

Гаглоева Д. А., Дзаурова Х. М., Зельберг М. А., Миронов Н. Ю.,
Юричева Ю. А., Соколов С. Ф., Голицын С. П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ И ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КАРДИОВЕРСИИ РЕФРАЛОНОМ

Цель	Оценка эффективности и безопасности раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии (ААТ) после восстановления синусового ритма (СР) рефраломом.
Материал и методы	В исследование включены 247 больных с фибрилляцией предсердий/трепетанием предсердий (ФП/ТП) (142 мужчины), которым была проведена медикаментозная кардиоверсия (МКВ) рефраломом. Применяли 4-этапную схему введения препарата (последовательные внутривенные введения в дозах 5, 5, 10 и 10 мкг/кг; максимальная суммарная доза 30 мкг/кг). Пациентам, у которых восстановился СР, в отсутствие противопоказаний была назначена противорецидивная ААТ в раннем (≤ 24 ч; $n=101$) или отсроченном (≥ 24 ч; $n=95$) периоде. В качестве поддерживающей ААТ перорально назначали следующие препараты: лаппаконитина гидробромид, пропафенон, соталол. Решение о сроках начала ААТ, выборе препарата и его дозы принималось лечащим врачом индивидуально. Критериями безопасности были приняты: удлинение интервала PQ >200 мс; атриовентрикулярная блокада II–III степени; расширение комплекса QRS >120 мс; удлинение интервала QT >500 мс; паузы в работе сердца >3 с. Критериями эффективности были приняты отсутствие устойчивых рецидивов ФП/ТП после начала приема ААТ; продолжительность госпитализации после МКВ. Наблюдение за пациентами в рамках исследования осуществляли до момента выписки из стационара.
Результаты	СР восстановлен у 229 (92,7%) больных. В группе раннего назначения ААТ удлинение PQ >200 мс отмечено у 8 (7,9%) больных, а в группе отсроченного назначения ААТ – у 7 (7,4%; $p=1,000$). Расширение комплекса QRS >120 мс зарегистрировано у 1 (1,1%) пациента группы отсроченного начала ААТ и ни у одного из пациентов в группе раннего начала ААТ ($p=0,485$). Желудочковое аритмогенное действие и удлинение интервала QT >500 мс не обнаружено ни у одного больного. Число ранних рецидивов ФП в группах раннего и отсроченного начала ААТ достоверно не различалось: 6 (5,9%) против 5 (5,3%) соответственно ($p=1,000$). Медиана продолжительности пребывания в стационаре после МКВ в группе раннего начала ААТ составила 4 дня, а в группе отсроченного начала ААТ – 5 дней ($p=0,009$).
Заключение	Раннее назначение ААТ после МКВ рефраломом не увеличивает риск нежелательных эффектов лекарственных препаратов и позволяет сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; трепетание предсердий; кардиоверсия; антиаритмические препараты; нарушения ритма и проводимости
Для цитирования	Gagloeva D.A., Dzaurova Kh.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F. et al. Early initiation of anti-relapse antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation and flutter after pharmacological cardioversion with refralon. Kardiologiya. 2023;63(6):21–27. [Russian: Гаглоева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф. и др. Эффективность и безопасность раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после медикаментозной кардиоверсии рефраломом. Кардиология. 2023;63(6):21–27].
Автор для переписки	Гаглоева Диана Артуровна. E-mail: gagloeva3005@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных форм аритмии в клинической практике. Более 33 млн человек в мире страдают ФП. Ежегодно данный вид аритмии развивается более чем у 5 млн чело-

век. Прогнозируется удвоение заболеваемости ФП в течение следующих 20 лет [1].

Наличие ФП сопряжено с риском развития угрожающих жизни состояний, обусловленных высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) и нерегулярностью ритма

сердца, что может приводить к нарушениям гемодинамики, развитию сердечной недостаточности (СН) и повышению риска развития кардиоэмболических осложнений. Все это способствует повышению риска смерти [2–4].

Существуют две основные стратегии ведения больных с данной формой аритмии: контроль ЧСС и контроль ритма. Длительное время считалось, что обе стратегии равнозначны в отношении прогноза заболевания и влияния на общую смертность. Однако результаты недавно проведенного исследования EAST-AFNET 4, включавшего пациентов пожилого возраста с непродолжительным анамнезом ФП, продемонстрировали преимущество стратегии раннего контроля ритма в отношении снижения вероятности достижения совокупной конечной точки этого исследования (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ишемический инсульт, острый коронарный синдром, госпитализация, обусловленная декомпенсацией СН) [5].

Для восстановления синусового ритма (СР) возможно использование как электрической, так и медикаментозной кардиоверсии. Российский антиаритмический препарат (ААП) III класса рефралон является единственным лекарственным средством, для которого доказана сопоставимая с электрической кардиоверсией эффективность у больных ФП и трепетанием предсердий (ТП). При использовании рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг восстановление СР достигается у 91,6% больных с ФП/ТП. При этом препарат демонстрирует и высокую безопасность его применения [6, 7].

При любом способе кардиоверсии рецидивы ФП/ТП являются остро актуальной проблемой. Частота таких рецидивов составляет от 71 до 84% [8]. Важную роль в сохранении СР играет назначение профилактической антиаритмической терапии (ААТ). Доказано, что раннее назначение ААТ после успешной кардиоверсии может снизить количество рецидивов аритмии [9]. Вместе с тем назначение ААТ после восстановления СР рефралоном может быть сопряжено с потенциальным риском развития опасных проявлений межлекарственного взаимодействия, прежде всего проаритмических эффектов. Оптимальные сроки начала противорецидивной ААТ у таких больных неизвестны. Все это явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель

Оценка эффективности и безопасности раннего назначения противорецидивной ААТ после восстановления СР рефралоном.

Материал и методы

В исследование включены 247 больных с ФП/ТП (142 мужчины и 105 женщин), которым в ФГБУ «НМИЦ

кардиологии» МЗ РФ в период с 2018 по 2021 г. была предпринята попытка медикаментозной кардиоверсии рефралоном. У 209 пациентов регистрировалась ФП, у 38 – ТП. Персистирующая форма ФП/ТП зарегистрирована у 161 больного. Длительность купируемого эпизода аритмии составила 2160 [720; 4320] ч. Пароксизмальная форма ФП/ТП была подтверждена у 86 больных. Длительность купируемого эпизода аритмии у этих пациентов составила 48 [24; 120] ч. Среди сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (81%), хроническая СН (15%) и ишемическая болезнь сердца – ИБС (11,8%). Общая клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1.

Восстановление СР рефралоном проводилось после предварительного обследования, которое включало проведение общего и биохимического анализов крови, определение уровня гормонов щитовидной железы, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию. Чреспищеводную эхокардиографию выполняли у больных ФП/ТП длительностью более 48 ч для ис-

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов (n=247)

Показатель	Значение
Соотношение персистирующей и пароксизмальной форм ФП/ТП, n	161/86
Соотношение ФП/ТП, n	209/38
Пол муж/жен, n	142/105
Возраст, годы	64 [57; 70]
Индекс массы тела, кг/м ²	30 [27; 35]
Длительность купируемого эпизода персистирующей формы ФП/ТП, ч	2160 [720; 4320]
Длительность купируемого эпизода пароксизмальной формы ФП/ТП, ч	48 [24; 120]
Гипертоническая болезнь, n (%)	200 (81)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	28 (11,8)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	12 (4,9)
Ангиопластика со стентированием в анамнезе, n (%)	18 (7,2)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	37 (15)
Функциональный класс по классификации NYHA I/II, n	9/28
Гипертрофическая кардиомиопатия, n (%)	2 (0,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	14 (5,7)
Сахарный диабет, n (%)	30 (12,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	9 (3,6)
Бронхиальная астма, n (%)	2 (0,8)
Синдром обструктивного апноэ во сне, n (%)	11 (4,5)
Оценка по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	2 [1; 3]

В таблицах данные представлены в виде медианы и межквартирного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий.

ключения внутрисердечного тромбоза. Кроме того, все пациенты получали антикоагулянтную терапию в соответствии с требованиями подготовки к кардиоверсии [10, 11].

Введение рефралона осуществляли в условиях блока интенсивной терапии при непрерывном мониторинговании ЭКГ до 24 ч после введения препарата.

Процедура медикаментозной кардиоверсии состояла из 4 последовательных этапов.

1. Введение 0,1% раствора рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела, разведенного в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия, внутривенно в течение 2–3 мин.
2. В отсутствие эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин выполняли повторное внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 10 мкг/кг массы тела).
3. В отсутствие эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин выполняли следующее внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 20 мкг/кг массы тела).
4. В отсутствие эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин выполняли последнее внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела. Таким образом, максимальная суммарная доза препарата составляла 30 мкг/кг массы тела.

Введение препарата прекращали на любом из этапов в случае: восстановления СР; снижения частоты сокращений желудочков <50 ударов/мин; увеличения длительности интервала QT >500 мс; развития проаритмических эффектов; любых изменений в состоянии пациента, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Пациентам с восстановлением СР после введения рефралона в отсутствие противопоказаний была назначена противорецидивная ААТ в раннем (до 24 ч) или отсроченном (более 24 ч) периоде. В качестве поддерживающей ААТ перорально назначали следующие препараты: лапаконитин гидробромид в дозе 50–75 мг/сут, пропафенон в дозе 450 мг/сут, соталол в дозе 120–160 мг/сут. Решение о сроках начала ААТ, выборе препарата и его дозы принимал лечащий врач индивидуально на основании клинического состояния пациента, сопутствующей сердечно-сосудистой и внесердечной патологии, предшествующего опыта применения ААТ, уровня артериального давления (АД), параметров ЭКГ (ЧСС, длительность интервалов PQ, QRS, QT).

Оценку эффективности и безопасности назначенной ААТ осуществляли с помощью ежедневной регистрации ЭКГ, а также проведения холтеровского мониторингования ЭКГ в день кардиоверсии и на 3-и сутки приема ААТ.

В качестве критериев безопасности назначенной ААТ были приняты изменения ЭКГ, требующие отмены или уменьшения дозы препарата:

- атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени (PQ >200 мс);
- АВ-блокада II–III степени; расширение комплекса QRS >120 мс;
- удлинение интервала QT >500 мс; паузы в работе сердца >3 с;
- необходимость отмены или снижения дозы препарата по другим причинам.

Критерии эффективности назначенной ААТ:

- отсутствие устойчивых рецидивов ФП/ТП (длительность более 30 с) после начала приема ААТ;
- продолжительность пребывания в стационаре после кардиоверсии.

Наблюдение за пациентами в рамках исследования осуществляли до момента выписки из стационара.

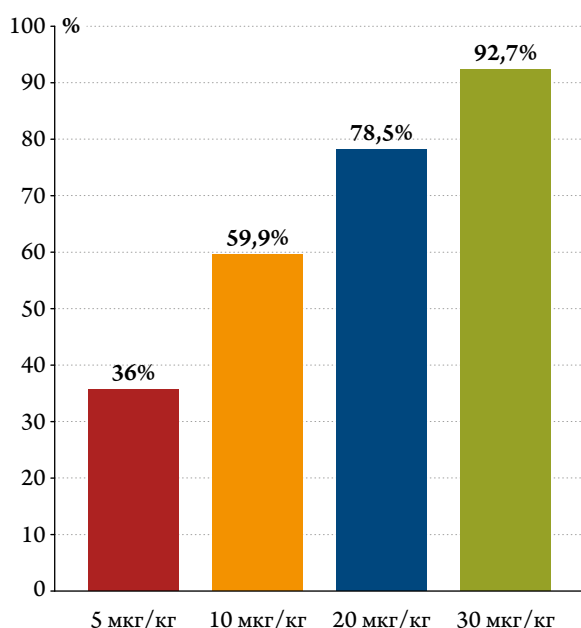
Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средней арифметической величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы и межквартильного интервала – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью критерия t Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, осуществляли с помощью критерия U Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера при значениях ожидаемого явления менее 10. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медикаментозная кардиоверсия с применением 4-этапной схемы введения рефралона была эффективна у 229 из 247 больных (суммарная эффективность препарата 92,7%; рис. 1). У 89 (36%) больных в течение 15 мин после введения дозы 5 мкг/кг зарегистрирован СР. После введения второй дозы рефралона 5 мкг/кг СР восстановлен у 59 (59,9%) пациентов. У 46 (78,5%) больных СР

Рисунок 1. Накопленная эффективность рефралона у больных с ФП/ТП в зависимости от дозы



ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий.

восстановлен после введения суммарной дозы 20 мкг/кг. Аритмия была купирована еще у 35 (92,7%) пациентов после введения полной дозы препарата 30 мкг/кг.

Из 229 больных, у которых введение рефралона привело к восстановлению СР, в 33 случаях противорецидивная ААТ не была назначена по разным причинам: у 10 пациентов имелась впервые возникшая ФП, что позволило воздержаться от назначения ААТ; еще у 4 больных были выявлены противопоказания к назначению ААП; у 3 пациентов после успешного восстановления СР произошел ранний рецидив ФП, в связи с чем была назначена ритм-урежающая терапия; еще у 16 пациентов была начата терапия бета-адреноблокаторами.

Во всех остальных случаях успешного восстановления СР (196 пациентов) была назначена профилактическая ААТ. По решению лечащих врачей 101 пациенту она была назначена в течение 24 ч с момента медикаментозной кардиоверсии (группа раннего назначения ААТ). У 95 пациентов ААТ была начата через 24 ч после медикаментозной кардиоверсии (группа отсроченного назначения ААТ).

Клиническая характеристика сформированных групп больных раннего и отсроченного назначения ААТ, а также использованная для медикаментозной кардиоверсии доза рефралона представлены в табл. 2.

Группы раннего и отсроченного назначения ААТ не различались по использованной дозе рефралона, демографическим показателям и большей части клинико-инструментальных показателей. Вместе с тем в группе отсроченного назначения ААТ достоверно больше было

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов групп раннего и отсроченного назначения ААТ

Показатель	Раннее назначение ААТ (n=101)	Отсроченное назначение ААТ (n=95)	p
Возраст, годы	62,3 ± 10,2	65,0 ± 12,3	0,081
Пол муж/жен, n	57/44	52/43	0,811
Пароксизмальная ФП, n (%)	37 (36,6)	26 (27,4)	0,165
Персистирующая ФП, n (%)	64 (63,4)	69 (72,6)	
Эффективная доза рефралона, n (%)			
• 5 мкг/кг	44 (43,6)	33 (34,7)	0,206
• 10 мкг/кг	22 (21,8)	25 (26,3)	0,458
• 20 мкг/кг	23 (22,8)	16 (16,8)	0,299
• 30 мкг/кг	12 (11,9)	21 (22,1)	0,056
ГБ, n (%)	83 (82,2)	79 (83,2)	0,856
ИБС, n (%)	3 (3,0)	16 (16,8)	0,001
ТБКА в анамнезе, n (%)	0	8 (8,4)	0,003
ПИКС, n (%)	1 (1,0)	6 (6,3)	0,059
ХСН, n (%)	11 (10,9)	19 (20,0)	0,077
ХСН I/II ФК по НУНА, n	1/10	0/19	0,125
ГКМП, n (%)	0	1 (1,1)	0,485
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (6,9)	6 (6,3)	1,000
СА, n (%)	13 (12,9)	11 (11,6)	0,783
ХОБЛ, n (%)	6 (5,9)	3 (3,2)	0,499
БА, n (%)	1 (1,0)	1 (1,1)	1,000
СОАС, n (%)	4 (4,0)	6 (6,3)	0,528
Оценка по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	2	3	0,015

ААТ – антиаритмическая терапия; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; БА – бронхиальная астма; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне.

больных ИБС и имевших в анамнезе транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА). Балльные оценки по шкале CHA2DS2-VASc были также выше в этой группе.

Пациентам группы раннего начала ААТ (табл. 3) чаще назначались препараты IC класса (лаппаконитина гидробромид, пропafenон), не влияющие на длительность интервала QT. Смыслом такого выбора было уменьшение риска развития желудочкового аритмогенного действия в результате межлекарственных взаимодействий с введенным рефраломом. Следствием данной тактики подбора противорецидивной терапии стало преобладание пациентов с сопутствующей ИБС и ТБКА в анамнезе в группе отсроченного назначения ААТ, поскольку эти больные имели противопоказания к ААП IC класса, и им чаще назначался соталол, удлиняющий интервал QT.

В ходе исследования на фоне ААТ ни в одной из групп не зарегистрированы угрожающие жизни осложнения.

Таблица 3. Антиаритмические препараты, назначенные в группах раннего и отсроченного назначения ААТ

Препарат	Раннее назначение ААТ (n=101)	Отсроченное назначение ААТ (n=95)	p
Лаптаконитина гидробромид 50–75 мг/сут, n (%)	79 (78,2)	50 (52,6)	0,714
Пропафенон 450 мг/сут, n (%)	16 (15,8)	6 (6,3)	0,151
Соталол 120–160 мг/сут, n (%)	17 (16,8)	55 (57,8)	0,023

ААТ – антиаритмическая терапия.

Ни по одному из параметров ЭКГ, избранных в качестве критериев безопасности ААТ, достоверных различий между группами не выявлено (табл. 4).

АВ-блокада I степени (PQ >200 мс) регистрировалась лишь при назначении препаратов IC класса (лаптаконитина гидробромид, пропафенон). В группе раннего назначения ААТ удлинение PQ >200 мс отмечено у 8 больных, а в группе отсроченного назначения ААТ – у 7, различия оказались статистически незначимыми. Максимальная продолжительность интервала PQ составила 300 мс и была отмечена в группе отсроченного назначения ААТ на фоне приема лаптаконитина гидробромид в дозе 75 мг/сут. У данного пациента регистрировалось также расширение комплекса QRS до 130 мс, в связи с чем возникла необходимость снижения дозы препарата до 50 мг/сут. В группе раннего назначения ААТ расширение комплекса QRS >120 мс не регистрировалось.

На фоне раннего или отсроченного назначения ААТ не отмечалось развитие АВ-блокады II или III степени. Патологическое удлинение интервала QT >500 мс после начала приема ААП также не зарегистрировано ни в одной из исследуемых групп.

Паузы в работе сердца >3 с зарегистрированы у 1 из 95 больных в группе отсроченного назначения ААТ. Максимальная продолжительность паузы составила 4,8 с без клинических проявлений. Эти паузы возникли на фоне применения лаптаконитина гидробромид в дозе 50 мг/сут и были обусловлены синоатриальной блокадой II–III степени, в связи с чем препарат был отменен.

Таблица 5. Показатели эффективности раннего и отсроченного назначения ААТ

Показатель	Раннее назначение ААТ (n=101)	Отсроченное назначение ААТ (n=95)	p
Рецидив ФП после начала приема ААТ, n (%)	6 (5,9)	5 (5,3)	1,000
Время возникновения рецидива после МКВ, ч	14 [4; 20]	2 [2; 12]	0,449
Длительность рецидива, ч (M±SD)	10,2±2,9	8,1±4,3	0,640
Кардиоверсия рецидива ФП, n (%)	1 (0,9)	2 (1,9)	0,606
Назначение ритм-урежающей терапии при рецидиве ФП, n (%)	1 (0,9)	0	1,000
Продолжительность пребывания в стационаре после МКВ, дни	4 [3; 6]	5 [4; 6]	0,009

ААТ – антиаритмическая терапия; МКВ – медикаментозная кардиоверсия.

Таблица 4. Изменения параметров ЭКГ как критерии безопасности раннего и отсроченного назначения ААТ

Критерий	Раннее назначение ААТ (n=101)	Отсроченное назначение ААТ (n=95)	p
АВ-блокада I степени (PQ >200 мс), n (%)	8 (7,9)	7 (7,4)	1,000
АВ-блокада II–III степени	0	0	–
Увеличение QRS >120 мс, n (%)	0	1 (1,1)	0,485
Удлинение QT >500 мс	0	0	–
Паузы в работе сердца >3 с, n (%)	0	1 (1,1)	0,485
Необходимость отмены или снижения дозы препарата по другим причинам, n (%)	1 (1,0)	1 (1,1)	1,000

ААТ – антиаритмическая терапия; АВ – атриовентрикулярная.

В группе раннего назначения ААТ паузы в работе сердца не регистрировались.

Необходимость отмены или снижения дозы ААП по другим причинам отмечена у 2 больных. У одного больного в группе раннего назначения ААТ на фоне приема лаптаконитина гидробромид 75 мг/сут отмечалось повышение уровня АД до 170/90 мм рт. ст., в связи с чем доза была уменьшена до 50 мг/сут.

У одного пациента в группе отсроченного назначения ААТ на фоне приема лаптаконитина гидробромид в дозе 75 мг/сут отмечено увеличение порога стимуляции имплантированного электрокардиостимулятора. После прекращения приема препарата порог стимуляции вернулся к исходному.

Показатели эффективности раннего и отсроченного назначения ААТ представлены в табл. 5. За исключением продолжительности пребывания в стационаре после медикаментозной кардиоверсии рефралоном достоверных различий по избранным критериям эффективности не обнаружено.

После восстановления СР на протяжении периода пребывания в стационаре устойчивые (более 30 с) рецидивы ФП/ТП зарегистрированы у 11 (5,2%) из 212 пациентов, из них у 6 (5,9%) – из группы раннего назначения ААТ и у 5 (5,3%) – из группы отсроченного назначения ААТ.

Среди пациентов группы раннего назначения ААТ время до возникновения рецидива после успешной медикаментозной кардиоверсии составило 14 [4; 20] ч. Средняя продолжительность вновь возникшего эпизода аритмии составила 10 ± 11 ч. У 4 из 6 пациентов с рецидивами ФП/ТП в этой группе СР восстановился самостоятельно. Одному пациенту была проведена электрическая кардиоверсия на 2-е сутки после рецидива аритмии. Еще у одного пациента дальнейшие попытки купирования аритмии не проводились.

Среди пациентов группы отсроченного назначения ААТ время до возникновения рецидива после успешной медикаментозной кардиоверсии составило 2 [2; 12] ч при средней длительности рецидива 8 ± 4 ч. У 3 пациентов из этой группы СР восстановился спонтанно. Повторная медикаментозная кардиоверсия рефралом была проведена еще 2 больным, после чего на фоне назначенной ААТ регистрировался стойкий СР в течение всего периода наблюдения.

Как видно из табл. 5, продолжительность пребывания в стационаре после успешной медикаментозной кардиоверсии оказалась больше в группе отсроченного назначения ААТ.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования впервые демонстрируют безопасность раннего назначения поддерживающей ААТ после медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП и ТП (до этого назначение поддерживающей ААТ производилось не ранее чем через 24 ч после медикаментозной кардиоверсии). В группе раннего назначения ААТ не отмечалось более частого возникновения нежелательных эффектов, избранных в качестве критериев безопасности проводимого лечения (см. табл. 3), по сравнению с группой отсроченного назначения ААТ. Большинство нежелательных эффектов поддерживающей ААТ не имели клинической значимости и не были поводом для прекращения лечения в обеих группах больных.

Рецидивы ФП после успешной медикаментозной кардиоверсии рефралом встречались редко – у 11 (5,2%) пациентов. Большинство рецидивов купировалось самостоятельно, только у 3 больных потребовалась повторная кардиоверсия. Важно отметить, что ни общее число рецидивов ФП, ни число рецидивов ФП, потребовавших повторной кардиоверсии, в группах раннего и отсроченного назначения поддерживающей ААТ достоверно не различалось. Ранние рецидивы ФП после медикаментозной кардиоверсии могут быть обусловлены электрическим ремоделированием миокарда предсердий, вызванным длительным сохранением аритмии (среди включенных в исследование преобладали пациенты с персистирующей

ФП, общая продолжительность ФП у большинства пациентов с рецидивами аритмии составила более 12 мес) [12]. Предшествующий опыт неэффективного применения одного или более ААП для предупреждения рецидивов ФП в анамнезе у ряда пациентов также является косвенным подтверждением электрического ремоделирования миокарда предсердий.

Несмотря на отсутствие достоверных различий по числу рецидивов ФП в обеих исследуемых группах, раннее начало ААТ после медикаментозной кардиоверсии рефралом статистически значимо сокращало длительность пребывания в стационаре пациентов на 1 день ($p=0,009$). Причиной более длительного стационарного лечения при отсроченном назначении ААТ стал 24-часовой интервал после медикаментозной кардиоверсии, в течение которого проводилось наблюдение за пациентами без назначения ААТ.

Существенными ограничениями проведенного исследования являются его ретроспективный дизайн и отсутствие рандомизации. Решение о раннем или отсроченном назначении поддерживающей ААТ после медикаментозной кардиоверсии рефралом и выборе лекарственного препарата принималось лечащим врачом с учетом клинической картины заболевания, предшествующего опыта проведения ААТ, характера влияния препаратов на процессы деполяризации и реполяризации миокарда и соответствующие параметры ЭКГ. Закономерным следствием этого стало преобладание ААП IC класса в группе раннего назначения ААТ, поскольку они обладают отличным от такового у рефралола механизмом действия, не влияют на продолжительность интервала QT и их раннее применение в условиях потенциального взаимодействия с эффектами рефралола сопряжено с меньшим риском развития желудочкового аритмогенного действия, обусловленного патологическим удлинением интервала QT. Препарат III класса соталол ввиду схожести фармакодинамических эффектов, прежде всего, влияния на продолжительность интервала QT, был назначен значительно меньшему числу больных в течение первых 24 ч после медикаментозной кардиоверсии.

Следует также отметить, что среди пациентов группы раннего назначения поддерживающей ААТ меньшее число больных имели сопутствующую ИБС, операции ТБКА со стентированием в анамнезе (5,4% против 16,8% и 0 против 7,9%; $p=0,008$ и $p=0,002$ соответственно), что в меньшей степени ограничивало применение у пациентов этой группы препаратов IC класса, для которых любое проявление ИБС служит противопоказанием к применению. Все это указывает на необходимость проведения специально спланированного исследования по оценке безопасности раннего назначения ААТ после медикаментозной кардиоверсии с применением рефралола у больных ИБС.

Выводы

1. Назначение антиаритмической терапии в ранние сроки после медикаментозной кардиоверсии рефралом является безопасным и позволяет сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре.
2. Рецидивы фибрилляции предсердий после успешной кардиоверсии рефралом встречаются редко, их количество в группах раннего и отсроченного назначения антиаритмических препаратов достоверно не различается.

Финансирование

Исследование проведено в рамках НИР «Интегральные подходы использования высокотехнологичных интервенционных методов и современных антиаритмических препаратов в лечении больных с нарушениями ритма и блокадами сердца», утвержденной к выполнению в 2021–2023 гг., источник финансирования – государственный бюджет РФ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(8):1142–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063
2. Osmolovskaya Yu.F., Romanova N.V., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Medical Council*. 2016;10:93–7. [Russian: Осмоловская Ю.Ф., Романова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Медицинский Совет*. 2016;10:93–7]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-93-97
3. Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, Lip GYH. The Impact of Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Predicting Stroke, Thromboembolism, and Mortality in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(9):1135–44. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.07.015
4. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, Shcherbakova NV, Polyakova EB, Mikhaylov EN et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *Journal of geriatric cardiology*. 2020;17(2):74–84. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002
5. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1305–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
6. Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova Kh.M., Golitsyn S.P. 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):193–9. [Russian: Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П. и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть I: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):193–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-05
7. Kozlova L.K., Sokolova N.V., Sivkova A.V., Kamyshanova A.E., Abramova O.Yu., Kuchma G.B. et al. Experience of pharmacological cardioversion with rephal 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. [Russian: Козлова Л.К., Соколова Н.В., Сивкова А.В., Камышанова А.Е., Абрамова О.Ю., Кучма Г.Б. и др. Опыт медикаментозной кардиоверсии рефралом при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий по данным Оренбургской областной клинической больницы. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3):13–20]. DOI: 10.35336/VA-2021-3-13-20
8. Schilling RJ. Cardioversion of atrial fibrillation: the use of antiarrhythmic drugs. *Heart*. 2010;96(5):333–8. DOI: 10.1136/hrt.2008.155812
9. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *The Lancet*. 2012;380(9838):238–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60570-4
10. Lucà F, Giubilato S, Di Fusco SA, Piccioni L, Rao CM, Iorio A et al. Anticoagulation in Atrial Fibrillation Cardioversion: What Is Crucial to Take into Account. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3212. DOI: 10.3390/jcm10153212
11. Shubik Yu.V., Medvedev M.M., Mikhaylov E.N., Gasimova N.Z., Gilyarov M.Yu. Management of atrial fibrillation in Russia: real clinical practice and current clinical guidelines. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(2):55–63. [Russian: Шубик Ю.В., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Гасимова Н.З., Гиляров М.Ю. Лечение фибрилляции предсердий в России: реальная клиническая практика и рекомендации. *Вестник аритмологии*. 2021;28(2):55–63]. DOI: 10.35336/VA-2021-2-55-63
12. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015;25(6):475–84. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.12.015