

Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий

Гаглюева Д. А., Дзаурова Х. М., Зельберг М. А., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Соколов С. Ф., Крымукова М. А., Салпагарова А. И., Дулаев Л. О., Певзнер Д. В., Голицын С. П.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии (МКВ) рефралонем и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП).

Материал и методы. Включено 58 больных (средний возраст 65 ± 11 лет) с пароксизмом ФП/ТП. Всем пациентам выполнено предварительное обследование для исключения противопоказаний к МКВ. Далее методом конвертной рандомизации больные были распределены в группы рефралона и амиодарона по 30 и 28 участников, соответственно. МКВ рефралонем проводили по схеме: введение препарата в дозах 5-5-10-10 мг/кг с интервалами 15 мин. Пациентам второй группы внутривенно вводили амиодарон в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 20-60 мин в зависимости от переносимости препарата. При сохранении ФП/ТП через 60 мин инфузия амиодарона 100 мг/ч до восстановления синусового ритма (СР) или достижения дозы 1200 мг/сут. Эффективность лечения оценивали по факту восстановления СР, отсутствия рецидивов ФП/ТП и времени купирования аритмии, а безопасность — на основании выявления желудочкового аритмогенного действия, брадиаритмий, снижения артериального давления и удлинения интервала QT. Наблюдение продолжалось в течение 24 ч.

Результаты. СР восстановлен у 96,7% (29 из 30) больных в группе рефралона, из них у 56,7% (17 из 30) — после введения дозы 5 мг/кг. В группе амиодарона СР восстановлен у 57,1% (16 из 28) больных ($p < 0,001$). Время купирования аритмии в группе рефралона составило 14 [7;23] мин, в группе амиодарона — 150 [82;240] мин ($p < 0,001$). Не выявлено статистически значимых различий в группах по частоте развития брадиаритмий, снижения артериального давления и удлинения QT.

Заключение. Рефралон демонстрирует более высокую эффективность и быстроту купирования пароксизмов ФП/ТП по сравнению с амиодароном, при этом у большинства больных восстановление СР происходит после введения наименьших доз, что обеспечивает безопасность МКВ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, рефралон, амиодарон, медикаментозная кардиоверсия, антиаритмические препараты III класса.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/01-2023

Рецензия получена 08/02-2023

Принята к публикации 13/02-2023



Для цитирования: Гаглюева Д. А., Дзаурова Х. М., Зельберг М. А., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Соколов С. Ф., Крымукова М. А., Салпагарова А. И., Дулаев Л. О., Певзнер Д. В., Голицын С. П. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3527. doi:10.15829/1728-8800-2023-3527. EDN EKXLQT

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr_dzaurova@mail.ru

[Гаглюева Д. А. — врач-кардиолог, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-9295-6813, Дзаурова Х. М.* — м.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-4291-1040, Зельберг М. А. — врач-кардиолог, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-0092-8602, Миронов Н. Ю. — к.м.н., с.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, ORCID: 0000-0002-6086-6784, Юричева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-5532-6345, Соколов С. Ф. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-5418-7796, Крымукова М. А. — ординатор отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-4620-6181, Салпагарова А. И. — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1917-9154, Дулаев Л. О. — врач кардиолог ПРИТ отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8875-0145, Певзнер Д. В. — к.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии, заведующий блоком интенсивной терапии 1-го клинического отделения, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Голицын С. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-9913-9974].

Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter

Gagloeva D.A., Dzaurova H.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Krymukova M.A., Salpagarova A.I., Dulaev L.O., Pevzner D.V., Golitsyn S.P.

E.I. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy and safety of chemical cardioversion (CCV) with refralon and amiodarone in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter (AF/AFL).

Material and methods. Fifty five patients (mean age, 65±11 years) with paroxysmal AF/AFL were included. All patients underwent a preliminary examination to rule out contraindications to CCV. Further, patients were randomized into groups of refralon (n=30) and amiodarone (n=28), respectively. CCV with refralon was carried out as follows: administration in doses of 5-5-10-10 µg/kg at intervals of 15 minutes. Patients of the second group were intravenously injected with amiodarone at a dose of 5 mg/kg of body weight for 20-60 minutes, depending on the drug tolerability. If AF/AFL persists after 60 minutes, infusion of amiodarone 100 mg/hour until restoration of sinus rhythm (SR) or reaching a dose of 1200 mg/day. Treatment efficacy was assessed by SR recovery, absence of AF/AFL recurrence, and arrhythmia relief time, and safety was assessed by detection of ventricular arrhythmogenic effects, bradyarrhythmias, blood pressure reduction, and QT interval prolongation. The follow-up period lasted 24 hours.

Results. SR was restored in 96,7% (n=29) of patients in the refralon group, of which 56,7% (n=17) after a dose of 5 mcg/kg. In the amiodarone group, SR was restored in 57,1% (n=16) of patients (p<0,001). The arrhythmia relief time in the refralon group was 14 [7;23] min, while in the amiodarone group — 150 [82;240] min (p<0,001). There were no significant differences in the incidence of bradyarrhythmias, lowering blood pressure, and QT prolongation in the groups.

Conclusion. Refralon demonstrates a higher efficiency and lower time to AF/AFL relief compared with amiodarone, while in most patients, SR recovery occurs after the administration of the lowest doses, which ensures CCV safety.

Keywords: atrial fibrillation, paroxysmal type, refralon, amiodarone, chemical cardioversion, class III antiarrhythmic drugs.

Relationships and Activities: none.

Gagloeva D.A. ORCID: 0000-0002-9295-6813, Dzaurova H.M.* ORCID: 0000-0003-4291-1040, Zelberg M.A. ORCID: 0000-0003-0092-8602, Mironov N.Yu. ORCID: 0000-0002-6086-6784, Yuricheva Yu.A. ORCID: 0000-0002-5532-6345, Sokolov S.F. ORCID: 0000-0001-5418-7796, Krymukova M.A. ORCID: 0000-0002-4620-6181, Salpagarova A.I. ORCID: 0000-0003-1917-9154, Dulaev L.O. ORCID: 0000-0001-8875-0145, Pevzner D.V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Golitsyn S.P. ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Corresponding author:
dr_dzaurova@mail.ru

Received: 30/01-2023

Revision Received: 08/02-2023

Accepted: 13/02-2023

For citation: Gagloeva D.A., Dzaurova H.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Krymukova M.A., Salpagarova A.I., Dulaev L.O., Pevzner D.V., Golitsyn S.P. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3527. doi:10.15829/1728-8800-2023-3527. EDN EKXLTQ

АД — артериальное давление, в/в — внутривенное, СР — синусовый ритм, МКВ — медикаментозная кардиоверсия, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, Ме — медиана.

Введение

Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются наиболее распространенными формами аритмии в клинической практике. ФП и ТП составляют примерно треть всех случаев госпитализации, вызванных нарушениями сердечного ритма. Проблема данного вида аритмии усугубляется тенденцией к постоянному росту и распространенности заболевания. Более 33 млн человек в мире страдают ФП. Прогнозируется удвоение заболеваемости ФП в течение следующих 20 лет [1].

Одной из основных задач лечения пароксизмальной формы ФП/ТП является купирование эпизода аритмии — восстановление синусового ритма (СР). Для планового восстановления ритма у пациентов с ФП возможно использование как

электрической, так и медикаментозной кардиоверсии (МКВ)¹.

В настоящее время наиболее изученным и широко распространенным препаратом для МКВ пароксизмов ФП/ТП является амиодарон. Показатель эффективности купирования аритмии носит дозозависимый характер. Наиболее часто амиодарон используется в стандартной дозе 5 мг/кг массы тела, и его эффективность при этом составляет 34-69% [2]. Самые высокие показатели восстанов-

¹ Ревишвили А. Ш., Шляхто Е. В., Сулимов В. А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. 2017. <https://vnoa.ru/upload/iblock/552/552a2e66b804a65431f406f5da4545ba.pdf>.

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Существующий арсенал антиаритмических препаратов для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий (ФП) ограничен.
- Эффективность отечественного антиаритмического препарата у пациентов с пароксизмами ФП находится на стадии изучения.
- До настоящего времени рандомизированных исследований по сравнению эффективности двух антиаритмических препаратов III класса — амиодарона и рефралона — не проводилось.

Что добавляют результаты исследования?

- Рефралон превосходит по эффективности наиболее часто используемый препарат амиодарон. Принципиально важным является факт превосходства рефралона над амиодароном в скорости восстановления ритма.
- Полученные данные позволяют рассматривать рефралон в качестве препарата выбора для купирования пароксизмов ФП.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The current range of antiarrhythmic drugs for chemical cardioversion of atrial fibrillation (AF) is limited.
- The effectiveness of the domestic antiarrhythmic drug in patients with paroxysmal AF is under study.
- To date, there have been no randomized trials comparing the efficacy of the two class III antiarrhythmic drugs amiodarone and refralon.

What might this study add?

- Refralon outperforms the most commonly used drug, amiodarone. Of fundamental importance is the fact that refralon is superior to amiodarone in the rate of rhythm recovery.
- The data obtained consider refralon as the drug of choice for paroxysmal AF relief.

ления СР (>90%), которые могут быть обнаружены в литературных источниках, достигаются при внутривенном (в/в) введении амиодарона в дозе >1500 мг/сут. или 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 в реальной практике такие дозы не применяются.

В 2014г в Государственном реестре лекарственных средств для купирования ФП был зарегистрирован новый отечественный антиаритмический препарат III класса — рефралон. В 2020г препарат был включен в Национальные клинические рекомендации "Фибрилляция и трепетание предсердий", утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации [3].

По результатам проведенных исследований была доказана эффективность и безопасность препарата. При использовании рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг было отмечено восстановление СР у 91,6% больных с персистирующим течением ФП/ТП [4, 5].

Следует отметить, что применение рефралона при пароксизмальном течении этих аритмий находится в стадии изучения. У данной категории больных могут предполагаться более высокие показатели эффективности рефралона, выраженные не только в частоте восстановления СР, но и в достижении этого результата меньшими дозами, а, следовательно, и меньшей частотой развития потенциальных побочных эффектов.

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

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности и безопасности МКВ рефралоном и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП.

Материал и методы

Исследование проводится на базе ФГБУ "НМИЦ им. академика Е.И. Чазова" Минздрава России. В настоящее время в исследование включены 58 больных (30 мужчин и 28 женщин) с пароксизмальной формой ФП/ТП, которые имели показания к восстановлению СР и которым была проведена попытка МКВ рефралоном или амиодароном. Средний возраст участников составил 65 ± 11 лет. ФП регистрировалась у 53 (91,4%) больных, ТП — у 5 (8,6%) пациентов. Длительность купируемого эпизода аритмии (медиана, Ме [интерквартильный размах Q25;Q75] составила — 42 [21;138] ч. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

С целью выявления соответствия критериям не-включения всем пациентам проводили регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), биохимический анализ крови, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводную ЭхоКГ (при длительности пароксизма >48 ч).

В качестве критериев не-включения были приняты:

- необходимость экстренного восстановления СР;
- регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС)

<50 уд./мин в период бодрствования;

- продолжительность интервала QT >440 мс;
- нескорректированные на момент проведения МКВ электролитные нарушения (уровень калия <3,5 ммоль/л);
- выявленные противопоказания к восстановлению СР;
- спонтанное восстановление СР до введения препаратов.

При отсутствии критериев не включения методом конвертной рандомизации включенные в исследование больные были распределены в группы рефралона (n=30) и амиодарона (n=28). Сформированные группы по основным клинико-инструментальным характеристикам достоверно не различались (таблица 2).

Процедура МКВ проводилась в условиях палаты интенсивной терапии.

МКВ рефралоном состояла из 4-х последовательных этапов медленного струйного в/в введения препарата в дозах 5-5-10-10 мкг/кг массы тела, с интервалом между введениями 15 мин.

Восстановление СР амиодароном проводилось путем инфузионного в/в введения препарата в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 20 мин. В случае плохой переносимости инфузию замедляли до 60 мин. При отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло в течение 60 мин от момента начала введения препарата) продолжали инфузию амиодарона в/в в дозе 100 мг/ч до достижения суммарной дозы 1200 мг.

Введение препаратов прекращалось на любом из этапов в случае восстановления СР, снижения частоты сокращений желудочков <50 уд./мин, увеличения длительности интервала QT >500 мс, развития проаритмических эффектов, а также любых изменений в состоянии пациента, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Оценка эффективности и безопасности МКВ осуществлялась в течение 24 ч при помощи телеметрического контроля ЭКГ или проведения холтеровского мониторирования ЭКГ в день кардиоверсии.

Критериями эффективности приняты:

- факт восстановления СР в течение 24 ч от начала введения препарата (рефралон/амиодарон);
- время, прошедшее с начала введения препарата до восстановления СР;
- отсутствие устойчивых (продолжительность >30 сек) рецидивов ФП/ТП в течение 24 ч после успешной кардиоверсии.

Критериями безопасности приняты:

- желудочковое аритмогенное действие препарата (документированное при мониторировании ЭКГ появление пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт);
- увеличение продолжительности интервала QT >500 мс;
- брадиаритмии (паузы в работе сердца >3 сек, ЧСС <50 уд./мин как на фоне ФП, так и после восстановления СР);
- артериальная гипотензия (снижение артериального давления (АД) на >20 мм рт.ст. от исходного значения (бессимптомное) или на <20 мм рт.ст., сопровождающееся клиническими проявлениями).

Если в ходе исследования отмечалось развитие нежелательных явлений, не разрешившихся в течение 24 ч, наблюдение за пациентами продолжали до момента разрешения нежелательных явлений.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика пациентов

Показатели	Значение (n=58)
Пол (муж./жен.), n	30/28
Возраст (лет), M±SD	65±11
ИМТ, Ме [Q25;Q75]	29 [26;33]
Соотношение ФП/ТП, n	53/5
Длительность купируемого эпизода ФП/ТП (ч), Ме [Q25;Q75]	42 [21;138]
ГБ, n (%)	52 (89,7%)
ИБС, n (%)	10 (17,2%)
ПИКС, n (%)	3 (5,2%)
Ангиопластика со стентированием в анамнезе, n (%)	8 (13,8%)
ХСН, n (%)	10 (17,2%)
ФК по NYHA (I/II), n	3/7
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (6,9%)
СД, n (%)	8 (13,8%)
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Ме [Q25;Q75]	3 [2;3]

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — New-York Heart Association, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Работа проведена в рамках государственного задания по теме НИР 121031700336-7 "Интегральные подходы использования высокотехнологичных интервенционных методов и современных антиаритмических препаратов в лечении больных с нарушениями ритма и блокадами сердца". Исследование внесено в реестр ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05445297).

Статистический анализ. Анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью Ме [Q25;Q75].

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

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

Таблица 2

Клинико-инструментальная характеристика пациентов групп рефралона и амиодарона

Показатель	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=28)	p
Возраст (годы), M±SD	63±13	67±8	0,176
Пол (муж./жен.), n	15/15	15/13	0,786
Рост (см), M±SD	173±11	173±8	0,975
Вес (кг), Me [Q25;Q75]	90 [80;100]	85 [76;98]	0,379
ИМТ, Me [Q25;7Q5]	30 [26;35]	28 [26;32]	0,608
Форма аритмии (ФП/ТП), n	28/2	25/3	0,665
Длительность пароксизма ФП/ТП (ч), Me [Q25; Q75]	60 [21;144]	30 [20;72]	0,161
Пароксизмы ФП/ТП >24 ч, n (%)	19 (63,3%)	14 (50%)	0,306
Пароксизмы ФП/ТП <24 ч, n (%)	11 (36,7%)	14 (50,0%)	0,306
ГБ, n (%)	27 (90,0)	25 (89,3)	1,000
ИБС, n (%)	5 (16,7)	5 (17,9)	1,000
ТБКА в анамнезе, n (%)	4 (13,3)	4 (14,3)	1,000
ПИКС, n (%)	2 (6,7)	1 (3,6)	1,000
ХСН, n (%)	5 (16,7)	5 (17,9)	1,000
ФК по NYHA (I/II), n	1/4	2/3	0,782
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (10,0)	1 (3,6)	0,612
СД, n (%)	7 (23,3)	1 (3,6)	0,053
CH ₂ DS ₂ Vasc, балл, (Me) [25;75]	3 [2;4]	2 [2;3]	0,142
Объем ЛП (мл), M±SD	79±18	74±25	0,415
Размер ЛП (см), M±SD	4±0	4±1	0,941
ФВ ЛЖ (%), Me [25;75]	60 [60;60]	60 [55;60]	0,178
ТМЖП (см), Me [25;75]	1 [1;1]	1 [1;1]	0,297

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, Me — медиана, NYHA — New-York Heart Association, CH₂DS₂-VAsc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий).

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

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10).

Оценка функции выживаемости проводилась с помощью кривых Каплана-Мейера.

Результаты

Анализ эффективности

В группе рефралона в течение 24 ч СР был восстановлен у 96,7% (29 из 30) пациентов, а в группе амиодарона — у 57,1% (16 из 28) пациентов; $p < 0,001$ (рисунок 1) (таблица 3).

В группе МКВ рефралонем после в/в введения наименьшей дозы препарата 5 мкг/кг в течение 15 мин СР восстановился у 17 из 30 (56,7%) больных (рисунок 2). Всего 13 пациентам потребовалось дополнительное введение рефралона в дозе 5 мкг/кг массы тела (суммарная доза 10 мкг), после чего СР зарегистрирован еще у 7 больных. Таким

образом, накопленная эффективность препарата в дозе 10 мкг/кг составила 80% (24 из 30 пациентов). Дополнительный болюс рефралона в расчете 10 мкг/кг (суммарная доза 20 мкг/кг) был введен 6 пациентам, после чего еще у 2 больных произошло восстановление СР. Накопленная эффективность препарата в дозе 20 мкг/кг составила 86% (26 из 30). Оставшимся 4 больным был введен еще один болюс рефралона в расчете 10 мкг/кг (максимальная суммарная доза 30 мкг/кг), после чего восстановление СР отмечено еще у 3 пациентов (29 из 30, накопленная эффективность 96,7%). У 1 пациента восстановление СР после введения максимальной дозы 30 мкг/кг не произошло.

В группе амиодарона у 4 из 28 больных (14,2%) СР восстановился после первого этапа быстрого инфузионного введения препарата в дозе 5 мг/кг в течение 20 мин. Проведение второго этапа — продленной инфузии амиодарона 100 мг/ч до достижения максимальной суммарной дозы 1200 мг — потребовалось 21 пациенту, из которых СР восстановлен еще у 12 больных. Таким образом, накопленная эффективность амиодарона составила 57,1% (16 из 28 пациентов) (таблица 3).

Таблица 3

Показатели эффективности рефралона и амиодарона по избранным критериям

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=28)	p
СР восстановлен, n	29 (96,7%)	16 (57,1%)	<0,001*
Время купирования аритмии (мин), Ме [Q25;Q75]	14 [7;23]	150 [82;240]	<0,001**
Рецидивы ФП/ТП, n	3/29	0/16	0,542*

Примечание: * — точный критерий Фишера, ** — U-критерий Манна-Уитни. Ме — медиана, СР — синусовый ритм, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

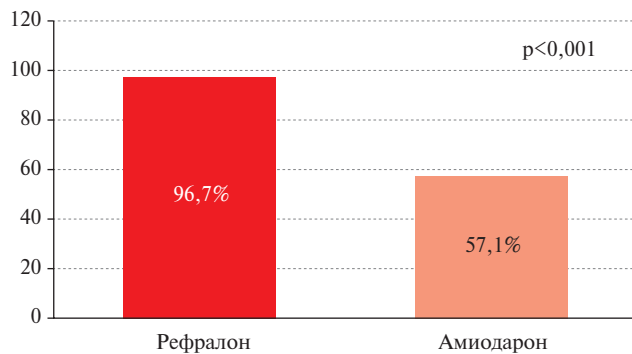


Рис. 1 Эффективность восстановления СР при использовании рефралона и амиодарона.

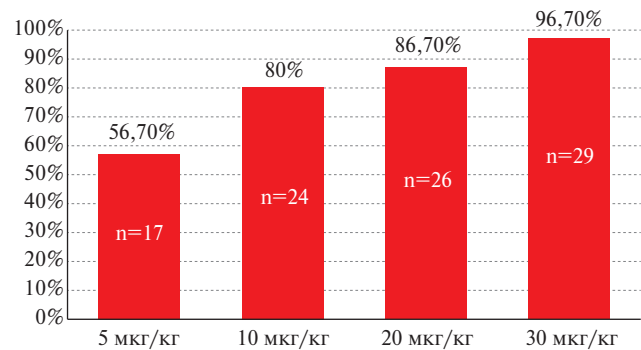


Рис. 2 Накопленная эффективность рефралона у больных с ФП/ТП в зависимости от дозы.

При проведении МКВ рефралом восстановление СР происходило достоверно быстрее, чем при использовании амиодарона. В группе рефралона Ме времени от начала введения препарата до восстановления СР составила 14 [7;23] мин, а в группе амиодарона — 150 [82;240] мин ($p < 0,001$) (таблица 3, рисунок 3).

После успешного восстановления СР рефралом устойчивые рецидивы аритмии были зарегистрированы у 3 (10,3%) из 29 больных. В группе амиодарона рецидивы ФП/ТП не отмечались ($p = 0,542$) (таблица 3).

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 мин после МКВ. Пароксизм ФП длился ~30 мин с последующим спонтанным купированием. У второго пациента рецидив аритмии был зарегистрирован спустя 3 мин после успешной кардиоверсии и длился ~2 ч. Купирование аритмии произошло без дополнительных терапевтических вмешательств. В дальнейшем у обоих пациентов сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара.

У одного пациента рецидив ФП был отмечен спустя 2 ч после успешной МКВ рефралом в дозе 10 мкг/кг. Попытки восстановления СР в течение 24 ч не предпринимались, проводилась ритмурежающая терапия анаприлином. На вторые сут. после возникновения рецидива произошло спонтанное купирование аритмии. В дальнейшем пациенту была проведена операция радиочастотной абляции аритмогенных зон сердца, после чего сохранялся устойчивый СР до момента выписки из стационара.

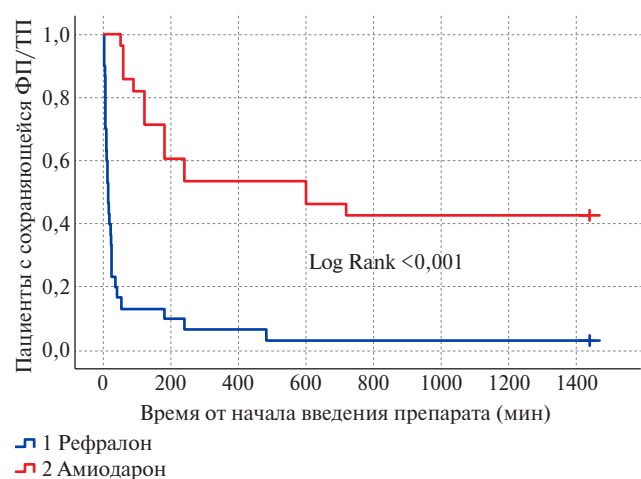


Рис. 3 Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие долю пациентов с сохраняющейся ФП/ТП в течение 24 ч после начала введения препаратов (рефралон, амиодарон).

Анализ безопасности

В ходе исследования ни в одной из групп не зарегистрированы жизнеугрожающие осложнения. Желудочковое аритмогенное действие препарата в виде пробежек или устойчивых пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт не отмечены ни у одного больного (таблица 4).

Удлинение интервала QT >500 мс при МКВ рефралом регистрировалось у 2 (6,7%) пациентов. Из них у одной пациентки максимальное значение интервала QT составило 510 мс и было зарегистрировано сразу после восстановления СР путем введения рефралона в дозе 20 мкг/кг. У вто-

Таблица 4

Показатели безопасности рефралона и амиодарона по избранным критериям

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=28)	p*
Желудочковое аритмогенное действие, n	—	—	—
Удлинение QT >500 мс, n (%)	2 (6,7%)	1 (3,6%)	1,000
Снижение ЧСС <50 уд./мин, n (%)	—	1 (3,6%)	0,483
Снижение АД, n (%)	—	2 (7,1%)	0,229

Примечание: * — точный критерий Фишера. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

рого пациента удлинение интервала QT до 520 мс было зарегистрировано на фоне сохраняющейся ФП после введения препарата в дозе 30 мкг/кг. В последующем (в течение 3 ч) у данного пациента отмечалось восстановление СР. В обоих случаях длительность интервала QT нормализовалась без дополнительных терапевтических вмешательств к концу времени наблюдения (24 ч).

Удлинение интервала QT >500 мс при МКВ амиодароном зарегистрировано у 1 пациента (3,6%; $p=1,000$) (таблица 4). Максимальное значение интервала QT составило 520 мс и было зарегистрировано сразу после восстановления СР. Суммарная доза амиодарона у этого пациента составила 800 мг. Длительность интервала QT сократилась до нормальных значений без каких-либо терапевтических вмешательств в течение 24 ч.

Снижение частоты желудочковых сокращений до 45 уд./мин на фоне сохраняющейся ФП было отмечено у 1 (3,6%) пациента после завершения первого этапа инфузии амиодарона в дозе 400 мг/кг, что также потребовало прекращения дальнейшего введения препарата. Частота желудочковых сокращений в диапазоне от 45 до 50 уд./мин сохранялась в течение 24 ч и не сопровождалась клинической симптоматикой. Спустя 24 ч после безуспешной попытки МКВ пациенту была проведена электроимпульсная терапия с восстановлением СР с ЧСС 50–55 уд./мин.

В группе рефралона снижение частоты сокращений желудочков <50 уд./мин не зарегистрировано ($p=0,483$) (таблица 4).

В группе амиодарона у 2 (7,1%) пациентов после завершения первого этапа инфузии препарата в суммарных дозах 450 мг и 500 мг регистрировалось бессимптомное снижение АД >20 мм рт.ст. от исходного значения, до уровней 90/60 и 86/62 мм рт.ст. В связи с развитием артериальной гипотензии инфузия амиодарона была прекращена. Состояние пациентов оставалось стабильным и не потребовало каких-либо дополнительных терапевтических вмешательств. Поскольку в течение 24 ч ФП не купировалась, СР ритм у данных пациентов был восстановлен посредством ЭИТ. В группе рефралона артериальная гипотензия не отмечалась ни у одного больного ($p=0,229$) (таблица 4).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность МКВ отечественным антиаритмическим препаратом III класса — рефралоном. Накопленная эффективность рефралона в дозе до 30 мкг/кг (96,7%) значительно превосходила эффективность амиодарона в максимальной суточной дозе до 1200 мг (57,1%; $p<0,001$).

Важно отметить, что большинство пароксизмов ФП (56,7%) были купированы при использовании минимальной дозы рефралона 5 мкг/кг. Таким образом, частота достижения критерия эффективности (восстановления СР) уже через 15 мин после введения наименьшей дозы отечественного антиаритмического препарата в настоящем исследовании оказалась сопоставима с максимальной накопленной эффективностью амиодарона (57,1%; $p=0,971$), которую удалось достичь лишь в течение 24 ч.

Принципиально важным является факт превосходства рефралона над амиодароном в скорости восстановления СР. Ме времени сохранения ФП в группе применения рефралона составила 14 [7;24] мин, а в группе амиодарона — 60 [120;1440] мин ($p<0,001$). Сравнение вероятности сохранения ФП в зависимости от времени, прошедшего с начала введения антиаритмических препаратов, по методу Каплана-Мейера (рисунок 3) показало, что более 80% больных восстановили СР в течение 60 мин от начала введения рефралона. Достоверно меньшее время, необходимое для восстановления СР, безусловно, будет способствовать сокращению как длительности пребывания пациентов в палате интенсивной терапии, так и общей продолжительности госпитализации.

Следует отметить, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП всегда имеется высокая вероятность самостоятельного восстановления СР (Race 7 ACWAS (Rate Control Versus Electrical Cardioversion Trial 7 — Acute Cardioversion Versus Wait and See)) [6], следовательно, ряд включенных в исследование пациентов могли восстановить СР независимо от использованного препарата. Вместе с тем, вероятность самостоятельного купирования максимальна в первые сутки от начала приступа и прогрессивно снижается по мере увеличения времени сохранения аритмии [7]. В связи с этим

необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании преобладают пациенты с устойчивыми пароксизмами ФП/ТП (Ме длительности купируемого пароксизма составляла 42 [21;138] ч), при этом группы амиодарона и рефралона достоверно не различались по длительности купируемого эпизода ФП/ТП и по соотношению больных с длительностью купируемого эпизода <24 ч и >24 ч (таблица 2). Таким образом, влияние фактора самостоятельного купирования аритмии на показатели эффективности в рамках настоящего исследования представляется маловероятным.

Отсутствие статистически достоверных различий в частоте достижения критериев безопасности в исследуемых группах свидетельствует о том, что при более высокой эффективности безопасность МКВ с использованием рефралона не уступает МКВ амиодароном. У рефралона, как у представителя III класса антиаритмических препаратов, наиболее ожидаемым побочным действием является удлинение интервала QT. Лишь у 2 (6,7%) пациентов было зарегистрировано удлинение QT >500 мс, что отмечалось после введения субмаксимальной (20 мкг/кг) и максимальной (30 мкг/кг) доз рефралона. При этом ни в одном из случаев не отмечено желудочковых аритмогенных эффектов.

Принципиально важен тот факт, что при использовании рефралона ни у одного из пациентов введение препарата не было приостановлено из-за нежелательных явлений, в то время как в группе амиодарона второй этап введения препарата не мог быть выполнен двум больным из-за развития артериальной гипотензии.

Заключение

Полученные результаты проспективного рандомизированного исследования демонстрируют преимущества отечественного антиаритмического препарата рефралона перед амиодароном у больных с пароксизмальной формой ФП/ТП как в достоверно более высокой частоте восстановления СР, так и в достоверно более быстром купировании аритмии.

Безопасность использования рефралона, не уступающая таковой для амиодарона, указывает на целесообразность более широкого клинического применения этого нового отечественного антиаритмического препарата.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1142-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
2. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003;89(2-3):239-48. doi:10.1016/s0167-5273(02)00477-1.
3. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
4. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):193-9. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты
5. Kozlova LK, Sokolova NV, Sivkova AV, et al. Experience of pharmacological cardioversion with refralon in persistent atrial fibrillation and flutter according to the data of the cardiology department of Orenburg regional clinical hospital. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(3):13-20. (In Russ.) Козлова Л.К., Соколова Н.В., Сивкова А.В. и др. Опыт медикаментозной кардиоверсии рефраломом при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий по данным оренбургской областной клинической больницы. *Вестник аритмологии.* 2021;28(3):13-20. doi:10.35336/VA-2021-3-13-20.
6. Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1499-508. doi:10.1056/NEJMoa1900353.
7. Pluymaekers NA, Hermans AN, Linz DK, et al. Frequency and Determinants of Spontaneous Conversion to Sinus Rhythm in Patients Presenting to the Emergency Department with Recent-onset Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(4):195-201. doi:10.15420/aer.2020.34.