

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-13-20>

ОПЫТ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КАРДИОВЕРСИИ РЕФРАЛОНОМ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЕ
ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Л.К.Козлова¹, Н.В.Соколова², А.В.Сивкова², А.Е.Камышанова², О.Ю.Абрамова², Г.Б.Кучма¹,
Б.Т.Турмухамбетова¹, Е.Н.Никонова¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Советская ул., д.6;
²ГАОУ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, ул. Аксакова, д. 23.

Цель. Оценка эффективности и безопасности рефралона на основе опыта его применения в кардиологическом отделении ГАОУ «Оренбургской областной клинической больницы».

Методы исследования. Проанализированы архивные истории болезни 14 пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) и 2-х - с персистирующим трепетанием предсердий (ТП) (всего 16 пациентов), которым была предпринята попытка восстановления синусового ритма рефралом. Средний возраст пациентов составил $51,7 \pm 10,4$ лет. Средняя длительность ФП/ТП с момента её последнего выявления составила $8,0 \pm 6,5$ недель (от 8 дней до 8 месяцев). Артериальную гипертонию имели 15 больных, из них у 3 была ишемическая болезнь сердца (ИБС), ещё у 1 - ИБС сочеталась с сахарным диабетом 2 типа. Один из обследуемых имел идиопатическую ФП. Перед кардиоверсией всем больным проводилось обследование, в котором помимо клинического и биохимического исследования крови, клинического анализа мочи, выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, а также в крови определялся уровень тиреотропного гормона, тироксина, электролитов, включая калий и магний.

Результаты. По данным ЭхоКГ, исходно, поперечный размер левого предсердия (ЛП) у пациентов составил $4,3 \pm 0,3$ см. Его увеличение отмечалось у 68,7% больных (от 4,3 до 5,0 см). Восстановление синусового ритма после первого этапа введения рефралона в дозе 10 мкг/кг достигнуто у 8 пациентов, после второго этапа введения (суммарная доза 20 мкг/кг) - у 5 пациентов и после третьего этапа (суммарная доза 30 мкг/кг) - у 2 пациентов. У одного пациента не было достигнуто восстановление синусового ритма после введения третьего болюса. Из 15 больных с восстановленным синусовым ритмом у трёх произошёл рецидив ФП. У одного из больных с успешной кардиоверсией восстановление синусового ритма произошло на следующие сутки. Длительность последнего эпизода нарушенного ритма и размер ЛП существенно не влияли на эффективность кардиоверсии и составили у пациентов с успешной кардиоверсией соответственно 62 ± 54 дня и $4,3 \pm 0,35$ см, а с рецидивом пароксизма - $34,3 \pm 28$ дня и $4,2 \pm 0,35$ см ($p=0,2$; $p=0,6$). Эффективность кардиоверсии рефралом составила у больных с ФП 71,4%, а с ТП - 100%. Нежелательных побочных действий рефралона у пациентов выявлено не было.

Заключение. На момент выписки пациентов из стационара синусовый ритм регистрировался у 12 из 16 пациентов (75%). Неэффективность кардиоверсии рефралом отмечена только у пациентов с ФП, при ТП ритм был восстановлен у всех.

Ключевые слова: медикаментозная кардиоверсия; рефралон; трепетание предсердий; фибрилляция предсердий

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Рукопись получена: 08.04.2021 **Исправленная версия получена:** 25.08.2021 **Принята к публикации:** 26.08.2021

Ответственный за переписку: Козлова Лилия Константиновна, E-mail: lilikon@list.ru

Л.К.Козлова - ORCID ID 0000-0003-4313-065X, Н.В.Соколова - ORCID ID 0000-0002-8493-4745, А.В.Сивкова - ORCID ID 0000-0003-4309-437X, А.Е.Камышанова - ORCID ID 0000-0002-4312-7074, О.Ю.Абрамова - ORCID ID 0000-0001-6808-2485, Г.Б.Кучма - ORCID ID 0000-0002-2063-8859, Б.Т.Турмухамбетова - ORCID ID 0000-0003-0445-8089, Е.Н.Никонова - ORCID ID 0000-0002-2329-0624

Для цитирования: Козлова ЛК, Соколова НВ, Сивкова АВ, Камышанова АЕ, Абрамова ОЮ, Кучма ГБ, Турмухамбетова БТ, Никонова ЕН. Опыт медикаментозной кардиоверсии рефралом при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий по данным Оренбургской областной клинической больницы. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3): 13-20. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-13-20>.

EXPERIENCE OF PHARMACOLOGICAL CARDIOVERSION WITH REFRALON IN PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER ACCORDING TO THE DATA OF ORENBURG REGIONAL CLINICAL HOSPITAL

L.K.Kozlova¹, N.V.Sokolova², A.V.Sivkova², A.E.Kamyshanova², O.Y.Abramova², G.B.Kuchma¹,
B.T.Turmukhambetova¹, E.N.Nikonova¹

¹*Orenburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, 6 Sovetskaya str;* ²*Orenburg Regional Clinical Hospital, Russian Federation, Orenburg, 23 Aksakova str.*

Aim. To assess the effectiveness and safety of refralon based cardioversion on the experience of the cardiology department of Orenburg Regional Clinical Hospital.

Methods. The archival medical histories of 14 patients with persistent atrial fibrillation (AF) and 2 patients with persistent atrial flutter (AFL) (overall 16 patients), who underwent an attempt to restore sinus rhythm with refralon, were analyzed. The mean age of the patients was 51.7±10.4 years. The mean duration of AF/AFL since its last detection was 8.0±6.5 weeks (from 8 days to 8 months). Fifteen patients had hypertension, 3 of them had coronary artery disease (CAD), and 1 patient had CAD with type 2 diabetes mellitus. One of the patients had lone AF. Before cardioversion, all patients underwent the following examination: clinical and biochemical blood tests, clinical urine tests, electrocardiography (ECG), echocardiography (Echo), transesophageal Echo, Holter ECG, the determination of the level of thyroid-stimulating hormone, thyroxine, electrolytes, including potassium and magnesium.

Results. According to Echo, initially, the transverse size of the left atrium in patients was 4.3±0.3 cm. Its increase was noted in 68.7% of patients (from 4.3 to 5.0 cm). Restoration of sinus rhythm after the first step of refralon administration at a dose of 10 µg/kg was achieved in 8 patients, after the second step of administration (total dose 20 µg/kg) - in 5 patients and after the third step (total dose 30 µg/kg) - in 2 patients. In 1 patient, restoration of sinus rhythm was not achieved after the administration of the third bolus. Out of 15 patients with restored sinus rhythm, AF recurrence occurred in three. In one of the patients with successful cardioversion, the sinus rhythm was restored the next day. The duration of the last episode of AF and the size of the left atrium did not significantly affect the effectiveness of cardioversion and amounted to 62±54 days and 4.3±0.35 cm, respectively, in patients with successful cardioversion, and with a recurrence of AF - 34.3±28 days and 4.2±0.35 cm (p=0.2; p=0.6). The efficacy of cardioversion with refralon was 71.4% in patients with AF, and 100% in patients with AFL. No adverse events of refralon were found in patients.

Conclusion. At the time of discharge, sinus rhythm was recorded in 12 out of 16 patients (75%). The ineffectiveness of cardioversion with refralon was noted only in patients with AF; in all patients with AFL the sinus rhythm was restored.

Key words: pharmacological cardioversion; refralon; atrial flutter; atrial fibrillation

Conflict of interests: nothing to declare

Received: 08.04.2021 **Revision received:** 25.08.2021 **Accepted:** 26.08.2021

Corresponding author: Liliya Kozlova, E-mail: lilikon@list.ru

L.K.Kozlova - ORCID ID 0000-0003-4313-065X, N.V.Sokolova - ORCID ID 0000-0002-8493-4745, A.V.Sivkova - ORCID ID 0000-0003-4309-437X, A.E.Kamyshanova - ORCID ID 0000-0002-4312-7074, O.Yu.Abramova - ORCID ID 0000-0001-6808-2485, G.B.Kuchma - ORCID ID 0000-0002-2063-8859, B.T.Turmukhambetova - ORCID ID 0000-0003-0445-8089, E.N.Nikonova - ORCID ID 0000-0002-2329-0624

For citation: Kozlova LK, Sokolova NV, Sivkova AV, Kamyshanova AE, Abramova You, Kuchma GB, Turmukhambetova BT, Nikonova EN. Experience of pharmacological cardioversion with refralon in persistent atrial fibrillation and flutter according to the data of the cardiology department of Orenburg regional clinical hospital. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(3): 13-20. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-13-20>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной предсердной аритмией, характеризующейся наличием серьезных осложнений и значительными затратами на их лечение [1, 2]. ФП сопровождается повышенным риском ишемического инсульта и системных тромбоэмболических осложнений [3-5].

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2%, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом [6-8]. В мире около 33,5 млн человек страдает ФП [9]. Несмотря на большую распространенность и относительно благоприятное течение, ФП в настоящее время рассматривают как потенциально опасную для жизни аритмию. Это связано как с существенным ухудшением качества жизни, так

и со значительным повышением частоты серьезных осложнений и смерти. ФП в 5 раз увеличивает частоту возникновения ишемического инсульта, имеющего склонность к рецидивированию [10]. При постоянной форме ФП может наблюдаться резкое прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

Выбор лечебной тактики при различных формах ФП направлен на восстановление и поддержание синусового ритма, предотвращение повторных приступов ФП, контроль частоты сердечных сокращений, профилактику тромбоэмболических осложнений.

Восстановление синусового ритма достигается с помощью электроимпульсной и медикаментозной кардиоверсии, предпринимаемых у пациентов с пароксизмальным и персистирующим течением ФП.

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) - высокоэффективный метод, позволяющий быстро восстановить синусовый ритм в 70-94% случаев [11, 12], однако, после восстановления ритма могут отмечаться рецидивы ФП. Одним из факторов, отрицательно влияющих на непосредственный успех ЭКВ, может быть ожирение, приводящее к повышению трансторакального электрического сопротивления [13]. Лекарственные препараты, применяющиеся для восстановления синусового ритма, позволяют не только купировать ФП, но и предотвратить ранние рецидивы аритмии [14, 15].

При персистирующей форме ФП или трепетания предсердий (ТП) последнее время используются антиаритмические препараты, относящиеся к III классу, преимуществом которых является не замедление проведения импульса, а блокада K^+ каналов, что приводит к удлинению фазы реполяризации потенциала действия и к удлинению рефрактерного периода волокон сердца. Они эффективны при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях и могут быть использованы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Основным недостатком их - возможность удлинения интервала QT и аритмогенное действие (желудочковая тахикардия типа «пируэт», torsade de pointes) [16].

Первым отечественным антиаритмическим препаратом III класса, рекомендованным для кардиоверсии пациентам с персистирующей ФП или ТП стал нибентан, который приводил к восстановлению синусового ритма в 68% случаев при ФП и во всех случаях ТП. При этом он приводил к полиморфной желудочковой тахикардии в 3% случаев, причём её частота возрастала с увеличением дозы препарата [15, 17].

Согласно клиническим рекомендациям 2020 года «Фибрилляция и трепетание предсердий» Российского кардиологического общества [6], с целью медикаментозной кардиоверсии у лиц без структурных поражений сердца (постинфарктный кардиосклероз, сниженная систолическая функция левого желудочка, фракция выброса левого желудочка 40% и менее с любыми проявлениями сердечной недостаточности, а также при гипертрофии миокарда левого желудочка, превышающей 14 мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), могут применяться внутривенно пропафенон и прокаинамид. В противном случае может быть использован внутривенно амиодарон. Данные препараты, как правило, эффективны при ФП длительностью до 48 часов. Для купирования ФП любой продолжительности, в том числе

персистирующей и длительно персистирующей форм аритмии рекомендовано использование внутривенно 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида при отсутствии противопоказаний к нему.

Амиодарон эффективен при персистирующей ФП лишь в 44-48% случаев [18]. В 2013 г. в нашей стране были завершены многолетние клинические испытания нового оригинального отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила (4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида). Ниферидил - антиаритмический препарат III класса, структурное производное нибентана. Согласно официальной инструкции, препарат не оказывает существенного влияния на автоматизм синусового узла, не замедляет скорость проведения импульсов в атриовентрикулярном узле, в проводящей системе желудочков. Основным электрокардиографическим проявлением действия препарата является удлинение интервалов QT и QTc. Антиаритмический эффект (купирование аритмии) может развиваться непосредственно после введения первой дозы или быть отсроченным, в том числе по отношению ко времени введения повторных доз. Длительность интервала QT - основного показателя выраженности фармакологического эффекта ниферидила и контроля его безопасности, начинает увеличиваться уже во время введения раствора, а максимума достигает к 15 минуте от начала введения.

В экспериментальных исследованиях было показано, что ниферидил в значительно большей степени увеличивает рефрактерность предсердий по сравнению с желудочками. Это обуславливает высокую купирующую способность препарата в отношении ФП и ТП при низкой вероятности желудочковых аритмогенных эффектов. Было показано, что ниферидил в большей степени удлиняет рефрактерный период в ткани лёгочных вен, в сравнении с волокнами миокарда предсердий [19].

В 2014 году препарат зарегистрирован в нашей стране под названием рефралон. Ниферидил показал высокую эффективность в восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП и ТП (в 85% и 100% случаев соответственно) [14, 20, 21]. Это сопоставимо с эффективностью ЭКВ. При этом неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия была зарегистрирована только в 1 случае (0,7%). Однако, несмотря на впечатляющие результаты его использования с целью медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной ФП, продемонстрированных в экспериментальных исследованиях, ниферидил по-прежнему находится на стадии внедрения в широкую клиническую практику [16]. Кроме того, работ по его использованию в реальной клинической практике крайне мало.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности рефралона, основываясь на опыте его применения в кардиологическом отделении Государственного автономного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница».

Таблица 1.

Общая и клиническая характеристика обследуемых пациентов (n=16)

Мужчины / женщины, n	13 / 313
Возраст, годы (M±SD)	51,7±10,4
Фибрилляция предсердий (ФП), n	14
Трепетание предсердий (ТП), n	2
ДПЭ ФП/ТП, недели (M±SD)	8,0±6,5
Артериальная гипертензия, n	15
Идиопатическая ФП, n	1

Примечание: ДПЭ - длительность последнего эпизода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критериями включения при отборе пациентов для кардиоверсии рефралом были: длительность ФП/ТП более 7 суток, возраст свыше 18 лет. Критериями не включения при отборе пациентов для кардиоверсии рефралом были: наличие на электрокардиограмме (ЭКГ) удлиненного интервала QT, брадисистолическая форма ФП, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III степени, двух- и трехпучковая блокада при отсутствии искусственного водителя ритма сердца, тяжёлая хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, гипокалиемия и гипомagneмизм, острый коронарный синдром, документированная в анамнезе желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, нарушенная функция щитовидной железы, клинически значимые нарушения функции печени и почек.

Нами проанализированы архивные истории болезни 14 пациентов с персистирующей ФП и 2-х - с персистирующим ТП (всего 16 пациентов), которым была предпринята попытка восстановления синусового ритма рефралом. Все пациенты находились на лечении в нашем отделении в период с января 2019 года по август 2020 года. Общая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Возраст пациентов составил от 34 до 67 лет (в среднем $51,7 \pm 10,4$ лет), а длительность ФП/ТП с момента её последнего выявления - от 8 дней до 8 месяцев (в среднем $8,0 \pm 6,5$ недель). Все пациенты на момент поступления получали ритмурежающую терапию бета-адреноблокаторами, а двое принимали ещё и дигоксин. Несмотря на это, нормосистолическая форма ФП была лишь у четверых, остальные имели тахисистолическую форму.

Перед кардиоверсией всем больным проводилось обследование, в котором помимо клинического и биохимического исследования крови, клинического анализа мочи, выполнялись ЭКГ, ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, а также в крови определялся уровень тиреотропного гормона, тироксина, электролитов, включая калий и магний. При подозрении на ИБС проводилась коронароангиография.

Все пациенты перед кардиоверсией получали адекватную антитромботическую терапию новыми оральными антикоагулянтами. Перед процедурой были отменены любые антиаритмические препараты не менее чем за 5 периодов их полувыведения.

Введение препарата проводилось в три последовательных этапа:

- введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела, внутривенно в течение 2-3 мин;
- при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 20 мкг/кг массы тела);
- при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 мин ещё одно внутривенное введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (максимальная суммарная доза препарата 30 мкг/кг массы тела).

Введение препарата прекращалось на любом из этапов в случае:

- восстановления синусового ритма;
- урежения ЧСС < 50 уд/мин;
- увеличения длительности интервала QT > 500 мс;
- развития проаритмических эффектов.

Для расчёта статистических показателей использован пакет прикладных программ «STATISTICA 10» (StatSoft Inc, США). Перед расчётом определялся характер распределения количественных признаков по критерию Колмагорова-Смирнова. Количественные признаки имели приближенно нормальное распределение. Проведена описательная статистика количественных данных при помощи средней арифметической величины (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD), медианы (Me). Статистическое сравнение выполнялось с помощью непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия показателей признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Безуспешная попытка восстановления синусового ритма текущего эпизода ФП/ТП в период до 7 дней была предпринята по месту жительства у 9 пациентов из 16 (не во всех историях болезни был указан метод кардиоверсии). У одного пациента с пароксизмальным ТП в анамнезе, за период с 1999 года трижды применялась ЭКВ с восстановлением синусового ритма.

С учётом пола пациентов, увеличение размера левого предсердия (ЛП) отмечалось у 11 из 16 (68,7%) больных, размера левого желудочка (ЛЖ) - у 5 (31,3%) (табл. 2), причём у всех пациентов, имеющих увеличение ЛЖ, было увеличено и ЛП. Повышение систолического давления в лёгочной артерии выявлено лишь у 2-х больных.

Восстановление синусового ритма после первого этапа введения рефралона в дозе 10 мкг/кг (первый болюс) достигнуто у 8 пациентов, после второго этапа введения (суммарная доза 20 мкг/кг) - у 5 пациентов и только после третьего этапа (суммарная доза 30 мкг/кг) - у 2 пациентов. У одного пациента не было достигнуто восстановления синусового ритма после введения

Таблица 2.

Данные эхокардиографии

Показатель	M \pm SD	Min-Max
ПР ЛП, см	4,3 \pm 0,3	3,8-5,0
Объем ЛП, мл	80,3 \pm 19,6	60-112
КДР ЛЖ, см	5,4 \pm 0,4	4,8-6,3
КСР ЛЖ, см	3,6 \pm 0,4	3,0-4,4
КДО ЛЖ, мл	146,5 \pm 29,7	109-201
КСО ЛЖ, мл	56,3 \pm 14,6	35-91
ФВ ЛЖ, %	59,7 \pm 6,4	42-67

Примечание: Min-Max - минимальное и максимальное значения, ПР - поперечный размер, ЛП - левое предсердие, КДР и КСР - конечные диастолический и систолический размеры, ЛЖ - левый желудочек, КДО и КСО - конечные диастолический и систолический объёмы, ФВ - фракция выброса.

третьего болюса. Из 15 больных с восстановленным синусовым ритмом у 3-х произошёл рецидив ФП, причём у одного - в ранний период (в пределах нескольких часов после введения препарата) и ещё у 2-х - через одни сутки. Пациент с ранним рецидивом вошёл в число тех, кому синусовый ритм удалось восстановить после первого этапа введения препарата. Пациенты с поздним рецидивом - как в данную группу, так и в группу тех, кому синусовый ритм был восстановлен после второго этапа введения. У одного из больных с успешной кардиоверсией восстановление синусового ритма произошло не сразу после неё (суммарная доза рефралона составила 30 мг/кг), а на следующие сутки. Интересно, что неэффективность кардиоверсии рефраломом отмечена только у пациентов с ФП, при ТП ритм был восстановлен у всех. Средняя эффективная доза рефралона составила $17,5 \pm 7,5$ мг/кг.

Длительность последнего эпизода нарушенного ритма по нашим данным существенно не влияла на эффективность кардиоверсии и составила у пациентов с восстановленным ритмом 62 ± 54 дня, а с рецидивом пароксизма - $34,3 \pm 28$ дня ($p=0,2$). У единственного больного с безуспешной кардиоверсией длительность последнего эпизода ФП составила 60 дней. Размер ЛП также не влиял на эффективность кардиоверсии. Так поперечный размер ЛП составил у пациентов с успешной кардиоверсией $4,3 \pm 0,35$ см, а с безуспешной - $4,2 \pm 0,35$ см ($p=0,6$). У одного из пациентов с рецидивом ФП отмечалось сочетание артериальной гипертензии (АГ), ИБС и сахарный диабет 2 типа.

Нежелательных побочных действий рефралона у пациентов выявлено не было. Значимого удлинения интервала QT (более 500 мс), требующего прекращения введения препарата, не отмечалось. Таким образом, на момент выписки пациентов из стационара синусовый ритм регистрировался у 12 из 16 пациентов (75%). Эффективность кардиоверсии рефраломом составила у больных с ФП 71,4%, а с ТП - 100%.

Клинический пример

Пациент Б., 49 лет, поступил в кардиологическое отделение 10.07.2019 г. с жалобами на ощущение неправильного ритма работы сердца, учащённое сердцебиение и одышку при привычной физической нагрузке, утомляемость, повышение артериального давления

до 170/100 мм рт.ст., сопровождающееся головной болью, головокружением.

Повышение артериального давления отмечает около 10 лет. Последнее время на фоне гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента уровень артериального давления в основном колеблется в пределах 130-140/80-90 мм рт.ст. В июне 2019 г., при прохождении профилактического медицинского осмотра выявлена ФП, тахисистолическая форма, давность которой точно указать не может, однако отмечает ощущение неправильного ритма работы сердца в течение примерно 6 месяцев. Лечился по месту жительства, принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а с июня 2019 года - сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, калия и магния аспарагинат, дабигатрана этексилат. Для решения вопроса о восстановлении синусового ритма сердца был направлен в кардиологическое отделение областной клинической больницы.

Из анамнеза жизни известно, что работает пожарным, не курит, алкоголь и наркотики не употребляет, питается удовлетворительно. Других хронических заболеваний внутренних органов не имеет. Наследственный, эпидемиологический анамнез неотягощён.

Объективный статус. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Индекс массы тела 30,1 (ожирение 1 степени). Тоны сердца приглушены, мягкий систолический шум на верхушке. Ритм сердца неправильный, частота сердечных сокращений - 95 в минуту. Пульс ослаблен, нерегулярный, сниженного наполнения, частота пульса - 88 в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст. на обеих руках.

В анализах крови дисэлектролитемии нет (натрий 140 ммоль/л, кальций 1,96 ммоль/л, магний 0,8 ммоль/л, калий 5,1 ммоль/л). Гормоны щитовидной железы в референсных значениях (ТТГ 3,82 мкМЕ/мл, Т4 свободный 12,69 пмоль/л). По данным ЭКГ от 10.07.19 ФП с частотой желудочковых сокращений 65-115 в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным ЭхоКГ: ЛП: передне - задний размер 4,7 см, продольный - 6,7 см, поперечный - 5,0 см, объём 100 мл, индекс объёма ЛП - 50 мл/м². Движение межжелудочковой перегородки неопределённое, толщина межжелудочковой перегородки 10 мм. Задняя стенка левого желудочка - 10 мм. Левый желудочек: региональная сократимость отчётливо не нарушена, конечный диастолический размер 63 мм, конечный систолический размер 40 мм, ударный объём 130 мл, фракция укорочения волокон левого желудочка 36%, фракция выброса 65%, конечный диастолический объём 201 мл, конечный систолический объём 70 мл. Умеренные митральная и трикуспидальная недостаточность. По данным ЧПЭхоКГ: Патологические структуры в полости ушка ЛП и правого предсердия не обнаружены.

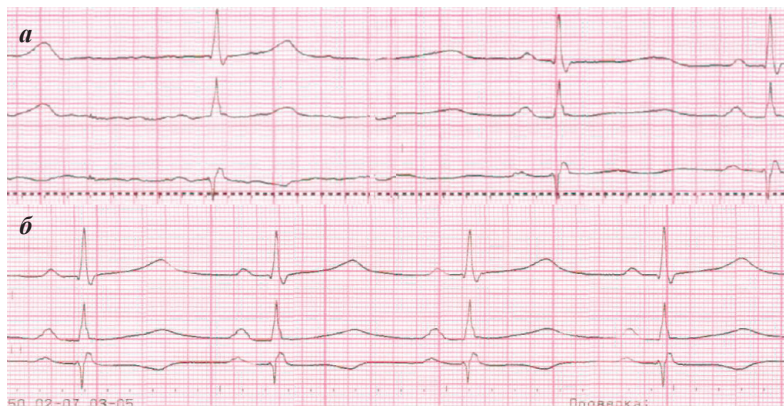


Рис. 1. Кардиоверсия рефраломом у пациента Б. (стандартные отведения ЭКГ): а - увеличение интервала QT до 600 мс после купирования фибрилляции предсердий, б - уменьшение интервала QT до 460 мс через 20 минут после кардиоверсии.

17.07.2019 г. пациент переведён в реанимационное отделение для проведения медикаментозной кардиоверсии. В течение 2 минут болюсно введено 900 мкг рефралона, предварительно разведённого в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В связи с отсутствием эффекта через 15 минут введён второй болюс в той же дозировке. Восстановление синусового ритма в течение последующих 15 минут не произошло, в связи с чем, введён третий болюс препарата в той же дозе. Спустя 15 минут после третьей инъекции восстановлен синусовый ритм (рис. 1). Жалоб пациент не предъявлял, гемодинамика была стабильна, частота сердечных сокращений - 67 в минуту, длительность интервала QT сразу после восстановления ритма - 600 мс, через 20 минут после восстановления ритма - 460 мс (рис. 2). Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом под контролем ЭКГ в течение суток не выявило нежелательных явлений антиаритмической терапии рефраломом. Таким образом, суммарная эффективная доза рефралона у данного пациента составила 2700 мкг (30 мкг/кг).

Пациент выписался в удовлетворительном состоянии. Заключительный клинический диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Персистирующая фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. Медикаментозная кардиоверсия рефраломом 17.07.2019.

Данный клинический пример демонстрирует эффективность кардиоверсии рефраломом у пациента со значимым увеличением размеров и объема ЛП. Можно предположить, что в основе расширения полостей левых отделов сердца и правого предсердия, ведущих к относительному характеру недостаточности митрального и трикуспидального клапанов у данного больного, лежит, в том числе, и аритмогенный генез.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ниферидил - новый оригинальный отечественный антиаритмический препарат III класса, структурное производное нибентана, рекомендованный в качестве медикаментозной кардиоверсии при ФП любой продолжительности. В 2014 г. препарат зарегистрирован в нашей стране под названием рефралон. В отечественной литературе не так много работ по применению рефралона в реальной клинической практике. В этой связи наше исследование может дополнить имеющиеся немногочисленные данные об эффективности и возможных нежелательных эффектах препарата.

Основным заболеванием у обследуемых нами пациентов была АГ, тем не менее, у большинства из них отмечалась дилатация полостей сердца, несопоставимая с характером и тяжестью основного заболевания у ряда больных. Однако точно сказать, что лежит в основе ремоделирования сердца в данном случае (АГ или ФП/ТП) сложно. Таким образом, можно предположить аритмогенную природу, имеющегося у пациентов, ремоделирования сердца. Это показано и в нашем клиническом примере. Длительно сохраняющаяся ФП/ТП может способствовать прогрессирующему

ремоделированию сердца и, соответственно, сердечной недостаточности, что, несомненно, ухудшает качество жизни и прогноз пациентов. Регресс ремоделирования сердца после успешной кардиоверсии продемонстрировано в ряде клинических исследований, в том числе и на фоне применения рефралона [22, 23]. Интересно, что эффективность кардиоверсии рефраломом у наших больных не зависела от размеров полостей сердца по данным ЭхоКГ.

Результаты нашего исследования показывают, что эффективность рефралона у пациентов с персистирующей формой ФП/ТП при использовании общепринятой трёхэтапной схемы его введения в дозе от 10 до 30 мкг/кг составляет 100% для ТП и 71,4% для ФП. Эта эффективность сопоставима с таковой при ЭКВ [11, 12], несколько выше, чем у нибентана [10, 17], но ниже, чем в других, подобных нашему, исследованиях по применению в качестве медикаментозной кардиоверсии рефралона (ниферидила) [14, 20, 21, 23]. Возможно, меньшая эффективность рефралона при персистирующей ФП в нашем исследовании связана с меньшим, по сравнению с другими наблюдениями, количеством пролеченных больных. Абсолютная эффективность рефралона (ниферидила) при ТП, выявленная нами, подтверждена во всех работах, посвященных применению данного препарата [14, 21]. Вероятно, высокая его эффективность (как и нибентана) при ТП может быть обусловлена столь выраженным увеличением рефрактерности, что оно становится вполне достаточным для устранения аритмий как с коротким, так и длинным возбудимым «окном», свойственным ТП [21].

Интересно отметить, что увеличение продолжительности эпизода ФП/ТП не приводило к снижению эффективности препарата. Примечательно также, что рефралон прервал течение персистирующей ФП у всех пациентов, включенных в это исследование, которым была предпринята безуспешная попытка восстановления синусового ритма текущего эпизода нарушения ритма сердца иными антиаритмическими препаратами или ЭКВ по месту жительства (9 пациентов), что не расходится с данными другого исследования [14].

Необходимо подчеркнуть, что большая выраженность влияния ниферидила (рефралона) на рефрактерность предсердий по сравнению с желудочками может определять его высокую эффективность в отношении предсердных тахиаритмий и, возможно, более низкий риск развития желудочковых проаритмических эффектов. Случаи проаритмического действия ниферидила, описанные в литературе, единичны и составляют 0,7-1% [14, 21]. В нашем исследовании рефралон не проявил проаритмических эффектов ни в одном случае и хорошо переносился. Для сравнения частота развития полиморфной желудочковой тахикардии при использовании в качестве кардиоверсии нибентана составляет 3% [15, 17].

Результаты нашего исследования об эффективности и безопасности применения рефралона в качестве медикаментозной кардиоверсии при персистирующей ФП/ТП во многом сходны с результатами других подобных немногочисленных исследований и не противоречат им. Таким образом, медикаментоз-

ная кардиоверсия персистирующей формы ФП и ТП рефраломом (при отсутствии противопоказаний к его использованию) может рассматриваться как возможная альтернатива ЭКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность кардиоверсии рефраломом составила у больных с ФП 71,4%, а с ТП - 100%. У большинства пациентов синусовый ритм был восстановлен после первого введения рефралона, в

дозе 10 мкг/кг. На восстановление синусового ритма существенно не влияли размер ЛП и длительность последнего эпизода ФП/ТП. Рефралон позволил восстановить синусовый ритм у всех пациентов с неэффективной медикаментозной кардиоверсией иными антиаритмическими препаратами или ЭКВ по поводу текущего эпизода ФП в анамнезе. Применение рефралона в качестве медикаментозной кардиоверсии не вызвало нежелательных побочных эффектов ни у одного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. World-wide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8): 837-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
2. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, et al. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2): 255-68. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.002>.
3. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658): 155-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4).
4. Калинин РЕ, Сучков ИА, Богута ОН. Эмболия магистральных артерий при фибрилляции предсердий. *Рос. мед. биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2012;2: 236-42. [Kalinin RE, Suchkov IA, Boguto ON. Embolism of main arteries in atrial fibrillation. *I.P.Pavlov Russian medical biological herald*. 2012;2: 236-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20122234-241>.
5. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, et al. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes. *Circulation*. 2015;132: 787-89. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013243>.
6. Клинические рекомендации РКО «Фибрилляция и трепитание предсердий у взрослых». М:2020. Доступно по адресу http://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf [Clinical recommendations of the Russian Society of Cardiology "Atrial fibrillation and flutter in adults". Moscow:2020. Available from http://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf]
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86: 516-21. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.516>.
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370-75. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>.
9. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129 (8): 837-47. <https://doi.org/10/1161/CIRCULATIONAHA.113/005119>.
10. Дошицин ВЛ, Фёдорова МХ. Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. *Consilium medicum*. 2018;20(12): 47-54. [Doschitsin VL, Fedorova MH. Treatment of atrial fibrillation in comorbid patients of the senior age. *Consilium medicum*. 2018;20(12): 47-54 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.180156>
11. Востриков ВА, Разумов КВ. Эффективность электрической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий при использовании биполярного квазисинусоидального импульса у больных ишемической болезнью сердца. *Общая реаниматология*. 2014;10(2): 41-49. [Vostrikov VA, Razumov KV. Efficiency of Electrical Cardioversion of Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Use of Bipolar QuasiSinusoidal Impulse in Patients with Coronary Heart Disease. *General reanimatology*. 2014;10(2): 41-49 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-41-49>.
12. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH 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. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90707-r](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90707-r)
13. Востриков ВА. Электроимпульсная терапия предсердных и желудочковых тахикардий. В кн. Руководство по нарушениям ритма сердца. (Ред. Чазова ЕИ, Голицына СП). М: ГЭОТАР-Медиа 2008: 245-272. [Vostrikov VA. Cardioversion of atrial and ventricular tachyarrhythmias. In. Guide to cardiac arrhythmias (Ed. Chazov EI, Golitsyn SP). Moscow: GEOTAR Media 2008: 245-272. (In Russ.)].
14. Юричева ЮА, Соколов СФ, Голицын СП и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70: 32-43. [Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP et al. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2012;70: 32-43. (In Russ.)].
15. Bregvadze I, Maykov E, Sokolov S, et al. The predictors of the efficacy of pharmacological cardioversion with class III antiarrhythmic drug - nibentan in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;8: 1374. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P6383>.
16. Еремеев АГ. Современные антиаритмические средства. Какой выбор у клинициста? Молодой учёный. 2018;46(232): 80-86. [Eremeev AG. Modern antiarrhythmic drugs. What is the clinician's choice? *Young Scientist*. 2018;46(232): 80-86. (In Russ.)].
17. Брегвадзе ИН, Майков ЕБ, Бильдинов ОА и др.

- Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата. *Кардиология*. 2007;3: 48-55. [Bregvadze IN, Maikov E B, Bildinov OA, et al. Efficacy and safety of nibentan in drug-induced cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and flutter: the role of dose restriction and the use of magnesium sulfate. *Cardiology* 2007;3: 48-55. (In Russ.)].
18. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, et al. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts longterm sinus rhythm maintenance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2003;8: 179-86. <https://doi.org/10.1177/107424840300800302>.
19. Розенштраух ЛВ, Федоров ВВ, Резник АВ и др. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003; 9:56-64. [Rosenshtraukh LV, Fedorov VV, Reznik AV, et al. Electrofisiological experimental study of a novel class III antiarrhythmic drug RG-2. *Cardiology*. 2003;9: 56-64. (In Russ.)].
20. Юричева ЮА, Майков ЕБ, Соколов СФ и др. Первый опыт клинического применения нового антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 2011;1: 55-64. [Juricheva JuA, Maikov EB, Sokolov SF, Klimenko UL, et al. The first clinical experience with a new antiarrhythmic drug class III niferidil in patients with persistent atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2011;1: 55-64. (In Russ.)].
21. Майков ЕБ, Юричева ЮА, Миронов НЮ и др. Рефралон (ниферидил) - новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. *Терапевтический архив*. 2015;1: 38-48. [Maykov EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, Sokolov SF. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;1: 38-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587138-48>.
22. Громыко ТЮ, Сайганов СА. Ремоделирование левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий при различных методах восстановления синусового ритма. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(2): 51-59. [Gromyko TY, Sayganov SA. Remodelling of the left atrial at the patients with atrial fibrillation in various methods of sinus rhythm recovery. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(2): 51-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179251-59>.
23. Влодзяновский ВВ, Малкина ТА, Соколов СФ и др. Восстановление синусового ритма при персистирующей фибрилляции предсердий у больных с ожирением: новые возможности лекарственной кардиоверсии. *Кардиология*. 2017;57(10): 80-86. [Vlodzyanovskiy VV, Malkina TA, Sokolov SF et al. Restoration of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation and obesity: new possibilities of pharmacological cardioversion. *J Cardiol*. 2017;57(10): 80-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.10.10036>.