

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-55-62>

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕФРАЛОНА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КАРДИОВЕРСИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
ПОСЛЕ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

М.А.Зельберг, Н.Ю.Миронов, Е.Б.Майков, П.С.Новиков, Ю.А.Юричева,
Н.А.Миронова, С.Ф.Соколов, С.П.Голицын

*Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Россия, Москва,
3-я Черепковская ул., 15А*

В статье представлены два случая применения препарата рефралон с целью восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в госпитальном периоде после баллонной криоаблации легочных вен и неэффективных попытках электрической кардиоверсии. Представленные клинические примеры являются первым опытом успешного применения нового антиаритмического препарата рефралон на представителях когорты пациентов, перенесших операцию баллонной криоаблации.

Ключевые слова: рефралон; медикаментозная кардиоверсия; баллонная криоаблация легочных вен; фибрилляция предсердий; трепетание предсердий; электрическая кардиоверсия; антиаритмическая терапия

Конфликт интересов: не заявляется

Рукопись получена: 12.06.2021 **Исправленная версия получена:** 23.09.2021 **Принята к публикации:** 24.09.2021

Ответственный за переписку: Максим Андреевич Зельберг, E-mail: zelbergma@yandex.ru

М.А.Зельберг - ORCID ID 0000-0003-0092-8602, Н.Ю.Миронов - ORCID ID 0000-0002-6086-6784, Е.Б.Майков - ORCID ID 0000-0003-2989-9366, П.С.Новиков - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, Ю.А.Юричева - ORCID ID 0000-0002-5532-6345, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, С.Ф.Соколов - ORCID ID 0000-0001-5418-7796, С.П.Голицын - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

Для цитирования: Зельберг МА, Миронов НЮ, Майков ЕБ, Новиков ПС, Юричева ЮА, Миронова НА, Соколов СФ, Голицын СП. Клинический опыт применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий в госпитальном периоде после баллонной криоаблации легочных вен. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3): 55-62. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-55-62>.

CLINICAL EXPERIENCE OF NEW ANTIARRHYTHMIC DRUG REFRALON
FOR PHARMACOLOGICAL CARDIOVERSION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION
AFTER PULMONARY VEIN CRYOABLATION

M.A.Zelberg, N.Yu.Mironov, E.B.Maykov, P.S.Novikov, Yu.A.Yurichev,
N.A.Mironova, S.F.Sokolov, S.P.Golitsyn

National Medical Research Center of Cardiology, Russia, Moscow, 15A 3rd Cherepkovskaya str.

We present two cases of successful pharmacological cardioversion using antiarrhythmic drug refralon in patients with persistent atrial fibrillation after pulmonary vein cryoablation and ineffective electrical cardioversion. These clinical cases represent the first experience of successful use of refralon in patients who underwent cryoablation.

Key words: refralon; pharmacological cardioversion; pulmonary vein cryoablation; atrial fibrillation; atrial flutter; electrical cardioversion; antiarrhythmic drugs

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 12.06.2021 **Revision received:** 23.09.2021 **Accepted:** 24.09.2021

Corresponding author: Maxim Zelberg, E-mail: zelbergma@yandex.ru

М.А.Зельберг - ORCID ID 0000-0003-0092-8602, N.Yu.Mironov - ORCID ID 0000-0002-6086-6784, Е.Б.Майков - ORCID ID 0000-0003-2989-9366, P.S.Novikov - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, Yu.A.Yurichev - ORCID ID 0000-0002-5532-6345, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, S.F.Sokolov - ORCID ID 0000-0001-5418-7796, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

For citation: Zelberg MA, Mironov NYu, Maykov EB, Novikov PS, Yurichev YuA, Mironova NA, Sokolov SF, Golitsyn SP. Clinical experience of new antiarrhythmic drug refralon for pharmacological cardioversion in patients with atrial fibrillation after pulmonary vein cryoablation. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(3): 55-62. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-55-62>.

Баллонная криоабляция (БКА) легочных вен (ЛВ) - относительно новая методика интервенционно-го лечения одной из самых распространенных аритмий в популяции - фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Согласно данным исследований STOP-AF и Fire&Ice, БКА более эффективна у пациентов с персистирующей ФП в сравнении с антиаритмической терапией, однако через год почти у трети пациентов в группах БКА отмечаются рецидивы ФП, что является серьезной проблемой, требующей пристального внимания практикующих врачей [2, 3]. Отечественный опыт применения методики БКА показывает отсутствие рецидивов ФП у 64,1% больных через 12 месяцев от момента операции [4].

Далеко не у всех пациентов в ходе выполнения катетерных вмешательств по поводу аритмии (БКА или радиочастотная катетерная абляция) при достижении изоляции ЛВ происходит восстановление синусового ритма (СР), что требует проведения кардиоверсии в операционной или в раннем послеоперационном периоде. Также, стоит отметить, что не всегда при выполнении БКА интраоперационная электроимпульсная терапия (ЭИТ) позволяет восстановить СР, так как фиброзные изменения в левом предсердии являются субстратом для поддержания аритмии, а ЛВ лишь триггером, который запускает аритмию [5-8]. Выраженные клинические проявления рецидивов ФП или последствий длительного существования ФП ставят перед врачами вопросы выбора тактики восстановления СР [9].

Общеизвестным является факт существования так называемого трехмесячного слепого периода после катетерных вмешательств на сердце, в течение которого возможны рецидивы ФП или возникновение новых, ранее не зарегистрированных у данного пациента аритмий (прежде всего, атипичного трепетания предсердий (ТП)). Патолофизиологической основой этого явления можно назвать существование активного воспалительного процесса и отека в области абляционных воздействий, которое может приводить как к возникновению эктопической активности, так и к образованию новых циклов макро- и микро re-entry, способствующих индукции и поддержанию ФП и ТП. Рецидивы ФП в течение этого трехмесячного слепого периода после операции БКА встречаются в 17-51% случаев и не являются предикторами рецидивов ФП

в более поздние сроки и доказательством неэффективности проведенного вмешательства [10].

ЭИТ является наиболее часто применяемым методом восстановления СР. Эффективность ЭИТ при восстановлении СР у пациентов с персистирующей ФП составляет 70-90% [11]. В 2014 г. в Российской Федерации состоялась государственная регистрация антиаритмического препарата III класса - 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил) этил] бензамида гидрохлорид (торговое название рефралон). Основным механизмом действия ниферидила является подавление калиевого тока задержанного выпрямления - I_{Ks} . Препарат, также, подавляет кальциевый входящий ток большой проводимости L-типа $-I_{Ca,L}$. [12]. Указанный механизм взаимодействия с ионными каналами приводит к увеличению длительности трансмембранного потенциала действия кардиомиоцитов и рефрактерных периодов желудочков и предсердий, с более выраженным влиянием на последние, что было продемонстрировано в эксперименте [13] и подтверждено в клинических исследованиях [14].

Показанием к применению препарата является купирование ФП и ТП, в том числе персистирующей формы этих аритмий. В клинических исследованиях фазы III эффективность препарата в купировании персистирующей ФП и ТП достигала 88%, что сопоставимо с эффективностью ЭИТ. Также, в клинических



Рис. 1. Интраоперационный мониторинг пациентки С. Здесь и далее одномоментная регистрация ЭКГ (отведения I, II, AVF, V1) и эндокардиальных электрограмм с полюсов электрода коронарного синуса (CS - coronary sinus) и циркулярного электрода для картирования легочных вен (ЛВ), который установлен в левой верхней ЛВ. Перед началом абляции (а) на фоне ФП на дистальных полюсах электрода в ЛВ регистрируется высокочастотная фибрилляторная электрическая активность (отмечена стрелками), указывающая на отсутствие электрической изоляции ЛВ. После выполнения криоабляции ЛВ (б) на дистальных полюсах электрода в ЛВ регистрируется низкочастотная активность - автоматизм ЛВ (отмечен стрелками), что говорит об успешной изоляции ЛВ при сохраняющейся ФП, что отчетливо видно на электрограмме CS и каналах записи ЭКГ.

исследованиях показана эффективность препарата для купирования пароксизмальных наджелудочковых тахикардий - АВ узловой реципрокной тахикардии (эффективность 85,7%), пароксизмальной ортодромной реципрокной тахикардии (эффективность 72,7%), а также предупреждение их индукции в ходе внутрисердечного электрофизиологического исследования (эффективность 100% и 84,6%, соответственно) [15].

В ходе рандомизированного исследования по сравнению безопасности и эффективности ЭИТ и медикаментозной кардиоверсии (МКВ) рефраломом СР восстановлен у 27 из 30 больных (90%) в группе ЭИТ и у 28 из 30 больных (93,3%) в группе МКВ. В группе МКВ рецидивов не отмечено, в группе ЭИТ - 1 случай рецидива. Через 24 часа СР сохранялся у 26 пациентов (86,7%) из группы ЭИТ и у 28 пациентов (93,3%) пациентов из группы МКВ рефраломом. Статистически значимых различий в эффективности двух способов восстановления СР не получено [16, 17].

Рефралон является достаточно безопасным препаратом. Принимая во внимание механизм действия, наиболее значимым нежелательным эффектом является удлинение интервалов QT и QTc более 500 мс и ассоциированные с этим риски тахикардии Torsades de Pointes (TdP). Согласно данным наблюдений, не более чем у 2% пациентов, после применения рефралона, наблюдаются неустойчивые короткие пробежки полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP, что сопоставимо с данными безопасности клинического применения амиодарона (частота индукции TdP не более 1,5% [18]). Устойчивые пароксизмальные

желудочковые аритмии при использовании рефралона не описаны [19].

На сегодняшний день опубликованы данные многоцентрового опыта пострегистрационного применения препарата, согласно которым среди 727 пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП/ТП эффективное восстановление СР достигнуто у 666 пациентов (91,6%) в течение 24 часов после введения препарата. Эффективность имеет четкий дозозависимый характер [20].

Препарат рефралон ранее не исследовался для восстановления СР у когорты пациентов, перенесших интервенционное лечение ФП и ТП с рецидивами аритмии в послеоперационном периоде. Вашему вниманию представляются два клинических случая применения рефралона в качестве антиаритмического препарата для МКВ после БКА ЛВ.

Клинический пример 1

Пациент С. 50 лет поступил в отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова в феврале 2021 г. с жалобами на эпизоды учащенного неритмичного сердцебиения и снижение толерантности к физическим нагрузкам в течение 8 месяцев.

Из анамнеза известно, что с 2015 г. страдает артериальной гипертензией (АГ), на фоне приема антигипертензивной терапии достигнуты целевые значения внеофисного АД. Эпизоды перебоев в работе сердца отмечает с лета 2019 г., детально не обследовался. С августа 2020 г. отметил существенное снижение толерантности к физическим нагрузкам, появление одышки. При обследовании была выявлена персистирующая ФП, назначена ритмурежающая терапия бисопрололом 7,5 мг/сут и антикоагулянтная терапия апиксабаном 10 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, к январю 2021 г. вышеуказанные жалобы прогрессировали, что и послужило причиной госпитализации.

Объективно при поступлении: пациент с ожирением 1 ст. (индекс массы тела 32 кг/м²). Ритм нерегулярный с частотой желудочковых сокращений (ЧСЖ) 90-95 уд/мин, дефицит пульса 5 уд/мин, АД 130/80 мм рт.ст. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) на фоне терапии бисопрололом 7,5 мг/сут наблюдается ФП со средней ЧСЖ 79 уд/мин, максимальной ЧСЖ 146 уд/мин, минимальной ЧСЖ 47 уд/мин; зарегистрированы 52 одиночных желудочковых экстрасистолы (ЖЭС) и одна бессимптомная пауза

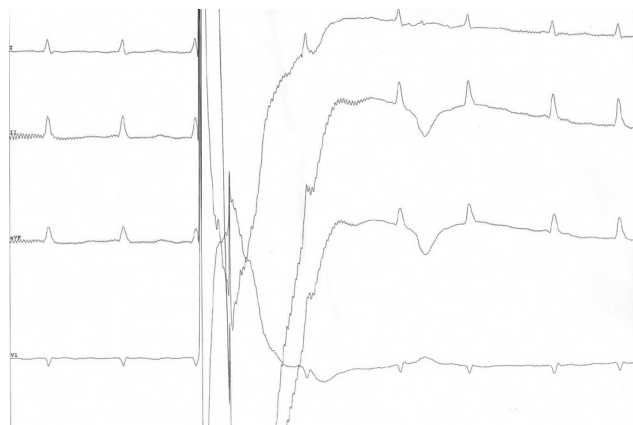


Рис. 2. Безуспешная попытка восстановления синусового ритма у пациента С. посредством электроимпульсной терапии в ходе операции баллонной криоаблации.

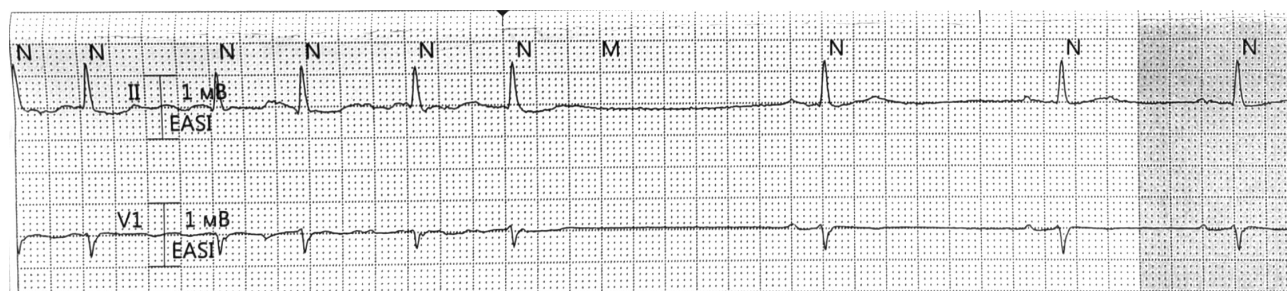


Рис. 3. Фрагмент записи прикроватного монитора ЭКГ пациента С, отведения II и V1. Момент восстановления синусового ритма (3-я минута после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг).

продолжительностью 2,5 с. (в ночное время). По данным эхокардиографии: дилатация левого предсердия (ЛП) (4,8 см, объем 110 мл), индекс объема ЛП 45,6 мл/м², зон нарушения локальной сократимости нет, фракция выброса левого желудочка 60%.

С учетом сохранения одышки при физической нагрузке, несмотря на контроль ЧСЖ при ФП и молодого возраста больного, принято решение проведения операции БКА ЛВ. Доступом через бедренную вену, под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), выполнена пункция межпредсердной перегородки. В полость ЛП проведен управляемый интродюсер, баллонный катетер для криоабляции и многополюсный электрод для картирования ЛВ. Выполнено 5 холодовых воздействий в области устьев ЛВ, каждое по 240 с, в области левой верхней ЛВ воздействие повторялось дважды (из-за недостижения электрической изоляции левой верхней ЛВ после первого воздействия). Несмотря на достижение изоляции всех ЛВ, после завершения аблационных воздействий у пациента сохранялась ФП (рис. 1). Интраоперационно четырежды выполнялись попытки ЭИТ: бифазные синхронизированные разряды, мощностью 200-200-360-360 ДЖ. - без эффекта, сохранялась ФП (рис. 2). Пациент переведен в отделение реанимации для наблюдения в динамике.

Учитывая жалобы на плохую переносимость аритмии, неэффективность предшествующих попыток ЭИТ, с целью восстановления СР принято решение о проведении в раннем послеоперационном периоде МКВ рефралом. На третьи сутки после операции после исключения признаков внутрисердечного тромбоза с помощью ЧП ЭхоКГ, в условиях палаты интенсивной терапии под контролем прикроватного монитора пациенту выполнена однократная внутривенная инфузия рефралона в дозе 5 мкг/кг (суммарно 550 мкг) в течение 3 минут. Через 3 минуты после её завершения зарегистрировано восстановление СР с ЧСС 63 уд/мин. (рис. 3). Максимальные значения интервалов QT и QTc, зарегистрированные после введения препарата, составили 440 и 450 мс, соответственно (исходный QTc до МКВ 440 мс). Для предупреждения рецидивов ФП, с учетом отсутствия опыта приёма комбинированной антиаритмической терапии, назначена терапия соталолом 120 мг/сут и аллапинином 75 мг/сут. Рецидивов ФП не отмечалось. По контрольному ХМ ЭКГ

(на третьи сутки после МКВ), на фоне обозначенной выше терапии регистрировался СР со средней ЧСС 60 уд/мин, максимальной 94 уд/мин, минимальной 50 уд/мин. Отмечено 6 одиночных ЖЭС и 36 одиночных наджелудочковых ЭС, пауз не зарегистрировано. В последующем, в течение трех месяцев после операции и МКВ рефралом, на фоне назначенной антиаритмической терапии рецидивов ФП не отмечалось.

На примере данного пациента продемонстрирована возможность эффективного и безопасного применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии после БКА ЛВ и при неэффективности многократных (4 попытки) ЭИТ. Стоит отметить, что неэффективность ЭИТ у данного больного могла быть обусловлена длительным персистированием ФП (не менее 6 месяцев) и связанными с этим процессами электрического и структурного ремоделирования миокарда, а также наличием постинфарктного отека в зоне нанесённых аблационных воздействий.

Клинический пример 2

Пациент К, 69 лет, в течение 4 лет страдает АГ, достигнут целевой контроль АД на фоне медикаментозной терапии. В апреле 2019 г. отметил внезапное появление одышки и снижение толерантности к физическим нагрузкам. На ЭКГ зарегистрирована ФП с ЧСЖ около 125 уд/мин. Госпитализирован по месту жительства, где назначена антикоагулянтная терапия ривароксабаном 20 мг, ритмурежающая терапия бисопрололом 7,5 мг/сут., диуретическая терапия



Рис. 4. Интраоперационный мониторинг пациента К. До начала криовоздействия на легочную вену (ЛВ) на полюсах электрода Acheve 3,4 и 4,5 (а) хорошо заметна фибрилляторная электрическая активность ЛВ (отмечена стрелками). После выполнения криоаблационного воздействия (б) на полюсах электрода отсутствует фибрилляторная активность, что говорит об успешной электрической изоляции ЛВ. Однако, по данным, полученным с электрода, установленного в коронарном синусе продолжает регистрироваться фибрилляторная электрическая активность с задней стенки левого предсердия (обозначена стрелками). ФП можно видеть и на каналах записи ЭКГ.

торасемидом 5 мг/сут., попыток восстановления СР не предпринималось. Спустя 2 месяца в связи с нарастанием вышеуказанных жалоб пациент поступил в НМИЦ Кардиологии, где в условиях стационара производилась ЭИТ с восстановлением СР, однако на фоне антиаритмической терапии соталолом 160 мг/сут отмечался рецидив ФП. По данным коронароангиографии данных за гемодинамически значимое стенозирование коронарных артерий не получено. 11.07.2019 пациенту выполнена процедура БКА ЛВ, интраоперационно СР восстановлен однократной ЭИТ. Выписан на терапии соталолом 160 мг/сут и аллапинином 75 мг/сут. Спустя 1 месяц после операции отмечен рецидив устойчивой ФП. В марте 2020 г. повторно поступил в НМИЦ Кардиологии.

Объективно при поступлении: избыточная масса тела (индекс массы тела 26 кг/м²). Ритм сердца неправильный с ЧСС 92-106 уд/мин, дефицит пульса 4 уд/мин, АД 110/70 мм рт.ст. По данным ХМ ЭКГ (на терапии бисопролол 5 мг/сут) зарегистрирована ФП со средней ЧСЖ 83 уд/мин, максимальной 124 уд/мин, минимальной 57 уд/мин. ЖЭС не зарегистрирована. По данным эхокардиографии отмечено расширение полостей обоих предсердий (ЛП - 4,2 см; объем ЛП - 80 мл; правое предсердие 20 см²), индекс объема ЛП 41 мл/м², зон нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка не выявлено, фракция выброса левого желудочка 60%.

Учитывая неэффективность медикаментозной антиаритмической терапии, рецидив ФП после операции БКА и плохую переносимость персистирующей ФП, пациенту выполнена повторная операция БКА. Бедренным доступом под контролем ЧП ЭхоКГ и рентгеноскопии пунктирована межпредсердная перегородка, в ЛП проведен внутрисердечный интродьюсер. При картировании циркулярным катетером-электродом обнаружена электрическая активность

в левой и правой верхних ЛВ. Выполнена БКА обеих верхних ЛВ (эффективность подтверждена исчезновением спайковой активности и наличием двунаправленного блока проведения в ЛВ) и задней стенки ЛП (рис. 4). В связи с сохранением ФП в операционной предприняты 3 попытки ЭИТ бифазным синхронизированным разрядом 200-360-360 Дж, не приведшие к восстановлению СР. Пациент переведен в палату интенсивной терапии с ФП и ЧСЖ 72-100 уд/мин. За время наблюдения отмечалось снижение системного АД до 90/60 мм рт.ст., сопровождавшееся субъективными жалобами на общую слабость, головокружение и плохую переносимость аритмии. С учетом неэффективной ЭИТ, принято решение о проведении МКВ рефраломом. На вторые сутки после вмешательства, после исключения тромбоза в полостях сердца с помощью ЧП ЭхоКГ, выполнено трехкратное болюсное введение рефралона в суммарной дозе 30 мкг/кг (2400 мкг). Спустя 20 часов, в условиях ХМ ЭКГ в 12 отведениях зарегистрировано восстановление СР с ЧСС 75 уд/мин (рис. 5), интервалы QT и QTc в динамике после МКВ не увеличивались более 420 и 450 мс, соответственно (исходный QTc до МКВ 442 мс). Далее до завершения суток регистрировался устойчивый СР со средней ЧСС 68 уд/мин, зарегистрировано 6 ЖЭС и 16 наджелудочковых ЭС, пауз нет. В дальнейшем возобновлена антиаритмическая терапия соталолом 160 мг/сут и аллапинином 75 мг/сут, на фоне которой через 8 дней после операции БКА (6 дней после МКВ рефраломом) зарегистрирован очередной рецидив ФП. От дальнейших попыток восстановления СР решено воздержаться, выбрана стратегия контроля ЧСС. Пациент выписан на фоне ФП и ритмурежающей терапии бисопрололом 10 мг/сут.

Спустя 10 месяцев после выписки по данным амбулаторного обследования, включавшего в том числе

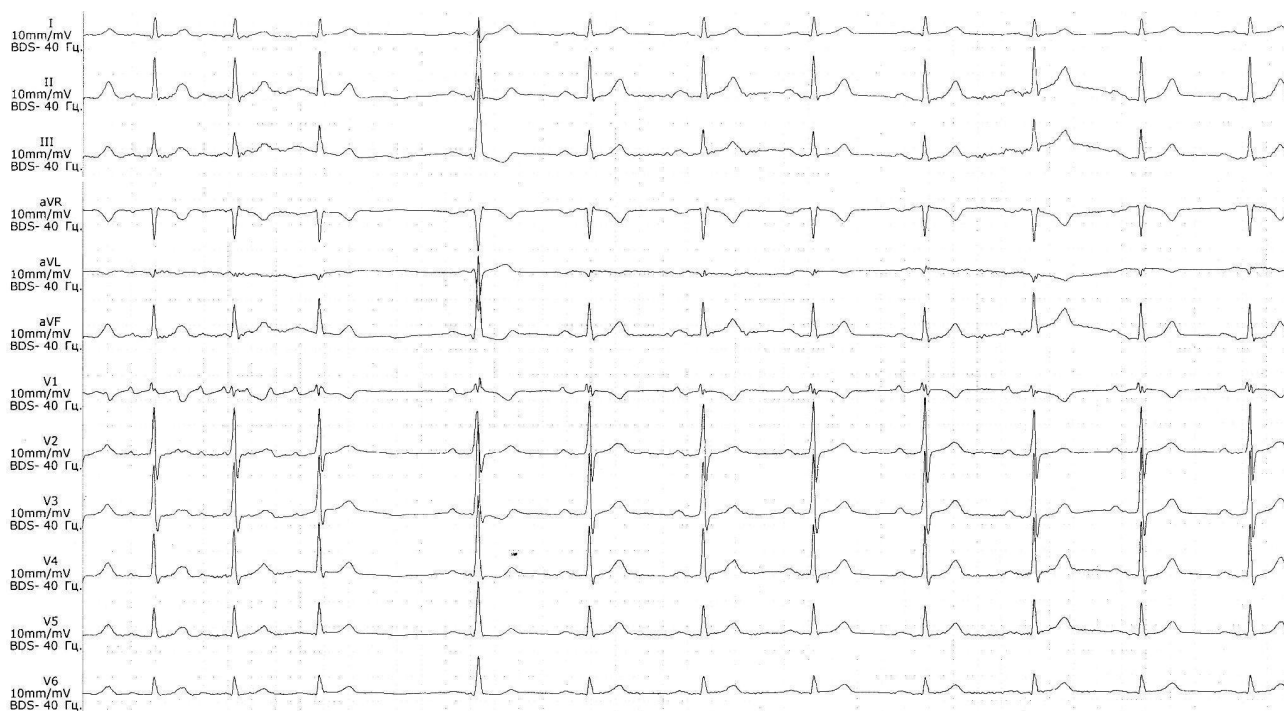


Рис. 5. Фрагмент записи холтеровского мониторинга 12-ти отведений пациента К. Момент восстановления синусового ритма спустя 20 часов после введения полной дозы рефралона (30 мкг/кг - 2400 мкг).

ХМ ЭКГ, у пациента регистрируется постоянная форма ФП (со средней ЧСЖ 96 уд/мин., ЖЭС 2 комплекса, паузы не зарегистрированы), которая удовлетворительно переносится больным на фоне ритмурежающей терапии биспрололом 7,5 мг/сут и дигоксином 0,125 мг/сут.

Пример данного пациента показателен в том, что несмотря на выполнение процедуры расширенной БКА (с изоляцией задней стенки ЛП, которая проведена по причине неэффективности предыдущего вмешательства), сохранилось персистирование ФП. Попытка кардиоверсии через 3 месяца после БКА (т.е. после завершения «слепого периода») не предпринималась ввиду хорошей субъективной переносимости ФП на фоне урежающей ритм терапии, высоких рисков кардиоэмболических событий и эпидемиологической обстановки в РФ (пандемия SARS-COV2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют трудности в восстановлении СР у больных с персистирующей формой ФП, для преодоления которых в арсенале лечащего врача появилась возможность проведения МКВ рефраломом. Оба этих клинических случая объединяет наличие у пациентов персистирующей ФП, развившейся на фоне АГ, сохранившейся несмотря на изоляцию ЛВ в ходе БКА, неэффективность попыток ЭИТ в ходе оперативного вмешательства, успешное и безопасное восстановление СР посредством МКВ рефраломом в раннем послеоперационном периоде. У обоих пациентов не отмечено опасного увеличения продолжительности интервала QT и QTc более 440 мс и 450 мс соответственно, в пределах 24 часов после эффективной МКВ рефраломом.

Стоит упомянуть, что, при сопоставимой продолжительности анамнеза заболевания (8 месяцев у пациента С. и 10 месяцев у пациента К.) и сопоставимой длительности эпизода персистирующей ФП к моменту госпитализации (8 месяцев у пациента С. и 9 месяцев у пациента К.), у пациента С. отмечалась более выраженная дилатация полостей обоих предсердий, что ассоциировано с меньшими шансами успешного восстановления СР и худшим прогнозом его удержания в дальнейшем [21]. Тем не менее, при выполнении МКВ пациенту С. восстановление СР отмечено спустя

3 минуты после введения наименьшей дозы рефралона 5мкг/кг. На фоне назначения антиаритмической терапии достигнуто длительное удержание СР.

Пациент К., несмотря на меньшие размеры полостей обоих предсердий, уже имел в анамнезе попытки восстановления СР с помощью ЭИТ и операцию БКА, которые не привели к желаемому результату восстановления и удержания СР. Повторная процедура БКА, выполненная спустя 9 месяцев персистирования ФП, не привела к восстановлению СР, а интраоперационные попытки ЭИТ оказались неэффективными. Последующая попытка МКВ рефраломом при этом оказалась успешной, несмотря на отсроченный эффект (восстановление СР произошло спустя 20 часов после введения рефралона в максимальной дозе 30 мкг/кг). Последующий рецидив ФП на 8-е сутки после повторной БКА, возникший на фоне поддерживающей антиаритмической терапии, выходит за пределы времени терапевтического действия рефралона и не может свидетельствовать о его неэффективности.

Клинический пример Пациента К. в очередной раз подтверждает, что восстановление СР менее затратная и проблемная процедура, нежели последующее длительное удержание СР. Эффективность доступных на сегодня методов медикаментозной терапии и интервенционного лечения ФП далека от 100%, в связи с чем многим больным с рецидивами ФП после проведенного интервенционного и хирургического лечения может потребоваться проведение кардиоверсии. Стоит отметить, что эффективность амиодарона для МКВ у пациентов с персистирующей ФП достаточно низкая (44-48%) и потеснить уверенные позиции ЭИТ (эффективность 70-90%) в перспективе может лишь рефралон [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические примеры демонстрируют возможность использования рефралона для эффективного и безопасного восстановления СР у пациентов с персистирующей ФП после процедуры БКА, тем не менее два представленных клинических случая являются лишь описательным наблюдением, требуется проведение развернутых клинических исследований по оценке эффективности применения препарата у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(2): 74-84. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002>.
2. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(16): 1713-1723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.064>.
3. Sayed M, El Maghawry M. FIRE AND ICE: The quest for the perfect modality in atrial fibrillation ablation. *Global Cardiology Science and Practice*. 2016;3: 23. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2016.23>
4. Михайлов ЕН, Лебедев ДС, Покушалов ЕА, и др. Криобаллонная абляция в Российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий: результаты первого национального опроса. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(11): 86-91. [Mikhailov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Cryoballoon ablation in russian sites of interventional atrial fibrillation management treatment: results of the first nationwide survey. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(11): 86-91. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-86-91>.
5. Хидирова ЛД, Яхонтов ДА, Зенин СА, и др. Особенности прогрессирования фибрилляции предсердий

- у больных артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3): 368-373. [Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA, et al., Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardiac Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3): 368-373. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373>.
6. Хидирова ЛД, Яхонтов ДА, Зенин СА. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями. *Казанский мед ж.* 2018;99(6): 894-899. [Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA. Arterial hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases. *Kazan medical journal*. 2018;99(6): 894-899. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-894>.
7. Драпкина ОМ, Костюкевич МВ. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на процессы ремоделирования миокарда и риск фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Клиницист*. 2012;6(3-4): 73-79. [Drapkina OM, Kostyukevich MV. Effect of renin-angiotensin -aldosterone system blockers on myocardial remodeling processes and risk for atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *The Clinician*. 2012;6(3-4): 73-79. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-3-4-73-79>.
8. Акрамова ЭГ. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;5: 5-22.
9. Stabile G, Iacopino S, Verlato R, et al., Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. *EP Europace*. 2020;22(12): 1798-1804. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa239>.
10. Pieragnoli P, Paoletti, Perini A, Ricciardi G, et al. Recurrences in the Blanking Period and 12-Month Success Rate by Continuous Cardiac Monitoring After Cryoablation of Paroxysmal and Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28: 625-633. <https://doi.org/10.1111/jce.13190>.
11. 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(1): 41-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90707-r](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90707-r).
12. Кузьмин ВС, Розенштраух ЛВ. Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса. *Кардиология*. 2010;50(7): 49-61. [Kuzmin VS, Rosenshtaukh LV. Ionic Mechanisms of Action of Class III Antiarrhythmic Drugs. *Kardiologiya*. 2010;50(7): 49-61.
13. Миронов НЮ, Голицын СП, Соколов СФ. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2012;70: 5-13. [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of a novel III class antiarrhythmic manufactured in russia, niferidil communication I: electrophysiological properties of niferidil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardias. *Journal of Arrhythmology*. 2012;70(70): 5-13. (In Russ.)]
14. Майков ЕБ. Антиаритмические препараты III класса Нибентан и Ниферидил: электрофизиологические эффекты, механизмы антиаритмического действия и антиаритмическая эффективность у больных с наджелудочковыми тахикардиями: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 14.01.05 Кардиология. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ. Москва, 2014 г. - 203с.
15. 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.)]
16. Миронов НЮ, Влодзяновский ВВ, Юричева ЮА, и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5): 664-9. [Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5): 664-9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>.
17. Миронов НЮ, Влодзяновский ВВ, Юричева ЮА, и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6): 826-30 [Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6): 826-30 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830>.
18. Shenthar J, Rachaiah JM, Pillai V, et al. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J*. 2017;69(6): 707-713. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.05.024>.
19. Миронов НЮ, Лайович ЛЮ, Миронова ЕС, и др. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019;91(6): 11-18. [Mironov NYu, Laiovich LYu, Mironova ES, et al. Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(6): 11-18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000295>.
20. Миронов НЮ, Юричева ЮА, Влодзяновский ВВ, и

др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2): 193-199. [Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2): 193-199. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>.

21. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018;20(1): 33-42. <https://doi.org/10.1093/europace/eux013>.
22. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, et al. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts long-term sinus rhythm maintenance. *J Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003;8(3): 179-186.
23. Kerin NZ, Faitel 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(1): 49-53.