

<https://doi.org/10.35336/VA-1289><https://elibrary.ru/QIOTVM>

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕФРАЛОНА И АМИОДАРОНА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Д.А.Гаглоева¹, Н.Ю.Миронов^{1,2}, Х.М.Дзаурова¹, М.А.Зельберг¹, Ю.А.Юричева¹,
С.Ф.Соколов¹, С.П.Голицын¹

¹ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а;

²ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В.Плеханова», Россия, Москва, Стремянный переулок, д.36.

Цель. Сравнительная оценка эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии (МКВ) рефралоном и амиодароном при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП).

Материал и методы исследования. Включены 60 больных (32 мужчины и 28 женщин) с пароксизмами ФП/ТП, которым на базе ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России была осуществлена попытка МКВ рефралоном или амиодароном. До выполнения МКВ участники исследования проходили обследование с целью исключения противопоказаний. Восстановление синусового ритма (СР) проводилось в блоке интенсивной терапии. Формирование групп рефралона (30) и амиодарона (30) осуществлялось с помощью метода конвертной рандомизации. Обе группы сопоставимы по основным клинико-инструментальным характеристикам. МКВ рефралоном состояла из четырех последовательных введений препарата в дозах 5-5-10-10 мкг/кг массы тела с интервалами по 15 минут. МКВ амиодароном начинали с введения препарата в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 20-60 минут в зависимости от переносимости. При сохранении аритмии через 60 мин от начала МКВ продолжалась инфузия амиодарона со скоростью 100 мг/час до восстановления СР или достижения суммарной дозы 1200 мг/сут. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 24 часов.

Результаты. При МКВ рефралоном СР восстановлен у 96,7% (29 из 30) больных, а при МКВ амиодароном у 53,3% (16 из 30) больных ($p < 0,001$). Минимальная доза рефралона 5 мкг/кг была эффективна у 56,7% (17 из 30) больных. Медиана времени восстановления СР в группе рефралона составила 14 [7;23] мин, в группе амиодарона - 150 [82;240] мин ($p < 0,001$). Спустя 60 минут от начала МКВ восстановление СР регистрировалось у 26 больных в группе рефралона и только у 4 больных в группе амиодарона ($p < 0,001$). По избранным критериям безопасности статистически значимых различий в группах не выявлено.

Выводы. Рефралон продемонстрировал преимущества перед амиодароном не только по частоте восстановления СР, но и в скорости достижения этого результата. При этом, более чем у половины больных купирование пароксизмов ФП/ТП происходит после введения наименьших доз рефралона, что способствует повышению безопасности кардиоверсии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; трепетание предсердий; рефралон; амиодарон; медикаментозная кардиоверсия; антиаритмические препараты III класса

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: 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 выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-30012.

Рукопись получена: 15.11.2023 **Исправленная версия получена:** 27.11.2023 **Принята к публикации:** 30.11.2023

Ответственный за переписку: Гаглоева Диана Артуровна, E-mail: gagloeva3005@gmail.com

Д.А.Гаглоева - ORCID 0000-0002-9295-6813, Н.Ю.Миронов - ORCID 0000-0002-6086-6784, Х.М.Дзаурова - ORCID 0000-0003-4291-1040, М.А.Зельберг - ORCID 0000-0002-9295-6813, Ю.А.Юричева - ORCID 0000-0002-5532-6345, С.Ф.Соколов - ORCID 0000-0001-5418-7796, С.П.Голицын - ORCID 0000-0001-9913-9974

Для цитирования: Гаглоева ДА, Миронов НЮ, Дзаурова ХМ, Зельберг МА, Юричева ЮА, Соколов СФ, Голицын СП. Результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона для восстановления синусового ритма у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 63-70. <https://doi.org/10.35336/VA-1289>.

RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY COMPARING EFFICACY AND SAFETY OF REFRALON AND AMIODARONE FOR CARIOVERSION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER

D.A.Gagloeva¹, N.Yu.Mironov^{1,2}, Kh.M.Dzaurova¹, M.A.Zelberg¹, Yu.A.Yuricheva¹, S.F.Sokolov¹, S.P.Golitsyn¹
¹FSBI «NMRC Of Cardiology» named after academician E.I.Chazov of the MH RF, Russia, Moscow, 15a, 3rd-Cherepkovskaya str.; ²FSBI of Higher Education «Plekhanov Russian University of Economics» Russia, Moscow, 36 Stremyannoy ln.

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

Methods. The study included 60 patients (32 men and 28 women) with symptomatic paroxysmal AF/AFL. All patients underwent a preliminary examination to exclude contraindications to cardioversion. The procedure of pharmacological cardioversion was carried out in the intensive care unit. By the method of envelope randomization, patients were divided into equal groups of refralon and amiodarone, 30 participants each. Both groups did not differ significantly in terms of main clinical characteristics. Cardioversion with refralon consisted of four subsequent iv injections: 5-5-10-10 µg/kg of body weight at intervals of 15 minutes. Patients of the second group were intravenously administered amiodarone at a dose of 5 mg/kg of body weight for 20-60 minutes, depending on the tolerability of the drug. In case of AF/AFL maintaining after 60 minutes from the start of administration, the infusion of amiodarone 100 mg/h continued until restoration of sinus rhythm (SR) or until the maximal total dose of 1200 mg/day was reached. Patients were observed for 24 hours.

Results. SR restored in 96.7% (29 of 30) of patients in the refralon group, of which 56.7% (17 of 30) - after a dose of 5 µg / kg. In the amiodarone group SR restored in 53.3% (16 of 30) patients (p<0.001). Median time to arrhythmia conversion in refralon group was 14 [7;23] min, while in amiodarone group it was 150 [82;240] min (p<0.001). Within 60 minutes SR was restored in 26 patients in group of refralon and only in 4 patients in group of amiodarone (p<0.001). There were no statistically significant differences in the incidence of major adverse cardiac events, bradyarrhythmias, lowering of blood pressure, and QT prolongation between the groups.

Conclusion. In randomized trial Refralon demonstrated higher rate of successful AF/AFL conversion and shorter time to SR restoration than amiodarone. The most of patients restored SR after administration of the lowest dose of refralon, that ensures the safety of cardioversion.

Key words: atrial fibrillation; atrial flutter; refralon; amiodarone; pharmacological cardioversion; class III antiarrhythmic drugs

Conflict of interest: none.

Funding: The work was funded by governmental assignment №121031700336-7. The research was supported with grant №23-75-30012 from the Russian Science Foundation.

Received: 15.11.2023 **Revision received:** 27.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023

Corresponding author: Diana Gagloeva, E-mail: gagloeva3005@gmail.com

D.A.Gagloeva - ORCID 0000-0002-9295-6813, N.Yu.Mironov - ORCID 0000-0002-6086-6784, Kh.M.Dzaurova - ORCID 0000-0003-4291-1040, M.A.Zelberg - ORCID 0000-0002-9295-6813, Yu.A.Yuricheva - ORCID 0000-0002-5532-6345, S.F.Sokolov - ORCID 0000-0001-5418-7796, S.P.Golitsyn - ORCID 0000-0001-9913-9974

For citation: Gagloeva DA, Mironov NYu, Dzaurova KhM, Zelberg MA, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP. Results of a prospective randomized study comparing efficacy and safety of refralon and amiodarone for cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1): 63-70. <https://doi.org/10.35336/VA-1289>.

Нарушения ритма сердца являются широко распространенными клиническими состояниями и остаются одной из актуальнейших проблем здравоохранения и современной кардиологии. Среди сердечных аритмий чаще всего встречаются фибрилляция (ФП) и трепетание (ТП) предсердий. Частота выявления ФП/ТП в общей взрослой популяции составляет около 2%. Прогнозируется рост заболеваемости ФП/ТП, обусловленный не только увеличением продолжительности жизни и старением населения, но и увеличением распространенности факторов риска развития ФП. Так, согласно результатам различных популяционных исследований частота выявления ФП/ТП может возрасти к 2050 году в 3 раза [1-3].

По данным литературных источников, частота выявления пароксизмальной формы ФП/ТП составляет от 25% до 62%. Однако, реальные значения распространенности этой формы аритмии существенно выше, поскольку большинство эпидемиологических исследований проводит оценку только симптомной ФП/ТП, не учитывая бессимптомные формы аритмии, выявляемые при длительном мониторинговании электрокардиограммы (ЭКГ) [4, 5].

В ведении больных с ФП/ТП существуют две основные стратегии, включающие контроль частоты сердечных сокращений и контроль ритма. Для восстановления синусового ритма (СР) успешно применяют как электрическую, так и медикаментозную кардиоверсию

(МКВ) [1]. Фармакологическая кардиоверсия, в сравнении с электрической, позволяет не только купировать аритмию, но и предотвратить развитие ранних ее рецидивов после успешного восстановления СР. Также преимуществами МКВ являются проведение процедуры без седации и отсутствие возможной электрической травмы сердца.

Выбор антиаритмического препарата для купирования пароксизмов ФП/ТП зависит от ряда факторов, среди которых имеющаяся сердечно-сосудистая и сопутствующая патология, анамнестические сведения о ранее использованных антиаритмических средствах, а также необходимо учитывать прием сопутствующей медикаментозной терапии. Согласно действующим клиническим рекомендациям в Российской Федерации для восстановления синусового ритма используются антиаритмические препараты IС (прокаинамид, пропафенон) и III класса (амиодарон, рефралон).

Среди перечисленных препаратов наиболее широко применяется амиодарон. Эффективность препарата колеблется в диапазоне от 30% до 90%. При этом наиболее высокие показатели восстановления ритма достигаются путем введения больших доз (более 1500 мг/сут). Однако, в реальной клинической практике амиодарон чаще всего применяется в виде болюса (5-7 мг/кг массы тела) и восстановление СР при этом регистрируется в 34-69% случаев. Кроме того, использование амиодарона в клинической практике нередко ограничивается выраженными нежелательными эффектами и широким спектром взаимодействий с другими лекарствами [6, 7].

С 2020 года в Национальные клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых», утвержденные Минздравом России, включен отечественный антиаритмический препарат III класса - рефралон [8]. Результаты проведенных исследований продемонстрировали высокую эффективность

и безопасность использования препарата. При кардиоверсии рефралоном (от 10 мкг/кг до 30 мкг/кг) восстановление СР было зарегистрировано более чем у 90% больных с персистирующей формой ФП/ТП [9].

Важно отметить, что восстановление СР с использованием рефралона у больных пароксизмальной формой ФП/ТП малоизучено. Среди больных с пароксизмальным течением этих аритмий могут ожидать более высокие, по сравнению с персистирующей формой, показатели восстановления СР. Также можно ожидать, что купирование аритмии будет происходить с использованием меньших доз препарата, что, вероятно, поспособствует снижению частоты развития нежелательных явлений. Для обоснования более широкого применения отечественного антиаритмического препарата у больных пароксизмальной ФП/ТП важное значение имеет сравнительная оценка применения рефралона и амиодарона для МКВ при пароксизмах ФП и ТП в ходе проспективного рандомизированного исследования.

Целью исследования стало проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности МКВ рефралоном и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП.

Таблица 1.

Клинико-инструментальная характеристика участников исследования

Показатель	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Возраст, годы	65±11	63±13	67±8	0,151
Пол (муж/жен), лет	32/28	15/15	17/13	0,605
Рост, см	173±10	173±11	173±8	0,979
Вес, кг	88 [78;100]	90 [80;100]	85 [75;100]	0,371
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [26;33]	30 [26;35]	28 [26;33]	0,574
Форма аритмии (ФП/ТП), n	54/6	28/2	26/4	0,671
ДП ФП/ТП, часы	36 [23;126]	60 [21;144]	24 [24;72]	0,135
ДП ФП/ТП > 24 ч, n (%)	33 (55%)	19 (63,3%)	14 (46,7%)	0,194
ДП ФП/ТП < 24 ч, n (%)	27 (45%)	11 (36,7 %)	16 (53,3%)	0,194
Гипертоническая болезнь, n (%)	54 (90,0%)	27 (90,0%)	27 (90,0%)	1,000
ИБС, n (%)	11 (18,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)	1,000
СКА в анамнезе, n (%)	8 (13,3%)	4 (13,3%)	4 (14,3%)	1,000
Перенесённый ИМ, n (%)	4 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000
ХСН, n (%)	11 (18,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)	1,000
I ФК ХСН по NYHA, n (%)	4 (6,7%)	1 (3,3%)	3 (10%)	0,782
II ФК ХСН по NYHA, n (%)	7 (11,7%)	4 (13,3%)	3 (10%)	
III в анамнезе, n (%)	4 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)	0,612
Сахарный диабет, n (%)	8 (13,3%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	0,052
ХОБЛ, n (%)	7 (11,7%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)	1,000
СОАС, n (%)	6 (10%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0,671
Сумма баллов CHA ₂ DS ₂ Vasc, n	3 [2;3]	3 [2;4]	2 [1;3]	0,121
Объем ЛП, мл	77±21	79±18	75±24	0,484
Передне-задний размер ЛП, см	4±0	4±0	4±1	0,871
Фракция выброса ЛЖ, %	60 [56;60]	60 [60;60]	60 [55;60]	0,114

Примечание: здесь и далее данные представлены как n - абсолютное количество наблюдений, Me - медиана, [25;75] - 25-й и 75-й перцентиль, M±SD - средние величины и стандартные отклонения; ФП - фибрилляция предсердий; ТП - трепетание предсердий; ДП - длительность пароксизма; ИБС - ишемическая болезнь сердца; СКА - стентирование коронарных артерий; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; ИИ - ишемический инсульт; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СОАС - синдром обструктивного апноэ сна; ЛП - левое предсердие; ЛЖ - левый желудочек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 60 пациентов (32 мужчины и 28 женщин) с пароксизмами ФП/ТП, у которых имелись показания к восстановлению синусового ритма, и которым на базе ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России была предпринята попытка МКВ рефраломом или амиодароном. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Как видно, средний возраст, включенных в исследование больных, составил 65 ± 11 лет. У 54 больных аритмия была представлена ФП (90,0%), у 6 пациентов - ТП (10,0%). Длительность купируемого эпизода аритмии составила 36 [23;126] часов. В исследование включались пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями такими, как гипертоническая болезнь (90,0%), ишемическая болезнь сердца (18,3%), хроническая сердечная недостаточность (18,3%) (табл. 1). На моменты включения в исследование больные не получали медикаментозной антиаритмической терапии. Тактика проводимой антикоагулянтной терапии определялась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [7]. Структура исследования и этапы его выполнения представлены на рис. 1.

Для выявления критериев исключения всем больным проводили предварительное обследование в объеме: регистрация ЭКГ, биохимическое исследование крови, эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография (в случае длительности пароксизма более 48 часов). В исследование не включались пациенты с пароксизмами, требующими немедленного восстановления СР, брадисистолической формой аритмии, интервалом $QT > 440$ мс, электролитными нарушениями и противопоказаниями к кардиоверсии. В случае отсутствия критериев исключения участники исследования способом конвертной рандомизации были распределены в группы рефралона ($n=30$) и амиодарона ($n=30$). Достоверных различий по представленным характеристикам (табл. 1) среди сформированных групп не выявлено.

МКВ проводилась в условиях блока интенсивной терапии (рис. 1). Кардиоверсия

рефраломом проводилась по четырехэтапной схеме введения препарата, в соответствии с которой выполняли два введения в дозе 5 мкг/кг и два введения в дозе 10 мкг/кг. Интервал между введениями составлял 15 минут. Максимальная суммарная доза препарата - 30 мкг/кг. МКВ амиодароном осуществлялась в два этапа. На первом этапе в течение 20-60 минут (по переносимости) препарат вводился в дозе 5 мг/кг. В случае сохранения аритмии через 60 минут проводили второй этап - продлённую инфузию амиодарона 100 мг/час до восстановления СР или суммарной дозы 1200 мг.

Введение препаратов останавливали в случае возникновения проаритмических эффектов, брадикардии < 50 уд/мин, увеличения длительности интервала $QT > 500$ мс, и при любых изменениях, безотлагательно требующих дополнительных медицинских манипуляций. Наблюдение за пациентами после МКВ, а также оценка критериев эффективности (см. табл. 2) и безопасности (см. табл. 3), осуществлялась в течение 24



Рис. 1. Дизайн исследования, где ФП - фибрилляция предсердий, ТП - трепетание предсердий, СР - синусовый ритм, БИТ - блок интенсивной терапии.

Таблица 2.

Показатели эффективности медикаментозной кардиоверсии

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
ВСР в течение 24 часов, n (%)	29 (96,7%)	16 (53,3%)	$< 0,001^*$
ВСР в течение 60 минут, n (%)	26 (86,7%)	4 (13,3%)	$< 0,001^*$
Время до ВСР, мин	14 [7;23]	150 [82;240]	$< 0,001^{**}$
Устойчивые рецидивы аритмии [#] , n	3/29	0/16	0,237

Примечание: ВСР - восстановление синусового ритма; * - использован точный критерий Фишера; ** - использован U-критерий Манна-Уитни; # - на число ВСР.

часов. Подробное описание материалов и методов исследования (критерии включения, невключения и исключения, протоколы кардиоверсий) представлено на сайте www.ClinicalTrials.gov (идентификатор исследования NCT05445297).

Исследование выполнено в соответствии с государственным стандартом «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» и было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ. Подробная характеристика критериев эффективности и безопасности, использованные методы статистического анализа и обработки данных, а также предварительные результаты исследования были опубликованы ранее [10].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности

При МКВ рефралом в течение 24 ч восстановление СР было зарегистрировано у 96,7% (29 из 30) пациентов, а при МКВ амиодароном - у 53,3% (16 из 30) пациентов; $p < 0,001$ (табл. 2). Введение рефралона в дозе 5 мкг/кг купировало аритмию 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 эффективность рефралона составила 96,7% (рис. 2). Необходимо

отметить, что в течение 60 минут от начала введения рефралона удалось восстановить СР 86,7% пациентам (26 из 30) (рис. 3).

В группе МКВ амиодароном в течение 60 минут от начала введения препарата в дозе 5 мг/кг восстановление СР зарегистрировано у 4 из 30 больных (13,3%) (рис. 2-3). На следующем этапе продлённой инфузии амиодарона купирование аритмии произошло у 12 больных, благодаря чему кумулятивная эффективность амиодарона достигла 53,3% (16 из 30 пациентов; рис. 2; табл. 2). Скорость восстановления СР при использовании рефралона значительно превосходит скорость купирования аритмии при введении амиодарона. Различия по времени достижения антиаритмического эффекта более чем десятикратны. Так, при МКВ рефраломом медиана времени до момента купирования была 14 [7;23] мин, а при МКВ амиодароном - 150 [82;240] мин ($p < 0,001$; табл. 2). Рецидивы ФП были зарегистрированы у 3 из 29 (10,3%) восстановивших СР пациентов в группе рефралона. В группе амиодарона рецидивы не отмечались ($p = 0,237$; табл. 2).

Оценка безопасности

Острые сердечно-сосудистые осложнения, летальные исходы в ходе исследования не отмечались. Пароксизмальные желудочковые нарушения ритма в ходе исследования не зарегистрированы (табл. 3). Увеличение продолжительности интервала QT более 500 мс зарегистрировано с равной вероятностью в 6,7% (у двух больных; $p = 1,00$; см. табл. 3) 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 часа), соответственно.

В группе амиодарона значимое нарастание длительности интервала QT отмечалось у двух пациентов при 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

Таблица 3.

Показатели безопасности медикаментозной кардиоверсии

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

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений; p - Точный критерий Фишера.

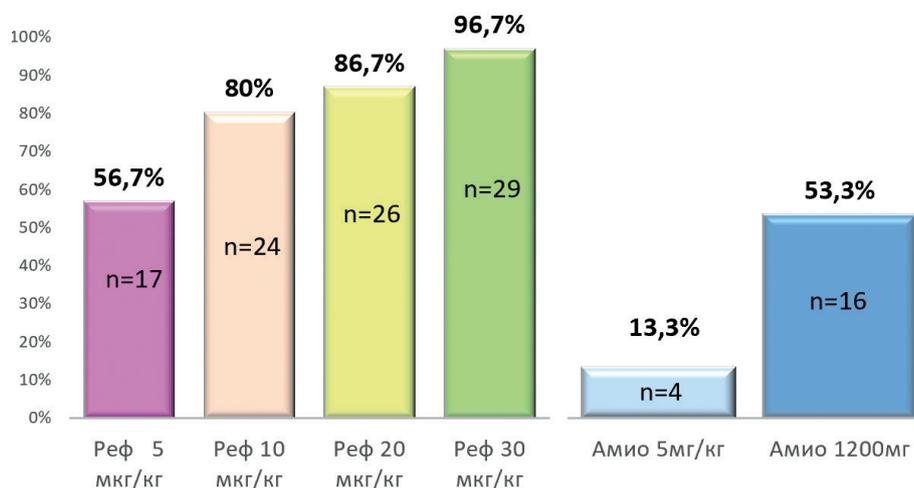


Рис. 2. Накопленная эффективность рефралона (реф) и амиодарона (амио).

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. 4).

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 было прекращено. Брадисистолия не сопровождалась клиническими проявлениями и разрешилась самостоятельно. В группе рефралона брадиаритмии зарегистрированы не были ($p=1,000$; табл. 3).

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 в течение 24 часов у этих больных не произошло. В группе рефралона снижение АД не регистрировалось ($p=0,492$; см. табл. 3).

Полученные результаты продемонстрировали значительное превосходство эффективности кардиоверсии отечественным антиаритмическим препаратом перед амиодароном. Более половины пациентов (56,7%) восстановило СР после введения минимальной дозы рефралона 5 мкг/кг. Таким образом, эффективность наименьшей исследованной нами дозы, достигнутая в течение 15 минут, оказалась сопоставимой с максимальной эффективностью амиодарона, накопленной в течение 24 часов (53,3%; $p=0,795$) (рис. 2). Суммарная эффективность рефралона в дозе до 30 мкг/кг, накопленная в течение 24 часов, составила 96,7% (29 из 30) и достоверно превзошла эффективность амиодарона в максимальной суточной дозе до 1200 мг (ОШ = 0,039; 95%; ДИ: 0,005 - 0,328; $p<0,001$). Немаловажным является превосходство рефралона над амиодароном и в скорости купирования аритмии. Так, СР был успешно восстановлен в течение 60 мин от начала введения рефралона более чем у 80% больных (рис. 2-3).

Известно, что во многих случаях пароксизмы ФП и ТП купируются самостоятельно. Вместе с тем спонтанное купирование наиболее вероятно в течение первых 24 ч от момента возникновения пароксизма [11]. Среди включенных в исследование больных медиана длительности текущего пароксизма составляла 36 [21;138] часов и достоверно не различалась в группах сравнения. Количество больных, имевших длительность пароксизма менее 24 ч и более 24 ч в анализируемых группах также было сопоставимо (см. табл. 1). Таким образом, хотя спонтанное восстановление СР у ряда включенных больных и возможно, мы считаем влияние данного фактора на показатели эффективности несущественным.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования демонстрируют, что при более высокой эффективности, рефралон не уступает амиодарону по использованным критериям безопасности. В ходе исследования жизнеугрожающие осложнения не зарегистрированы ни у одного больного. В связи с воздействием на кальциевые каналы и бета-адреноблокирующей активностью амиодарона развитие брадисистолии при фармакологической кардиоверсии является нередким. Частота возникновения брадикардии на фоне введения препарата достигает 20% [12]. В ходе нашего исследования также прослеживалась ритмурежающая способность препарата, а

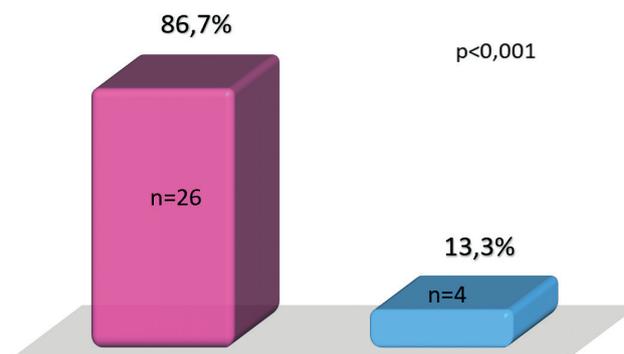


Рис. 3. Сравнительная эффективность восстановления СР рефралоном и амиодароном в течение 60 минут.

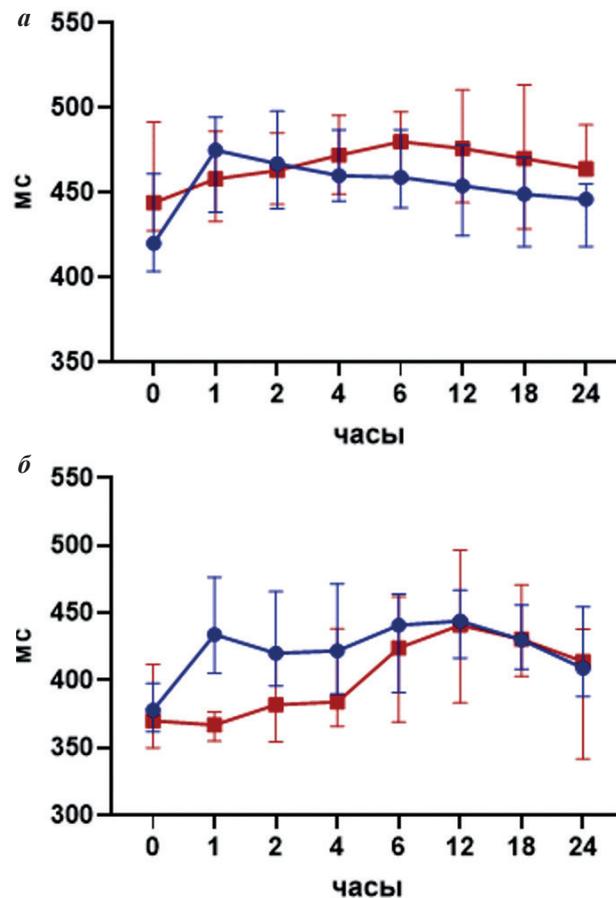


Рис. 4. Динамика интервала QTc (а) и QT (б), где синяя линия - рефралон, красная линия - амиодарон.

развитие клинически значимой брадисистолии (<50 уд/мин) было зарегистрировано у одного пациента (3,3%). По данным предшествующих исследований, брадиаритмии являются наиболее частым нежелательным эффектом и при использовании рефралона, но все случаи брадиаритмий отмечались после купирования ФП и были представлены постконверсионными паузами и/или периодами синусовой брадикардии, ни одного эпизода чрезмерного снижения ЧСС на фоне сохранения ФП, потребовавшего прекращения введения препарата, на сегодняшний день не описано [13].

Помимо снижения частоты желудочковых сокращений при использовании амиодарона частым осложнением является артериальная гипотензия, обусловленная отрицательным инотропным и вазодилатирующим эффектами. Частота встречаемости артериальной гипотензии при внутривенном введении амиодарона достигает 30% случаев [14]. В нашем исследовании у 2 (6,7%) пациентов было отмечено снижение артериального давления на 1 этапе (быстрой) инфузии препарата. Отсутствие влияния на артериальное давление при медикаментозной кардиоверсии, несомненно, является важнейшим преимуществом рефралона. Внимания заслуживает тот факт, что отмеченные нежелательные эффекты определили необходимость прекращения инфузии препарата и, тем самым, обусловили меньшую эффективность амиодарона.

Учитывая принадлежность рефралона и амиодарона к III классу антиаритмических средств, удлинение интервала QT было ожидаемым нежелательным явлением. Так, чрезмерное удлинение интервала QT >500 мс в группах сравнения отмечалось с одинаковой вероятностью 6,7%. В группе рефралона удлинение QT >500 мс отмечалось после введения препарата в дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг. Как известно, чрезмерное удлинение интервала QT приводит к увеличению риска возникновения опасной желудочковой тахикардии типа TdP. Согласно литературным данным, при внутривенном введении амиодарона развитие желудочковых аритмий встречается редко, в пределах 1% случаев, однако даже после однократной инфузии препарат способен значительно удлинять интервал QT [14, 15]. При использовании рефралона также происходит удлинение данного интервала, при этом частота возник-

новения серьезных желудочковых побочных явлений составляет 1,7% [13].

Исходя из этого, для выявления повышенного риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий в определенное время был проведен анализ влияния рефралона и амиодарона на динамику интервалов QT и QTc в течение суток после кардиоверсии. Существенное значение имеет и то, что удлинение интервала QT происходит в первые часы после введения рефралона, поскольку это указывает на наибольшую вероятность проявления нежелательных явлений в самом начале процедуры МКВ и снижении риска их развития к концу 24 часов наблюдения.

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

Необходимо подчеркнуть, что при использовании рефралона в минимальной дозе 5 мг/кг ни у одного пациента не были зарегистрированы нежелательные явления, избранные в качестве критериев безопасности, при этом эффективность данной дозы составила 56,7%. Высокая эффективность при достаточной безопасности наименьшей дозы дает возможность изучения использования препарата на догоспитальном этапе лечения, однако для подтверждения данного предположения необходимо провести отдельное клиническое исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о превосходстве рефралона над амиодароном не только в отношении частоты восстановления СР, но и в отношении времени купирования пароксизмов ФП/ТП.
2. Безопасность проведения МКВ при использовании рефралона не уступает кардиоверсии амиодароном, что дает основание для расширения применения отечественного антиаритмического препарата при пароксизмах ФП и ТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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). *European Heart Journal*. 2021; 42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. 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. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2020;17(2): 74-84. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002>.
3. Lip GY, Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2001;94(12): 665-678. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.12.665>.
4. Turakhia MP, Guo JD, Keshishian A, et al. Contemporary prevalence estimates of undiagnosed and diagnosed atrial fibrillation in the United States. *Clinical Cardiology*. 2023;46(5): 484-493. <https://doi.org/10.1002/clc.23983>.
5. Tuseth V, Jaatun HJ, Dickstein K. Amiodarone infusion in the treatment of acute atrial fibrillation or flutter: high versus low dose treatment. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(7): 964-965. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049171>.
6. Cybulski J, Kułakowski P, Budaj A, et al. Intravenous amiodarone for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2003;26(7): 329-335. <https://doi.org/10.1002/clc.4950260707>.
7. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др.

- Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (7): 190-260. [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 190-260. (In Russ.)] <https://doi:10.15829/1560-4071-2021-4594>.
8. Миронов НЮ, Юричева ЮА, Влодзяновский ВВ, и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть I: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2): 193-199. [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): 193-199. (In Russ.)] <https://doi:10.20996/1819-6446-2021-03-05>.
9. Гаглоева ДА, Дзаурова ХМ, Зельберг МА, и др. 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. [Gagloeva DA, Dzaurova HM, Zelberg MA, et al. 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 (In Russ.)] <https://doi:10.15829/1728-8800-2023-3527>.
10. Pluymaekers N a. HA, Dudink E a. MP, Weijs B, et al. Clinical determinants of early spontaneous conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Netherlands Heart Journal*. 2021;29(5): 255-261. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01528-5>.
11. Леонова МВ. Лекарственно-индуцированные аритмии. Медицинский Совет. 2021;(21): 26-40. [Leonova MV. Drug-induced arrhythmias. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21): 26-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-26-40>.
12. Миронов НЮ, Юричева ЮА, Влодзяновский ВВ, и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5): 668-673. [Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5): 668-673 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-06>.
13. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, et al. Intravenous amiodarone. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(6): 1190-1198. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00069-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00069-7).
14. Friedman A, Miles J, Liebelt J, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus*. 13(1): e12895. <https://doi.org/10.7759/cureus.12895>.