

Ю.А.Юричева<sup>1</sup>, С.Ф.Соколов<sup>1</sup>, С.П.Голицын<sup>1</sup>, Н.Ю.Миронов<sup>1</sup>,  
А.Е.Ривин<sup>2</sup>, М.В.Берман<sup>2</sup>, Ю.В.Шубик<sup>2</sup>, И.В.Зотова<sup>3</sup>,  
Д.А.Затейщиков<sup>3</sup>, М.Н.Болотова<sup>1</sup>, Л.В.Розенштраух<sup>1</sup>, Е.И.Чазов<sup>1</sup>

НОВЫЙ АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ III КЛАССА НИФЕРИДИЛ  
КАК ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА  
ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства  
здравоохранения и социального развития РФ, <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет,  
<sup>3</sup>ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ.

С целью изучения эффективности и безопасности внутривенного введения ниферидила для восстановления синусового ритма обследовано 100 больных (64 мужчины и 36 женщин), средний возраст которых составил  $58 \pm 12$  лет с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий со средней продолжительностью текущего эпизода аритмии  $4,2 \pm 3,9$  месяцев.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, медикаментозная кардиоверсия, ниферидил, синусовый ритм, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, интервал QT, аритмогенный эффект

*To study effectiveness and safety of intravenous administration of Niferidil for the sinus rhythm recovery, 100 patients (64 men and 36 women) aged  $58 \pm 12$  years with persistent atrial fibrillation and atrial flutter and the duration of current arrhythmic episode of  $4.2 \pm 3.9$  months were examined.*

**Key words:** atrial fibrillation, atrial flutter, medical cardioversion, Niferidil, sinus rhythm, ECG Holter monitoring, QT interval, arrhythmogenic effect.

Мерцательная аритмия (МА) является самым распространенным нарушением ритма сердца (НРС), приводит к увеличению частоты госпитализации и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Термин «мерцательная аритмия» включает в себя 2 вида нарушений ритма сердца (НРС) - фибрилляцию (ФП) и трепетание предсердий (ТП). Несмотря на растущее использование методов интервенционного лечения ФП/ТП, в первую очередь радиочастотной абляции (РЧА), при огромном числе пациентов, страдающих этими видами нарушения ритма сердца, и достаточно быстром темпе роста заболеваемости ФП/ТП основным способом лечения этих пациентов остается медикаментозная терапия.

Одним из важных моментов в лечении пациентов с МА является ее купирование в случаях пароксизмального или персистирующего течения. Устранение персистирующей формы ФП/ТП требует проведения электрической кардиоверсии (ЭКВ) эффективность которой составляет 70-90% [2, 3]. До последнего времени медикаментозная кардиоверсия (МКВ) не рассматривалась в качестве реальной альтернативы ЭКВ при персистирующем течении МА, так как большинство антиаритмических препаратов (ААП) демонстрируют низкую эффективность при попытках их использования с целью восстановления синусового ритма (СР) у пациентов с длительно существующими ФП/ТП. Кроме того, их применение сопряжено с риском проаритмического действия. В первую очередь это относится к ААП I класса, которые по этим причинам не должны использоваться у больных с органической патологией сердца.

Перспективным подходом к лечению МА является применение современных ААП III класса, которые

за счет подавления калиевых токов увеличивают длительность потенциала действия (ПД) и рефрактерность предсердий, что влечет за собой удлинение волн возбуждения, препятствуя их устойчивой циркуляции. К сожалению, эффективность доступных ААП III класса в купировании персистирующей ФП/ТП несопоставима с результатами ЭКВ. Амiodарон эффективен при персистирующей ФП в 44-48% случаев [4, 5], ибутилид - в 26,7-51% [6-9], дофетилид - в 12,5-30% [10-13]. Эффективность ААП III класса при ТП более высока, но все-таки уступает тем результатам, которые достигаются с помощью ЭКВ. Так, эффективность ибутилида при персистирующей форме ТП составляет 56-76% [6-8], а дофетилида - 25-80% [10, 12].

Новый ААП вернакалант устраняет ФП сроком до 72 часов в 70-80% случаев, при продолжительности аритмии до 7 суток его эффективность снижается до 51%, при большей продолжительности ФП составляет не более 9%, т.е. сравнима с эффектом плацебо [14]. При трепетании предсердий вернакалант вовсе неэффективен. Ограничивает применение ААП III класса опасность возникновения полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «Torsade de pointes» (TdP) - характерного для этого класса препаратов побочного эффекта. Частота его возникновения возрастает с увеличением дозы используемого препарата и составляет для ибутилида 1,6-8,6% [7, 8], для дофетилида - 0,8-13% [11, 13], реже всего TdP сопутствует применению амиодарона - около 0,5%. Таким образом, поиск новых, эффективных и безопасных ААП для купирования ФП/ТП представляется очень актуальной задачей.

Ранее в ГУП ЦХЛС-ВНИХФИ в ряду производных 1,5-диаминопентана получен первый оригиналь-

ный отечественный ААП III класса нибентан, который при высокой купирующей эффективности (при персистирующей ФП - 50-80%, при таком же характере течения ТП 80-100%)[15-19], демонстрировал аритмогенное действие в виде развития TdP не менее, чем в 3% случаев [18]. В продолжение работ по получению новых более эффективных и безопасных ААП III класса было отобрано соединение 1-п-фторфенил-1-п-нитробензоиламина-2-(N-этилперидил-4)-этана гидрохлорид, получившее название ниферидил (НФ). НФ является родственным соединением нибентана, обладает похожим механизмом кардиотропного действия, но проявляет свои эффекты в концентрациях в 10 раз более низких, чем нибентан.

Результатами доклинических испытаний и внутрисердечных электрофизиологических исследований, проведенных у пациентов, была показана его высокая противоаритмическая и антифибрилляторная активность. НФ в значительно большей степени увеличивал рефрактерность предсердий по сравнению с желудочками. Этот факт позволил предположить высокую купирующую способность препарата в отношении ФП и ТП при низкой вероятности желудочковых аритмогенных эффектов [20]. Все это послужило основанием для выполнения настоящей работы, целью которой явилось изучение эффективности и безопасности внутривенного введения ниферидила в дозах 10, 20 и 30 мкг на кг массы тела для восстановления синусового ритма у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 лет с персистирующей формой ФП/ТП (длительностью не менее 7 суток), мужчин и женщин (недетородного возраста или после исключения беременности на момент включения в исследование), подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Обследование больных включало проведение общеклинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного Т4 в сыворотке крови, регистрацию ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ) для исключения тромбоза левого предсердия (ЛП).

Критериями исключения явились:

- острый коронарный синдром;
- фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40% по данным ЭхоКГ; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) по NYHA;
- пороки сердца, требующие оперативного лечения;
- проаритмическое действие какого-либо ААП в анамнезе;
- документированная ЖТ или фибрилляция желудочков (ФЖ) в анамнезе;
- семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT;
- признаки дисфункции синусового узла (синусовая брадикардия с ЧСС <50 уд/мин, синоатриальные бло-

кады), зафиксированные на фоне СР на ЭКГ в покое или во время ХМ ЭКГ;

- нарушения атриовентрикулярной (АВ) проводимости (АВ блокада 2 и выше степеней), зафиксированные на ЭКГ в покое или во время ХМ ЭКГ;
- длительность комплекса QRS >120 мс при отсутствии признаков предвозбуждения желудочков, удлинение интервала QT >440 мс;
- брадисистолическая форма ФП или ТП при средней ЧСС < 60 уд/мин в дневное время или паузы >3 с. в ночное время по результатам ХМ ЭКГ;
- клинически выраженный гипер- или гипотиреоз;
- гипокалиемия (<3,5 ммоль/л) и/или гипомagneмия (<0,45 ммоль/л);
- клинически значимые повышения АЛТ, АСТ и креатинина в биохимическом анализе крови;
- признаки активного инфекционно-воспалительного процесса;
- бронхиальная астма.

В исследование было включено 100 пациентов (40 из которых составили материалы ранее опубликованных работ [21]), из них 64 мужчины и 36 женщин со средней продолжительностью текущего эпизода аритмии 4,2±3,9 месяцев (от 1 недели до 24 месяцев). Медиана длительности заболевания, определяемой как время от первого возникновения ФП и/или ТП до момента включения в настоящее исследование, составила 14,5 мес. (с интерквартильным размахом от 5 до 60 мес.). Средний возраст пациентов составил 58±12 лет. 82 из 100 больных имели персистирующую форму ФП, 18 других - трепетания предсердий.

По данным трансторакальной ЭхоКГ средний поперечный размер ЛП составил 4,26 см (от 2,9 до 5,5 см), среднее значение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ составило 5,2 см (от 3,9 до 6,1 см), а конечного систолического размера (КСР) ЛЖ - 3,3 см (от 2,3 см до 4,5 см), при величине ФВ ЛЖ - 59% (от 46 до 65%).

В качестве основного заболевания были диагностированы: артериальная гипертензия - у 80 пациентов, у 5 пациентов - ИБС, в том числе 1 больной ранее перенес крупноочаговый инфаркт миокарда. Диагноз «постмиокардитический кардиосклероз» был выставлен у 3 пациентов, атеросклеротический стеноз устья аорты легкой степени - у 1 пациента, у 5 было выявлено открытое овальное окно. У 10 пациентов диагностирован сахарный диабет, 1 пациент страдал приступами АВ узловой реципрокной тахикардии, 1 - пароксизмальной предсердной тахикардией. У 1 в анамнезе имела место РЧА по поводу фибрилляции предсердий, у 2 пациентов - РЧА по поводу трепетания предсердий. 4 пациентам ранее был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС), 4 пациента перенесли транскатетерную баллонную коронарную ангиопластику со стентированием. У 1 пациента был диагностирован синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. У 14 пациентов по результатам обследования патологии со стороны сердечнососудистой системы выявлено не было и ФП/ТП расценена как идиопатическая. У 5 пациентов был выявлен субклинический гипотиреоз (максимальное значение ТТГ 5,64 мМЕ/л), у остальных

ных пациентов уровень ТТГ и свободного Т4 был в пределах нормальных значений. Также в исследование были включены 4 пациента с неэффективной ЭКВ по поводу текущего эпизода ФП.

Всем больным были заблаговременно отменены любые ААП, бета-блокаторы и дигоксин. Препараты отменяли не менее чем за 5 периодов их полувыведения. Для амиодарона период отмены составлял не менее трех месяцев, при условии нормализации длительности интервала QT на момент включения в исследование. Обязательным условием была адекватная антитромботическая терапия варфарином (уровень МНО = 2-3), дабигатраном или низкомолекулярными гепаринами и при отсутствии внутрисердечного тромбоза по данным чреспищеводной ЭхоКГ.

Для МКВ использовали 0,1% раствор НФ - ампулы по 2 мл. Препарат разводили в 20 мл физ. раствора. Процедура МКВ состояла из трёх последовательных этапов:

1. введение 0,1% раствора НФ в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела, разведённого в 20 мл физ. раствора внутривенно в течение 3 мин;
2. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение 0,1% раствора НФ в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 20 мкг/кг массы тела);
3. при отсутствии эффекта через 15 мин повторное внутривенное введение 0,1% раствора НФ в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 30 мкг/кг массы тела).

Условиями прекращения введения препарата на любом из вышеперечисленных этапов явились: восстановление СР, снижение ЧСС <50 уд/мин; увеличение длительности интервала QT >500 мс, развитие проаритмических эффектов, любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств. Введение НФ производилось в условиях блока интенсивной терапии при непрерывном мониторинговании ЭКГ в 6-ти отведениях (прикроватный монитор) до 24-х часов после введения препарата.

Перед введением каждой из указанных выше последовательных доз препарата, непосредственно после каждого введения НФ, а также после восстановления СР или через 15 минут после окончания последнего введения препарата в случае сохранения ФП/ТП проводилась регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях для контроля ЧСС, длительности интервалов QRS, QT, QTc. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях при скорости движения бумаги 25 мм/сек. Оценка интервала QT проводилась по методу E.Lepeshkin и B.Surawics [22] в отведении, где данный интервал имел максимальное значение. Коррекцию интервала QT проводили по формуле Bazett [23].

Критериями аритмогенного действия НФ считали появление после начала его введения ранее отсутствовавших желудочковых НРС, в том числе одиночных или групповых желудочковых эктопических сокращений (ЖЭС), пароксизмов ЖТ, в том числе полиморфной, ФЖ. Кроме того, с целью почасового ретроспективного анализа изменений сердечного ритма и других параметров ЭКГ проводили 24-часовое ХМ ЭКГ в 12

отведениях (Astrocard®, ЗАО «Медитек», РФ) с включением записи регистратора за 1 час до начала введения препарата и продолжали до 24 часов наблюдения.

В условиях параллельного прикроватного и ХМ ЭКГ критерием достигнутого эффекта считали восстановление СР в течение 24 часов после внутривенного введения НФ. Через сутки после введения препарата проводились клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, регистрация ЭКГ. У пациентов с достигнутым восстановлением СР был проведен почасовой анализ динамики средних значений интервалов QT, QTc и RR по данным 12-канального ХМ ЭКГ при усреднении указанных интервалов в течение 10 с. Отдельно рассчитывались средние показатели этих интервалов за первые 15 и 30 минут от начала введения препарата в случаях, когда к этому времени имело место купирование аритмии.

Анализ данных ХМЭКГ производили в автоматическом режиме с дополнительной визуальной коррекцией. После восстановления СР и до конца мониторингования определяли почасовое количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС). Также определяли число аберрантных комплексов QRS, регистрируемых на фоне ФП/ТП и СР. Полученные данные от момента введения НФ сопоставляли с соответствующими показателями до его введения.

Статистическую обработку производили с использованием пакета стандартных методов вариационной статистики. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали в виде  $M \pm SD$ . Количественные признаки, не имеющие приближенно нормального распределения - в виде медианы с интерквартильным размахом  $M (X^{1/4}; X^{3/4})$ . Для оценки результатов исследования по влиянию препарата на контролируемые показатели лабораторных и инструментальных исследований использовался парный t-тест Стьюдента или ранговый тест Манна-Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Динамику развития антиаритмического эффекта НФ во времени оценивали путем построения кривых Каплана-Майера. При сравнении кривых, полученных в двух группах, использовали логранговый метод. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты, характеризующие эффективность и безопасность препарата, были выражены в процентном соотношении.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характерным последствием введения НФ при ФП служило изменение ЭКГ картины предсердной аритмии: высокочастотная нерегулярная предсердная активность на протяжении 5 мин после первого введения препарата планомерно снижала свою частоту, приобретая регулярность, т.е. трансформируясь в ТП. За этим следовало либо купирование аритмии (рис. 1), либо персистенция её во вновь приобретенной форме вплоть до последующих инфузий НФ.

У 93% пациентов действие ниферидила сопровождалось ЭКГ феноменом частотно-зависимого аберрантного расширения отдельных комплексов или групп комплексов QRS, что наблюдалось на фоне тахисистолической ФП, а у части пациентов - после восстанов-

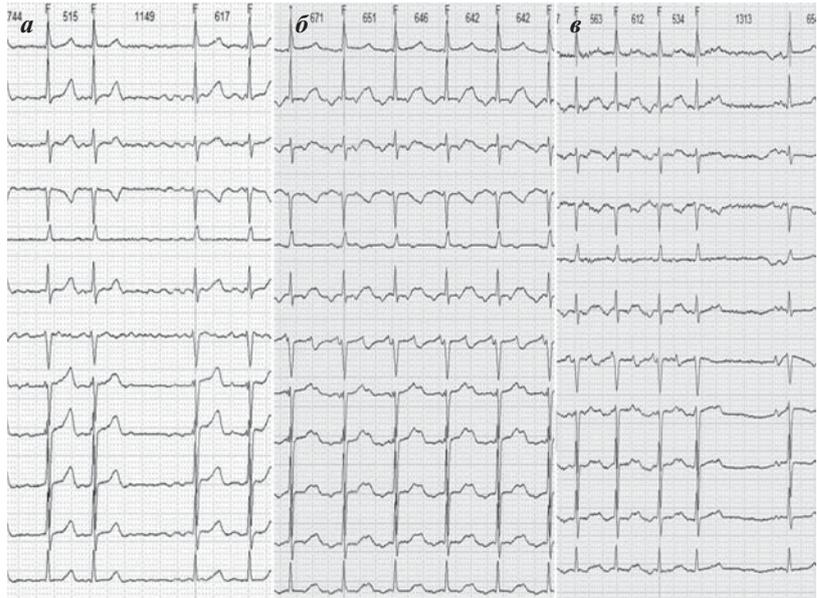
ления СР (только в преждевременных предсердных эктопических комплексах и никогда в комплексах синусового происхождения) в виде одиночных, либо групповых аберрантных комплексов с расширением комплекса QRS и его деформацией по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса. В основе этого феномена лежит попадание электрического импульса в относительный рефрактерный период системы Гиса-Пуркинье вследствие удлинения реполяризации под действием НФ. Данное явление не относится к числу проаритмических эффектов препарата. Нередко купирование ФП/ТП происходило вскоре после появления аберрантных комплексов на фоне введения НФ (рис. 2).

При используемой схеме введения препарата в течение 15 минут после введения 1-го болюса НФ (10 мкг/кг) СР был восстановлен у 47 из 100 больных. В число этих 47 больных вошли 8 пациентов с ТП. Еще у одного пациента с ТП и имплантированным 2-х-камерным ЭКС купирование аритмии произошло на 25 минуте от начала введения НФ в дозе 10 мкг/кг. Введение второго болюса препарата, через 15 минут после первого, у него не проводилось в связи с тем, что на фоне урежения частоты волн F возбуждения желудочков определялись почти исключительно работой ЭКС и адекватное измерение интервала QT было невозможным. Среднее время от начала введения препарата до купирования аритмии для этих 48 пациентов составило  $9 \pm 4$  минуты (от 5 до 25 минут).

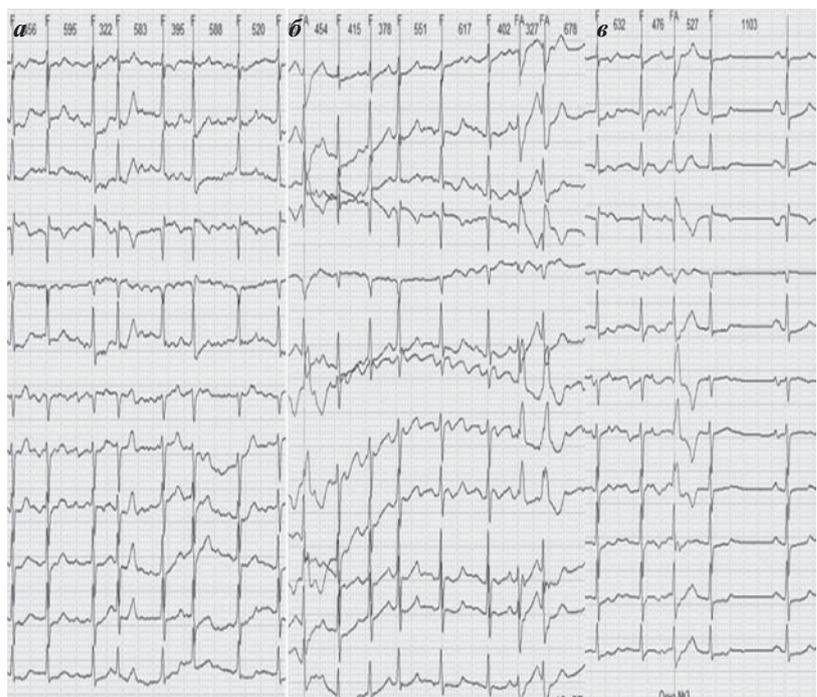
У 3 пациентов с ФП дальнейшее введение препарата было лимитировано удлинением интервала QT более 500 мс на фоне сохраняющейся нормосистолической аритмии. У 1 из них через 22 часа произошло купирование ФП. Таким образом, ниферидил в дозе 10 мкг/кг был эффективен у 49 из 100 пациентов. 49 пациентам был введен второй болюс препарата в той же расчетной дозе 10 мкг/кг, что составило суммарную дозу - 20 мкг/кг. У 3 больных - 2-х с ФП и 1 пациента с ТП - восстановление СР ритма было зарегистрировано во время введения 2-ого болюса НФ. У 13 пациентов, в том числе у 7 пациентов с ТП, купирование аритмии произошло после завершения введения суммарной дозы 20 мкг/кг НФ. Таким образом, для купирования ФП/ТП 16 пациентам (т.е. 16% от числа включенных в исследование) потребовалось 2 болюса НФ. Синусовый ритм среди них был восстановлен в среднем в течение  $24 \pm 4$  (от 18 до 30) мин. минут от начала введения НФ.

Оставшимся 33 пациентам НФ был введен в третий раз в той же рас-

четной дозе 10 мкг/кг, что составило с учетом двух предыдущих болюсов суммарную дозу 30 мкг на кг массы тела. СР был восстановлен у 23 из них, т.е. - у 23% от исходного числа включенных в исследование больных. В число этих 23 пациентов вошел 1 пациент с ТП. У 9 пациентов купирование аритмии произошло в течение 1 часа от начала введения препарата (от 37 до 60 минут). Еще у 6 пациентов восстановление СР было зарегистрировано в сроки до 2 ч от начала введения НФ, оставшимся 8 пациентам для купирования аритмии понадобилось от 2 часов до суток. С учетом этого медиана времени до купирования ФП в этой группе



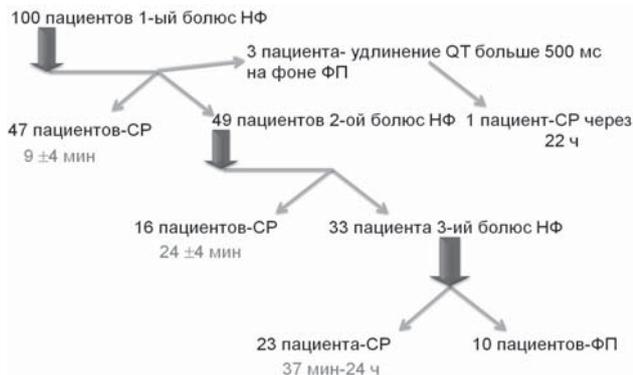
**Рис. 1. Трансформация фибрилляции предсердий (а) в трепетание предсердий (б) после введения ниферидила (10 мкг/кг) с последующим купированием (в).**



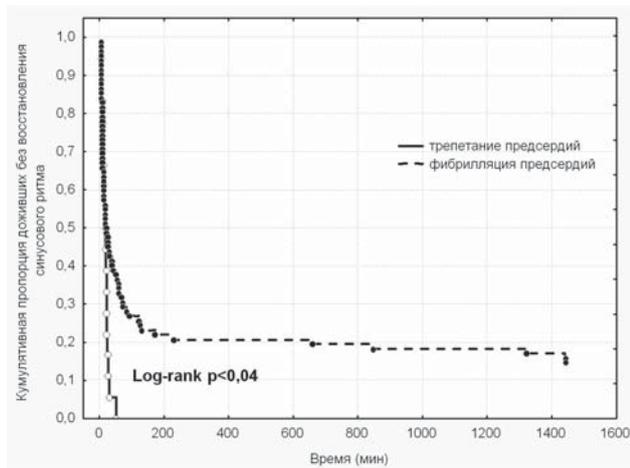
**Рис. 2. Появление аберрантных комплексов на фоне введения ниферидила с последующим восстановлением синусового ритма: а - до введения препарата, б - введение, в - восстановление синусового ритма после введения ниферидила.**

пациентов составила 71 (56-161) мин. На рис. 3 представлены результаты схемы 3-этапного введения НФ. В целом для всех пациентов с ФП медиана времени до купирования аритмии составила 14,5 (8-57) минут.

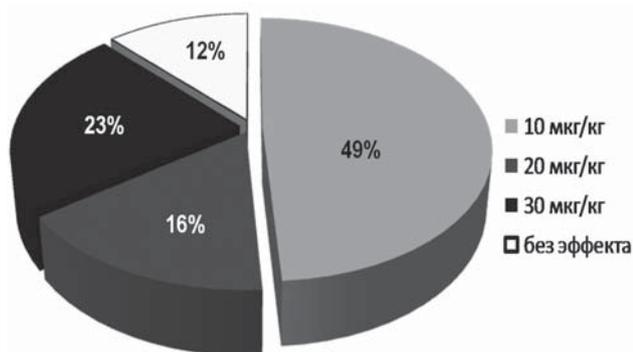
Восстановление СР, достигнутое у всех 18 пациентов с ТП, включенных в исследование, произошло в течение 1 часа от начала введения препарата, причем у 17 из 18 пациентов с ТП - в течение 30 минут от начала введения НФ. Медиана времени до купирования аритмии у пациентов с ТП составила 18 (10-23) мин. Были получены различия по кривым сохранения аритмии (Каплана-Мейера) у пациентов с ФП и ТП (рис. 4). В целом, восстановление СР при введении НФ у 73 из 88



**Рис. 3. Эффективность и сроки восстановления синусового ритма ниферидилом в дозах от 10 до 30 мкг/кг.**



**Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера сохранения аритмии после введения ниферидила у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий.**



**Рис. 5. Эффективность ниферидила в дозах 10, 20 и 30 мкг/кг.**

пациентов, т.е. в 83% случаев, произошло в течение часа от начала введения препарата, а у 15 пациентов, т.е. в 17% случаев купирование аритмии зарегистрировано в более поздние сроки, максимально к концу 24 часа.

Таким образом, при использовании трехэтапной схемы введения антиаритмического действия НФ достигнуто у 88 из 100 пациентов и суммарная эффективность препарата составила 88%. У 49% пациентов для купирования аритмии понадобился 1 болюс препарата, у 16% - 2 болюса, у 23% пациентов СР был восстановлен введением трех болюсов НФ и у 12% купирования аритмии не произошло (рис. 5). НФ оказался эффективным в 85% случаев у пациентов с ФП (70 из 82) и у всех 18 пациентов с ТП. В число пациентов, включенных в исследование, как это уже было отмечено ранее, вошли 4 пациента с неэффективной ЭКВ по поводу текущего эпизода ФП в анамнезе. У 3 из них (75%) удалось восстановить СР введением ниферидила - у 2-х пациентов в дозе 30 мкг/кг и у 1 пациентки - в дозе 10 мкг/кг.

Помимо анализа эффективности НФ в купировании персистирующей формы ФП и ТП, проводилась оценка побочных эффектов препарата. У пациента Ч., 53 лет, весом 118 кг при росте 182 см, во время введения 1 болюса НФ (общая доза составила 1200 мкг) отмечалось удлинение интервала QT до 555 мс, а в течение последующих 3 минут - до 750 мс на фоне сохраняющейся нормосистолической ФП. Одновременно появились частые одиночные и парные ЖЭС, неустойчивые пробежки полиморфной ЖТ продолжительностью 3-9 комплексов. Максимальная ЧСС во время пробежки ЖТ составила 183 уд/мин. Введение препарата у пациента было остановлено. Через 15 минут без каких-либо дополнительных вмешательств пробежки ЖТ исчезли и более не регистрировались. На рис. 6 представлены пробежки полиморфной ЖТ по данным 12-канального ХМ ЭКГ.

Через 30 минут у этого пациента отмечалось укорочение интервала QT до 600 мс, еще через 2 часа - до 500 мс с постепенным последующим уменьшением его продолжительности до нормальных значений. К 20 часу длительность QT составила 443 мс. Исходные значения интервалов QT и QTc у данного пациента составили 400 и 363 мс, соответственно. Через 22 часа после начала введения НФ у него произошло восстановление СР с ЧСС 73 уд/мин, продолжительность интервала QT при этом составила 424 мс, а QTc - 468 мс.

Еще у 2 пациентов после введения 10 мкг/кг НФ в течение 15 минут отмечалось удлинение продолжительности интервала QT более 500 мс, в связи с чем дальнейшее введение препарата у них также не проводилось. Удлинение QT не сопровождалось в этих случаях появлением желудочковых нарушений ритма сердца. Купирования аритмии у них не произошло. Возникновение неустойчивых пробежек мономорфной ЖТ зарегистрировано у 5 больных (5%). У 3 пациентов (3%) отмечено возрастание общего числа одиночных ЖЭС на ХМ ЭКГ на фоне введения НФ, по сравнению с контрольным ХМ ЭКГ, проводившимся до введения НФ.

После успешной кардиоверсии НФ в течение суток наблюдения рецидивы ФП/ТП отмечены у 9 (9%) пациентов. Причем у 6 пациентов к концу суток наблюдения регистрировался СР и для предупреждения

повторных рецидивов ФП/ТП была начата профилактическая антиаритмическая терапия (ААТ), позволившая удержать СР, а 3 другим пациентам понадобилось проведение плановой ЭКВ для повторного восстановления ритма. Паузы более 3 с при купировании аритмии зарегистрированы у 9 из 88 (10,2%) пациентов, а синусовая брадикардия с ЧСС менее 50 уд/мин после прерывания ФП/ТП регистрировались у 2 из них, и еще у 4 пациентов, т.е. у 6 из 88 (6,8%) пациентов. Нередким феноменом на фоне введения НФ оказалось появление отрицательной фазы или инверсия зубца Т и появление волны U, причем оба эти явления не были дозозависимыми.

Удлинение интервала QT сразу после устранения аритмии НФ превысило потенциально опасную величину 500 мс у 14 из 88 пациентов: у 7 из 49 (14,2%) пациентов после восстановления ритма введением НФ в дозе 10 мг/кг, у 3 из 16 (18,8%) пациентов после введения 20 мг/кг НФ, и 4 из 23 (17,4%) пациентов, у которых ФП была купирована НФ в дозе 30 мг/кг. Длительность интервала QTc, измеренного сразу после восстановления СР, превысила 500 мс у 17 из 88 больных: в том числе у 5 пациентов (10,2%) после введения 10 мг/кг НФ, у 3 пациентов (18,8%), получивших 2 болюса НФ, и у 9 пациентов (39%), у которых для купирования аритмии потребовалось 3 болюса НФ.

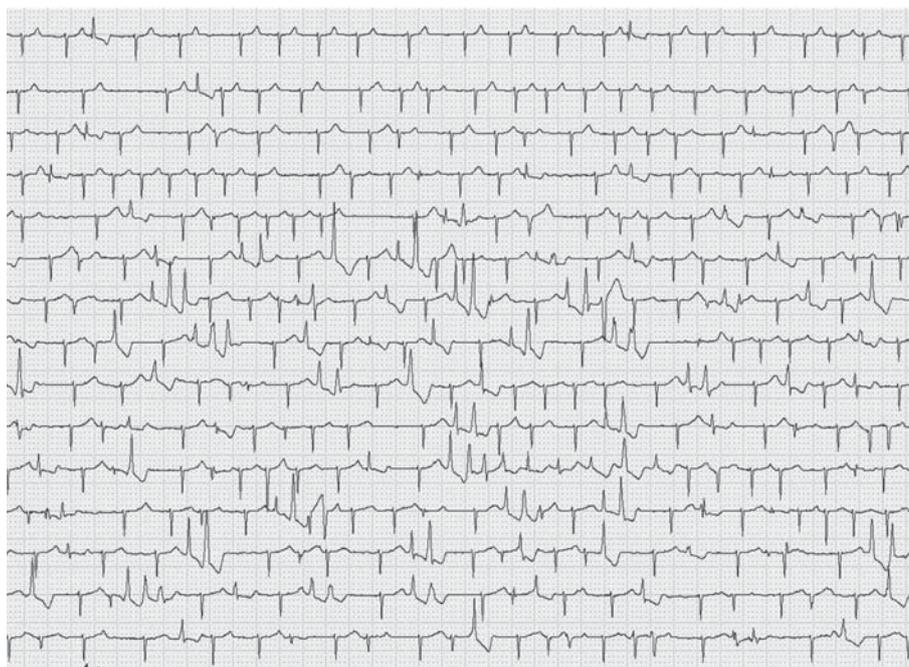
При анализе влияния НФ на ЧСС по данным стандартной ЭКГ и 12-канального ХМЭКГ не выявлено достоверных различий между пациентами, которым было введено 10, 20 и 30 мг/кг НФ, как на фоне сохраняющихся ФП/ТП, по окончании введения препарата, так и после восстановления СР. Это же относится и к суточной динамике величины обратной ЧСС - интервалу RR. Что касается динамики интервалов QT и QTc, ситуация принципиально иная. Хотя процент пациентов, у которых длительность QT и QTc превысила 500 мс, был больше среди больных, получивших 2 и 3 болюса препарата, чем у пациентов с дозой 10 мг/кг НФ, средние величины интервалов QT и QTc, измеренные в пределах 1 минуты после устранения ФП и ТП, не отличались достоверно в 3 группах пациентов и составили для QT 463±28 мс, 465±38 мс и 480±32 мс, соответственно, а для QTc 465±42 мс, 461±48 мс и 472±66 мс соответственно. Вместе с тем, существенные различия между группами выявлены при сопоставлении суточной динамики этих показателей на ХМЭКГ (рис. 7 и 8).

Среди пациентов, которым было введено 10 мг/кг НФ, максимальные значения QT и QTc регистрировались в первые 15 минут от начала введения препарата, составив 472±49 и 486±33 соответ-

ственно. Причем оба эти показателя были больше соответствующих величин, зарегистрированных на ЭКГ в 1 минуту после купирования (463±28 мс и 465±38 мс). Для QT это различие не было достоверным ( $p=0,28$ ), для интервала QTc - достоверным ( $p=0,007$ ). Далее по данным ХМЭКГ все сутки отмечалось уменьшение величины обоих показателей, достоверное уже к 30 минутам после начала введения препарата, причем продолжительность QT достигла нормального значения уже к 3 часу, а QTc - к 21 часу наблюдения.

Для пациентов, у которых была эффективна доза 20 мг/кг, показатель QT в первую минуту после купирования (480±32 мс) не отличался достоверно от показателя первых 30 минут по ХМЭКГ (482±87 мс), максимального за сутки ( $p=0,93$ ). Средняя величина QTc первых 30 минут по ХМЭКГ (498±41 мс), также максимальная за сутки, достоверно превысила показатель 1 минуты после купирования (465±42 мс) в этой группе пациентов ( $p=0,04$ ). Укорочение обоих интервалов среди пациентов с эффектом от 2 болюсов НФ происходило более медленно, чем у пациентов с эффектом от 1 болюса препарата и достигло статистической значимости только к 22-23 часу. Величина QT к этому моменту уменьшилась практически до нормального значения - 447±33 мс, а продолжительность QTc превышала нормальный показатель до конца мониторирования.

Среди пациентов, получивших 3 болюса НФ, первые оцениваемые на фоне СР значения QT и QTc по данным ХМЭКГ, соответствовали 1 часу от начала введения препарата. К этому моменту СР восстановился только у 11 из 23 пациентов этой группы. Средние значения QT и QTc в это время составили 466±53 мс и 484±42 мс и не отличались достоверно от соответствующих показателей, зарегистрированных на ЭКГ в 1 минуту после купирования (461±48 мс и 472±66 мс,  $p=0,08$  и 0,6 соответственно). Далее динамика обоих интервалов



**Рис. 6. Появление неустойчивых пробежек полиморфной желудочковой тахикардии на фоне удлинения интервала QT. Запись ХМЭКГ представлена в развертке за 5 минут.**

была аналогична таковой среди пациентов с эффектом от 2 болюсов препарата, за исключением увеличения длительности QTс к 3 часу от начала введения НФ до  $513 \pm 54$  мс (к этому моменту СР был восстановлен у 18 из 23 пациентов этой группы). Колебания продолжительности QT в течение суток не достигали уровня статистической значимости до 22 часов, когда его величина уменьшилась до  $440 \pm 33$  мс, т.е. до нормального значения. Средняя величина интервала QTс не достигла нормальных значений до конца мониторингования.

За счет того, что у пациентов, получивших 10 мкг/кг НФ, после достижения максимальных значений QT и QTс через 15 минут после введения препарата отмечается быстрое снижение показателей, а у пациентов с эффектом от 2 и 3 болюсов препарата динамика этих интервалов существенно более медленная, продолжительность интервалов QT и QTс среди пациентов, восстановивших СР после введения 1 болюса НФ была с первых часов и до конца мониторингования достоверно меньше таковой среди пациентов, потребовавших введения 20 и 30 мкг/кг препарата. Динамика длительности QT и QTс среди пациентов, которым было введено 20 и 30 мкг/кг препарата, не отличалась в этих двух группах в течение всего периода регистрации ЭКГ (рис. 7 и 8).

Согласно критериям включения в исследование, минимальная продолжительность эпизода аритмии у

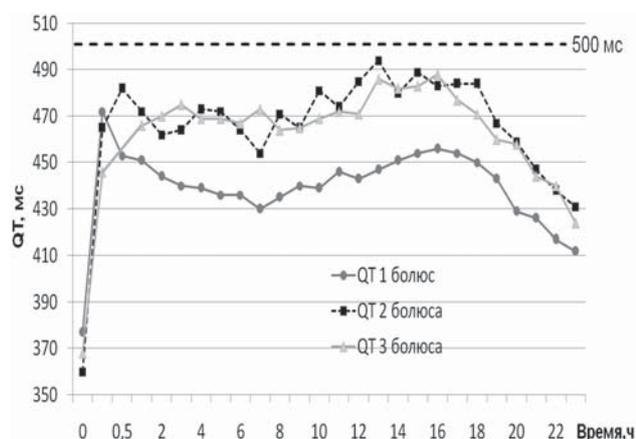


Рис. 7. Исходные значения интервала QT и их динамика после восстановления синусового ритма ниферидилом в дозах 10, 20 и 30 мкг/кг.

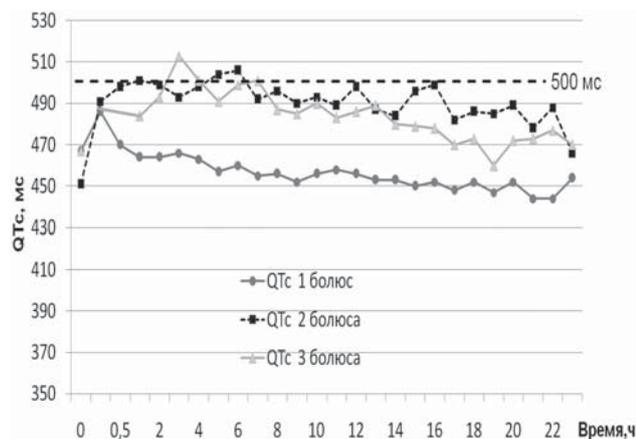


Рис. 8. Исходные значения интервала QTс и их динамика после восстановления синусового ритма ниферидилом в дозах 10, 20 и 30 мкг/кг.

включенных пациентов составляла 1 неделю. Максимальная продолжительность эпизода ФП/ТП составляла 24 мес. (2 года.) МКВ была эффективна у всех пациентов с ТП, поэтому анализ эффективности препарата в зависимости от срока персистенции аритмии проводился только среди пациентов с ФП. Для удобства анализа пациенты были распределены в 4 группы в зависимости от длительности текущего эпизода аритмии: от 8 дней до 3 мес., от срока более 3 мес. до 7 мес., от срока более 6 мес. до 12 мес. и год и более.

Снижения эффективности МКВ при увеличении длительности эпизода ФП не отмечалось. Так, из 85 пациентов с ФП у 45 срок ФП составил от 1 недели до 3 мес. Введение НФ купировало аритмию у 42 из 45, т.е. у 93% больных этой группы. Средняя эффективная доза препарата у них составила  $16 \pm 8,5$  мкг/кг. При сроке ФП от 3 до 7 мес., НФ был эффективен у 15 из 21 (71%) пациентов. Средняя доза препарата, потребовавшаяся для восстановления СР при данной продолжительности аритмии, оказалась равной  $20 \pm 9$  мкг/кг. Группа больных с ФП, продолжительностью от 8 до 11 мес., была представлена 9 пациентами, среди которых у 8 (89%) удалось восстановить СР введением НФ в средней дозе  $17,5 \pm 10$  мкг/кг. Наконец, у 5 из 6 пациентов с ФП продолжительностью в 1 год и 1 пациента с сроком персистенции аритмии в 2 года, т.е. у 6 из 7 (86%) пациентов данной группы, удалось восстановить СР введением НФ, средняя эффективная доза которого составила  $16,7 \pm 10$  мкг/кг.

При сравнении относительных доз ниферидила, потребовавшихся для купирования ФП различных сроков в представленных группах, достоверных различий получено не было. Таким образом, по результатам нашего исследования, длительность персистенции аритмии не являлась фактором, определяющим эффективность МКВ и дозу, необходимую для достижения эффекта (рис. 9).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты выполненных в последнее десятилетие многоцентровых исследований (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF, PIAF, HOT CAFÉ, AF-CHF) [24-26] не выявили, как в отношении влияния на прогноз пациентов, так и в улучшении их качества жизни, преимуществ ни одного из подходов к лечению МА: «контроля ритма» (назначение ААП с целью сохранения СР) или «контроля частоты» (назначение ритм-урежающей терапии при сохранении ФП). Несмотря на очевидные потенциальные преимущества стратегии «контроля ритма», такие как создание более благоприятных гемодинамических условий с участием предсердий в процессе сокращений сердца, предупреждение механического и электрического ремоделирования предсердий и соответствующее снижение риска тромботических осложнений, на тот момент эта стратегия представлялась более затратной и неудобной из-за большего количества госпитализаций, побочных эффектов ААП и риска тромбоэмболических осложнений, связанных с необходимым прекращением антикоагулянтной терапии.

Тем не менее, результаты недавно завершеного международного регистра Record AF показали, что

восстановление и удержание СР является доминирующей стратегией лечения больных, страдающих ФП, которой специалисты отдают предпочтение в большинстве случаев. По всей видимости, появление новых, более эффективных и безопасных ААП могло бы в еще большей степени склонить чашу весов в пользу подхода «контроля ритма» как метода, позволяющего достигать лучшего качества жизни, большей толерантности к нагрузкам, особенно у молодых пациентов.

При персистирующей ФП и ТП ЭКВ все еще остается «золотым стандартом» как метод восстановления СР. Ее эффективность у данной категории больных может достигать 90% и существенно зависит, при этом, от длительности непрерывного течения аритмии, определяющей степень выраженности электрического ремоделирования миокарда предсердий. Последнее является важнейшим фактором отрицательного влияния на успех кардиоверсии.

До недавнего времени МКВ при персистирующем течении ФП/ТП воспринималась как весьма призрачная альтернатива ЭКВ. Прежде всего, из-за существенно более низких показателей эффективности используемых в этих целях ААП. Кроме того, при невысокой эффективности всегда существует риск опасного проаритмического действия ААП. Вместе с тем, при таком способе купирования персистирующей ФП/ТП отсутствует повреждающий фактор электрической травмы сердца, с чем связана более быстрая, чем после ЭКВ, нормализация насосной функции предсердий [27]. Связанное с этим исчезновение стаза крови в предсердиях, как одной из составляющих триады Вирхова, может оказывать положительное влияние в плане снижения риска постконверсионных (нормализационных) тромбоемболий.

В последние годы особое внимание исследователей привлекают ААП III класса, как средства купирования ФП и ТП, а также профилактики их рецидивов. Интерес к этим средствам обусловлен в частности тем, что увеличение длительности эффективного рефрактерного периода предсердий под действием препаратов этого класса, наоборот процессам, происходящим в ходе электрического ремоделирования миокарда предсердий при персистировании ФП [28].

Эффективность доступных ААП III класса при персистирующем течении ФП/ТП далека от тех результатов, которые могут быть достигнуты с помощью ЭКВ. В лучшем случае у половины пациентов с персистирующей формой ФП СР может быть восстановлен с помощью основных используемых ААП, причем вероятность их успеха резко снижается с увеличением длительности эпизода аритмии [27].

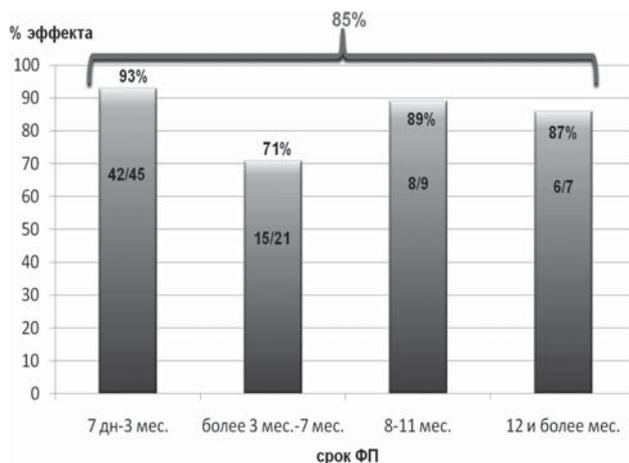
Основным способом повышения эффективности МКВ служит увеличение дозы препарата, но платой за такой результат является возрастающая частота возникновения главного жизнеугрожающего проаритмического эффекта, ограничивающего применение ААП III класса - полиморфной ЖТ типа «Torsade de pointes». Малая эффективность доступных ААП, при высоком риске аритмогенного действия в условиях наращивания дозы и является основной причиной того, что в последней версии Европейских рекомендаций по

лечению больных с ФП отсутствуют какие-либо сформулированные предложения по проведению МКВ у больных с персистирующей ФП.

Опыт применения первого отечественного ААП III класса нибентана, как средства МКВ при персистирующем течении ФП/ТП, продемонстрировал существенно более высокую его эффективность, по сравнению с опубликованными данными о результатах использования любых других ААП у этой категории больных. Однако даже при самом тщательном режиме дозирования избежать возникновения Тдр не удалось. Минимальная частота ее возникновения, которая обнаруживается в публикациях, составила 3% [18] и увеличивалась при повышении дозы препарата [15-17, 19].

НФ, обладая сходным нибентану механизмом антиаритмического действия, эффективен в концентрациях, на порядок более низких, чем нибентан. В том числе этим фактом можно объяснить его большую эффективность при меньшем числе неблагоприятных эффектов. Результаты нашей работы показывают, что эффективность НФ как средства МКВ у больных с персистирующей формой ФП и ТП при использовании трехэтапной схемы введения НФ в диапазоне доз от 10 до 30 мг/кг составляет 88%. Достигнутый результат находится в одном ряду с известными возможностями ЭКВ, остающейся до настоящего момента средством первого выбора у данной категории пациентов. Причем в минимальной используемой дозе 10 мг/кг эффективность ниферидила (49%) превосходила опубликованные данные по эффективности дофетилида, ибутилида и амиодарона [4-13], а при увеличении дозы до 30 мг/кг - превзошла эффект своего предшественника нибентана при тех же сроках персистирования ФП [15-19]. Не было ни одного пациента с персистирующей формой ТП, у которого бы не удалось восстановить СР введением НФ.

Здесь важно отметить, что сроки текущего эпизода аритмии у наших больных, а это максимально 2 года, превышали таковые в упоминавшихся выше зарубежных исследованиях с применением других ААП III класса. А это значит что степень выраженности электрического ремоделирования предсердного миокарда у



**Рис. 9. Эффективность медикаментозной кардиоверсии ниферидилом в дозе до 30 мг/кг в зависимости от длительности текущего эпизода фибрилляции предсердий.**

пациентов, участвовавших в настоящем исследовании, была выше, а исходные шансы лекарственного восстановления нормального ритма сердца - ниже.

Более того, увеличение продолжительности эпизода аритмии не приводило к снижению эффективности МКВ (см. рис. 9) и не всегда являлось причиной увеличения дозы, для достижения эффекта. В частности, в 3-х случаях при длительности текущего эпизода ФП 2 года (1 больной) и 1 год (2 больных) СР был восстановлен в течение 10 минут введением 1 болюса препарата 10 мкг/кг. Примечательно, что НФ прервал течение персистирующей ФП у 3 из 4 (75%) пациентов с опытом неэффективной ЭКВ. Таким образом, у пациентов, у которых ФП оказалась резистентной к разрядам электрического тока, появляется весомый шанс на успешное восстановление СР. Необходимо отметить и обратное. После неэффективной кардиоверсии НФ в 20% случаев СР не удалось восстановить даже повторными попытками ЭКВ.

Что касается аспекта безопасности применения НФ, у 13 из 88 пациентов (14,7%) имели место эпизоды асистолии или синусовой брадикардии при купировании аритмии, которые могут быть расценены не как побочный эффект НФ, а как следствие постконверсионной депрессии СУ и его предсуществующей болезни. Подобные паузы нередко регистрируются при купировании аритмии посредством ЭКВ или при спонтанном восстановлении СР, таким образом, это аспект безопасности не только НФ, но и процедуры любой кардиоверсии как таковой.

Ведение НФ ожидаемо сопровождалось приростом значений QT и QTc. Среди пациентов, которым была введена минимальная доза - 10 мкг/кг, а таких, как было указано выше, в нашей работе было 49%, отмечалась достаточно быстрое укорочение продолжительности интервалов QT и QTc до нормальных значений. Напротив, удлинение интервалов QT и QTc после введения 20 и 30 мкг/кг ниферидила, оказалось гораздо более устойчивым во времени явлением. Только к концу периода мониторинга ЭКГ (22 часа) отмечалось достоверное снижение и нормализация продолжительности интервала QT, а величина QTc в обеих группах к концу ХМ ЭКГ не достигала нормальных значений.

Устойчивых приступов «Torsade de pointes» зарегистрировано не было и, соответственно, ни разу не возникла потребность в проведении каких-либо медицинских действий для ее прекращения. У 1 пациента (1%), как было представлено выше, при введении минимальной дозы 10 мкг/кг отмечалось появление пробежек полиморфной желудочковой тахикардии на фоне удлинения интервала QT до 750 мс. Однако все они были неустойчивыми (максимальная пробежка ЖТ состояла из 9 комплексов). В течение 15 минут без какого-либо вмешательства пробежки ЖТ исчезли и более не рецидивировали. Данный эпизод не сопровождался какими-либо гемодинамическими нарушениями и жалобами со стороны больного.

В 2-х других случаях значительного удлинения интервала QT (до 600 и 670 мс) после введения НФ в дозе 10 мкг/кг, послужившее причиной прекращения дальнейшего введения препарата, не сопровождалось

какими-либо желудочковыми проаритмическими эффектами. Частота возникновения редких неустойчивых пробежек мономорфной ЖТ среди наших пациентов составила 5%.

Таким образом, НФ обладает отчетливой способностью удлинять реполяризацию миокарда желудочков, что проявляется на ЭКГ удлинением интервала QT и несет в себе потенциальный риск аритмогенного действия. Резкое удлинение интервала QT под действием минимальной дозы НФ наблюдалось нами у отдельных больных. Это явление описано также для других ААП III класса, и отражает, вероятно, генетическую предрасположенность пациентов, но в остальных случаях прирост значений QT зависит от дозы. Нарастание дозы НФ в диапазоне от 10 до 30 мкг/кг сопровождалось удлинением интервала QT и возрастанием эффективности от 49% до 88%, что является непревзойденным показателем для данной категории больных. Крайне важно то, что при этом не обнаружено возрастание риска желудочкового аритмогенного действия. И это принципиально отличает НФ от других ААП III класса, проаритмические эффекты которых находятся в жесткой зависимости от дозы.

Такая особенность действия НФ может косвенным образом свидетельствовать о более избирательном влиянии препарата на процессы реполяризации в предсердиях по сравнению с желудочками. Действительно, в исследованиях на животных показано, что НФ в значительно большей степени удлиняет эффективный рефрактерный период предсердий по сравнению с желудочками [20]. Более того, в пределах предсердий действие препарата неодинаково: он в большей степени удлиняет рефрактерные периоды предсердной ткани в рукавах легочных вен в сравнении с волокнами миокарда предсердий [29]. Роль устьев легочных вен как важнейших факторов запуска и поддержания ФП в настоящее время достаточно прочно обоснована [30], и более акцентированное действие НФ на эти области во многом объясняет его «предсердную селективность».

Но, кроме того, выявленная на волокнах рукавов легочных вен способность НФ снижать максимальный угол наклона кривой восстановления длительности потенциала действия (зависимость длительности потенциала действия от диастолического интервала) [36] дает возможность предположить дополнительное объяснение малой вероятности желудочкового аритмогенного действия. Если указанный феномен проявляется и в отношении миокарда желудочков, то это снижает риск развития частотно зависимой реполяризационной альтернации и связанных с ней желудочковых аритмий.

Редкие, но потенциально требующие наблюдения побочные эффекты препарата, а также длительно сохраняющееся у части пациентов удлинение интервала QT, превышающее референтные пределы, все же обуславливают целесообразность проведения кардиоверсии НФ в палатах интенсивной терапии с последующим периодом наблюдения продолжительностью в несколько часов. Тем не менее, результаты нашей работы, по-видимому, могут рассматриваться как начало нового перспективного этапа развития проблемы МКВ у больных с персистирующей формой ФП/ТП.

## ВЫВОДЫ

1. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил при использовании 3-этапной схемы в/в введения с увеличением дозы от 10 до 30 мг/кг обладает высокой эффективностью (88%) в восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий. Ниферидил позволяет восстановить синусовый ритм у 85% пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий и в 100% случаев - при персистирующей форме трепетания предсердий.
2. Восстановление синусового ритма при введении ниферидила в 83% случаев происходит в течение часа от

начала введения препарата, в 17% случаев купирование аритмии происходит в более поздние сроки, максимум - к концу 24 часа.

3. Ниферидил позволяет восстановить синусовый ритм у части пациентов с неэффективной электрической кардиоверсией по поводу текущего эпизода фибрилляции предсердий в анамнезе.

4. Ниферидил вызывает умеренное удлинение интервалов QT и QTc.

5. Препарат в дозах от 10 до 30 мг/кг массы тела редко вызывает проаритмические эффекты и хорошо переносится. Частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии при использовании ниферидила составляет 1%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur Heart J* 2006; 27: 949-953.
2. Van Gelder I.C., Crijns H.J., Van Gilst W.H. et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter // *Am J Cardiol* 1991; 68: 41-46.
3. Mittal S., Ayati S., Stein K.S. et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks // *Circulation* 2000; 101: 1282-1287.
4. Kerin N.Z., Fritel K., Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone versus quinidine for conversion of atrial fibrillation // *Arch Intern Med* 1996; 8: 49-53.
5. Galperin J., Elizari M.V., Chiale P.A. et al. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts long-term sinus rhythm maintenance // *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8: 179-186.
6. Abi-Mansur, Carberry P.A., McCowan R.J et al. and Study Investigators. Conversion efficacy and safety of repeated doses of ibutilide in patients with atrial flutter and fibrillation // *Am Heart J* 1998; 136 ( 4): 632-641.
7. Ellenbogen K.A., Stambler B.S., Wood M.A. et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study // *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-136.
8. Stambler B.S., Wood M. A., Ellenbogen K.A. et al. and The Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Efficacy and Safety of Repeated Intravenous Doses of Ibutilide for Rapid Conversion of Atrial Flutter or Fibrillation // *Circulation*. 1996; 94: 1613-1621.
9. Volgman A.S., Carberry P.A., Stambler B. et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation // *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1414-9.
10. Falk R.H., Pollak A., Singh S.N. et al. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators // *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 385-390.
11. Nørgaard B.L., Wachtell K., Christensen P.D. et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group // *Am Heart J* 1999; 137: 1062-1069.
12. Singh S., Zoble R.G, Yellen L. et al. Efficacy and Safety of Oral Dofetilide in Converting to and Maintaining Sinus Rhythm in Patients With Chronic Atrial Fibrillation or Atrial Flutter The Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) Study // *Circulation*. 2000; 102: 2385-2390.
13. Bianconi L., Castro A., Dinelli M. et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Eur Heart J* 2000; 21: 1265-1273.
14. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al., for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial // *Circulation* 2008; 117: 1518-25.
15. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ривин А.Е.. Нибендан: препарат для фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме фибрилляции предсердий // *Кардиология* 2005; 2: 19-24.
16. Попов С.В., Аубакирова Г.А., Антонченко И.В. и соавт. Эффективность антиаритмического препарата III класса нибендана у больных с фибрилляцией предсердий // *Вестник аритмологии* 2003; 31: 10-14.
17. Сулимов В.А., Гиляров М.Ю. Применение нового антиаритмического препарата III класса нибендана для устранения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // *Российский кардиологический журнал* 2002; 6: 49-55.
18. Брегвадзе И.Н., Майков Е.Б., Бильдинов О.А. и соавт. Эффективность и безопасность нибендана при медикаментозной кардиоверсии у больных персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата // *Кардиология* 2007; №3, стр.48-55.
19. Меркулова И.Н., Тарарак А.Э., Коткин К.Л. и соавт. Клиническое изучение нибендана - нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение 3. Эффективность нибендана у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца, аритмогенные эффекты // *Кардиология* 1997; 4: 3-14.
20. Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В. и соавт. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2 // *Кардиология*

2003; №9: 56-64.

21. Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и соавт. Эффективность и безопасность нового антиаритмического препарата III класса ниферидила в купировании персистирующей формы фибрилляции и трепетания предсердий // Кардиологический вестник, 2011; 1: 5-15.

22. Lepeschkin E., Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram // Circulation 1952; 6: 378-388.

23. Funck-Bretano C., Jalion P. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations // Am. J. Cardiol. 1993; 72 (26): 78B-181B.

24. Wyse D.G., Waldo Al., DiMarco J.P. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of rhythm Management (AFFIRM). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.

25. Opolski G., Torbicki A., Kosior D. et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation. The results of the Polish how to treat

chronic atrial fibrillation (HOT CAFÉ STUDY) study // Chest 2004; 126: 476-486.

26. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial // Lancet 2000; 356: 1789-1794.

27. McNamara R.L., Tamariz L.J., Segal J.B. et al. Management of Atrial Fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography // Ann Intern Med. 2003; 139: 1018-1033.

28. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats // Circulation 1995; 92: 1954-68.

29. Егоров Ю.В., Столбова В.И., Кузьмин В.С., Розенштраух Л.В.. Влияние антиаритмического препарата III класса на биоэлектрическую активность миокарда легочных вен // Кардиология, 2, 2012, стр. 47-51.

30. Haissaguerre M., Sanders P., Hocini M. et al. Pulmonary veins for atrial fibrillation: the «venous wave» hypothesis // J Am Coll Cardiol 2006; 43: 2290-2292.

#### НОВЫЙ АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ III КЛАССА НИФЕРИДИЛ КАК ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

*Ю.А.Юричева, С.Ф.Соколов, С.П.Голицын, Н.Ю.Миронов, А.Е.Ривин, М.В.Берман, Ю.В.Шубик, И.В.Зотова, Д.А.Затейчиков, М.Н.Болотова, Л.В.Розенштраух, Е.И.Чазов*

С целью изучения эффективности и безопасности внутривенного введения ниферидила (НФ) в дозах 10, 20 и 30 мкг на кг массы тела для восстановления синусового ритма (СР) у больных персистирующей формой фибрилляции (ФП) и трепетания предсердий (ТП) обследовано 100 пациентов (64 мужчины и 36 женщин) в возрасте 58±12 лет со средней продолжительностью текущего эпизода аритмии 4,2±3,9 месяцев (от 1 недели до 24 месяцев). 82 из 100 больных имели персистирующую форму ФП, 18 других - ТП. По данным трансторакальной эхокардиографии средний поперечный размер левого предсердия составил 4,26 см (от 2,9 до 5,5 см), среднее значение конечного диастолического размера левого желудочка составило 5,2 см (от 3,9 до 6,1 см), а конечного систолического размера - 3,3 см (от 2,3 см до 4,5 см), при величине фракции выброса - 59% (от 46 до 65%). Всем больным были заблаговременно отменены любые ААП, бета-блокаторы и дигоксин, для амиодарона период отмены составлял не менее трех месяцев. Обязательным условием была адекватная антитромботическая терапия варфарином (уровень МНО = 2-3), дабигатраном или низкомолекулярными гепаринами и при отсутствии внутрисердечного тромбоза по данным чреспищеводной эхокардиографии.

В течение 15 минут после введения НФ в дозе 10 мкг/кг СР был восстановлен у 47 из 100 больных, в том числе у 8 пациентов с ТП. Еще у одного пациента с ТП купирование аритмии произошло на 25 минуте от начала введения НФ в дозе 10 мкг/кг. Среднее время от начала введения препарата до купирования аритмии для этих 48 пациентов составило 9±4 минуты. У одного больного купирование ФП произошло через 22 часа. Таким образом, ниферидил в дозе 10 мкг/кг был эффективен у 49 из 100 пациентов. 49 пациентам был введен второй болюс препарата в той же расчетной дозе 10 мкг/кг. У 3 больных - 2-х с ФП и 1 пациента с ТП - восстановление СР ритма было зарегистрировано во время введения 2-ого болюса НФ. У 13 пациентов, в том числе у 7 пациентов с ТП, купирование аритмии произошло после завершения введения суммарной дозы 20 мкг/кг НФ. Оставшимся 33 пациентам НФ был введен в третий раз, СР был восстановлен у 23 из них. Антиаритмическое действие НФ достигнуто у 88 из 100 пациентов, у 49% пациентов для купирования аритмии понадобился 1 болюс препарата, у 16% - 2 болюса, у 23% пациентов СР был восстановлен введением трех болюсов НФ. НФ оказался эффективен в 85% случаев у пациентов с ФП (70 из 82) и у всех 18 пациентов с ТП.

Таким образом НФ при использовании 3-этапной схемы в/в введения с увеличением дозы от 10 до 30 мкг/кг обладает высокой эффективностью (88%) в восстановлении СР у больных с персистирующей формой ФП и ТП. НФ позволяет восстановить СР у 85% пациентов с персистирующей формой ФП и в 100% случаев - при персистирующей форме ТП. Восстановление СР при введении НФ в 83% случаев происходит в течение часа от начала введения препарата, в 17% случаев купирование аритмии происходит в более поздние сроки, максимально - к концу 24 часа. НФ позволяет восстановить СР у части пациентов с неэффективной электрической кардиоверсией по поводу текущего эпизода ФП в анамнезе. Препарат вызывает умеренное удлинение интервалов QT и QTc, в дозах от 10 до 30 мкг/кг массы тела редко вызывает проаритмические эффекты и хорошо переносится. Частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии при использовании НФ составляет 1%.

A NOVEL III CLASS ANTIARRHYTHMIC, NIFERIDIL, AS AN EFFECTIVE MEDICATION FOR THE SINUS RHYTHM RECOVERY IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

*Yu.A. Yuricheva, S.F. Sokolov, S.P. Golitsyn, N.Yu. Mironov, A.E. Rivin, M.V. Berman, Yu.V. Shubik, I.V. Zotova, D.A. Zateyshchikov, M.N. Bolotova, L.V. Rozenshtraukh, E.I. Chazov*

To study effectiveness and safety of intravenous administration of Niferidil in doses of 10, 20, and 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL), 100 patients (64 men and 36 women) aged  $58 \pm 12$  years with the duration of current arrhythmic episode of  $4.2 \pm 3.9$  months (1 week through 24 months) were examined. Eighty two patients of 100 had persistent AF, 18 other ones, AFL. According to the transthoracic echocardiography data, the left atrial transverse diameter was 2.9–5.5 cm (mean: 4.26 cm), end diastolic diameter of the left ventricle was 3.9–6.1 cm (mean: 5.2 cm), and end systolic diameter, 2.3–4.5 cm (mean: 3.3 cm); ejection fraction was 46–65% (mean: 59%). In all subjects, all antiarrhythmics, beta-blockers, and digoxin were discontinued well in advance; for Amiodarone, the washout period lasted for no less than 3 months. The adequate antithrombotic therapy with Warfarin (target INR level: 2–3), Dabigartan, or low molecular heparins as well as no intracardiac thrombus revealed during transeophageal echocardiography data were study inclusion criteria.

Within 15 minutes after the Niferidil infusion in a dose of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , the sinus rhythm was restored in 47 patients of 100, including 8 patients with AFL. In one more patient with AFL, the arrhythmia terminated at the 25th minute after the start of Niferidil infusion in a dose of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The time from the study medication infusion onset to the arrhythmia termination for the above 48 patients was  $9 \pm 4$  min. In one patient, the arrhythmia terminated in 22 hours. Thus, Niferidil in a dose of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  was effective in 49 patients of 100.

The second bolus of the medication in the same dose of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  was administered to 49 patients. In 3 patients (2 ones with AF and one subject with AFL), the sinus rhythm recovered during administration of the second bolus of Niferidil. In 13 patients, including 7 ones with AFL, the arrhythmia resolved after injection of Niferidil in the total dose of 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . In the remaining 33 patients, Niferidil was administered on the third time; the sinus rhythm recovered in 23 ones of them. The antiarrhythmic effect of Niferidil was achieved in 88 patients of 100, in 49% of patients, 1 bolus of the medication was sufficient; in 16%, two boluses, and in 23% of subjects, the sinus rhythm was recovered after administration three boluses of Niferidil. Niferidil was effective in 85% of cases in patients with AF (70 cases of 82) and all 18 subjects with AFL.

Thus, Niferidil, when using the 3 stage scheme of intravenous administration, in increasing doses of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  to 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  is highly effective (88%) for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation and atrial flutter. Niferidil is able to recover the sinus rhythm in 85% subjects with persistent atrial fibrillation and 100% of subjects with atrial flutter. The sinus rhythm recovery due to administration of Niferidil in 83% of cases occurred within one hour from the drug administration onset; in 17% cases, recovery took place later, up to 24 hours. Niferidil is able to recover the sinus rhythm in a number of patients with the history of ineffective electric cardioversion of the current episode of AF. The drug causes a moderate prolongation of QT and QTC intervals, in doses of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  to 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  has proarrhythmic effects rarely, and is well tolerated. The incidence of polymorphous ventricular tachycardia associated with Niferidil is 1%.