



*Зельберг М.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Новиков П.С., Гаглоева Д.А., Крымукова М.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КАРДИОВЕРСИЯ КАВУТИЛИДОМ (РЕФРАЛОНОМ) У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ РЕЦИДИВАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»
Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, Москва 121552, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку: Зельберг Максим Андреевич, аспирант, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца, врач-кардиолог отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, Москва 121552, Российская Федерация, zelbergma@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0092-8602

Миронов Николай Юрьевич, к.м.н., ст. науч. сотр., лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, nikmir.7ko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6086-6784

Дзаурова Хава Мусаевна, к.м.н., мл. науч. сотр., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, dr_dzaurova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4291-1040

Юричева Юлия Александровна, к.м.н., ст. науч. сотр., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, yu-minkova@yandex.ru, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5532-6345

Майков Евгений Борисович, д.м.н., вед. науч. сотр., лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, evmaykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2989-9366

Новиков Петр Сергеевич, к.м.н., науч. сотр., лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, cardionov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4498-7540

Гаглоева Диана Артуровна, врач-кардиолог кабинета организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи и ОМС, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, gagloeva3005@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9295-6813

Крымукова Марина Анзоровна, аспирант, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, krimukmarina@mail.com, ORCID: 0000-0002-4620-6181

Соколов Сергей Федорович, к.м.н., вед. науч. сотр., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, sokolov@astrocard.ru, ORCID: 0000-0001-5418-7796

Голицын Сергей Павлович, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, golitsyn@uamail.ru, ORCID: 0000-0001-9913-9974

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность кавутилида (рефралона) для медикаментозной кардиоверсии (МКВ) у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП) в слепом периоде катетерной абляции.

Материалы и методы. В исследование включены 56 пациентов: 46 пациентов с рецидивами пароксизмальной ФП/ТП и 10 пациентов с рецидивами персистирующей ФП/ТП. 45 больным (80,3%) восстановление сердечного ритма (СР) проводилось в сроки до 7 суток от момента катетерной абляции. Подтверждение изоляции легочных вен (ЛВ) отмечено в 85,7% случаев (n=48). После исключения противопоказаний в условиях блока интенсивной терапии выполнена МКВ кавутилидом согласно 4-х этапной схеме введения (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг). Эффективность МКВ оценивалась как факт восстановления СР и факт сохранения СР спустя 24 часа от МКВ, безопасность – на основании регистрации удлинения интервала QT >500 мс, желудочкового аритмогенного действия и брадикартий.

Результаты. Суммарная эффективность МКВ кавутилидом среди всех включенных в исследование составила 98,2% (n=55), а сохранение СР спустя 24 часа от момен-

та начала МКВ наблюдалось в 94,5% (n=53) случаев. Эффективность восстановления СР и его удержания к 24 часу среди пациентов с рецидивами персистирующей ФП/ТП составила 100% (n=10) для обоих показателей. Среди рецидивов пароксизмальной ФП/ТП – 97,8% (n=45) и 93,4% (n=43), соответственно. Эффективность МКВ не зависела от результатов выполненного вмешательства, однако, повторные рецидивы ФП/ТП после восстановления СР, отмечены вдвое чаще у пациентов с недостаточной изоляцией ЛВ. Удлинение QT наблюдалось в 8,9% (n=5) случаев, среди них 1 случай однократной неустойчивой пробежки тахикардии torsade de pointes, для предупреждения рецидивов которой проведена инфузия сульфата магния. Брадикартимии зарегистрированы в 10,7% (n=6) случаев, разрешились самостоятельно и не потребовали дополнительных медицинских манипуляций.

Заключение. Кавутилид (рефралон) демонстрирует высокие показатели эффективности и безопасности применения у пациентов с ранними рецидивами ФП/ТП после катетерной абляции легочных вен, сопоставимые с результатами применения препарата у больных, которым катетерная абляция не проводилась.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, кардиоверсия, катетерная абляция, рецидивы, кавутилид, рефралон

Информация о соблюдении этических норм. Исследования было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации

Информация о конфликте интересов/финансировании. Производителем препарата рефралон (кавутилид) является подразделение «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Последнее не повлияло на результаты клинического наблюдения и собственное мнение авторов. Сотрудники «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, являющиеся авторами, финансового вознаграждения за подготовку статьи не получали.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства со-

гласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Зельберг М.А. – проведение исследования, создание рукописи и её редактирование, формальный анализ, визуализация; Миронов Н.Ю. – концептуализация, методология, проведение исследования, создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием; Дзаурова Х.М. – формальный анализ; Юричева Ю.А. – ресурсы; Майков Е.Б. – проведение исследования; Новиков П.С. – проведение исследования; Гаглоева Д.А. – верификация данных; Крымукова М.А. – проведение исследования; Соколов С.Ф. – администрирование проекта, ресурсы, Верификация данных; Голицын С.П. – администрирование проекта, руководство исследованием.

✉ ZELBERGMA@YANDEX.RU

Для цитирования: Зельберг М.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Новиков П.С., Гаглоева Д.А., Крымукова М.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Медикаментозная кардиоверсия кавутилидом (рефралон) у пациентов с ранними рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной абляции легочных вен. Евразийский кардиологический журнал. Май 2024;(2):86-95. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-2-86-95>

Рукопись получена: 13.03.2023 | **Рецензия получена:** 02.05.2024 | **Принята к публикации:** 02.05.2024

© Зельберг М.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Юричева Ю.А., Майков Е.Б., Новиков П.С., Гаглоева Д.А., Крымукова М.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., 2024
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike»/ «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Maksim A. Zelberg, Nikolay Yu. Mironov, Khava M. Dzaurova, Yuliia A. Yuricheva, Evgeny B. Maykov, Peter S. Novikov, Diana A. Gagloeva, Marina A. Krimukova, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn

CAVUTILIDE (REFRALON) FOR PHARMACOLOGICAL CARDIOVERSION OF EARLY RECURRENCE ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER IN BLANKING PERIOD AFTER PULMONARY VEINS ISOLATION

E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE OF CARDIOLOGY, 15A AKADEMIKA CHAZOVA ST., MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

*Corresponding author: **Maksim A. Zelberg**, Postgraduate Student, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, Cardiologist, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, 15a Akademika Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, zelbergma@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0092-8602

Nikolay Yu. Mironov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of interventional methods for diagnosis and treatment of rhythm disturbances, cardiac conduction and syncope, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, nikmir.7ko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6086-6784

Khava M. Dzaurova, Cand. of Sci. (Med.), junior researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, dr_dzaurova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4291-1040

Yuliia A. Yuricheva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, yu-minkova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5532-6345

Evgeny B. Maykov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of rhythm disturbances, cardiac conduction and syncope, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, evmaykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2989-9366

Peter S. Novikov, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of rhythm disturbances, cardiac conduction and syncope, cardionov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4498-7540

Diana A. Gagloeva, cardiologist at the office for organizing the provision of high-tech medical care and mandatory medical care, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, gagloeva3005@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9295-6813

Marina A. Krimukova, Postgraduate Student, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, krimukmarina@mail.com, ORCID: 0000-0002-4620-6181

Sergey F. Sokolov, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, sokolov@astrocard.ru, ORCID: 0000-0001-5418-7796

Sergey P. Golitsyn, Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of department, Department of Clinical Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, golitsyn@umail.ru, ORCID: 0000-0001-9913-9974

SUMMARY

Objective. Evaluate efficacy and safety of cavutilide (Refralon) for pharmacological cardioversion in patients with recurrent atrial fibrillation and flutter (AF/AFL), in 90-days blanking period of catheter ablation.

Materials and methods. included 56 patients: 46 patients with recurrent paroxysmal AF/AFL and 10 patients with recurrent persistent AF/AFL. In 45 patients (80.3%), sinus rhythm (SR) restoration was performed within 7 days from the moment of catheter ablation. Intraoperative confirmation of pulmonary vein (PV) isolation was noted in 85.7% cases (n=48). After excluding contraindications, cavutilide was administered in the intensive care unit according to a 4-stage protocol (5 µg/kg – 5 µg/kg-10 µg/kg – 10 µg/kg). Effectiveness of pharmacological cardioversion was assessed as the fact of restoring SR and the fact of preservation of SR 24 hours after cavutilide administration. Safety points – QT prolongation, ventricular arrhythmogenic effects, pauses and bradyarrhythmias.

Results. The overall effectiveness of cavutilide among all included patients reached

98.2% (n=55), and preservation of SR 24 hours after cavutilide administration was observed in 94.5% (n=53) patients. All the patients with recurrent persistent AF/AFL successfully restored and maintained SR 24 hours after cavutilide administration 100% (n=10). In patients with recurrent paroxysmal AF/AFL restoration of SR observed in 97.8% (n=45) and preservation of SR after 24 hours – in 93.4% (n=43), respectively. The effectiveness of cavutilide did not depend on the results of the catheter ablation. Recurrences of AF/AFL after SR restoration were more common in patients without successful PV isolation. QT prolongation >500ms observed in 8.9% (n=5) of cases, including 1 case of self-terminating torsade de pointes, managed by MgSO₄ infusion. Bradyarrhythmias that did not require urgent therapy were noted in 10.7% (n=6) of cases.

Conclusion. Pharmacological cardioversion with Cavutilide (Refralon) is highly effective and safe method of SR restoration in patients with recurrent AF/AFL in 90-days blanking period after catheter ablation.

Keywords: atrial fibrillation, atrial flutter, cardioversion, catheter ablation, recurrence, Cavutilide, Refralon

Ethical Compliance Information. The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki.

Conflict of interest/funding information. The manufacturer of the drug Refralon (cavutilide) is a division of the E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology. The latter did not affect the results of clinical observation and the authors' own opinion. Employees of the E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, who are the authors, did not receive financial remuneration for the preparation of the article.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Maksim A. Zelberg – Investigation, Writing – Review & Editing, Formal analysis, Visualization; Nikolay Yu. Mironov – Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing – Review & Editing, Supervision; Khava M. Dzaurova – Formal analysis; Yuliia A. Yuricheva – Resources; Evgeny B. Maykov – Investigation; Peter S. Novikov – Investigation; Diana A. Gagloeva – Validation; Marina A. Krimukova – Investigation; Sergey F. Sokolov – Project administration, Resources, Validation; Sergey P. Golitsyn – Project administration, Supervision.

✉ ZELBERGMA@YANDEX.RU

For citation: Maksim A. Zelberg, Nikolay Yu. Mironov, Khava M. Dzaurova, Yuliia A. Yuricheva, Evgeny B. Maykov, Peter S. Novikov, Diana A. Gagloeva, Marina A. Krimukova, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn. Cavutilide (Refralon) for pharmacological cardioversion of early recurrence atrial fibrillation and flutter in blanking period after pulmonary veins isolation. Eurasian heart journal. May 2024;(2):86-95 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-2-86-95>

Received: 13.03.2023 | **Revision Received:** 02.05.2024 | **Accepted:** 02.05.2024

© Maksim A. Zelberg, Nikolay Yu. Mironov, Khava M. Dzaurova, Yuliia A. Yuricheva, Evgeny B. Maykov, Peter S. Novikov, Diana A. Gagloeva, Marina A. Krimukova, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn, 2024

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов интервенционного и хирургического лечения самых распространенных наджелудочковых тахикардий в популяции, фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП), способствует всё более широкому их внедрению в клиническую практику в последнее десятилетие [1,2,3].

Баллонная криоабляция (БКА) и радиочастотная абляция (РЧА) являются двумя основными методами локальной деструкции очагов, ответственных за возникновение и поддержание ФП/ТП [1,4].

Усредненная эффективность РЧА и БКА, обычно определяемая как отсутствие рецидивов симптомной ФП/ТП в течение 12 мес. после перенесенного вмешательства, составляет 65-70% и является предметом дискуссий о возможных преимуществах одной методики перед другой [4,5].

Отдельного внимания заслуживает временной отрезок, включающий первые 90 суток после проведенного вмешательства, который часто называют «слепым периодом» (*blanking period*), поскольку данный временной интервал в подавляющем большинстве клинических исследований не учитывается в оценке эффективности инвазивного лечения аритмии [4,5,6]. В течение этого времени не только распространены рецидивы ФП/ТП, но и возможно возникновение новых устойчивых наджелудочковых тахикардий, ранее не регистрировавшихся у конкретного пациента. Частота встречаемости рецидивов в «слепом периоде» после катетерной абляции, по данным ряда авторов, колеблется в широком диапазоне от 17 до 51% [7,8].

Патофизиологической основой этого явления является активный воспалительный процесс в местах нанесения абляционных воздействий, способный быть как источником патологического автоматизма и частой эктопической активности, так и участвовать в формировании петель *macro* и *micro reentry*, обеспечивающих поддержание ФП и атипичного ТП [1,7,8].

Данные клинических исследований о влиянии рецидивов ФП/ТП в пределах «слепого периода» на отдаленные результаты интервенционного лечения противоречивы. Ряд авторов относят рецидивы ФП/ТП в «слепом периоде» к факторам неблагоприятного прогноза и связывают их с сохранением устойчивых рецидивов ФП/ТП в более поздние сроки [6,9-11]. По данным других исследователей корреляция между возникновением рецидивов ФП/ТП в слепом периоде и последующим стойким удержанием синусового ритма (СР) за пределами 90 суток отсутствует [12,13].

Независимо от своего прогностического значения, рецидивы ФП и ТП, возникающие в «слепом периоде», представляют существенную проблему для здравоохранения, поскольку многие из них сопровождаются выраженными клиническими проявлениями и требуют обращения за медицинской помощью. При устойчивом течении аритмии у таких пациентов нередко возникает необходимость проведения кардиоверсии.

Традиционной и устоявшейся методикой восстановления ритма при ФП/ТП является проведение электрической кардиоверсии (ЭКВ), усредненная эффективность которой для купирования пароксизмальных и персистирующих форм ФП/ТП составляет 70-90% [14]. Проведение ЭКВ ассоциировано с необходимостью анестезиологического пособия, риском электрической травмы сердца, феноменом «оглушенных предсердий», нормализационными тромбозмболиями, а также риском рецидива ФП/ТП после восстановления СР [15]. Имеются сведения и о других, более редких осложнениях: Е.С. Ситковой и соавт. описан случай синдрома Такоцубо после ЭКВ пароксизмальной ФП [16].

Альтернативой ЭКВ является проведение медикаментозной кардиоверсии (МКВ), которая по результатам ранее опубликованных исследований характеризуется меньшими показателями эффективности. Она составляет от 34 до 69%, если в этих целях используется наиболее безопасный и эффективный антиаритмический препарат III класса Амиодарон [17].

С 2014 г. в государственном реестре лекарственных средств зарегистрирован новый антиаритмический препарат III класса – 4-Нитро-*N*-[(1*RS*)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил) этил] бензамида гидрохлорид (клинические испытания проходил под названием ниферидил, утвержденное торговое название рефралон (производитель «КардиоФарм», экспериментальное производство медико-биологических препаратов, подразделение ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России). На момент написания данной статьи (февраль 2024 г.) Всемирной организацией здравоохранения рекомендовано международное непатентованное название кавутилид (письмо 35-180/19 12327 от 19/11/2021 г.).

Основным механизмом действия кавутилида является подавление калиевого тока задержанного выпрямления – *I_{Kr}*. Препарат также подавляет кальциевый входящий ток большой проводимости *L*-типа – *I_{Ca}*, *L*. Взаимодействие с ионными каналами приводит к увеличению длительности трансмембранного потенциала действия кардиомиоцитов и рефрактерных периодов желудочков и (в большей степени) предсердий, что было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [18].

С 2020 г. препарат включен в Национальные клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации [19].

К настоящему моменту накоплен богатый опыт применения кавутилида в качестве средства для МКВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП. Суммарная эффективность препарата по данным многоцентрового исследования составила 91,6% [20]. В отдельных работах эффективность достигает 96,7% при купировании пароксизмальной ФП/ТП и 93% при купировании персистирующей ФП/ТП [21,22].

В последние годы получены данные о целесообразности использования 4-х этапной схемы введения кавутилида, в соответствии с которой максимальная суммарная доза остается неизменной (30 мг/кг), но введение начинают с наименьшей дозы 5 мг/кг. Таким образом, схема МКВ приобретает следующий вид: 5 мг/кг – 5 мг/кг – 10 мг/кг – 10 мг/кг, с 15-ти минутными интервалами до момента восстановления СР или достижения максимальной суммарной дозы 30 мг/кг, или до развития нежелательных эффектов, требующих прекращения введения. Данная схема повышает безопасность кардиоверсии за счет выявления неблагоприятных эффектов на этапах введения малых доз. В 2020 г. получен патент (# RU 2728715 C1) [22].

Следует отметить, что ранее не изучалось применение кавутилида у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, возникшими в качестве рецидивов, после катетерной абляции. Целью настоящего исследования стала оценка результатов МКВ кавутилидом у больных с рецидивами ФП и ТП, возникших в «слепом периоде», т.е. в течение 90 сут. после катетерной абляции легочных вен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с рецидивами пароксизмальной и персистирующей форм ФП/ТП, возникшими в период 90 дней после перенесенных процедур РЧА и БКА,

в возрасте 18 лет и старше, имеющие показания для восстановления СР. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с государственным стандартом 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (GCP). Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

Критерии не включения:

- Аритмогенное действие любого антиаритмического препарата в анамнезе.
- Брадисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий с ЧСС <50 уд./мин. или паузы >3 сек.
- Установленный диагноз синдрома слабости синусового узла (за исключением больных с имплантированным электрокардиостимулятором).
- Атриовентрикулярная блокада II-III степени, двух- и трехпучковые блокады при отсутствии электрокардиостимулятора.
- Хроническая болезнь почек VI-V стадии (скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI).
- Острый коронарный синдром.
- Сердечная недостаточность IV функционального класса (по классификации NYHA).
- Необходимость применения лекарственных препаратов, увеличивающих продолжительность интервала QT без возможности их отмены.
- Бронхиальная астма неконтролируемого течения и/или тяжелая дыхательная недостаточность.

Всем пациентам обязательно выполнялось клинико-инструментальное обследование, направленное на выявление критериев исключения:

- Необходимость экстренного восстановления СР.
- Спонтанное восстановление СР до проведения МКВ.
- Продолжительность интервала QTc >440 мс.
- Тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз.
- Электролитные нарушения: гипокалиемия и гипомagneмия (уровень калия менее 3,5 ммоль/л; уровень магния менее 0,65 ммоль/л).
- Спонтанное эхоконтрастирование III-IV степени, тромбоз полостей/ушек предсердий по данным чреспищеводной эхокардиографии.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В исследование включены 56 пациентов (32 мужчины и 24 женщины) в возрасте $62,20 \pm 8,47$ года. У 10 пациентов рецидив аритмии был представлен персистирующей ФП/ТП средней продолжительностью $30,00 \pm 14,20$ дня. У 46 пациентов на момент включения в исследование рецидивы представляли пароксизмы ФП/ТП, медиана длительности составила 20 ч [интерквартильный размах Q25; Q75 составил 5,25; 38,0 ч].

У 41 пациента на ЭКГ была зарегистрирована ФП (73%), у 15 пациентов (27%) – атипичное ТП.

Наиболее частой сопутствующей патологией являлась гипертоническая болезнь (ГБ) – 80,4 % (n=45), при этом почти в 90% случаев (n=40) пациенты имели 2 и 3 стадии ГБ. Важным аспектом клинической характеристики включенных в исследование больных является высокая частота неэффективных попыток проведения ЭКВ (71%), а также МКВ амиодароном (62,5%) в недавнем анамнезе.

Среди типов перенесенных вмешательств, после которых

был зарегистрирован купируемый в настоящем исследовании рецидив ФП/ТП, оба метода – РЧА и БКА – были выполнены у одинакового количества больных (n=28; 50%). Кроме того, у 7 пациентов (12,5 %) интраоперационно дополнительно выполнена РЧА кава-трикуспидального истмуса и у 8 пациентов (14,2%) выполнена дополнительная изоляция задней стенки ЛП.

Среди всех пациентов интраоперационное подтверждение достигнутой изоляции ЛВ отмечено в 85,7% случаев (n=48). У 21 пациента (37,5%) было предпринято более одной попытки катетерной аблации по поводу ФП/ТП в анамнезе.

Общее число больных, которым попытки восстановления СР с применением кавутилида выполнялись в срок от 1 до 7 суток после РЧА/БКА, составило 45 человек (80,3%).

После исключения противопоказаний, всем пациентам в условиях блока интенсивной терапии под непрерывным мониторингом электрической активности сердца (прикроватное мониторирование) в соответствии с 4-х этапной схемой выполнялось внутривенное введение (в/в) антиаритмического препарата III класса — кавутилида (рефралон).

Первый болюс 5 мг/кг в/в медленно, в течение 2-3 минут. Далее, при сохранении ФП/ТП и при отсутствии противопоказаний, через 15 минут, введение 5 мг/кг в/в повторялось (суммарная доза 10 мг/кг). Спустя ещё 15 минут при сохранении ФП/ТП и при отсутствии противопоказаний выполнялось в/в введение еще 10 мг/кг кавутилида (суммарная доза 20мг/кг). Еще через 15 минут при сохранении ФП/ТП и отсутствии противопоказаний выполнялось в/в введение завершающей дозы кавутилида – 10 мг/кг (максимальная суммарная доза 30 мг/кг).

Перед введением каждой последующей дозы препарата выполнялась обязательная оценка параметров ЭКГ, как на основании записи прикроватного мониторирования в реальном времени, так и стандартной поверхностной 12-ти канальной ЭКГ.

Условия прекращения введения кавутилида (рефралона) на любом из этапов МКВ:

1. Достижение устойчивого СР.
2. Увеличение QT >500 мс на фоне сохраняющейся ФП/ТП.
3. Снижение ЧСС <50 уд/мин.
4. Развитие проаритмических эффектов.
5. Любые изменения в статусе пациента, требующие немедленного вмешательства медицинского персонала.

Наблюдение в блоке интенсивной терапии продолжалось до момента прекращения нарастания длительности интервала QT, но не менее 6 ч от начала введения первой дозы кавутилида.

Дальнейший мониторинг в палате отделения продолжался не менее 24 ч от начала введения и представлял собой непрерывный телеметрический контроль параметров ЭКГ с целью своевременного выявления возможных проаритмических эффектов и ретроспективного анализа записи ЭКГ.

В качестве критериев эффективности приняты:

1. Факт восстановления СР в течение 24 ч от момента начала МКВ кавутилидом.
2. Время от начала первого введения препарата до момента восстановления СР.
3. Отсутствие устойчивого рецидивирования ФП/ТП (более 30 сек) в течение 24 ч.
4. Факт сохранения СР по завершении 24 ч от момента начала МКВ кавутилидом

Критерии безопасности:

1. Острые сердечно-сосудистые осложнения: острый ин-

- фаркт миокарда (ОИМ), острая сердечная недостаточность (ОСН), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).
2. Увеличение продолжительности интервала QT >500 мсек.
3. Желудочковое аритмогенное действие препарата: наличие устойчивых и неустойчивых пробежек полиморфной желудочковой тахикардии по типу torsades de pointes (TdP).
4. Наличие бессимптомной брадикардии с ЧСС <40 уд/мин., либо гемодинамически значимой брадикардии с ЧСС <50 уд/мин. на фоне ФП/ТП или после восстановления СР.
5. Выявление пауз >3 сек. в момент восстановления ритма или в течение 24 ч на фоне СР и/или сохраняющейся ФП/ТП,

независимо от их гемодинамической значимости.

В случае развития нежелательных явлений (НЯ) и их сохранения к моменту завершения 24-часового интервала наблюдения за пациентом в обязательном порядке было предусмотрено продолжение наблюдения до момента разрешения НЯ.

Статистический анализ. Анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=56) [составлено авторами]
Table 1. Clinical characteristics of patients in the study (n=56) [compiled by the authors]

Показатель	Значение
Возраст (лет), М ± SD	62,20 ± 8,47
Пол (муж/жен, n, %)	32 (57,1%) / 24 (42,9%)
ИМТ М ± SD кг/м²	30,11 ± 4,88
Купируемая форма аритмии, n (%)	
• ФП/АТП:	41(73%) / 15 (27%)
Среди них:	
• Пароксизмальная ФП:	33 (58,9%)
• Персистирующая ФП:	8 (14,2%)
• Пароксизмальное АТП:	13 (23,2%)
• Персистирующее АТП:	2 (3,5%)
Общая длительность анамнеза ФП/ТП, Ме (лет) [Q25;Q75]	5,00 [2,75; 7,00]
Длительность купируемого эпизода пароксизмальной ФП/ТП, часы Ме [Q25;Q75]	20 [5,25;38,0]
Длительность купируемого эпизода персистирующей ФП/ТП, дни, М ± SD	30,00 ± 14,20
ГБ, n (%)	45 (80,4%)
ИБС/ПИКС, n (%)	5 (9%) / 3 (5,4%)
ТБКА коронарных артерий, n (%)	4 (7%)
ХСН, n (%)	10 (18%)
ФК ХСН, I/II/III n	4 (7%)/4 (7%)/2 (3,5%)
Объём ЛП, М ± SD, мл	80 ± 15
Размер ЛП, М ± SD, см	4 ± 0
ФВЛЖ %, Ме [Q25;Q75]	60 [55; 60]
ОНМК, n (%)	4 (7.1%)
Количество баллов по шкале CHA2DS2VASc, Ме [Q25;Q75]	2 [1;3]
Неэффективность ЭКВ в анамнезе, n (%)	40 (71,4%)
Неэффективность в/в амиодарона в анамнезе, n (%)	35 (62,5%)
Время с момента РЧА/БКА до возникновения аритмии – дни, Ме [Q25; Q75]	2,00 [1,00; 6,25]
Тип проведённой аблации: n (%)	
• БКА	28 (50%)
• РЧА ЛВ	28 (50%)
Изоляция задней стенки ЛП: n (%)	8 (14,2%)
РЧА КТИ, n (%)	7 (12,5%)
Интраоперационное подтверждение изоляции ЛВ, n (%)	48 (85,7%)
2 и более катетерных аблаций в анамнезе, n (%)	21 (37,5%)

Примечание/Note: ГБ — гипертоническая болезнь (essential arterial hypertension), ИБС — ишемическая болезнь сердца (stable coronary disease), ИМТ — индекс массы тела (body mass index), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения (Stroke), ПИКС — постинфарктный кардиосклероз (postinfarction cardiosclerosis), АТП — атипичное трепетание предсердий (atypical atrial flutter), ХСН — хроническая сердечная недостаточность (Chronic heart failure), ФК — функциональный класс (functional class), ФП — фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), ТБКА — транслуминальная баллонная ангиопластика (transluminal balloon angioplasty), ЛП — левое предсердие (left atrium), ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка (left ventricular ejection fraction), БКА — баллонная криоаблация (cryoballoon ablation), РЧА ЛВ — радиочастотная аблация легочных вен (pulmonary vein radiofrequency ablation), РЧА КТИ — радиочастотная аблация каватрикуспидального истмуса (typical atrial flutter radiofrequency ablation), ЭКВ — электрическая кардиоверсия (electrical cardioversion), NYHA — New-York Heart Association.

В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывались с помощью Me [Q25;Q75]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение по категориальным показателям проводилось с использованием точного теста Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности

Из всех 56 включенных пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, возникшими в слепом периоде РЧА/БКА, в результате МКВ кавутилидом восстановление СР было достигнуто у 55 пациентов (98,2%). Сохранение СР к концу периода 24 ч наблюдения отмечено у 53 пациентов (94,5%).

Схематическое изображение процедуры МКВ и результаты эффективности каждой из доз кавутилида наглядно представлены на рисунке 1. Общий результат оценки эффективности кавутилида представлен в таблице 2.

Кавутилид в дозе 5 мкг/кг был введен всем 56 пациентам, после чего восстановление СР отмечено у 19 пациентов (33,9%). Дальнейшее введение кавутилида в суммарной дозе 10 мкг/кг (5 мкг/кг + 5 мкг/кг) позволило восстановить СР еще у 15 пациентов (+26,7%) и продемонстрировало суммарную эффективность 60,6% (n=34).

Суммарная доза 20 мкг/кг (5 мкг/кг + 5 мкг/кг + 10 мкг/кг), введенная еще 22 пациентам, восстановила СР у 11 из них (+17,8%), установив эффективность на уровне 78,4% (n=44).

Оставшиеся 12 пациентов получили максимальную дозу кавутилида 30 мкг/кг (5 мкг/кг + 5 мкг/кг + 10 мкг/кг + 10 мкг/кг), что позволило достичь эффекта у 11 из них (+19,6%). Таким образом, накопленная эффективность восстановления СР составила 98,2% (n=55). Лишь у 1 пациента (1,8%), несмотря на введенную максимальную дозу кавутилида, в течение 24 ч наблюдения сохранялась ФП (рис. 1).

Медиана времени от начала МКВ до момента восстановления СР составила 22 [10;44] мин.

Среди 55 пациентов с восстановленным СР, у 47 (85,5%) не было зарегистрировано рецидивов ФП/ТП. У 8 человек (14,5%) в течение 24 часов наблюдения отмечены повторные рецидивы

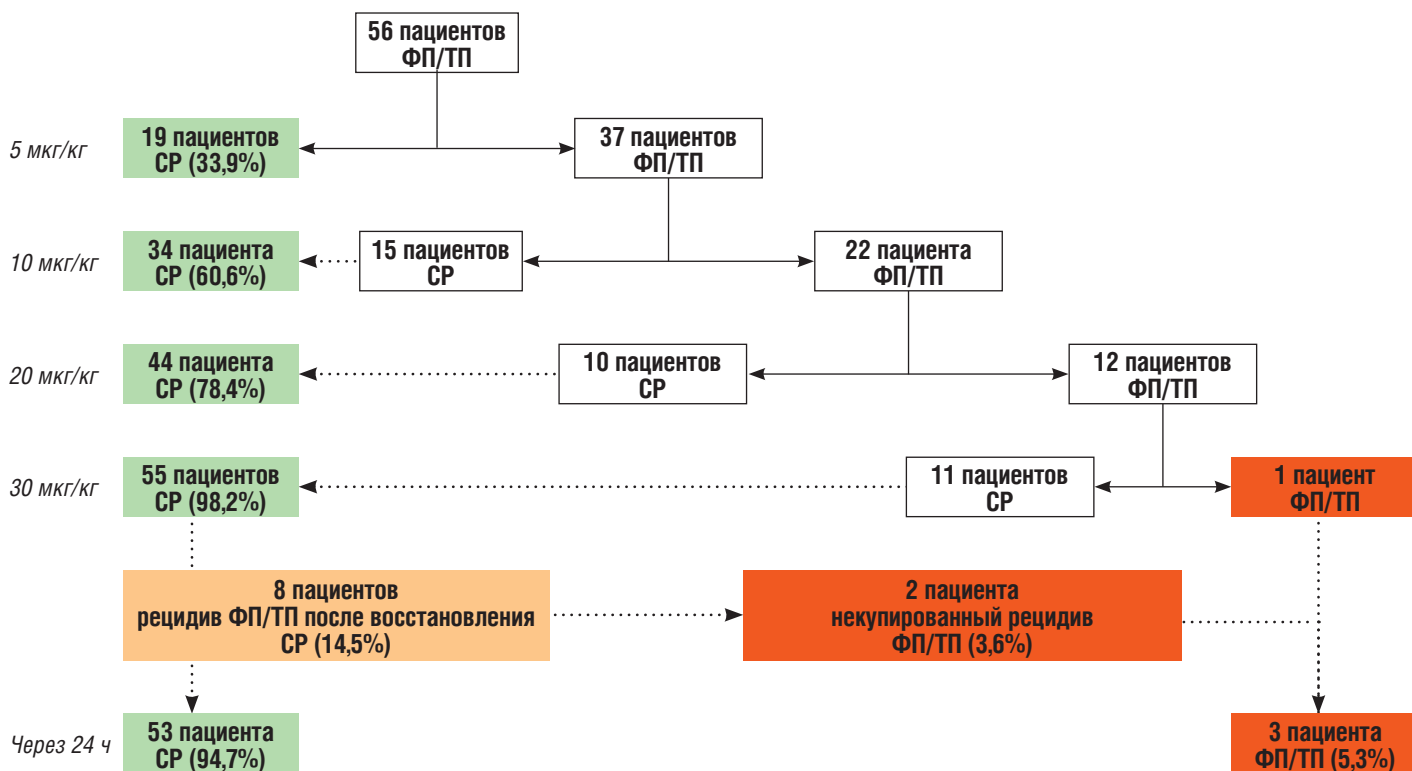


Рисунок 1. Схема проведения медикаментозной кардиоверсии кавутилидом и результаты процедуры [рисунок автора, Зельберга М.А.]

Figure 1. Stepwise approach to pharmacological cardioversion with cavutilde and results of the procedure [Figure by the author, Maksim A. Zelberg]

Таблица 2. Оценка эффективности кавутилида в зависимости от использованной дозы по избранным критериям [составлено авторами]

Table 2. Evaluation of cavutilde effectiveness depending on the dose and according to selected criteria [compiled by the authors]

Критерий эффективности	5 мкг/кг	10 мкг/кг	20 мкг/кг	30 мкг/кг
Восстановление СР, n (%)	19 (33,9%)	34 (56%)	44 (78,4%)	55 (98,2%)
Время до момента купирования, Me [Q25;Q75] (мин)	9 [7;12]	23 [20;26]	44 [36;46]	75 [52;480]
Отсутствие устойчивых рецидивов ФП/ТП (>30 сек) в течение 24ч, n (%)	17 (89,4%)	31 (91,1%)	38 (86,3%)	47 (85,4%)
Факт сохранения СР к 24 ч	19 (100%)	34 (100%)	42 (95,4%)	53 (94,6%)

Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm), ФП – фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), ТП – трепетание предсердий (atrial flutter)

ФП/ТП (рис. 1), которые не купировались к окончанию наблюдения лишь у 2 пациентов (3,6%). Таким образом, ещё один критерий эффективности – сохранение СР через 24 ч после начала введения кавутилида – был достигнут в 94,5% случаев (n=53) (табл. 2).

Следует отметить, что все не купировавшиеся самостоятельно рецидивы ФП/ТП были отмечены у пациентов, которым для достижения СР потребовались более высокие дозы кавутилида (20 мкг/кг и 30 мкг/кг). У пациентов, восстановивших СР после применения минимальных доз 5 мкг/кг и 10 мкг/кг, все рецидивы были представлены самостоятельно купировавшимися пароксизмами и их наличие не повлияло на итоговую эффективность кардиоверсии (сохранение СР через 24 ч, см. табл. 2).

Среди включенных в исследование, лишь у 10 пациентов (17,8%) на момент проведения МКВ имела место персистирующая форма ФП/ТП. Во всех этих случаях был успешно восстановлен СР, который сохранялся через 24 часа наблюдения.

Более многочисленной была группа пациентов (n=46), у которых МКВ кавутилидом была проведена по поводу рецидива пароксизмальной формы ФП/ТП. И в этой группе кавутилид продемонстрировал высокую эффективность как в достижении СР – 97,8% (n=45), так и в его успешном сохранении через 24 часа наблюдения – 93,4% (n=43). Наглядное представление эффективности кавутилида в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП в зависимости от дозы препарата продемонстрировано на рисунке 2.

Среди всех пациентов с пароксизмальной ФП/ТП (n=46) введение минимальной дозы 5 мкг/кг имело эффект в 36,9% случаев (n=17), а доза 10 мкг/кг позволила достичь СР ещё в 23,9% случаев (n=11), приведя общую эффективность к значению 60,8% (n=28).

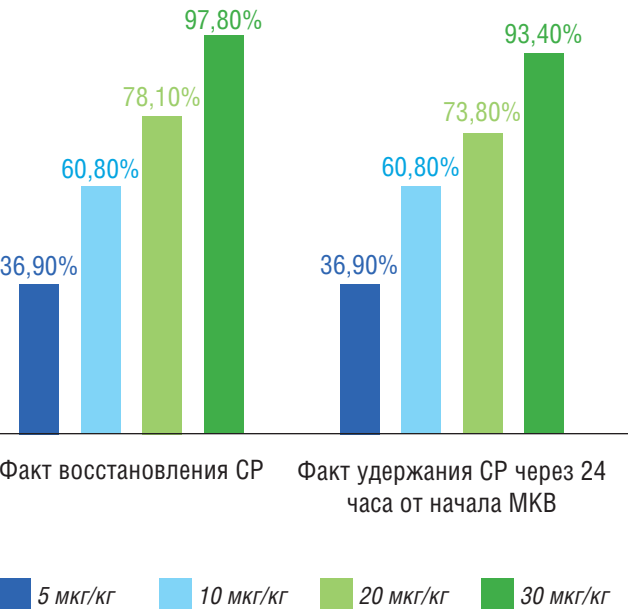


Рисунок 2. Эффективность различных доз кавутилида у пациентов с рецидивами пароксизмальной формы ФП/ТП в слепом периоде после катетерной аблации (n=46) [составлено авторами]

Figure 2. Efficacy of different cavutide doses in patients with recurrent paroxysmal AF/AFL within blanking period after catheter ablation (n=46) [compiled by the authors]
Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm), МКВ – медикаментозная кардиоверсия (pharmacological cardioversion)

Применение дозы 20 мкг/кг среди оставшихся 18 пациентов повысило суммарную эффективность МКВ до 78,1% (n=36). И наконец, применение максимальной суммарной дозы 30 мкг/кг у оставшихся 10 пациентов с рецидивами пароксизмов ФП/ТП позволила достичь эффективности восстановления СР на уровне 97,8% (n=45).

При детальном рассмотрении рисунка 2 наблюдается расхождение по 2-м избранным критериям эффективности в подгруппах доз 20 мкг/кг и 30 мкг/кг. Оно обусловлено наличием 6 пациентов (13%) с рецидивами ФП/ТП после факта достижения СР, в 2-х случаях из которых (4,3%) повторного купирования не произошло, что и отразилось на показателе эффективности удержания СР спустя 24 часа наблюдения.

Интраоперационные результаты катетерной аблации ФП/ТП и эффективность МКВ кавутилидом при ранних рецидивах аритмии

Поскольку достижение изоляции легочных вен является основной задачей в ходе катетерной аблации ФП, был проведен дополнительный анализ возможного влияния результатов катетерной аблации на показатели эффективности МКВ кавутилидом (табл. 3).

Таблица 3. Показатели эффективности кавутилида по избранным критериям у больных с различными интраоперационными результатами аблации ФП/ТП [составлено авторами]
Table 3. Cavutide efficacy according to selected criteria in patients with different intraoperative results [compiled by the authors]

Критерии	Изоляция ЛВ достигнута, n=48	Изоляция ЛВ не достигнута, n=8	P
Факт восстановления СР, n (%)	47 (97,9%)	8 (100%)	1,000
Рецидив ФП/ТП после восстановления СР, n (%)	6 (12,5%)	2 (25%)	0,320
Факт сохранения СР через 24 часа наблюдения, n (%)	46 (95,8%)	7 (87,5%)	0,376

Примечание/Note: значение p по данным точного теста Фишера (p value according to Fisher's test)

Пациенты с изоляцией ЛВ, подтвержденной во время вмешательства, составляли абсолютное большинство (n=48). У 8 пациентов в ходе проведенной аблации достичь изоляции всех ЛВ не удалось. При отсутствии существенных различий в вероятности купирования аритмии (97,9% против 100%) отмечено более частое возникновение повторных рецидивов у пациентов с недостигнутой изоляцией легочных вен (25% против 12,5%) и меньшая вероятность сохранения успешно восстановленного СР через 24 ч наблюдения (87,5% против 95,8%), однако данные различия не достигли критериев статистической достоверности (табл. 3).

Анализ безопасности МКВ кавутилидом

Ни у одного из включенных в исследование пациентов не отмечено развития таких острых сердечно-сосудистых осложнений как ОНМК, ОСН, ОИМ или декомпенсации имеющейся ХСН (табл. 4).

У 5 пациентов (8,9%) зарегистрировано увеличение интервала QT>500 мсек. У 4 из них на фоне удлинения QT желудочковые нарушения ритма не регистрировались. Во всех случаях произошла нормализация длительности интервала QT без дополнительных вмешательств в сроки до 6 часов от момента начала МКВ (табл. 4). Стоит отметить, что удлинение QT носило строго дозозависимый характер.

У одного больного (1,78%) зарегистрировано желудочковое аритмогенное действие, представленное неустойчивым однократным пароксизмом полиморфной ЖТ типа TdP (16 комплексов QRS в течение 4 сек.). Нежелательный эффект развился на фоне удлинения интервала QT/QTc до 560/578 мс, соответственно, после восстановления СР на 23 минуте от начала введения при суммарной введенной дозе 10 мкг/кг. Пациенту проведена быстрая инфузия магния сульфата (2,5 г), после чего пароксизмы TdP не повторялись, а продолжительность интервала QT/QTc вернулась к нормальным значениям спустя 2,5 часа наблюдения в палате интенсивной терапии.

Паузы более 3,0 сек зарегистрированы у 6 пациентов (10,7%), все они регистрировались в момент купирования ФП/ТП (табл. 4). У 4 пациентов (7,1%) паузы были бессимптомными, длительность их не превышала 5 сек. Еще 2 пациента (3,5 %) в момент купирования аритмии после введения максимальной дозы 30 мкг/кг имели паузы 12 и 14 сек., сопровождающиеся жалобами на головокружение и пресинкопальное состояние, которые сочетались с транзиторными эпизодами синусовой брадикардии. Данные нежелательные явления разрешились в течение нескольких минут и не потребовали дополнительных терапевтических вмешательств. В последних двух случаях при дальнейшем наблюдении у пациентов отмечались устойчивые проявления дисфункции синусового узла, не связанные с применением препарата. В обоих случаях в плановом порядке были имплантированы постоянные двухкамерные ЭКС.

Эпизоды брадикардии <50 уд./мин. отмечены у 3-х пациентов (5,3%), в число которых вошли два описанных выше случая возникновения пауз продолжительностью более 5 сек. и один пациент с эпизодом ритма из атриовентрикулярного соединения частотой 40 уд./мин. продолжительностью 2 минуты с последующим включением синусового узла.

Таким образом, при оценке безопасности всей группы включенных в исследование пациентов, у 76,8% (n=43) не отмечено развитие нежелательных явлений.

Вероятность как удлинения интервала QT, так и возникновения пауз в момент купирования ФП/ТП, увеличивалась по мере увеличения суммарной использованной дозы препарата (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании впервые выполнена оценка эффективности и безопасности кавутилида (рефралона), как средства для купирования так называемых «ранних» рецидивов ФП/ТП в когорте пациентов, переживших операции РЧА и БКА.

Кавутилид (рефралон) демонстрирует крайне высокую эффективность купирования как пароксизмальной (97,8%), так и персистирующей форм (100%) ФП/ТП, возникших в виде рецидивов аритмии в рамках слепого периода операций РЧА и БКА.

Указанные значения эффективности близки к тем показателям, которые были получены в ранее выполненных работах на более крупных выборках пациентов, которым, однако, катетерные абляции не проводились [20, 21, 22, 23].

Стоит отметить, что пациенты, включенные в настоящее исследование, характеризовались более высокой частотой развития повторных рецидивов ФП/ТП (14,2%, n=8) в течение 24 часов после начала введения кавутилида, то есть ещё в условиях продолжающегося действия препарата. В ранее опубликованном многоцентровом исследовании пострегистрационного применения рефралона, включившем 727 пациентов, которым катетерная абляция ранее не проводилась, частота рецидивов в течение 24 часов составила 5,7% (n=38) [20].

Не купировавшиеся самостоятельно в рамках 24 часового периода наблюдения повторные рецидивы аритмии заслуживают особого внимания и дальнейшего подробного изучения на более крупных выборках больных, поскольку они отмечались у пациентов, получивших кавутилид в средней и максимальной дозах (20 мкг/кг и 30 мкг/кг), т.е. не могут быть объяснены недостаточными терапевтическими концентрациями препарата.

При оценке возможного влияния ключевого интраоперационного результата выполненной РЧА/БКА – достижения полной изоляции ЛВ – на достижение выбранных критериев эффективности было установлено, что вероятность восстановления СР после применения кавутилида не зависит от результатов проведенного вмешательства. При этом, однако, повторные рецидивы ФП/ТП в рамках 24 часового периода наблюдения отмечались вдвое чаще у тех пациентов, у которых полной изоляции ЛВ в ходе вмешательства достичь не удалось. Отсутствие статистически достоверных различий по этому показателю, по-видимому, обусловлено малым количеством больных, прежде всего в группе, где ЛВ не удалось полностью изолировать. При всем при этом, общий результат представляется весьма убедительным: сохранение СР через 24 часа наблюдения зарегистрировано в 94,6% случаев (n=53).

Это указывает на то, что кавутилид (рефралон) является не только высокоэффективным средством купирования ФП/ТП, но и надежно защищает на протяжении 24 часов подавляющее большинство пациентов, переживших абляцию ЛВ, от рецидивов аритмии.

При оценке безопасности применения кавутилида у включенных в это исследование больных отмечено, что наиболее частыми нежелательными явлениями являлись: патологическое удлинение интервала QT (n=5, 8,9%) и брадиаритмии (n=6, 10,7%). Удлинение интервала QT является закономерным фармакологическим эффектом, отражающим действие кавутилида на процесс реполяризации миокарда желудочков.

Таблица 4. Оценка безопасности кавутилида по избранным в зависимости от использованной дозы критериям [составлено авторами]
Table 4. Cavutilide safety according to selected criteria and doses [compiled by the authors]

Критерии безопасности	5 мкг/кг	10 мкг/кг	20 мкг/кг	30 мкг/кг
Острые сердечно-сосудистые осложнения (ОНМК, ОЧН, ОИМ), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Удлинение QT>500мс, n (%)	1 (1,78%)	2 (3,57%)	5 (8,9%)	5 (8,9%)
Желудочковое аритмогенное действие (TdP), n(%)	0 (0%)	1 (1,78%) TdP	1 (1,78%)	1 (1,78%)
Паузы >3 сек., n (%)	0 (0%)	3 (5,3%)	4 (7,1%)	6 (10,7%)
Брадикардия, n (%)	0 (0%)	1 (1,78%)	1 (1,78%)	3 (5,3%)
Отсутствие нежелательных явлений, n (%)	55 (98,2%)	50 (89,2%)	47 (83,9%)	43 (76,8%)

Частота встречаемости и степень патологического удлинения интервала QT при использовании кавутилида напрямую зависят от использованной дозы препарата и сопоставимы с результатами применения других антиаритмических препаратов III класса, амиодарона и соталола [24].

Развитие желудочковой тахикардии по типу TdP у одной из включенных в исследование пациенток (1,78%) в очередной раз напоминает о необходимости проведения МКВ в условиях блока интенсивной терапии и непрерывного мониторинга ЭКГ не только во время введения кавутилида, но и после восстановления СР. Распространенность TdP у пациентов в группе с рецидивами ФП/ТП после катетерной аблации не превысила таковую у пациентов с ФП/ТП, которым аблационные воздействия не выполнялись [20,23].

Непродолжительные паузы и транзиторные эпизоды брадикардии, наблюдавшиеся в момент восстановления СР, носили доброкачественный характер, разрешались самостоятельно без дополнительных вмешательств и в большей части случаев обусловлены угнетающим действием ФП/ТП на автоматизм синоатриального узла. Подобного рода явления нередко наблюдаются и при ЭКВ [23]. В рамках настоящего исследования лишь в 2-х случаях зарегистрированы продолжительные паузы и устойчивые эпизоды брадикардии, проявления которых наблюдались и за пределами временных рамок действия кавутилида, что являлось проявлением истинной дисфункции синусового узла и в последующем потребовало проведения операций плановой имплантации ЭКС.

Принимая во внимание большую долю пациентов (n=45; 80,3%), которым в нашем исследовании МКВ кавутилидом выполнялась в первые 7 суток после РЧА/БКА, т.е. в раннем послеоперационном периоде, когда еще имеется вероятность осложнений проведенного вмешательства и повышен риск межлекарственных взаимодействий, количество зарегистрированных нежелательных явлений представляется вполне приемлемым, поскольку оно не превышает количество нежелательных явлений в ранее опубликованных клинических исследованиях с применением кавутилида (рефралона) [20,23].

Резюмируя результаты проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1) Кавутилид (рефралон) может быть рекомендован для МКВ у пациентов с рецидивами ФП/ТП в слепом периоде операции РЧА/БКА как высокоэффективный и безопасный препарат.

2) У пациентов, перенесших РЧА/БКА, показатели эффективности восстановления СР при использовании рефралона не зависят от результатов выполненного оперативного вмешательства (достижения изоляции ЛВ).

3) Наличие большого числа повторных рецидивов ФП/ТП в течение 24-часового наблюдения после введения рефралона у пациентов, перенесших РЧА/БКА, указывает на целесообразность раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии с целью успешного удержания СР в 90-дневном «слепом периоде». Данные, подтверждающие безопасность раннего назначения противорецидивной терапии, были ранее опубликованы [25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres et. al., ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
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. 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. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373> [Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA, et al., Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardial Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):368-373. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373>]
4. 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>
5. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015 Oct 6; 132(14):1311-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016871>
6. 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/evaa239>
7. Михайлов ЕН, Лебедев ДС, Покушалов ЕА, и др. Криобаллонная аблация в Российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий: результаты первого национального опроса. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(11):86-91. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-86-91> [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>]
8. 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>
9. Irfan G, de Asmundis C, Mugnai G, et al. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: a single-centre experience. *Europace*. 2016 Jul;18(7):987-93. <https://doi.org/10.1093/europace/euv365>
10. Motoc A, Abugattas JP, Roosens B, Scheirlinck E, et al. Left atrium remodeling predicts late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after second generation cryoballoon ablation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018 Sep 25;16(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0137-8>
11. Ciconte G, Ottaviano L, de Asmundis C, Baltogiannis G, et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm*. 2015 Jan;12(1):60-6. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.09.063>
12. Tokuda M, Yamashita S, Matsuo S, Kato M, et al. (2019) Clinical significance of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon vs. radiofrequency ablation—A propensity score matched analysis. *PLoS ONE* 14(7):e0219269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219269>
13. Onishi N, Kaitani K, Nakagawa Y, et. al. EAST-AF Investigators. The association between late-phase early recurrence within the blanking period after atrial fibrillation catheter ablation and long-term recurrence: Insights from a large-scale multicenter study. *Int J Cardiol*. 2021 Oct 15;341:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.053>
14. 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)
15. Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Соко-

- лов С.Ф., и соавт. Острые изменения внутрисердечной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии, 2019, Том 26, No 1 (95), с. 24-30. <https://doi.org/10.25760/VA-2019-95-24-30> [Vlodzyanovskiy V.V., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., et al. Acute changes in atrial haemodynamics after electrical and drug cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2019;26(1):24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.25760/VA-2019-95-24-30>]
16. Ситкова Е.С., Сморгон А.В., Баталов Р.Е., и соавт. Клинический случай синдрома такоцубо у пациента с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4S):5179. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5179> [Sitkova E.S., Smorgon A.V., Batalov R.E., et al. Takotsubo syndrome in a patient with atrial fibrillation after electrical cardioversion: a case report. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4S):5179. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5179>]
 17. Cybulski J, Kulakowski P, Budaj A, et al. Intravenous amiodarone for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. Clinical Cardiology. 2003;26(7):329-335. <https://doi.org/10.1002/clc.4950260707>
 18. 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.]
 19. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594> [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>]
 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. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05> [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. Гяглоева ДА, Миронов НЮ, Дзаурова ХМ, Зельберг МА и соавт. Результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона для восстановления синусового ритма у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. Вестник аритмологии. 2024;31(1):63-70. <https://doi.org/10.35336/VA-1289> [Gagloeva D.A., Mironov N.Yu., Dzaurova Kh.M., Zelberg M.A., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. Results of a prospective randomized study comparing efficacy and safety of refralon and amiodarone for cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. Journal of Arrhythmology. 2024;31(1):63-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-1289>]
 22. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., и соавт. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата рефралон. Первые результаты клинического применения. Кардиологический вестник. 2021;16(1):49-55. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601149> [Dzaurova KhM, Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovsky VV, et al. Efficiency and safety of the modified protocol for cardioversion of atrial fibrillation using domestic antiarrhythmic drug Refralon. Initial clinical results. Russian Cardiology Bulletin. 2021;16(1):49-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601149>]
 23. Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М. и соавт. Накопленный опыт и новые перспективы применения антиаритмического препарата кавутилид. РМЖ. 2023;9:40-46. [Yuricheva Yu.A., Mironov N.Yu., Dzaurova Kh.M., et al. Current experience and new prospects for the use of the antiarrhythmic drug — cavutilde. RMJ. 2023;9:40-46.]
 24. Hamilton D Sr, Nandkeolyar S, Lan H, et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Dec;20(6):549-558. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00401-5>
 25. Гяглоева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., и соавт. Эффективность и безопасность раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после медикаментозной кардиоверсии рефралоном. Кардиология. 2023;63(6):21-27. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2276> [Gagloeva D.A., Dzaurova Kh.M., Zelberg M.A., 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2276>]