical atrial flutter: A meta-analysis / J. Romero, K. Patel, D. Briceno, D. Lakkireddy, M. Gabr, J.C. Diaz, L. Alviz, D. Polanco, D.G. Della Rocca, P. Mohanty, S. Mohanty, C. Trivedi, A. Natale, L. Di Biase // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1987-1995.

4. Camm A.J. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review / A.J. Camm, G.V. Naccarelli, S. Mittal, H.J.G.M. Crijns, S.H. Hohnloser, C.S. Ma, A. Natale, M.P. Turakhia, P. Kirchhof // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 17. - P.1932-1948.

5. Packer D.L. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / D.L. Packer, D.B. Mark, R.A. Robb, K.H. Monahan, T.D. Bahnson, J.E. Poole, P.A. Noseworthy, Y.D. Rosenberg, N. Jeffries, L.B. Mitchell, G.C. Flaker, E. Pokushalov, A. Romanov, T.J. Bunch, G. Noelker, A. Ardashev, A. Revishvili, D.J. Wilber, R. Cappato, K.H. Kuck, G. Hindricks, D.W. Davies, P.R.

Kowey, G.V. Naccarelli, J.A. Reiffel, J.P. Piccini, A.P. Silverstein, H.R. Al-Khalidi, K.L. Lee// CABANA Investigators. JAMA. – 2019. – Vol.321, №13. – P.1261-1274.

6. Stabile G. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation / G. Stabile, S. Lacopino, R. Verlato, G. Arena, P. Pieragnoli, G. Molon, M. Manfrin, G. Rovaris, A. Curnis, E. Bertaglia, M. Mantica, L. Sciarra, M. Landolina, C. Tondo // Europace. – 2020. – Vol. 22, №12. – P.1798-1804.

7. Schiavone M. Clinical Management of New-Onset Atrial Fibrillation in COVID-19 Patients Referred to a Tertiary Cardiac Arrhythmia Center after Hospital Discharge / M. Schiavone, F.B. Sozzi, A. Gasperetti, C. Gobbi, E. Gherbesi, L. Barbieri, R. Arosio, G. Mitacchione, F. Toriello, A. Faggiano, M. Viecca, G.B. Forleo, S.J. Carugo // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11.

8. Ситкова Е.С. Клинический случай синдрома такоцубо у пациента с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии / Е.С. Ситкова, А.В. Сморгон, Р.Е. Баталов, А.А. Андреев, С.В. Попов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27. – С.4.

9. El Amrani A. Pharmacological Cardioversion after Pre-Treatment with Antiarrhythmic Drugs Prior to Electrical Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation: Impact on Maintenance of Sinus Rhythm / A. El Amrani, X. Viñolas, M.A. Arias, V. Bazan, P. Valdovinos, J.M. Alegret // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol.10, №5(1029).

10. Brandes A. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure / A. Brandes, H.J.G.M. Crijns, M. Rienstra, P. Kirchhof, E.L. Grove, K.B. Pedersen, I.C. Van Gelder // Europace – 2020. – Vol. 22, №8. – P.1149-1161.

11. Юричева Ю.А., Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии / Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын, Н.Ю. Миронов, А.Е. Ривин, М.В. Берман, Ю.В. Шубик, И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, М.Н. Болотова, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Вестник аритмологии. – 2012. – № 70. – С.32-43.

12. Taha H.S. Efficacy and speed of conversion of recent onset atrial fibrillation using oral propafenone versus parenteral amiodarone: A randomized controlled comparative study / H.S. Taha, G. Youssef, R.M. Omar, A.M. Kamal El-Din, A.A. Shams El-Din, M.S. Meshaal // *Indian heart journal*. - 2022. – Vol. 74, №3. – P.212-217.

13. Stewart S. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole, J.J. McMurray // *Paisley study. Heart*. – 2001. – Vol.86. – P. 516–521.

14. Go A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol.285. – P. 2370–2375.

15. Kirchhof P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax, et al. // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.

16. Lip G.Y. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project / G.Y. Lip, D.J. Golding, M. Nazir et al. // *Br. J. General Pract.* – 1997. – Vol.47. – P. 285–289.

17. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M.E. Barnes, B.J. Gersh, et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol.114. – P.119–125.

18. Heeringa J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D.A. van der Kuip, A. Hofman, et al. // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol.27. – P. 949–953.

19. Naccarelli G.V. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin, K.L. Schulman // *The American Journal of Cardiology*. - 2009. – Vol.104. – P. 1534–1539.

20. Lloyd-Jones D.M. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study/ D.M. Lloyd-Jones, T.J. Wang, E.P. Leip, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – P.1042–1046.

21. Benjamin E.J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, P.A. Wolf, R.B. D'Agostino, H. Silbershatz, W.B. Kannel, D. Levy // *Circulation*. – 1998. – Vol.98. – P. 946–952.

22. Stewart S. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew. Paisley study. / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole, J.J. McMurray // *The American Journal of Medicine*. – 2002. -Vol.113. – P.359–364.

23. Andersson T. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study / T. Andersson, A. Magnuson, I.L. Bryngelsson, O. Frobert, K.M. Henriksson, N. Edvardsson ,D. Poci // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P.1061–1067.

24. Kotecha D. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis / D. Kotecha, J. Holmes, H. Krum, D.G. Altman, L. Manzano, J.G. Cleland, G.Y. Lip, A.J. Coats, B. Andersson, P. Kirchhof, T.G. von Lueder, H. Wedel, G. Rosano, M.C. Shibata, A. Rigby, M.D. Flather// *Lancet*. – 2014. – Vol.384. – P. 2235–2243.

25. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – Vol.22. – P. 983–988.

26. Krahn A. D. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study / A.D. Krahn, J. Manfreda, R.B. Tate, F.A. Mathewson, T.E. Cuddy // *The American Journal of Medicine*. – 1995. – Vol.98. – P. 476–484.

27. Kishore A. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis / A. Kishore, A. Vail, A. Majid, J. Dawson, K.R. Lees, P.J. Tyrrell, C.J. Smith // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. P. 520–526.

28. Henriksson K.M. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke / K.M. Henriksson, B. Farahmand, S. Asberg, N. Edvardsson, A. Terent // *Int. J. Stroke.* – 2012. – Vol.7. – P.276–281.

29. Grond M. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study / M. Grond, M. Jauss, G. Hamann, E. Stark, R. Veltkamp, D. Nabavi, M. Horn, C. Weimar, M. Kohrmann, R. Wachter, L. Rosin, P. Kirchhof // *Stroke.* – 2013. – Vol.44. – P. 3357–3364.

30. Ott A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. / A. Ott, M.M. Breteler, M.C. de Bruyne, F. van Harskamp, D.E. Grobbee, A. Hofman // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P.316–321.

31. Knecht S. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy / S. Knecht, C. Oelschlager, T. Duning, H. Lohmann, J. Albers, C. Stehling, W. Heindel, G. Breithardt, K. Berger, E.B. Ringelstein, P. Kirchhof, H. Wersching // *European Heart Journal.* – 2008. – Vol.29. P. 2125–2132.

32. Ball J. SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management / J. Ball, M.J. Carrington, S. Stewart // *Heart.* - 2013. – Vol. 99. – P. 542–547.

33. Marzona L. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies / L. Marzona, M. O'Donnell, K. Teo, P. Gao, C. Anderson, J. Bosch, S. Yusuf // *Canadian Medical Association Journal.* – 2012. – Vol.184. – P.329–336.

34. Thrall G. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review / G. Thrall, D. Lane, D. Carroll, G.Y. Lip // *American Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 184, №6. – P. 1–19.

35. Von Eisenhart Rothe A. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation / A. von Eisenhart Rothe, F. Hutt, J. Baumert, G. Breithardt, A. Goette, P. Kirchhof, K.H. Ladwig // *EP Europace.* – 2015. – Vol.17. – P. 1354–1362.

36. Steinberg B.A. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / B.A. Steinberg, S. Kim, G.C. Fonarow, L. Thomas, J. Ansell, P.R. Kowey, K.W. Mahaffey, B.J. Gersh, E. Hylek, G. Naccarelli, A.S. Go, J. Reiffel, P. Chang, E.D. Peterson, J.P. Piccini JP // American Journal of Medicine. – 2014. – Vol.167. – P. 735–742.

37. Kirchhof P. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry / P. Kirchhof, J. Schmalowsky, D. Pittrow, L. Rosin, W. Kirch, K. Wegscheider, T. Meinertz // Clinical Cardiology. – 2014. – Vol.37. – P.277–284.

38. Shkolnikova M.A. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / M.A. Shkolnikova MA, D.A. Jdanov, R.A. Ildarova, N.V. Shcherbakova, E.B. Polyakova, E.N. Mikhaylov, S.A. Shalnova, V.M. Shkolnikov // Journal of Geriatric Cardiology. – 2020. – Vol. 17, №2. – P.74-84.

39. Буланова Н.А. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники / Н.А. Буланова, Л.Л. Стажадзе, Л.А. Алексеева, Е.В. Дубровина, Е.В. Дорофеева // Кардиология. – 2011. – Т. 51. № 12. – С. 29-35.

40. Буланова Н.А. Эпидемиологические аспекты фибрилляции предсердий / Н.А. Буланова, Б.А. Сидоренко, В.В. Бояринцев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – №2. – С. 202-205.

41. Сердечная Е.В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на северо-западе Российской Федерации / Е.В. Сердечная, Б.А. Татарский, Е.В. Казакевич // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 17-20.

42. Сердечная Е.В. Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на северо-западе России / Е.В. Сердечная, С.В. Юрьева, Б.А. Татарский // Кардиосоматика. – 2012. - №3. – С.45-51.

43. Хидирова Л.Д. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями / Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, С.А. Зенин // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 6. – С. 894-899.

44. Лукьянов М.М. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич, А.Н. Воробьев, А.В. Загребельный, М.С. Харлап, К.Г. Переверзева, Е.А. Правкина, С.Е. Сердюк, А.Д. Деев, Е.Н. Кудряшов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 4. – С.366-377.

45. Валиахметов М.Н. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА) / М.Н. Валиахметов, Т.А. Гомова, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, К.Н. Надежкина, М.Н. Артемова, Д.Н. Жилин, Е.Е. Федотова, А.В. Загребельный, Е.В. Кудряшов, С.А. Бойцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 495-505.

46. Михин В.П. Структура госпитализации и анти-тромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-КУРСК) / В.П. Михин, Ю.В. Масленникова, М.М. Лукьянов // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 217-223.

47. Переверзева К.Г. Анализ динамики назначения оральных антикоагулянтов амбулаторным пациентам с фибрилляцией предсердий по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА) / К.Г. Переверзева // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 48-49.

48. Бойцов С.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С.А. Бойцов, А.Е. Демкина, Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева // Кардиология. – 2019. – Т.59, № 3 – С. 53-59.

49. Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ включения ривароксабана в текущие алгоритмы профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий / А.Ю. Куликов, М.В. Проценко, Е.В. Сердечная // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 11. – С. 71-77.

50. Бойцов С.А. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев, М.В. Ежов, А.Л. Комаров, Д.В. Певзнер, К.А. Груздев, И.В. Баринаова, А.Ю. Суворов, И.А. Алексеева, О.В. Милько О.В. // Кардиология. – 2021. - №61. – С.4-14.

51. Wollborn J. COVID-19 increases the risk for the onset of atrial fibrillation in hospitalized patients / J. Wollborn, S. Karamnov, K.G. Fields et al. // Sci Rep– 2022. - № 12.

52. Wijesurendra R.S. Mechanisms of atrial fibrillation / R.S. Wijesurendra, B. Casadei // Heart. – 2019. – Vol.105, №24. P. 1860-1867.

53. Schotten U. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, A.Goette A. // Physiol. Rev.– 2011. – Vol. 91, №1. P. 265 – 325.

54. Haïssaguerre M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, J. Clémenty // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 3. P. 659-666.

55. Reddy S. A. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: Does ablation technique influence outcome? / S.A. Reddy, S.L. Nethercott, B.V. Khialani, M.S. Virdee // Indian Heart Journal. – 2021. – Vol. 73, №6. – P. 718-724.

56. Zhao Q. Changes in atrial effective refractory period and I(KACh) after vagal stimulation plus rapid pacing in the pulmonary vein / Q. Zhao, Y. Tang, E. Okello. X. Wang, C. Huang // Revista Espanola de Cardiologia. – 2009. – Vol. 62, №7. – P. 742-749.

57. Sagris M. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics / M. Sagris, E.P. Vardas, P. Theofilis, A.S. Antonopoulos, E. Oikonomou, D. Tousoulis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 23, №1. – P. 6.

58. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on / S. Nattel // *Nature*. – 2002. – №415, P.219-226.

59. Wijffels M.C. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats /M.C. Wijffels, C.J. Kirchhof, R. Dorland, et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol.92. – P.1954-1968.

60. Yue L. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation / L. Yue, J. Feng, R. Gaspo et al. // *Circulation Research*. – 1997. – Vol. 81. – P.512-525.

61. Van Wagoner D.R. Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation / D.R. Van Wagoner, A.L. Pond, P.M. McCarthy et al. // *Circulation Research*. – 1997. – Vol. 80. – P. 772-781.

62. Dobrev D. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K(+) current (I_{K,ACh}) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I_{K,ACh} and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials / D. Dobrev, E. Graf, E. Wettwer, et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104 . – P. 2551-2557.

63. Кузьмин В.С. Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса / В.С. Кузьмин, Л.В. Розенштраух // *Кардиология*. – 2010. – Т. 50, № 7. – С. 62-63.

64. Todd D.M. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation / D.M. Todd, S.P. Fynn, A.P. Walden, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P.1434-1439.

65. Algalarrondo V. Autoimmune Atrial Fibrillation or Atrial Fibrillation-Induced Autoimmunity? A New Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation Pathway? / V. Algalarrondo, F. Extramiana // *Circulation*. – 2023. – Vol.148, №6. – P. 499-501.

66. Bizhanov K.A. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review) / K.A. Bizhanov, K.B. Abzaliyev, A.K. Baimbetov, A.B. Sarsenbayeva, E. Lyan // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2023. – Vol.34, №1. – P. 153-165.

67. Lau D.H. Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms / D.H. Lau, D. Linz, P. Sanders // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2019. – Vol.11, №4. – P. 563-571.

68. Hu Y.F. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation / Y. F. Hu, Y.J. Chen, Y.J. Lin, S.A. Chen // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. -Vol.12, №4. – P. 230-243.

69. Luo B. Connexin 43 reduces susceptibility to sympathetic atrial fibrillation / B. Luo, Y. Yan, Z. Zeng, Z. Zhang, H. Liu, J. Li, W. Huang, J. Wu, Y. He // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2018. - Vol.42, №2. – P. 1125-1133.

70. Щербакова Н.В. Генетика и сердце: основания для внедрения генетического тестирования в клиническую практику / Н.В. Щербакова, В.Ю. Воинова, М.А. Школьников // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2020. – Т.99, №3. С. – 8-15.

71. Wu Q. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 β -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model / Q. Wu, H. Liu, J. Liao, N. Zhao, G. Tse, B. Han, L. Chen, Z. Huang, Y. Du // *Biomedicine Pharmacotherapy*. – 2020. – №129.

72. Allessie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: The role of electroanatomic remodeling / M.A. Allessie // *Heart Rhythm*. – 2024. – Vol.21, №3. – P. 248-249.

73. Mulla W. Rapid Atrial Pacing Promotes Atrial Fibrillation Substrate in Unanesthetized Instrumented Rats / W. Mulla, B. Hajaj, S. Elyagon, M. Mor, R. Gillis, M. Murninkas, H. Klapper-Goldstein, I. Plaschkes, V. Chalifa-Caspi, S. Etzion, Y. Etzion // *Frontiers Phys*. – 2019. – Vol. 20, №10. – P.1218.

74. Goette A. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences / A. Goette, U. Lendecke // *Cells*. – 2021. – Vol.10, №10. – P. 2605.

75. Goette A. Document Reviewers: EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J.M. Kalman, L. Aguinaga, J. Akar, J.A. Cabrera, S.A. Chen, S.S. Chugh, D. Corradi, A. D'Avila, D. Dobrev, G. Fenelon, M. Gonzalez, S.N. Hatem, R. Helm, G. Hindricks, S.Y. Ho, b. Hoit, J. Jalife, Y.H. Kim, G.Y. Lip, C.S. Ma, G.M. Marcus, K. Murray, A. Nogami, P. Sanders, W. Uribe, D.R. Van Wagoner, S. Nattel. // *Europace*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1455-1490.

76. Moe G.K. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge /G.K. Moe, J.A. Abildskov // *American Heart Journal*. – 1959. – Vol. 58. – P. 59–70.

77. Pandit S.V. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation / S.V. Pandit, J. Jalife // *Circulation Research*. – 2013. – Vol.112. – P.849–862.

78. Jalife J. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? / J. Jalife, O. Berenfeld, A. Skanes, R. Mandapati // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 1998. – Vol. 9. – P. 2–12.

79. Narayan S.M. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation). / S. M.Narayan, T. Baykaner, P. Clopton et al. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2014. – Vol.63. – P.1761–1768.

80. Allessie M.A. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation / M.A. Allessie, N.M. de Groot, R.P. Houben, U. Schotten, E. Boersma, J.L. Smeets, H.J. Crijns // *Circulation: Arrhythmia Electrophysiology*. – 2010. – Vol. 3, №6. – P. 606-615.

81. Valeri Y. Pathophysiology of Typical Atrial Flutter / Y. Valeri, G. Bagliani, P. Compagnucci, G. Volpato, L. Cipolletta, Q. Parisi, A. Misiani, M. Fogante, S. Molini, A. Dello Russo, M. Casella // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2022. – Vol.14, №3. – P. 401-409.

82 Fuher A.N. Diagnosing Atypical Flutter in the Post-atrial Fibrillation Ablation Patient: A Case Report / A.N. Fuher, R. Borne, J. Cunningham // *Clinical Practice and Cases Emergency Medicine*. – 2023. - Vol. 7, №2. – P. 106-109.

83. Waki K. Right atrial flutter isthmus revisited: normal anatomy favors nonuniform anisotropic conduction / K. Waki, T. Saito, A.E. Becker // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2000. – Vol. 11, №1. – P. 90-94.

84. Shah S.R. Management of atrial fibrillation-flutter: uptodate guideline paper on the current evidence / S.R. Shah, S.W. Luu, M. Calestino, J. David, B. Christopher // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2018. – Vol.8, №5. – P. 269-275.

85. Niforatos J.D. Management of atrial flutter and atrial fibrillation with rapid ventricular response in patients with acute decompensated heart failure: A systematic review / J.D. Niforatos, M.R. Ehmann, K.S. Balhara, J.S. Hinson, L. Ramcharran, K. Lobner, P.L. Weygandt // *Academic Emergency Medicine*. – 2023. - Vol. 30, №2. – P.124-132.

86. Peters R.W. Overdrive atrial pacing for conversion of atrial flutter: comparison of postoperative with nonpostoperative patients / R.W. Peters, S.R. Shorofsky, M. Pelini, M. Olsovsky, M.R. Gold. *American Heart Journal*. – 1999. – Vol. 137, №1. – P. :100-103.

87. Cosío F.G. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review / F.G. Cosío // *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. – 2017. – Vol.2. – P. 55-62.

88. Riad F.S. Revisiting an Underrecognized Strategy for Rhythm Management: Hybrid Therapy for Patients who Convert from Atrial Fibrillation to Flutter on Antiarrhythmic Drugs / F.S. Riad, A.L. Waldo // *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Managment*. – 2019. – Vol. 10, №10. – P. 3842-3847.

89. Diederichsen S.Z. Natural History of Subclinical Atrial Fibrillation Detected by Implanted Loop Recorders / S.Z. Diederichsen, K.J. Haugan, A. Brandes, M.B. Lanng, C. Graff, D. Krieger, C. Kronborg, A.G. Holst, L. Køber, S. Højberg, J.H. Svendsen // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, №22. – P.2771-2781.

90. Jiang J. Progression of Device-Detected Atrial High-Rate Episodes and the Risk of All-Cause Mortality / J. Jiang, X. Sun, C. Cheng, K. Chen, W. Hua, Y. Su, W. Xu, R. Chen, S. Zhang // *The American Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 204. – P. 96-103.

91. Joglar J. A. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / J.A. Joglar, M.K. Chung, A.L. Armbruster, E.J. Benjamin, J.Y. Chyou, E.M. Cronin, A. Deswal, L.L. Eckhardt, Z.D. Goldberger, R. Gopinathannair, B. Gorenek, P.L. Hess, M. Hlatky, G. Hogan, C. Ibeh, J.H. Indik, K. Kido, F. Kusumoto, M.S. Link, K.T. Linta, G.M. Marcus, P.M. McCarthy, N. Patel, K.K. Patton, M.V. Perez, J.P. Piccini, A.M. Russo, P. Sanders, M.M. Streur, K.L. Thomas, S. Times, J.E. Tisdale, A.M. Valente, D.R. Van Wagoner // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149, №1. – P.1-156.

92. De Denus S. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / S. de Denus, C.A. Sanoski, J. Carlsson, G. Opolski, S.A. Spinler // *Arch Internal Medicine*. – 2005. – Vol.165, №3. – P. 258-262.

93. Camm A.J. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review / A.J. Camm, G.V. Naccarelli, S. Mittal, H.J.G.M. Crijns, S.H. Hohnloser, C.S. Ma, A. Natale, M.P. Turakhia, P.J. Kirchhof, *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol.79, №19. – P. 1932-1948.

94. Blackshear J.L. AFFIRM trial; RACE trial. AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation / J. L. Blackshear, R.E. Safford // *Cardiac Electrophysiology Review*. – 2003. – Vol.7, №4 – P. 366-369.

95. Van Gelder I.C. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation / I.C. Van Gelder, H.F. Groenveld, H.J. Crijns, Y.S. Tuininga, J.G. Tijssen, A.M. Alings, H.L. Hillege, J.A. Bergsma-Kadijk, J.H. Cornel, O. Kamp, R. Tukkier, H.A. Bosker, D.J. Van Veldhuisen, M.P. Van den Berg // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol.362, №15. – P. 1363-1373.

96. Ruzieh M. A Multimorbidity-Based, Risk-Stratified Reanalysis of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Trial / M.

Ruzieh, J. Mandrola, A.M. Dyer, V.M. Chinchilli, G.V. Naccarelli, A.J. Foy // *Drugs Aging*. – 2020. – Vol.37, №11. – P.839-844.

97. Ogawa S. J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. J-RHYTHM Study / S. Ogawa, T. Yamashita, T. Yamazaki, Y. Aizawa, H. Atarashi, H. Inoue, T. Ohe, H. Ohtsu, K. Okumura, T. Katoh, S. Kamakura, K. Kumagai, Y. Kurachi, I. Kodama, Y. Koretsune, T. Saikawa, M. Sakurai, K. Sugi, T. Tabuchi, H. Nakaya, T. Nakayama, M. Hirai, M. Fukatani, H. Mitamura // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 73, №2. – P. 242-248.

98. Maan A. Impact of treatment crossovers on clinical outcomes in the rate and rhythm control strategies for atrial fibrillation: Insights from the AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) trial / A. Maan, Z. Zhang, Z. Qin, Y. Wang, S. Dudley, K. Dabhadakar, M. Refaat, M. Mansour, J.N. Ruskin, E.K. Heist // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 40, №7. – P.770-778.

99. Fosbol E.L. Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry / E.L. Fosbol, D.N. Holmes, J.P. Piccini // *Journal of American Heart Association*. – 2013. - №2. – P.110.

100. Proietti M. Realworld applicability and impact of early rhythm control for European patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EORP-AF longterm general registry / M. Proietti, M. Vitolo, S.L. Harrison et al. // *Clin Res Cardiol*. – 2021. – Vol.111, №1. – P.70–84.

101. Biase L.D. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device // L.D. Biase, P. Mohanty, S.Mohanty et al. // *Circulation*. – 2016. - №133. – P.1637–1644.

102. Gupta D. Quality of life and healthcare utilisation improvements after atrial fibrillation ablation / D. Gupta, J. Vijgen, T.D. Potter et al.// *Heart*. – 2021. - №107. – P. 1296.

103. Nattel S. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications / S. Nattel, E. Guasch, I. Savelieva et al. // *European Heart Journal*. – 2014. - №35. – P. 1448–1456.

104. Kirchhof P. Can we improve outcomes in AF patients by early therapy? / P. Kirchhof // *BMC Med.* - 2009. - №7. – P.72.

105. Page R.L. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial) / R.L. Page, S.J. Connolly, H.J. Crijns et al. // *American Journal of Cardiology.* – 2011. – №107. – P. 1019–1022.

106. Blomström-Lundqvist C. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial / C. Blomström-Lundqvist, S. Gizurarson, J. Schwieler, S.M. Jensen, L. Bergfeldt, G. Kennebäck, A. Rubulis, H. Malmberg, P. Raatikainen, S. Lönnnerholm, N. Höglund, D. Mörtzell D. // *JAMA.* - 2019. – Vol. 321, №11. – P.1059-1068.

107. Di Biase L. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial / L. Di Biase, P. Mohanty, S. Mohanty, P. Santangeli, C. Trivedi, D. Lakkireddy, M. Reddy, P. Jais, S. Themistoclakis, A. Dello Russo, M. Casella, G. Pelargonio, M.L. Narducci, R. Schweikert, P. Neuzil, J. Sanchez, R. Horton, S. Beheiry, R. Hongo, S. Hao, A. Rossillo, G. Forleo, C. Tondo, J.D. Burkhardt, M. Haissaguerre, A. Natale // *Circulation.* – 2016. – Vol.133, №17. – P.1637-1644.

108. Brachmann J. Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial / J. Brachmann, C. Sohns, D. Andresen, J. Siebels, S. Sehner, L. Boersma, B. Merkely, E. Pokushalov, P. Sanders, H. Schunkert, D. Bänsch, L. Dagher, Y. Zhao, C. Mahnkopf, K. Wegscheider, N.F. Marrouche // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2021. – Vol.7, №5. – P. - 594-603.

109. Poole J.E. CABANA Investigators and ECG Rhythm Core Lab. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial / J.E. Poole, T.D. Bahnson, K.H. Monahan, G. Johnson, H.Rostami, A.P. Silverstein, H.R. Al-Khalidi, Y. Rosenberg, D.B. Mark, K.L. Lee, D.L. Packer // *Journal of American College Cardiology.* – 2020. - Vol.75, №25. – P. 3105-3118.

110. Andrade J.G. EARLY-AF Study Investigators. A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) - methods and rationale / J.G. Andrade, J. Champagne, M.W. Deyell, V. Essebag, S. Lauck, C. Morillo, J. Sapp, A. Skanes, P. Theoret-Patrick, G.A. Wells, A. Verma // *American Heart Journal*. – 2018. - №206. – P. 94-104.

111. Marcus G.M. Individualized Studies of Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation: The I-STOP-AFib Randomized Clinical Trial / G.M. Marcus, M.F. Modrow, C.H. Schmid, K. Sigona, G. Nah, J. Yang, T.C. Chu, S. Joyce, S. Gettabecha, K. Ogomori, V. Yang, X. Butcher, M.T. Hills, D. McCall, K. Sciarappa, I. Sim, M.J. Pletcher, J.E. Olgin // *JAMA Cardiology*. – 2022. Vol.7, №2. – P. 167-174.

112. Kirchhof P. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / P. Kirchhof, A.J. Camm, A. Goette, A. Brandes, L. Eckardt, A. Elvan, T. Fetsch, I.C. van Gelder, D. Haase, L.M. Haegeli, F. Hamann, H. Heidbüchel, G. Hindricks, J. Kautzner, K.H. Kuck, L. Mont, G.A. Ng, J. Rekosz, N. Schoen, U. Schotten, A. Suling, J. Taggeselle, S. Themistoclakis, E. Vettorazzi, P. Vardas, K. Wegscheider, S. Willems, H.J.G.M. Crijns, G. Breithardt, *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383, №14. – P.1305-1316.

113. Rillig A. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure / A. Rillig, C. Magnussen, A.K. Ozga, et al. // *Circulation*. – 2021. – Vol.144, №11. – P. 845–858.

114. Willems S. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial / S. Willems, K. Borof, A. Brandes et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol.43, №12. – P. 1219–1230.

115. Korantzopoulos P. Electrical cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter: manoeuvres and tips to increase its effectiveness / P. Korantzopoulos // *Europace*. – 2020. – Vol.22, №10. – P. 1601-1602.

116. Schmidt A.S. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation / A.S. Schmidt, K.G. Lauridsen, P. Torp, L.F. Bach, H. Rickers, B. Løfgren // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol.41, №5. – P. 626-631.

117. Grönberg T. Can we predict the failure of electrical cardioversion of acute atrial fibrillation? The FinCV study. / T. Grönberg, J.E. Hartikainen, I. Nuotio, F. Biancari, T. Vasankari, M. Nikkinen, A. Ylitalo, K.E. Airaksinen // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2015. – Vol.38, №3. – P. 368-375.

118. Lacoste J.L. Comparative Effectiveness of Direct Current Cardioversion in Patients With Atrial Fibrillation and Obesity With Body Mass Index ≥ 50 kg/m² /J.L. Lacoste, J.C. Avalon, D. Ludhwani, J. Conte, G. Perkowski, B. Patel, A. Courser, S. Balla // *Am J Cardiol.* – 2023. - №203. – P. 234-239.

119. Prasai P. Electric Cardioversion vs. Pharmacological with or without Electric Cardioversion for Stable New-Onset Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / D.B. Shrestha, E. Saad, A. Trongtorsak, A. Adhikari, S. Gaire, P.R. Oli, J. Shtembari, P. Adhikari, Y.R. Sedhai, M.S. Akbar, I.Y. Elgendy, G. Shantha // *J Clin Med.* – 2023. – Vol.12, №3. – P. 1165.

120. Airaksinen K.E. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. / K.E. Airaksinen, T. Grönberg, I. Nuotio, M. Nikkinen, A. Ylitalo, F. Biancari, J.E. Hartikainen // *Journal of American College Cardiology.* – 2013. – Vol. 62, №13. – P.1187-92.

121. Kurt M. Post-cardioversion atrial stunning - Not to be forgotten. / M. Kurt M, T.Z. Naqvi // *Echocardiography.* – 2023. – Vol.40, №3. – P. :266-270.

122. 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. – Том 26, № 1 (95). – С. 24-30.

123. Ezekowitz M.D. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial / M.D. Ezekowitz, C.V. Pollack, J.L. Halperin, R.D. England, S. VanPelt Nguyen, J. Spahr, M. Sudworth, N.B. Cater, A. Breazna, J. Oldgren, P. Kirchhof // *European Heart Journal* – 2018.- Vol. 39, №32. – P. 2959-2971.

124. Van Gelder I.C. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation / I.C. Van Gelder, A.E. Tuinenburg, B.S. Schoonderwoerd, R.G. Tieleman, H.J. Crijns // *American Journal of Cardiology*. – 1999. – Vol.84, №9A. – P. 147-151.

125. Baranchuk A. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: learning Bayes syndrome / A. Baranchuk, C. Yeung // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol.272. – P. 221-222.

126. Toufan M. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion / M. Toufan, B. Kazemi, N. Molazadeh // *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. – 2017. – Vol.9. – P.54-59.

127. Okada J.I. Transition mechanisms from atrial flutter to atrial fibrillation during anti-tachycardia pacing therapy / J.I. Okada, T. Washio, S. Sugiura, T. Hisada // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2023. – Vol.46, №12. – P.1509-1518.

128. Bash L.D. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation / L.D. Bash, J.L. Buono, G.M. Davies, A. Martin, K. Fahrback, H. Phatak, R. Avetisyan, M. Mwamburi // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2012. – Vol.26. – P.167-179.

129. Akel T. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis / T. Akel, J. Lafferty // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. - 2018. – Vol.23. – P.12508

130. Brüggjenjürgen B. Cost effectiveness of antiarrhythmic medications in patients suffering from atrial fibrillation / B. Brüggjenjürgen, S. Kohler, N. Ezzat, T. Reinhold, S.N. Willich // *Pharmacoeconomics*. – 2013. – Vol.3. P.195-213.

131. Mankad P. Antiarrhythmic Drugs: Risks and Benefits / P. Mankad, G. Kalahasty // *Medical Clinics of North America*. - 2019. – Vol.103, №5.- P821-834.

132. Hamilton D. Sr. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians / D. Sr.Hamilton, S. Nandkeolyar, H. Lan, P. Desai, J. Evans, C. Hauschild, D. Choksi, I. Abudayyeh, T. Contractor, A. Hilliard // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2020. – Vol.20, №6. – P.549-558.

133. Valembois L. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation / L. Valembois, E. Audureau, A. Takeda, W. Jarzebowski, J. Belmin, C. Lafuente-Lafuente // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol.9, №9.

134. Kongsgaard E. Management of atrial flutter / E. Kongsgaard, H. Aass // *Current Cardiology Report.* - 2000. – Vol. 2, №4. – P.314-321.

135. Echt D.S. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial / D.S. Echt, P.R. Liebson, L.B. Mitchell, R.W. Peters, D. Obias-Manno, A.H. Barker, D. Arensberg, A. Baker, L. Friedman, H.L. Greene, et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 1991. – Vol.324, №12. – P.781-788.

136. Eckardt L. Experimental models of torsade de pointes / L. Eckardt, W. Haverkamp, M. Borggrefe, G. Breithardt // *Cardiovascular Results.* -1998. – Vol.39, №1. – P.178-193.

137. Stiell I.G. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter / I.G. Stiell, C.M. Clement, C. Symington, J.J. Perry, C. Vaillancourt, G.A. Wells // *Acad Emerg Med.* - 2007. – Vol.14, №12. – P.1158-1164.

138. Scheuermeyer F.X. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate a Chemical-first or Electrical-first Cardioversion Strategy for Patients With Uncomplicated Acute Atrial Fibrillation / F.X. Scheuermeyer, G. Andolfatto, J. Christenson, C. Villa-Roel, B. Rowe // *Academic Emergency Medicine.* - 2019. – Vol. 26, №9. – P. 969-981.

139. Stiell I.G. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial / I.G. Stiell, M.L.A. Sivilotti, M. Taljaard, D. Birnie, A. Vadeboncoeur, C.M. Hohl, A.D. McRae, B.H. Rowe, R.J. Brison, V. Thiruganasambandamoorthy, L. Macle, B. Borgundvaag, J. Morris, E. Mercier, C.M. Clement, J. Brinkhurst, C. Sheehan, E. Brown, M.J. Nemnom, G.A. Wells, J.J. Perry // *Lancet.* – 2020. – Vol.1, №395. – P. 339-349.

140. Etchegoyen C.V. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit / C.V. Etchegoyen, G.A. Keller, S. Mrad, S.Cheng, G. Di Girolamo // *Current Clinical Pharmacology.* -2017. – Vol.12, №4. – P.210-222.

141. Katz A. Procainamide-Provoked Brugada Pattern in a Patient Presenting with New-Onset Atrial Fibrillation or Flutter: When Does it Matter? / A. Katz, S. Balasubramanian, Z. Freedman // *Journal of Emergency Medicine*. – 2023. – Vol.65, №3. – P. 229-233.

142. Tamargo J. IKur/Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation / J. Tamargo, R. Caballero, R. Gómez, E. Delpón // *Expert Opinion on Investigational drugs*. – 2009. – Vol.18, №4. – P.399-416.

143. Echt D.S. Use of flecainide for the treatment of atrial fibrillation / D.S.Echt, J.N. Ruskin // *American Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol.125. – P.1123-1133.

144. Markey G.C. Intravenous flecainide for emergency department management of atrial fibrillation / G.C. Markey, N. Salter, J. Ryan // *Journal of Emergency Medicine*. – 2017. – P. 1-8.

145. Donovan K.D. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation / K.D. Donovan, G. J. Dobb, L.J. Coombs, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 1992 – Vol.70. – P.50A-54A.

146. Chevalier P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis / P. Chevalier, A. Durand-Dubief, H. Burri, M. Cucherat, G. Kirkorian, P. Touboul // *Journal of The American College of Cardiology*. – 2003. – Vol.15, №41. – P.255-262.

147. Donovan K.D. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent onset atrial fibrillation / K.D. Donovan, B.M. Power, B.E.F. Hockings, G.J. Dobbs GJ, K.Y. Lee // *Am J Cardiol*. – 1995. – Vol.75. – P.693-697.

148. Martinez-Marcos F.J. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm / F.J. Martinez-Marcos, J.L. Garcia-Garmendia, A. Ortega-Carpio, J.M. Fernandez-Gomez, J.M. Santos, C. Camacho // *Am J Cardiol*. – 2000. – Vol.86. – P. 950-953.

149. Crijns H.J.G.M. INSTANT Investigators*. Open-Label, Multicenter Study of Flecainide Acetate Oral Inhalation Solution for Acute Conversion of Recent-Onset, Symptomatic Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm / H.J.G.M. Crijns, A. Elvan, N. Al-

Windy, Y.S. Tuininga, E. Badings, I. Aksoy, I.C. Van Gelder, P. Madhavapeddi, A.J. Camm, P.R. Kowey, J.N. Ruskin, L. Belardinelli // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* - 2022. – Vol.15, №3. – P.102-104.

150. Lévy S. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation using intravenous antiarrhythmics: A European perspective / S. Lévy // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2021. – Vol.32, №12. - P. 3259-3269.

151. Bellandi F. Intravenous propafenone: efficacy and safety in the conversion to sinus rhythm of recent onset atrial fibrillation—a single-blind placebo-controlled study / F. Bellandi, R.P. Dabizzi, F. Cantini, M.D. Natale, L. Niccoli // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1996. – Vol.10, №2. – P.153-157.

152. Kochiadakis G.E. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation / G.E. Kochiadakis, N.E. Igoumenidis, M.E. Hamilos, M.E. Marketou, G.I. Chlouverakis, P.E. Vardas // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol.99, №12. – P.1721-1725.

153. Ganau G. Intravenous propafenone for converting recent onset atrial fibrillation in emergency departments: a randomized placebo-controlled multicenter trial / G. Ganau, T. Lenzi // *J Emerg Med.* – 1998. – Vol.16. – P.383-387.

154. Alboni P. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the ‘pill-in-the-pocket’ approach / P. Alboni, G.L. Botto, N. Baldi, M. Luzi, V. Russo, L. Gianfranchi, P. Marchi, M. Calzolari, A. Solano, R. Baroffio, G. Gaggioli // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol.351. – P. 2384-2391.

155. Andrade J.G. Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation / J.G. Andrade, J. MacGillivray, L. Macle, R.J.R. Yao, M. Bennett, C.B. Fordyce, N. Hawkins, A. Krahn, J. Jue, K. Ramanathan, T. Tsang, K. Gin, M.W. Deyell // *Heart Rhythm.* – 2018. – Vol.15, №1. – P. 9-16.

156. Piotrowski R. Antazoline-insights into drug-induced electrocardiographic and hemodynamic effects: results of the ELEPHANT II substudy / R. Piotrowski, J.

Giebułtowicz. J. Baran, et al. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2017. – Vol. 22. – E.12441.

157 - Binkowski B.J. Effect of antazoline on electrophysiological properties of atrial muscle and conduction system of the heart / B.J. Binkowski, M. Makowski, P. Kubinski, A. Lubinski // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2018. – Vol.32, №2. – P. 169-173.

158. Maciag A. Efficacy and safety of antazoline in the rapid cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation (the AnPAF Study) / A. Maciag, M.M. Farkowski, T. Chwyczko, et al. // *Europace.* -2017. – Vol.19, №10. – P.1637-1642.

159. Milan D.J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / D.J. Milan, J.P. Saul, J.C. Somberg, J. Molnar // *Cardiology.* – 2017. – Vol.136. – P.52-60.

160. Kpaeyeh J.A Jr. Sotalol / J.A. Jr. Kpaeyeh, J.M. Wharton // *Card Electrophysiol Clin.* – 2016. – Vol.8, №2. – P. 437-452.

161. Somberg J.C. Developing a safe intravenous sotalol dosing regimen / J.C. Somberg, R.A. Preston, V. Ranade, J. Molnar // *Am J Ther.* – 2010. – Vol.17. – P. 365-372.

162. Vos M. A. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The ibutilide/sotalol comparator study group / M.A. Vos, S.R. Golitsyn, K. Stangl, et al. // *Heart.* – 1998. – Vol. 79, №6. – P. 568-575.

163. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation / P. Zimetbaum // *Circulation.* - 2012. – Vol.125. – P.381–389.

164. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety / S.J. Connolly // *Circulation.* – 1999. Vol.100. – P. 2025–2034.

165. Galperin J. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial / J. Galperin, M.V. Elizari, P.A. Chiale, et al. // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001. – Vol.6. – P.341–350.

166. Khan I.A. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation / I.A. Khan, N.J. Mehta, R.M. Gowda // *Int J Cardiol.* – 2003. – Vol. 89. – P. 239-248.

167. Slavik R.S. Intravenous amiodarone for conversion of atrial fibrillation: misled by meta-analysis? / R.S. Slavik, P.J. Zed // *Pharmacotherapy.* – 2004. – Vol. 24, №6. – P.792-798.

168. Ul Rehman S. Multisystem side effects of amiodarone / S. Ul Rehman, N. Siddiqui, N.S.Khan, R. Sobia, R. Assaly // *Am J Med Sci.* – 2015. – Vol.349, №5. – P.454.

169. Naccarelli G.V. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials / G.V. Naccarelli, D.L. Wolbrette, M. Khan, et al. // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 20, №91. – P. 5D-26D.

170. Nørgaard B. L. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group / B.L. Nørgaard, K. Wachtell, P.D. Christensen, et al. // *Am Heart J.* – 1999. – Vol.137, №6. – P. 1062-1069.

171. Bianconi L. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study / L. Bianconi, A. Castro, M. Dinelli, et al. // *Eur Heart J.* - 2000. – Vol.21, №15. – P.1265-1273.

172. Torp-Pedersen C. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction / C. Torp-Pedersen, M. Moller, P.F. Bloch-Thomsen, et al. // *N Engl J Med.* -1999, Vol.341. – P. 857-865.

173. Wu Z. Drug-induced torsades de pointes: Disproportionality analysis of the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system / Z. Wu, P. Zhou, N.He, S.Zhai // *Front Cardiovasc Med.* - 2022. – Vol.24, №9. – P.966.

174. Nair M. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation / M. Nair, L.K. George, S.K. Koshy // J Am Board Fam Med.- 2011. -Vol. 24. – P. 86-92.

175. Vinson D.R. Ibutilide effectiveness and safety in the cardioversion of atrial fibrillation and flutter in the community emergency department / D.R. Vinson, N. Lugovskaya, E.M. Warton EM, et al. // Ann Emerg Med. – 2018. Vol. 71, №1. – P. 96-108.

176. Stambler B.S. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation / B.S. Stambler, M.A. Wood, K.A. Ellenbogen, K.T. Perry, L.K. Wakefield, J.T. VanderLugt // Circulation. – 1996. – Vol.94. – P. :1613-1621.

177. Volgman A.S. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation / A.S. Volgman/ P.A. Carberry, B. Stambler et al. // J Am Coll Cardiol. – 1998. Vol.31. – P.1414-1419.

178. Nakaya H. Electropharmacology of Nifekalant, a New Class III Antiarrhythmic Drug / H. Nakaya, H.Uemura // Cardiovascular Drug Reviews. – 1998. - Vol. 16, №. 2. – P. 133-144.

179. Kushida S. Inhibitory effect of the class III antiarrhythmic drug nifekalant on HERG channels: mode of action / S. Kushida, T. Ogura, I. Komuro, H. Nakaya // Eur J Pharmacol. – 2002. – Vol.13, №457. – P.19-27.

180. Liu P. Meta-analysis of the efficacy and safety of nifekalant in the conversion of atrial fibrillation / P. Liu, K. Li, S. Wang, M. Liu, L. Wang, G. Su // Exp Ther Med. – 2022. – Vol.7, №25. – P. 56.

181. Hu J. Efficacy of Nifekalant in Patients With Wolff-Parkinson-White Syndrome and Atrial Fibrillation: Electrophysiological and Clinical Findings / J. Hu, J. Yu, Q. Chen, J. Hu, Q. Huang, Z. Xia, Z. Ju, P. Yuan, S. Fan, Q. Xiong, B. Zhu, L. Huang, C. You, H. Bao, Y. Wu, X. Cheng, J. Li, A.J. Marian, K. Hong // J Am Heart Assoc.- 2019. – Vol.8, №13. – E. 12511.

182. Zhai Z. Comparison of the efficacy and safety of different doses of nifekalant in the instant cardioversion of persistent atrial fibrillation during radiofrequency ablation / Z. Zhai, Z. Xia, J. Hu, B. Zhu, Q. Xiong, Y. Wu, K. Hong, Q. Chen, J. Yu, J. Li // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2021. – Vol.128, №3. – P. 430-439.

183. Funakoshi H. Nifekalant versus Amiodarone for Out-Of-Hospital Cardiac Arrest with Refractory Shockable Rhythms; a Post Hoc Analysis / H. Funakoshi, S. Aso, Y. Homma, R. Onodera, Y. Tahara // *Arch Acad Emerg Med.* – 2022. – Vol.1, №10. – P.6.

184. Fedida D. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235 / D. Fedida, P.M. Orth, J.Y. Chen, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* -2005. – Vol.16. – P.1227-1238.

185. Lévy S. for rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: results from the SPECTRUM Study / S. Lévy, J. Hartikainen, B. Ritz, T. Juhlin // *Domanovitz H Cardiovasc Drugs Ther.* – 2020. – Vol.35. – P.283-292.

186. Camm A.J. A randomized active- controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation / A.J. Camm, A. Capucci, S.H. Hohnloser, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 313-321.

187. Roy D. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation / D. Roy, B.H. Rowe, I.G. Stiell, et al. // *J Am Coll Cardiol.* -2004- Vol.21, №44. – P.2355-2361.

188. Vogiatzis I. Vernakalant versus ibutilide for immediate conversion of recent onset atrial fibrillation / I. Vogiatzis, E. Papavasiliou, I. Dapcevitch, S. Pittas, E. Koulouris // *Hippokratia.* -2017. – Vol.21, №2. – P.67-73.

189. Stiell I.G. A multicenter, open- label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm / I.G. Stiell, J.S. Roos, K.M. Kavanagh, G. Dickinson // *Am Heart J.* – 2010. – Vol.159. – P. 1095-1101.

190. Beatch G.N. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm; a phase 3b randomized controlled trial / G.N. Beatch, B. Mangal // *BMC Cardiovasc Disord.* -2016. – Vol.16. – P.113.

191. Pohjantähti-Maaroos H. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation / H. Pohjantähti-Maaroos, H. Hyppölä, M. Lekkala, E. Sinisalo, A. Heikkola, J. Hartikainen // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2019. – Vol.8, №2. - P.114-120.

192. Simon A. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent- onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department / A. Simon, J. Niederdoeckl, E. Skyllouriotis, et al // *Europace.* – 2017. Vol. 19. – P. 233-240.

193. Розенштраух Л.В. Антиаритмические препараты нибентан и РГ-2 / Л.В. Розенштраух, С.П. Голицын // *Природа.* - 2005.- № 10 (1082). – С. 51-52.

194. Розенштраух Л.В. Новый отечественный антиаритмический препарат III КЛАССА нибентан: от экспериментальных исследований к клинической практике / Л.В. Розенштраух, М.Я. Руда, С.П. Голицын, Е.Б. Майков // *Кардиология.* - 2003.- Т. 43. № 6. - С. 66.

195. Голицын С.П. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями / С.П. Голицын // *Кардиология.* - 2003. - Т. 43. № 4. - С. 64-73.

196. Латфуллин И.А. Восстановление синусового ритма при использовании антиаритмического препарата III класса нибентан / И.А. Латфуллин, Р.И. Ахмерова, Г.П. Ишмурзин, Р.Ф. Гайфуллина // *Вестник аритмологии.* - 2005. - № 37. - С. 42-44.

197. Ахмерова Р.И. Применение нибентана при наджелудочковых нарушениях ритма / Р.И. Ахмерова, Г.П. Ишмурзин, Р.Ф. Гайфуллина, И.А. Латфуллин // *Казанский медицинский журнал.* - 2005. - Т. 86. № 3. - С. 229-230.

198. Шубик Ю.В. Нибентан: препарат для фармакологической кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий / Ю.В. Шубик, М.М. Медведев, А.Е. Ривин // *Кардиология.* - 2005.- Т. 45. № 3.- С. 21-25.

199. Глушков Р.Г. Новая группа антиаритмических средств III класса - производных пиперидил-4-этана / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков, А.И. Львов, Г.П.

Жихарева, Н.К. Давыдова, О.С. Сизова, В.В. Аснина, Е.Н. Салин // Химико-фармацевтический Журнал. – 2011. – Т.45, №2. С.3-12.

200. Розенштраух Л.В. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2. / Л.В. Розенштраух, В.В. Федоров, А.В. Резник, О.Ф. Шарифов, Г.Г. Белошапко, А.В. Юшманова, С.П. Голицын, М.Я. Руда, Е.И. Чазов // Кардиология. – 2003. -Т.43, №9. – С. 56-64.

201. Федоров В.В. Антиаритмическая активность препарата III класса РГ-2 на ваготонической модели фибрилляции предсердий / В.В. Федоров, Л.В. Розенштраух, А.В. Резник, Г.Г. Белошапко, А.В. Юшманова, С.П. Голицын, М.Я. Руда, Е.И. Чазов // Кардиология. -2004. - Т. 44. № 11. - С. 66-73.

202. Миронов Н.Ю. Электрофизиологические эффекты и противоаритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Н.Ю. Миронов, С.П. Голицын, С.Ф. Соколов, Е.Б.Майков, Н.Б. Шлевков, Ю.А. Юричева, Ю.В. Мареев, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.75, № 10. – С. 16-21.

203. Егоров Ю.В. Влияние антиаритмического препарата III класса ниферидила (РГ-2) на биоэлектрическую активность миокарда легочных вен // Ю.В. Егоров, В.И. Столбова, В.С. Кузьмин, Л.В. Розенштраух // Кардиология. - 2012. - Т. 52. № 2. - С. 47-51.

204. Миронов Н.Ю. Электрофизиологические эффекты и противоаритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Н.Ю. Миронов, С.П. Голицын, С.Ф. Соколов, Е.Б. Майков, Н.Б. Шлевков, Ю.А. Юричева, Ю.В. Мареев, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012. - Т. 75. № 10. - С. 16-21.

205. Ревешвили А.Ш. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации / А.Ш. Ревешвили, Е.В. Шляхто, В.А. Сулимов, Ф.Г. Рзаев, М.В. Горев, Ш.Г. Нардая, А.В. Шпектор, С.П. Голицын, С.В. Попов, Ю.В. Шубик, С.М. Яшин, Е.Н. Михайлов, Е.А. Покушалов, М.Ю. Гиляров, Д.С. Лебедев,

Д.А. Андреев, Р.Е. Баталов, О.Ю. Пиданов, М.М. Медведев, Н.А. Новикова // М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, 2017. – С. 211.

206. Голицын С.П. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / С.П. Голицын, Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева, Л.Ю. Лайович, Е.Б. Майков, Н.Ю. Миронов, О.О. Шахматова // Евразийский кардиологический журнал. - 2019. - № 4.- С. 4-85.

207. Аракелян М.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева, С.П. Голицын, Е.З. Голухова, М.В. Горев, К.В. Давтян, О.М. Драпкина, Е.С. Кропачева, Е.А. Кучинская, Л.Ю. Лайович, Н.Ю. Миронов, И.Е. Мишина, Е.П. Панченко, А.Ш. Рвишвили, Ф.Г. Рзаев, Б.А. Татарский, М.Д. Уцумуева, О.О. Шахматова, Н.Б. Шлевков и др. // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26. № 7. - С. 190-260.

208. 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. Гаглыева, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, Л.В. Зинченко, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын С.П. //Кардиологический вестник. - 2021.- Т. 16. № 1. - С. 49-55.

209. Гаглыева Д.А. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. современные подходы к лечению / Д.А. Гаглыева, Н.Ю. Миронов, Л.Ю. Лайович, Н.А. Миронова, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. - 2021.- Т.16, № 2. – С. 5-14.

210. Steinberg J.S. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / J.S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz, P. Aziz, P. Balsam, A. Baranchuk, D.J. Cantillon, P. Dilaveris, S.J. Dubner, N. El-Sherif, J. Krol, M. Kurpesa, M.T. La Rovere, S.S. Lobodzinski, E.T. Locati, S. Mittal, B. Olshansky, E. Piotrowicz, L. Saxon, P.H. Stone, L. Tereshchenko,

M.P. Turakhia, G. Turitto, N.J. Wimmer, R.L. Verrier, W. Zareba, R. Piotrowicz // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2017. – Vol.22, №3. -E.12447.

211. Lepeschkin E. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram / E. Lepeschkin, B. Surawicz // *Circulation.* – 1952. – Vol.6, №3. – P. 378-388.

212. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms / H.C. Bazett // *Ann. noninv. electrocard.* – 1997. – Vol.2. – Issue 2. – P.177-194.

213. Акрамова Э.Г. Спекл-трекинг эхокардиография при артериальной гипертензии / Э.Г. Акрамова // *Практическая медицина.* – 2018. - Т. 1, №112. - С. 69-73.

214. Терегулов Ю.Э. Протокол эхокардиографического исследования / Ю.Э. Терегулов, С.Ю. Ахунова, Э.Г. Акрамова, Н.А. Цибулькин, И.П. Кирилюк, Ф.Н. Мухаметшина, Ф.Ф. Галиуллина, Р.К. Фаздалов // *Методические рекомендации/ Участок ротационной печати НБ КГМА.* - Казань, 2017. – С. 36.

215. Fatkin D. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo / D. Fatkin, R.P. Kelly, M.P. Feneley // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 961-969.

216. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials / E. Christensen // *J Hepatol.* – 2007. – Vol.46, №5. -P. 947-954.

217. Shan G. Fisher's exact approach for post hoc analysis of a chi-squared test / G. Shan, S. Gerstenberger // *PLoS One.* – 2017. Vol. 20, №12.

218. D'Agostino R.B. A Suggestion for Using Powerful and Informative Tests of Normality." / R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, R.B. Jr. D' Agostino // *The American statistician.* – 1990. – Vol.,44. – P. 316-321.

219. Zimmerman D.W. The Relative Power of the Wilcoxon-Mann-Whitney Test and Student t Test Under Simple Bounded Transformations / D.W. Zimmerman, B.D. Zumbo // *J Gen Psychol.* – 1990. – Vol.117, №4. – P.425-436.

220. McHugh M.L. Multiple comparison analysis testing in ANOVA / M.L. McHugh // *Biochem Med.* - 2011. – Vol.21, №3. – P.203-209.

221. Dinno A. Nonparametric pairwise multiple comparisons in independent groups using Dunn's test / A. Dinno // *The Stata Journal*. – 2015. – Vol.15, № 1. – P. 292–300.

222. Andrade C. Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get / C. Andrade // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol.76, №7. – P.857-861.

223. Koletsi D. Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test / D. Koletsi, N. Pandis // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. – 2017. – Vol.152. – P. 569-571.

224. Радченко С.Г. Основные концепции множественного регрессионного анализа / С.Г. Радченко, С.Н. Лапач // *Математические машины и системы*. - 2013. - № 1. - С. 150-156.

225. Wilcox R.R. ANCOVA: A heteroscedastic global test when there is curvature and two covariates / R.R. Wilcox // *Computational Statistics*. - 2016. - Vol. 31. № 4. - P. 1593-1606.

226. DeLong E. R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach / E.R. DeLong, D.M. DeLong, D.L. Clarke-Pearson // *Biometrics*. – 1988. – Vol.44, №3. – P.837-845.

227. Hall G.H. Bayes theorem for the clinician / G.H. Hall, A.P. Round // *West Engl Med J*. – 1990.- Vol.105, №4. – P.106-109.

228. Atkinson W. Charting fields and spaces quantitatively: from multiple correspondence analysis to categorical principal components analysis / W. Atkinson // *Quality & Quantity*. – 2024. – Vol.58. – P.829–848.

229. Lê S. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis / S. Lê, J. Josse, F. Husson // *Journal of Statistical Software*. – 2008. – Vol. 25, №1. – P. 1-18.

230. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта" (Принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.,) изменения внесены: на 29-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, Япония, октябрь 1975 г.; на 35-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Венеция, Италия, октябрь 1983 г.; на 41-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Гонконг,

сентябрь 1989 г.; на 48-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Сомерсет Вест, ЮАР, октябрь 1996 г.; на 52-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.; на 53-ей Генеральной Ассамблее ВМА, Вашингтон, США, октябрь 2002 г. (добавлено разъяснение); на 55-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, Япония, октябрь 2004 г. (добавлено разъяснение); на 59-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Сеул, Республика Корея, октябрь 2008 г.; на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.: [Сайт]. – Режим доступа: https://dgkbsv.mos.ru/_upload/upload_17_05_2022_02_38_17x06282e0692d289x.pdf (дата обращения 15.01.2024 г.).

231. Национальный стандарт РФ. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», дата введения 01.04.2006 г. [Сайт]. – Режим доступа: https://dgkbsv.mos.ru/_upload/upload_17_05_2022_03_00_46x06282e5ae5f92bx.pdf (дата обращения 15.01.2024 г.).

232. 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.

233. 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.

234. 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. - № 2. - С. 228-229.

235. Mironov N. Safety and effectiveness of pharmacological conversion and direct current cardioversion in persistent atrial fibrillation: results of randomized trial / N. Mironov, V. Vlodyanovsky, Yu. Yuricheva, S. Sokolov, S. Golitsyn, L. Rosenstraukh, E. Chazov E. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. - Vol. 73, № 9. – P. 298.

236. 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.

237. Crea F. Addressing the pandemic of atrial fibrillation: optimization of catheter ablation and new therapeutic targets / F. Crea // *Eur Heart J*. – 2023. Vol. 14, №44. – P.2413-2416.

238. O'Shea C.J. Atrial fibrillation burden during the coronavirus disease 2019 pandemic / C.J. O'Shea, M.E. Middeldorp, G. Thomas, C. Harper, A.D. Elliott, N. Ray, K. Campbell, D.H. Lau, P. Sanders // *Europace*. – 2021. – Vol.8, №23. - P.1493-1501.

239. Donniacuo M. COVID-19 and atrial fibrillation: Intercepting lines / M. Donniacuo, A. De Angelis, C. Rafaniello, E. Cianflone, P. Paolisso, D. Torella, G. Sibilio, G. Paolisso, G. Castaldo, K. Urbanek, F. Rossi, L. Berrino, D. Cappetta // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol.23, №10.

240. Joglar J.A. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / J.A. Joglar, M.K. Chung, A.L. Armbruster, E.J. Benjamin, J.Y. Chyou, E.M. Cronin, A. Deswal, L.L. Eckhardt, Z.D. Goldberger, R. Gopinathannair, B. Gorenek, P.L. Hess, M. Hlatky, G. Hogan, C. Ibeh, J.H. Indik, K. Kido, F. Kusumoto, M.S. Link, K.T. Linta, G.M. Marcus, P.M. McCarthy, N. Patel, K.K. Patton, M.V. Perez, J.P. Piccini, A.M. Russo, P. Sanders, M.M. Streur, K.L. Thomas, S. Times, J.E. Tisdale, A.M. Valente, D.R. Van Wagoner // *J Am Coll Cardiol*. - 2024. - Vol.2, №83. – P. 109-279.

241. Аракелян М.Г., Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева, С.П. Голицын, Е.З. Голухова, М.В. Горев, К.В. Давтян, О.М. Драпкина, Е.С. Кропачева, Е.А. Кучинская, Л.Ю. Лайович, Н.Ю. Миронов, И.Е. Мишина, Е.П. Панченко, А.Ш. Ревшвили, Ф.Г. Рзаев, Б.А. Татарский, М.Д. Уцумуева, О.О. Шахматова, Н.Б. Шлевков и др. // Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации: Москва. Число. – 2020. – С. 185.

242. Inácio J.F. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: Systematic review and network meta-analysis / J.F. Inácio, S. da Rosa Mdos, J. Shah, J. Rosário, J.R. Vissoci, A.L. Manica, C.G. Rodrigues // Resuscitation. – 2016. – Vol.100. – P. 66-75.

243. Yu C. Effectiveness and Safety Profiles of Vernakalant for Cardioversion of Acute-onset Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Yu, J. Li, C. Zhao, Y. Guan, D. Wu, B. Sun, X. Wang // Clin Ther. – 2023. – Vol.45, №3. – P. 218-231.

244. 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.

255. Ko Ko N.L. Atypical atrial flutter: review of mechanisms, advances in mapping and ablation outcomes / N.L. Ko Ko, A. Sriramoju, B.K. Khetarpal, K. Srivathsan // Curr Opin Cardiol. – 2022. – Vol.1, №37. – P. 36-45.

256. Compagnucci P. Atrial Flutter in Particular Patient Populations // P. Compagnucci, M. Casella, G. Bagliani, A. Capestro, G. Volpato, Y. Valeri, L. Cipolletta, Q. Parisi, S. Molini, A. Misiani, A.D. Russo // Card Electrophysiol Clin. – 2022. – Vol.14, №3. – P. 517-532.

257. Przybylski R. Medical cardioversion of atrial fibrillation and flutter with class IC antiarrhythmic drugs in young patients with and without congenital heart disease // R. Przybylski, L.M. Eberly, M.E. Alexander, V.J. Bezzerides, E.S. DeWitt, A. Dionne, D.Y.

Mah, J.K. Triedman, E.P. Walsh, E.T. O'Leary // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2023. – Vol.№34. – P. 2545-2551.

258. Миронов Н.Ю. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата iii класса ниферидила сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Н.Ю. Миронов, С.П. Голицын, С.Ф. Соколов, Е.Б. Майков, Н.Б. Шлевков, Ю.А. Юричева, Ю.В. Мареев, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // Вестник аритмологии. – 2012. - № 70. – С. 5-13.

259. Pluymaekers N. AHA. RACE 7 ACWAS Investigators. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation / N.AHA Pluymaekers, E. AMP. Dudink, J.G.L.M. Luermans, J.G. Meeder, T. Lenderink, J. Widdershoven, J.J.J. Bux, M. Rienstra, O. Kamp, J.M. Van Opstal, M. Alings, A. Oomen, C.J. Kirchhof, V.F. Van Dijk, H. Ramanna, A. Liem, L.R. Dekker, B.A.B. Essers, J.G.P. Tijssen, I.C. Van Gelder, H.J.G.M. Crijns // N Engl J Med. - 2019. – Vol. 18, №16. – P.1499-1508.

260. Verma A. PULSED AF Investigators. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial / A. Verma, D.E. Haines, L.V. Boersma, N. Sood, A. Natale, F.E. Marchlinski, H. Calkins, P. Sanders, D.L. Packer, K.H. Kuck, G. Hindricks, B. Onal, J. Cerkevnik, H. Tada, D.B. DeLurgio // Circulation. – 2023. – Vol.9, №147. – P.1422-1432.

262. Ayzenberg O. Atrial Fibrillation Ablation Success Rate - A Retrospective Multicenter Study / O. Ayzenberg, M. Swissa, T. Shlezinger, S. Bloch, I. Katzir, G. Chodick, A. Caspi, Z. Vered // Curr Probl Cardiol. – 2023. – Vol.48, №8. – P.101-161.

263. Groh C.A. Early recurrence of atrial tachyarrhythmia post-atrial fibrillation ablation: Filling in the blank / C.A. Groh, T.J. Bunch TJ. // Heart Rhythm. – 2021. – Vol.18, №9. – P.1471-1472.

264. Vrachatis D.A. Early arrhythmia recurrence after cryoballoon ablation in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / D.A. Vrachatis, K.A. Papathanasiou, C. Kossyvakis, D. Kazantzis, S.G. Giotaki, G. Deftereos, J. Sanz-Sánchez, K. Raisakis, A. Kaoukis, D. Avramides, V. Lambadiari, G. Siasos, G. Giannopoulos, S. Deftereos // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2022. – Vol.33, №3. – P.527-539.

265. El-Sherif N. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes / N. El-Sherif, G. Turitto, M. Boutjdir // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2018. – Vol.41, №4. – P.414-421.

266. Tisdale J.E. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients / J.E. Tisdale, H.A. Jaynes, J.R. Kingery, N.A. Mourad, T.N. Trujillo, B.R. Overholser, R.J. Kovacs // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* - 2013. -Vol.6, №4. – P.479-487.

267. Миронов Н.Ю. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила сообщение II: электрофизиологические механизмы антиаритмического действия ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Н.Ю. Миронов, С.П. Голицын, С.Ф. Соколов, Е.Б. Майков, Н.Б. Шлевков, Ю.А. Юричева, Ю.В. Мареев, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов // *Вестник аритмологии.* - 2012. - № 70. – С. 21-26.

268. Airaksinen K.E. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study / K.E. Airaksinen, T. Grönberg, I. Nuotio, M. Nikkinen, A. Ylitalo, F. Biancari, J.E.Hartikainen // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol.24, №62. – P.1187-1192.

269. 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.