

Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

Х.М. Дзаурова[✉], Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Владзяновский, Н.А. Миронова, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, Л.В. Зинченко, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын

Институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения модифицированного протокола введения Рефралона для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных (из них 19 мужчин, средний возраст $63 \pm 12,8$ года). Всем пациентам после исключения противопоказаний в условиях блока интенсивной терапии вводился внутривенно Рефралон в первоначальной дозе 5 мг/кг. При сохранении ФП и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили повторное введение в дозе 5 мг/кг (суммарная доза – 10 мг/кг). Еще через 15 мин при сохранении ФП и отсутствии противопоказаний производили третье введение препарата в дозе 10 мг/кг (суммарная доза – 20 мг/кг). При отсутствии купирования и противопоказаний еще через 15 мин производили еще одно введение Рефралона в дозе 10 мг/кг (в этом случае достигалась максимальная суммарная доза 30 мг/кг). После каждого введенного болюса и перед введением последующего проводилась оценка параметров электрокардиограммы и общего состояния пациента. Наблюдение за пациентом продолжалось в течение 24 ч для исключения аритмогенного эффекта и других возможных нежелательных явлений.

Результаты. У 37 (95%) из 39 пациентов отмечено восстановление синусового ритма (СР). Из них у 19 (48,7%) человек восстановление СР произошло после введения минимальной дозы Рефралона 5 мг/кг. Эффективность суммарной дозы 10 мг/кг составила 76,9%, дозы 20 мг/кг – 89,7%, дозы 30 мг/кг – 95%. Лишь у 2 пациентов восстановления СР после введения максимальной дозы Рефралона 30 мг/кг не произошло. Патологическое удлинение интервала QTc (>500 мс) регистрировалось у 5% больных. Не зарегистрировано ни одного случая желудочкового аритмогенного действия (индукции Torsade de pointes). Брадиаритмии (паузы, брадикардия) зарегистрированы в 13% случаев и носили преходящий характер.

Заключение. Рефралон обладает высокой эффективностью (95%) купирования пароксизмальной формы ФП, при этом почти в 1/2 (48,7%) случаев восстановление СР достигается при использовании минимальной дозы Рефралона – 5 мг/кг. Несмотря на зарегистрированное в 5% случаев удлинение интервала QTc (>500 мс), ни у одного из больных после введения препарата не отмечалось развития Torsade de pointes.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, купирование пароксизмальной формы, антиаритмический препарат, Рефралон

Для цитирования: Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Миронова Н.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1052–1057. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201008

ORIGINAL ARTICLE

Efficiency and safety of using the modified protocol for the administration of the domestic class III antiarrhythmic drug for the relief of paroxysmal atrial fibrillation

Khava M. Dzaurova[✉], Nikolay Yu. Mironov, Yuliya A. Yuricheva, Vladislav V. Vlodyanovsky, Nataliia A. Mironova, Lada Yu. Laiovich, Tatiana A. Malkina, Liudmila V. Zinchenko, Sergei F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of the modified rebralon administration protocol for the relief of paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. The study included 39 patients (19 men, mean age 63 ± 12.8 years). All patients, after excluding contraindications in the intensive care unit, were injected intravenously with rebralon at an initial dose of 5 mg/kg. If AF was preserved and there were no contraindications, after 15 min, repeated administration was performed at a dose of 5 mg/kg (total dose of 10 mg/kg). After another 15 min, while maintaining AF and the absence of contraindications, the third injection of the drug was performed at a dose of 10 mg/kg (total dose of

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Дзаурова Хава Муссаевна – аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. Тел.: +7(968)948-19-92; e-mail: dr_dzaurova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4291-1040

Миронов Николай Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний. ORCID: 0000-0002-6086-6784

Юричева Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-5532-6345

[✉] Khava M. Dzaurova. E-mail: dr_dzaurova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4291-1040

Nikolay Yu. Mironov. ORCID: 0000-0002-6086-6784

Yuliya A. Yuricheva. ORCID: 0000-0002-5532-6345

20 mg/kg). In the absence of relief and the absence of contraindications, another injection of refralon at a dose of 10 mg/kg was performed after another 15 min (in this case, the maximum total dose of 30 mg/kg was reached). After each injected bolus and before the introduction of the next one, the ECG parameters and the general condition of the patient were assessed. The patient was monitored for 24 hours to exclude the arrhythmogenic effect and other possible adverse events.

Results. Restoration of sinus rhythm (SR) was noted in 37 patients out of 39 (95%). Of these, 19 people (48.7%) had SR recovery after the administration of a minimum dose of refralone of 5 mg/kg. The effectiveness of the total dose of 10 mg/kg was 76.9%, the dose of 20 mg/kg was 89.7%, and the dose of 30 mg/kg was 95%. Only two patients did not recover HR after administration of the maximum dose of refralon 30 mg/kg. Pathological prolongation of the QTc interval (>500 ms) was recorded in 5% of patients. Not a single case of ventricular arrhythmogenic action (induction of Torsade de pointes) has been reported. Bradycardias (pauses, bradycardia) were registered in 13% of cases, were of a transient nature.

Conclusion. Refralon has a high efficiency of relief (95%) of paroxysmal AF, while in almost half of cases (48.7%), SR recovery is achieved using the minimum dose of refralon – 5 mg/kg. Despite the prolongation of the QTc>500 ms recorded in 5% of cases, none of the patients developed Torsade de pointes after administration of the drug.

Keywords: atrial fibrillation, paroxysmal form, relief of paroxysmal form, antiarrhythmic drug, Refralon

For citation: Dzaurova KM, Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovsky VV, Mironova NA, Laiovich LYu, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Efficiency and safety of using the modified protocol for the administration of the domestic class III antiarrhythmic drug for the relief of paroxysmal atrial fibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1052–1057. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201008

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной устойчивой формой нарушений ритма сердца в клинической практике [1]. В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция увеличения заболеваемости ФП в большинстве стран мира, в том числе Российской Федерации [2]. Данная форма аритмии является частой причиной обращения за медицинской помощью. В связи с выраженными клиническими проявлениями большинство пациентов с ФП отдают предпочтение стратегии контроля ритма [2–5].

Антиаритмические препараты эффективно восстанавливают синусовый ритм (СР) у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП. В настоящее время для медикаментозной кардиоверсии в РФ зарегистрированы прокаинамид, пропafenон и амиодарон. Эти препараты достаточно эффективны, но их применение сопряжено с побочными эффектами, в числе которых проаритмическое действие, нарушения проводимости, артериальная гипотензия. Совокупная частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) при их применении достигает 10% [6].

Антиаритмический препарат III класса синтезирован в Центре химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ) [7]. Его доклинические исследования, а также I и II фазы клинических исследований проводились в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» [8, 9]. Фаза III выполнена в рамках многоцен-

трового исследования [10]. В ходе клинических исследований препарат доказал свою высокую эффективность в купировании ФП. Важными преимуществами препарата стали быстрота достижения антиаритмического эффекта, отсутствие отрицательного влияния на гемодинамику и невысокий риск аритмогенного действия. Индукция свойственной антиаритмическим препаратам III класса тахикардии типа Torsade de pointes (TdP) зарегистрирована в 1% случаев [10]. В 2014 г. по итогам клинических исследований препарат зарегистрирован под торговым названием Рефралон для клинического применения на территории РФ [11].

Важно отметить, что до настоящего времени объектом клинических исследований Рефралона были исключительно пациенты с персистирующей формой ФП. Эффективность и безопасность препарата у больных с пароксизмальной формой аритмии не изучались, что и послужило основанием для планирования данной работы. Кроме того, планируя настоящую работу, мы исходили из известных сведений о том, что эффективность любого антиаритмического препарата при пароксизмальной ФП существенно выше, чем при персистирующем течении аритмии. В связи с этим в рамках данного исследования решено использовать в качестве стартовой дозы Рефралона 5 мкг/кг, что в 2 раза меньше дозы, рекомендуемой инструкцией по применению препарата.

Влодзяновский Владислав Владимирович – врач – анестезиолог-реаниматолог отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-8976-8539

Миронова Наталия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-2374-3718

Лайович Лада Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-3102-1686

Малкина Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0003-4773-8080

Зинченко Людмила Викторовна – лаборант-исследователь отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-7859-1686

Соколов Сергей Федорович – канд. мед. наук, внештат. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0001-5418-7796

Голицын Сергей Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0001-9913-9974

Vladislav V. Vlodzyanovsky. ORCID: 0000-0002-8976-8539

Nataliia A. Mironova. ORCID: 0000-0002-2374-3718

Lada Yu. Laiovich. ORCID: 0000-0002-3102-1686

Tatiana A. Malkina. ORCID: 0000-0003-4773-8080

Liudmila V. Zinchenko. ORCID: 0000-0002-7859-1686

Sergei F. Sokolov. ORCID: 0000-0001-5418-7796

Sergey P. Golitsyn. ORCID: 0000-0001-9913-9974

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения модифицированного протокола введения Рефралона для купирования пароксизмальной формы ФП.

Материалы и методы

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

В исследование включили больных с пароксизмальной формой ФП (длительностью до 7 сут) в возрасте 18 лет и старше, имевших показания для восстановления СР и подписавших информированное согласие на участие. Критериями невключения были противопоказания, регламентированные в инструкции по применению препарата.

Все пациенты проходили ряд обследований, направленных на выявление критериев исключения, в качестве которых приняты:

- 1) необходимость экстренного восстановления СР по причине гемодинамической нестабильности;
- 2) регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд/мин в период бодрствования;
- 3) продолжительность интервала QT>480 мс;
- 4) тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз;
- 5) некорректируемые электролитные нарушения (уровень калия <3,5 ммоль/л; уровень магния <0,65 ммоль/л);
- 6) обнаружение тромбов в полостях или ушках предсердий либо спонтанного эхоконтрастирования 3–4-й степени при чреспищеводной эхокардиографии – ЭхоКГ (исследование выполнялось при длительности пароксизма ФП более 24 ч).

В исследование включены 39 больных с ФП (19 мужчин и 20 женщин), средний возраст которых составил 63±12,8 года, средняя длительность купируемого эпизода аритмии составила 92±55,9 ч. Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам после исключения противопоказаний в условиях блока интенсивной терапии при непрерывной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) вводился Рефралон в первоначальной дозе 5 мг/кг внутривенно. При сохранении ФП и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили повторное введение в дозе 5 мг/кг (суммарная доза – 10 мг/кг). При сохранении аритмии и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили третье введение препарата в дозе 10 мг/кг (суммарная доза – 20 мг/кг). При отсутствии купирования и противопоказаний еще через 15 мин производили еще одно введение Рефралона в дозе 10 мг/кг (в этом случае достигалась максимальная суммарная доза 30 мг/кг).

После каждого введенного болюса и перед введением последующего проводилась оценка параметров ЭКГ и общего состояния пациента. Условиями прекращения введения препарата на любом из вышеперечисленных этапов были:

- 1) восстановление СР;
- 2) снижение ЧСС<50 уд/мин;
- 3) увеличение длительности интервала QTc>500 мс;
- 4) развитие проаритмических эффектов;
- 5) любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств.

После введения Рефралона пациенты наблюдались в условиях блока интенсивной терапии до прекращения нарастания длительности интервала QT, после чего они переводились в палату отделения, где продолжалось непрерывное телеметрическое мониторирование ЭКГ в течение 24 ч

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Patient clinical characteristics

Показатель	Значение
Возраст	63±12,8 года
Пол	19 мужчин и 20 женщин
ИМТ	29±4,5 кг/м ²
ИБС, ПИКС	4 больных
Гипертоническая болезнь	30 больных
ХСН 1–2 ФК (по NYHA)	1 больной
Переднезадний размер ЛП по данным ЭхоКГ	4,9±1,3 см
Объем ЛП по данным ЭхоКГ	79±14 мл
Фракция выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ	59±2,8%
Средняя продолжительность текущего пароксизма, ч	92±55,9
Длительность анамнеза аритмии, лет	9,2±6,3
CHA2DSVasc, баллы	2 [1; 3]

Примечание. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс.

после введения препарата для своевременного выявления возможных аритмогенных эффектов.

Критерии эффективности:

- 1) факт восстановления СР в течение 3 ч для больных с продолжительностью эпизода ФП до 48 ч и в течение 24 ч у больных с более продолжительным пароксизмом;
- 2) отсутствие устойчивых (продолжительностью более 30 с) рецидивов ФП в течение 24 ч после начала введения Рефралона.

Критерии безопасности:

- 1) желудочковое аритмогенное действие препарата (появление пробежек или устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии, включая тахикардию типа TdP);
- 2) увеличение продолжительности интервала QTc>500 мс;
- 3) снижение ЧСС<50 уд/мин либо регистрация пауз >3,0 с в течение 24 ч после введения препарата;
- 4) любые клинические проявления, которые интерпретировались врачами, контролировавшими введение препарата, как ухудшение состояния пациента.

Если в ходе исследования отмечалось НЯ, не разрешившееся в течение этих 24 ч, наблюдение за пациентом продолжали до момента разрешения НЯ.

Результаты

Из 39 больных, включенных в исследование, введение Рефралона привело к восстановлению СР у 37 больных. Суммарная эффективность представленной выше 4-этапной схемы введения препарата составила 95%. Общие результаты и результаты каждого из этапов схематически представлены на **рис. 1**.

Рефралон в начальной дозе 5 мг/кг массы тела введен всем 39 больным, из них СР в течение 15 мин от начала введения препарата восстановлен у 19 (эффективность препарата в дозе 5 мг/кг составила 48,7%). Всего 20 пациентам потребовалось дополнительное введение Рефралона в дозе 5 мг/кг (суммарная доза – 10 мг/кг), что позволи-

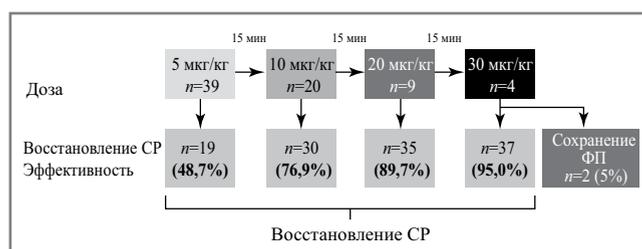


Рис. 1. Результаты применения 4-этапной схемы введения Рефралона для купирования пароксизмальной ФП.

Fig. 1. Results of using the 4-stage scheme of Refralon for the relief of paroxysmal atrial fibrillation.

ло восстановить СР еще 11 больным. У одной пациентки на фоне введения препарата в дозе 10 мкг/кг отмечалось удлинение интервала QT_c до 500 мс, в связи с чем дальнейшее введение препарата не производилось, наблюдение за ней было продолжено, и в течение 45 мин зарегистрировано восстановление СР. Таким образом, эффективность дозы 10 мкг/кг составила 76,9% (30 из 39 пациентов). Всего 9 пациентам введен дополнительный болюс Рефралона из расчета 10 мкг/кг (суммарная доза – 20 мкг/кг). Через 15 мин после введения препарата в этой дозе СР восстановили еще 5 пациентам (35 из 39). Таким образом, суммарная эффективность дозы 20 мкг/кг составила 89,7%. Оставшимся 4 больным потребовалось дополнительное введение Рефралона из расчета 10 мкг/кг (максимальная суммарная доза – 30 мкг/кг), из них СР восстановили еще 2 пациента (всего 37 больных, суммарная эффективность 95%). У 2 пациентов восстановления СР после введения максимальной дозы Рефралона 30 мкг/кг не произошло. Таким образом, применение 4-этапной схемы введения препарата, обеспечивающей накопление эффективности Рефралона по мере наращивания дозы, позволило добиться восстановления СР у 37 из 39 больных, что соответствует показателю эффективности, равному 95% (рис. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что почти в 1/2 случаев (19 из 39 больных – 48,7%) СР восстановлен в пределах 15 мин минимальной дозой Рефралона – 5 мкг/кг.

У 2 (5%) пациентов после восстановления СР в результате введения препарата в дозе 10 мкг/кг отмечались кратковременные рецидивы ФП со спонтанным купированием и последующим устойчивым сохранением СР.

У 2 (5%) больных отмечалось удлинение интервала QT_c более 500 мс. Из них у одной пациентки максимальное значение QT_c , составившее 503 мс, зарегистрировано сразу после восстановления СР в результате введения Рефралона в дозе 5 мкг/кг. У 2-й больной удлинение QT_c после введения Рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг зарегистрировано на фоне сохраняющейся ФП и стало причиной прекращения дальнейших введений препарата. В дальнейшем (через 40 мин) у нее отмечалось восстановление СР. В обоих случаях длительность интервала QT_c сократилась до нормальных значений без каких-либо терапевтических вмешательств. Ни у одного из включенных в исследование больных не зарегистрировано желудочковых аритмогенных эпизодов, включая развитие TdP.

Брадиаритмии после введения Рефралона в виде пауз длительностью более 3 с и эпизодов синусовой брадикардии зарегистрированы у 5 (13%) больных. Возникшие в ходе исследования брадиаритмии были короткими, преходящими и не требовали терапевтических вмешательств.

Паузы длительностью более 3 с зарегистрированы в момент купирования ФП у 3 (8%) больных. У 2 пациентов

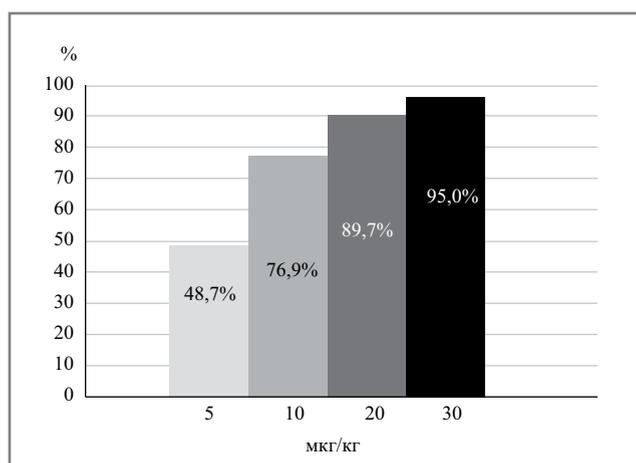


Рис. 2. Накопленная эффективность Рефралона при использовании 4-этапной схемы введения с наращиванием дозы препарата.

Fig. 2. The accumulated effectiveness of Refralon when using a 4-stage scheme with increasing the drug dose.

после введения Рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг длительность пауз составила 8,8 и 4,4 с. Еще у одного больного после введения Рефралона в суммарной дозе 20 мкг/кг возникла пауза продолжительностью 4,4 с. Важно отметить, что в первых двух случаях паузы продолжительностью 8,8 и 4,4 с сопровождалась пресинкопальным состоянием. При детальном опросе выяснилось, что у обеих пациенток все эпизоды восстановления СР, в том числе при спонтанном купировании пароксизмов, ранее сопровождалась аналогичными клиническими проявлениями, о чем они не сообщили медицинскому персоналу при первичном осмотре. При дальнейшем обследовании верифицирована дисфункция синусового узла, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора.

У 2 (5%) пациентов сразу после купирования ФП (в обоих случаях после введения Рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг) зарегистрированы бессимптомные, кратковременные, спонтанно обратимые эпизоды синусовой брадикардии продолжительностью до 5 мин. Минимальная частота СР у этих больных составляла 40 и 48 уд/мин соответственно.

Ни у одного из включенных в исследование больных не отмечено значимого (<50 уд/мин) снижения ЧСС и пауз >3,0 с на фоне ФП.

Изменений в общем клиническом статусе, которые были интерпретированы врачами как ухудшение состояния пациента, на фоне введения препарата не отмечалось.

Обсуждение

Результаты работы представляют первый опыт применения Рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП с использованием модифицированной схемы введения препарата. Этот опыт указывает на не имеющую аналогов эффективность купирования пароксизмальной формы ФП (95%) при использовании Рефралона в дозах до 30 мкг/кг. При этом около 1/2 (48,7%) пациентов успешно восстанавливают СР после введения начальной минимальной дозы этого препарата – 5 мкг/кг (см. рис. 1, 2).

Эффективность Рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП, впервые установленная результатами настоящего исследования, превосходит описанную ранее эффективность других антиаритмических препаратов, зарегистрированных на сегодняшний день в РФ для купирования ФП.

Так, максимальный показатель эффективности, который обнаруживается в литературе, для амиодарона составляет 85%, при этом восстановление СР происходит в более поздние сроки – через 8–12 ч после введения препарата [12]. Эффективность пропafenона в купировании пароксизмальной формы ФП описывается широким разбросом показателей в разных исследованиях: от 43–89% при внутривенном введении и 69–78% при приеме внутрь [13–15]. Эффективность прокаинамида ограничена 52% [16].

У Рефралона как представителя III класса антиаритмических препаратов наиболее ожидаемым и клинически значимым НЯ является патологическое удлинение интервала QT. Лишь у 2 (5%) пациентов интервал QTc превысил 500 мс после введения препарата, при этом ни в одном из случаев не зарегистрировано желудочковых аритмогенных эффектов.

Введение Рефралона не приводило к развитию брадикардии желудочков в условиях продолжающейся ФП, но в момент восстановления СР брадиаритмии, в том числе сопровождающиеся симптомами, зарегистрированы у 5 больных (13% случаев). Важно отметить, что развитие этого НЯ не имело зависимости от дозы препарата и не являлось его прямым эффектом. Как и при других вариантах нормализации сердечного ритма у пациентов с ФП (электроимпульсная терапия, спонтанно), развитие брадиаритмий в момент восстановления СР определяется 2 ключевыми факторами:

- 1) угнетением пейсмейкерной активности синусового узла волнами ФП, что в разной степени выраженности имеет место во всех случаях;
- 2) наличием предшествующей дисфункции синусового узла, которая демаскируется в момент восстановления СР. Последнее достоверно подтверждено результатами проведенного дообследования у 2 наших

пациентов, каждому из которых потребовалась имплантация электрокардиостимулятора.

Заключение

Рефралон в диапазоне доз от 5 до 30 мг/кг обладает высокой эффективностью купирования пароксизмальной формы ФП (95%), при этом у 48,7% пациентов СР восстанавливается при использовании минимальной дозы Рефралона – 5 мг/кг.

Применение Рефралона безопасно у больных с пароксизмальной формой ФП. Увеличение длительности интервала QTc > 500 мс при использовании 4-этапной схемы введения препарата отмечено у 2 (5%) из 39 больных. Ни в одном из случаев применения Рефралона не отмечено развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца, включая TdP.

Брадиаритмии как НЯ препарата наблюдались у 5 больных (13% случаев) и носили преходящий характер.

Конфликт интересов. Производителем лекарственного препарата Рефралон является подразделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии», не принимавшее участия в проведении данного исследования. Обсуждение результатов исследования отражает собственное мнение авторов. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ кардиологии», являющиеся авторами, не получили финансового вознаграждения за подготовку статьи.

Conflict of interests. The manufacturer of Refralon is a subdivision of National Medical Research Center of Cardiology which did not take part in this study. Discussion of the study results reflects the authors' own opinions. The National Medical Research Center of Cardiology employees, who are the authors, did not receive fees for the preparation of the article.

Список сокращений

НЯ – нежелательное явление
СР – синусовый ритм
ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
TdP – Torsade de pointes

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Клинические рекомендации МЗ РФ по фибрилляции и трепетанию. 2020 [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilyeva E.Yu., et al. Ministry of Health of the Russian Federation Clinical guidelines on fibrillation and flutter. 2020 (in Russian)].
2. Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(4):495-505 [Valiakmetov MN, Gomova TA, Loukianov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (data of RECVASA AF-TULA REGISTRY). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):495-505 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505
3. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002
4. Сердечная Е.В., Юрьева С.В., Татарский Б.А. Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на северо-западе России. *CardioСоматика*. 2012;3(3):45-51 [Serdechnya EV, Yuryeva SV, Tatarsky BA. Atrial fibrillation: epidemiology, specific, features of the course of its different forms and survival of patients in the North-West of Russian. *Cardiosomatics*. 2012;3(3):45-51 (in Russian)].
5. Щербак Н.В., Ершова А.И., Суворова А.А., и др. Возможности фармакогенетического тестирования в кардиологии на основе данных экзомного секвенирования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):646-50 [Shcherbakova NV, Ershova AI, Suvorova AA, et al. Possibilities of pharmacogenetic testing in cardiology based on exome sequencing data. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; 10 (6): 646-50 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-646-650
6. Tsiachris D, Doundoulakis I, Pagkalidou E, et al. Pharmacologic Cardioversion in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):293-308. DOI:10.1007/s10557-020-07127-1
7. Скачилова С.Я., Ермакова Г.А., Желтухин Н.К., и др. Лекарственные препараты, разработанные АО «ВНЦ БАВ» под руководством академика М.Д. Машковского (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(1):7-13 [Skachilova SYa, Ermakova GA, Zheltukhin NK, et al. Drugs developed by AO "Russian Scientific Center for the Safety of Biologically Active

- Substances” with Academician M.D. Mashkovsky (review). *Development and registration of drugs*. 2019; 8 (1): 7-13 (in Russian). DOI:10.33380/2305-2066-2019-8-1-7-13
8. Мионов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила, сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными и наджелудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2012;70(70):5-13 [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic electrophysiological and effects of a novel III class antiarrhythmic manufactured in Russia? Niferidil, communication I: electrophysiological properties of niferidil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardias. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):5-13 (in Russian)].
 9. Мионов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила, сообщение II: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными и наджелудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2012;70(70):21-6 [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic electrophysiological and effects of a novel III class antiarrhythmic manufactured in Russia? Niferidil, communication II: electrophysiological properties of niferidil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardias. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):21-6 (in Russian)].
 10. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70(70):32-43 [Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):32-43 (in Russian)].
 11. Мионов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С., и др. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):11-8 [Mironov NY, Laiovich LY, Mironova ES, et al. Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(6):11-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000295
 12. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest*. 2000;117(6):1538-45. DOI:10.1378/chest.117.6.1538
 13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
 14. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-7. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01116-5
 15. Zhang N, Guo JH, Zhang HCh, et al. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2005;59(12):1395-400. DOI:10.1111/j.1368-5031.2005.00705.x
 16. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10221):339-49. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32994-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021

