

**\*Крымукова М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Гаглоева Д.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П.**

## ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗЫ КАВУТИЛИДА В СРАВНЕНИИ С АМИОДАРОНОМ ПРИ ПАРОКСИЗМАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

### Сведения об авторах:

**\*Автор, ответственный за переписку:** Крымукова Марина Анзоровна, аспирант, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д.15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: krimukmarina@mail.ru, SPIN-код: 9844-2013, ORCID: 0000-0002-4620-6181

**Миронов Николай Юрьевич**, д.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: nikmir.7ko@gmail.com, SPIN-код: 3542-5572, ORCID: 0000-0002-6086-6784,

**Юричева Юлия Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: yu-minkova@yandex.ru, SPIN-код: 8329-3595, ORCID: 0000-0002-5532-6345

**Гаглоева Диана Артуровна**, врач-кардиолог, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: gagloeva3005@gmail.com, SPIN-код: 6554-8580, ORCID: 0000-0002-9295-6813

**Соколов Сергей Федорович**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: sokolov@astrocard-meditek.ru, SPIN-код: 5551-8391, ORCID: 0000-0001-5418-7796

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель** данного исследования является сравнительная оценка однократного применения фиксированной минимальной дозы кавутилида (рефралона; Россия; ФГБУ НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России) 350 мкг с амиодароном с точки зрения эффективности и безопасности при лечении пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 62 пациента с пароксизмами фибрилляции, трепетания предсердий, разделённые на две группы (по 31 пациенту в каждую). Первой группе однократно вводили фиксированную дозу кавутилида 350 мкг, второй — амиодарон в стартовой дозе 5 мг/кг с возможным продолжением инфузии до 1200 мг в случае недостижения восстановления синусового ритма. Пациенты были сопоставимы по основным клинико-инструментальным показателям за исключением большего веса и длительности анамнеза аритмии в группе амиодарона. Оценивались эффективность кардиоверсии (восстановление синусового ритма в течение 1 и 24 часов, время до момента восстановления ритма, снижение частоты сердечных сокращений, достижение «мягкого» контроля частоты, отсутствие устойчивых рецидивов) и безопасность (наличие серьёзных сердечно-сосудистых осложнений, желудочковых нарушений ритма, удлинение интервалов QT/QTc, значимых эпизодов брадикардии и пауз, артериальной гипотензии).

**Результаты.** В группе кавутилида восстановление синусового ритма в течение

1 часа достигнуто у 87,1% пациентов, в группе амиодарона — у 19,4% ( $p < 0,001$ ). Через 24 часа синусовый ритм регистрировался у 93,3% и 64,5% соответственно ( $p = 0,011$ ). Время до момента восстановления ритма оказалось значительно меньше у пациентов группы кавутилида (медиана 8,00 [5,00; 13,00] минут против 140,00 [60,75; 240,00] минут у пациентов группы амиодарона;  $p < 0,001$ ). Частота рецидивов, снижение частоты сердечных сокращений и достижение «мягкого» контроля частоты не различались статистически. Острые сердечно-сосудистые события, желудочковые тахикардии не были зарегистрированы ни в одной из групп. Удлинение интервала QT/QTc встречалось реже (у 2 пациентов, 6,5%, против 5 пациентов, 16,1%;  $p = 0,425$ ) и продолжалось значительно меньше времени после применения кавутилида. Артериальная гипотензия наблюдалась у 2 больных (6,5%) в группе амиодарона. **Заключение.** Высокая эффективность и безопасность однократного применения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг для медикаментозной кардиоверсии пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий демонстрируют меньший риск аритмогенного действия препарата и возможность сокращения времени наблюдения пациентов как в палатах интенсивной терапии, так и в стационарных условиях в целом. Эти преимущества делают фиксированную дозу кавутилида перспективной для амбулаторного применения.

**Ключевые слова:** медикаментозная кардиоверсия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, амиодарон, рефралон (кавутилид)

**Финансирование:** нет.

**Конфликт интересов.** Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Информация о соблюдении этических норм.** Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования получил одобрение локального Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, дали

добровольное информированное согласие и подписали соответствующие документы.

**Вклад авторов:** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Крымукова М.А. — концептуализация, методология, формальный анализ, создание черновика рукописи; Миронов Н.Ю. — концептуализация, методология, формальный анализ, создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием; Юричева Ю.А. — ресурсы; Гаглоева Д.А. — проведение исследования; Соколов С.Ф. — ресурсы; Голицын С.П. — руководство исследованием.

✉ KRIMUKMARINA@MAIL.RU

**Для цитирования:** Крымукова М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Гаглоева Д.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Применение фиксированной дозы кавутилида в сравнении с амиодароном при пароксизмах фибрилляции предсердий. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):88-94. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-88-94>

**Рукопись получена:** 20.08.2025 | **Рецензия получена:** 22.10.2025 | **Принята к публикации:** 06.11.2025

© Группа авторов, 2025

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 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>



\*Marina A. Krymukova, Nikolay Yu. Mironov, Yulia A. Yuricheva,  
Diana A. Gagloeva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn

## CAVUTILIDE (FIXED DOSE) VERSUS AMIODARONE IN PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

A.L. MYASNIKOV RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY, E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, 15 A ACADEMICIAN CHAZOV STREET, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

### Information about authors:

\*Corresponding author: Marina A. Krymukova, postgraduate student, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15 a Academician Chazov street, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: krimukmarina@mail.ru, SPIN-код: 9844-2013, ORCID: 0000-0002-4620-6181

Nikolay Yu. Mironov, Dr. of Scien. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Interventional Methods for Diagnosis and Treatment of Heart Rhythm Disorders, Cardiac Conduction and Syncope, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: nikmir.7ko@gmail.com, SPIN-код: 3542-5572, ORCID: 0000-0002-6086-6784,

Yulia A. Yuricheva, Cand. of Scien. (Med.), senior researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: yu-minkova@yandex.ru, SPIN-код: 8329-3595, ORCID: 0000-0002-5532-6345

Diana A. Gagloeva, cardiologist, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: gagloeva3005@gmail.com, SPIN-код: 6554-8580, ORCID: 0000-0002-9295-6813

Sergey F. Sokolov, Cand. of Scien. (Med.), leading researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: sokolov@astrocard-meditek.ru, SPIN-код: 5551-8391, ORCID: 0000-0001-5418-7796

Sergey P. Golitsyn, Dr. of Scien. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Methods for the Treatment of Heart Rhythm Disorders, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: golitsyn@umail.ru, ORCID: 0000-0001-9913-9974

### SUMMARY

**Aim.** The purpose of this study is to compare the single use of a fixed minimum dose of cavutilid (refralon; Russian Federation, E.I. Chazov National Medical Cardiology Research Centre) 350 µg with amiodarone in patients with paroxysms of atrial fibrillation and flutter.

**Materials and methods.** The study included 62 patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter, divided into two groups (31 patients each). The first group received single fixed dose of cavutilid 350 µg, the second — amiodarone at a starting dose of 5 mg / kg with a possible continuation of the infusion up to 1200 mg in case of failure to achieve sinus rhythm recovery. The patients did not differ in main clinical and instrumental parameters, except for the higher weight and duration of medical history in the amiodarone group. The effectiveness of cardioversion (restoration of sinus rhythm within 1 and 24 hours, time to restoration of sinus rhythm, reduction of heart rate, achievement of "lenient" heart rate control, absence of sustained relapses) and safety (presence of serious cardiovascular complications, ventricular arrhythmias, prolongation of QT/QTc intervals, severe bradycardia and pauses >3,0 sec, arterial hypotension).

**Results.** In the cavutilid group, sinus rhythm restoration within 1 hour was achieved

in 87.1% of patients, in the amiodarone group — in 19.4% ( $p<0.001$ ). After 24 hours, sinus rhythm was registered in 93.3% and 64.5%, respectively ( $p=0.011$ ). Time to sinus rhythm restoration was significantly faster in patients of the cavutilid group (median 8.00 [5.00; 13.00] minutes versus 140.00 [60.75; 240.00] minutes for amiodarone;  $p<0.001$ ). The arrhythmia recurrence rate, heart rate reduction, and achievement of "lenient" frequency control did not differ statistically between the groups compared. Major adverse cardiovascular events and ventricular tachycardia were not reported in any of the groups. Prolongation of the QT/QTc interval was less common (in 2 patients, 6.5%, versus 5 patients, 16.1%;  $p=0.425$ ) and lasted significantly less time after the use of cavutilid. Arterial hypotension was observed in 2 patients (6.5%) only in the amiodarone group.

**Discussion.** The high efficacy and safety of a single fixed dose of cavutilid 350 µg for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation and flutter paroxysms demonstrate low risk of arrhythmogenic effects of the drug and the possibility of reducing patient follow-up time both in intensive care units and in general inpatient setting. Taking these advantages into consideration, we may suggest that fixed dose of cavutilid 350 µg has potential for outpatient use.

**Keywords:** pharmacological cardioversion, atrial fibrillation, atrial flutter, amiodarone; reffalon (cavutilid)

**Funding of the article.** The study was conducted without financial support.

**Conflict of interests.** The article has passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

**Information on compliance with ethical standards.** The study was conducted in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. All the patients who participated in the study gave voluntary informed consent and signed

the relevant documents.

**Authors' contributions.** All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Marina A. Krymukova. – conceptualization, methodology, formal analysis, writing – original draft; Nikolay Yu. Mironov – conceptualization, methodology, formal analysis, writing – review & editing, supervision; Yulia A. Yuricheva – resources; Diana A. Gagloeva – investigation; Sergey F. Sokolov – resources; Sergey P. Golitsyn – supervision.

✉ KRIMUKMARINA@MAIL.RU

**For citation:** Marina A. Krymukova, Nikolay Yu. Mironov, Yulia A. Yuricheva, Diana A. Gagloeva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn. Cavutilide (fixed dose) versus amiodarone in paroxysmal atrial fibrillation. Eurasian heart journal. 2025;(4):88-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-88-94>

**Received:** 20.08.2025 | **Revision Received:** 22.10.2025 | **Accepted:** 06.11.2025

© Collective of authors, 2025

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

В России сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в списке причин временной и стойкой утраты трудоспособности и смертности населения [1].

По данным популяционного исследования, количество пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в мире в 2016 году составляло около 46,3 млн (примерно 1-2% населения), из которых значительная часть — лица трудоспособного возраста (45–69 лет). [2,3].

Медикаментозная кардиоверсия (МКВ) и последующая антиаритмическая терапия остаются основными способами восстановления синусового ритма (СР) и предупреждения рецидивов при ФП и трепетания предсердий (ТП), при этом выбор антиаритмического препарата определяется не только эффективностью, но и его безопасностью.

Амиодарон на сегодняшний день является наиболее часто применяемым лекарственным препаратом при купировании недавно возникших пароксизмов ФП и ТП, эффективность которого достигает от 34 до 95% в зависимости от используемой дозы препарата [4]. Следует отметить, что при внутривенном введении амиодарон проявляет, в первую очередь, свойства бета-адреноблокатора и блокатора кальциевых каналов (т.е., урежающее частоту сокращений желудочков действие), собственно антиаритмическое действие, связанное с блокированием калиевых каналов, реализуется в более поздние сроки. Вследствие этого восстановление СР при использовании амиодарона происходит в течение нескольких часов [5,6]. Частыми нежелательными эффектами внутривенно вводимого амиодарона являются снижение артериального давления (АД), флебиты в местах введения (что затрудняет периферический венозный доступ у пациентов с частыми рецидивами ФП/ТП), а также существенная нагрузка иодом способная провоцировать как тиреотоксикоз, так и значимый гипотиреоз [7,8].

Кавутирид (рефралон (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России)) является российским антиаритмическим препаратом III класса, применяемым для МКВ. Препарат показал высокую эффективность как при персистирующей, так и при пароксизмальной формах ФП/ТП [9]. В ходе рандомизированного исследования были показаны преимущества кавутирида перед амиодароном, заключающиеся в более высокой эффективности восстановления СР (96,7%; 57,1%;  $p < 0,001$ ) и более быстром достижении результата (14 мин [7; 23] против 150 мин [82; 240];  $p < 0,001$ ) [10]. В настоящее время кавутирид применяется в виде серии последовательных введений в максимальной суммарной дозе до 30 мг/кг. Поскольку применение препарата сопровождается риском чрезмерного удлинения интервала QT и желудочкового аритмогенного действия (частота индукции полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes [TdP] достигает 1,7-2%), препарат используется исключительно в блоках реанимации и интенсивной терапии с последующим наблюдением за пациентом в течение 24 часов [11].

Следует отметить, что в клинических исследованиях с участием пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП были отмечены более высокие показатели эффективности кавутирида, при этом восстановление СР чаще отмечалось после введения меньших доз препарата (5 мг/кг и 10 мг/кг) и реже сопровождалось нежелательными эффектами [12]. С практической точки зрения представляет интерес исследование однократного применения минимальной фиксированной дозы кавутирида у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП/ТП, поскольку такой способ введения может существенно упростить процедуру медикаментозной кардиоверсии, снизить

вероятность ошибок медицинского персонала и, в случае демонстрации преимуществ в сравнении с эталонным методом купирования пароксизмов (применением амиодарона), иметь перспективы для применения в амбулаторных условиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одобрение на проведение исследования получено от независимого этического комитета клинических исследований 16.10.2023 г.

В целях проведения сравнительной оценки результатов применения минимальной расчетной фиксированной дозы рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) 350 мг с эталонным способом восстановления СР амиодароном выполнено исследование, в которое вошли данные 62 пациентов. Первой группе (n=31) внутривенно однократно вводилась фиксированная доза кавутирида 350 мг. Пациентам второй группы (n=31) применялось введение амиодарона из расчета 5 мг/кг массы тела, разведенным в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 20-60 мин в зависимости от переносимости препарата, при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло в течение 60 мин от момента начала введения препарата) продолжалась инфузия препарата в дозе 100 мг/час до достижения суммарной дозы 1200 мг. Набор пациентов осуществлялся с учетом достижения максимального соответствия исследуемой группе по форме (ФП или ТП) и длительности купируемого пароксизма аритмии. Сравнительная характеристика пациентов обеих исследуемых групп представлена в [таблице 1](#).

В соответствии с результатами проведенного сравнения, пациенты в группе амиодарона имели достоверно больший вес и достоверно более длительную продолжительность анамнеза нарушений ритма сердца.

Критерии эффективности в обеих исследуемых группах оценивались по:

1. факту восстановления СР в течение 1 часа;
2. факту восстановления СР в течение 24 часов;
3. снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10 уд./мин и более от исходных значений на фоне ФП/ТП;
4. достижению «мягкого» контроля частоты (достижение ЧСС менее 100 уд./мин);
5. отсутствию устойчивых рецидивов за период 24-часового наблюдения.

Критериями безопасности использования препаратов считались отсутствие:

1. острых сердечно-сосудистых осложнений;
2. удлинения интервала QT/QTc более 500 мс;
3. развития желудочковых нарушений ритма;
4. брадикардии менее 50 уд./мин;
5. пауз более 3 сек на фоне синусового ритма и более 5 сек на фоне ФП/ТП;
6. артериальной гипотензии.

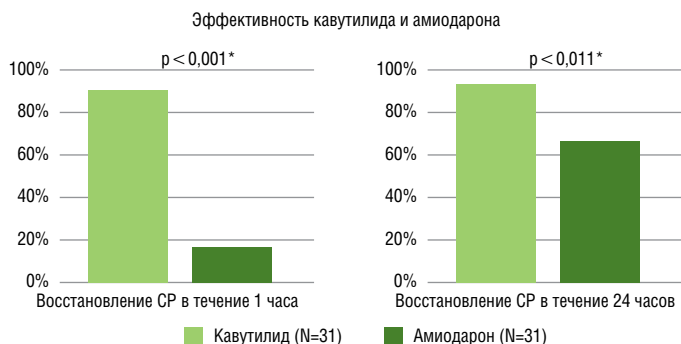
## Статистический анализ.

Для статистической обработки данных использовалась программа StatTech v. 4.9.4. Количественные переменные оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выборочное распределение нормальных количественных показателей описывалось с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение

процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении применения фиксированной дозы рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) 350 мкг с амиодароном было установлено, что восстановление СР в течение 1 ч. отмечалось у 87,1% (у 27 из 31 пациента) и 19,4% (у 6 из 31 пациента) соответственно,  $p < 0,001$ . По истечению 24 часов СР регистрировался у 93,3% (28 из 31) в группе кавутилида и у 64,5% (20 из 31) в группе амиодарона ( $p = 0,011$ ) (рис. 1).



**Рисунок 1. Эффективность восстановления синусового ритма через 1 ч и 24 ч в группах кавутилида и амиодарона [собственные данные]**

**Figure 1. Efficacy of sinus rhythm restoration after 1 hour and 24 hours in the cavutildid and amiodarone groups [own data]**

Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm),  $p$  – значение критерия достоверности ( $p$  value according to Fisher's test). Значение  $p$  получено с помощью точного критерия Фишера, \* – статистически значимые различия (statistically significant differences).

Время до момента купирования ФП после введения рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) составило 8,00 [5,00; 13,00] минут, а после введения амиодарона – 140,00 [60,75; 240,00] минут;  $p < 0,001$  (табл. 2). Таким образом, однократное применение фиксированной дозы кавутилида 350 мкг позволило достичь достоверно более быстрого восстановления СР у достоверно большего количества пациентов в сравнении с амиодароном.

Устойчивые рецидивы ФП наблюдались в обеих группах: у одного пациента (5%) в группе амиодарона регистрировалось непрерывное рецидивирование аритмии на протяжении 2-х часов с последующим восстановлением и стойким удержанием СР. После восстановления ритма посредством введения 350 мкг кавутилида у 2 пациентов (7,2%;  $p = 0,095$ ) регистрировались рецидивы ФП, максимальной продолжительностью до 10 минут, удовлетворительно переносимые пациентами. В обоих случаях отмечалось спонтанное восстановление СР без дополнительных вмешательств.

Также по результатам проведенного анализа не было выявлено достоверных различий в вероятности снижения ЧСС на фоне сохранения ФП и вероятности достижения критериев «мягкого контроля» ЧСС при использовании исследуемых препаратов (табл. 2).

Острые сердечно-сосудистые осложнения, развитие жизнеугрожающих тахикардий, включая Torsade de pointes, а также паузы, длительностью более 3 сек, во время и после введения сравниваемых препаратов не были обнаружены ни у одного из пациентов (табл. 3).

И при использовании амиодарона (в 16,1% случаев), и при использовании кавутилида (в 6,5% случаев;  $p = 0,425$ ) отмечались случаи удлинения интервала QT/QTc, которые были зарегистрированы после восстановления СР (рис. 2). Максимальные значения интервалов QT и QTc после применения амиодарона составили 525 мс и были зарегистрированы через 6 часов с момента введения препарата. В группе рефралона

**Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов в группах кавутилида и амиодарона [собственные данные]**

**Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients in the cavutildid and amiodarone groups [own data]**

Оцениваемые показатели	Кавутидил, (n-31)	Амиодарон, (n-31)	Значение P
Пол (женский/мужской), n	16/15	18/13	0,445
Возраст (лет), $M \pm SD$	65,58 $\pm$ 11,96	67,06 $\pm$ 8,11	0,570
Вес (кг), $M \pm SD$	80,63 $\pm$ 11,37	89,16 $\pm$ 18,69	0,034*
Рост (см), $M \pm SD$	171,42 $\pm$ 9,70	173,39 $\pm$ 8,27	0,394
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), $M \pm SD$	27,27 $\pm$ 3,60	28,40 $\pm$ 4,34	0,130
Наличие ГБ, n	22 (71%)	28 (90,3%)	0,106
Наличие ИБС, n	5 (16,13%)	7 (22,6%)	0,749
Наличие ХСН, n	3 (9,7%)	6 (19,4%)	0,473
Размер ЛП (см) по данным трансэхокардиографической ЭХО-КГ, $M \pm SD$	4,20 $\pm$ 0,64	4,29 $\pm$ 0,50	0,111
Объем ЛП (мл) по данным трансэхокардиографической ЭХО-КГ, $M \pm SD$	73,74 $\pm$ 18,71	74,58 $\pm$ 24,05	0,879
Форма аритмии (ФП/ТП), n	24/7	26/5	0,437
Длительность пароксизма (часы), Me [Q25; Q75]	20,00 [2,00; 52,00]	24,00 [17,00; 72,00]	0,099
Длительность анамнеза ФП, (месяцы), Me [Q25; Q75]	42,00 [3,00; 72,00]	84,00 [30,00; 138]	0,020*
Количество баллов по шкале CHA2DS2VASc, Me [Q25; Q75]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,50; 3,00]	0,081

Примечание/Note: ГБ – гипертоническая болезнь (arterial hypertension), ИБС – ишемическая болезнь сердца (coronary artery disease); КРИО – криоизоляция (cryoballoon ablation), КТИ – кавотрикуспидальный истмус (cavotricuspid isthmus), ЛВ – легочные вены (pulmonary vein), ЛП – левое предсердие (left atrium), РЧА – радиочастотная катетерная абляция (radiofrequency ablation), ТП – трепетание предсердий (atrial flutter), ФП – фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), ХСН – хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure),  $p$  – значение критерия достоверности ( $p$  value),  $n$  – абсолютное количество пациентов (absolute number of patients), Me – медиана, [25;75] – 25-й и 75-й перцентиль (median, [25;75] – 25th and 75th percentiles),  $M \pm SD$  – средние арифметические величины и стандартные отклонения (arithmetic averages and standard deviations).

(Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) максимальные значения QT и QTc составили 510 мс и 551 мс и были зарегистрированы тотчас после восстановления СР в течение первого часа наблюдения.

При анализе данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, проводимого во время исследования, были выявлены различия в изменении длительности интервалов QT/QTc при ис-

пользовании сравниваемых препаратов. После введения кавутилида в дозе 350 мкг длительность интервалов QT/QTc начинала нарастать сразу, достигая максимальных значений в течение 30 минут с последующим снижением до исходных значений уже через 4 часа. На фоне введения амиодарона увеличение длительности интервалов QT/QTc отмечалось в более поздние сроки, максимальные значения регистрировались через 6 ча-

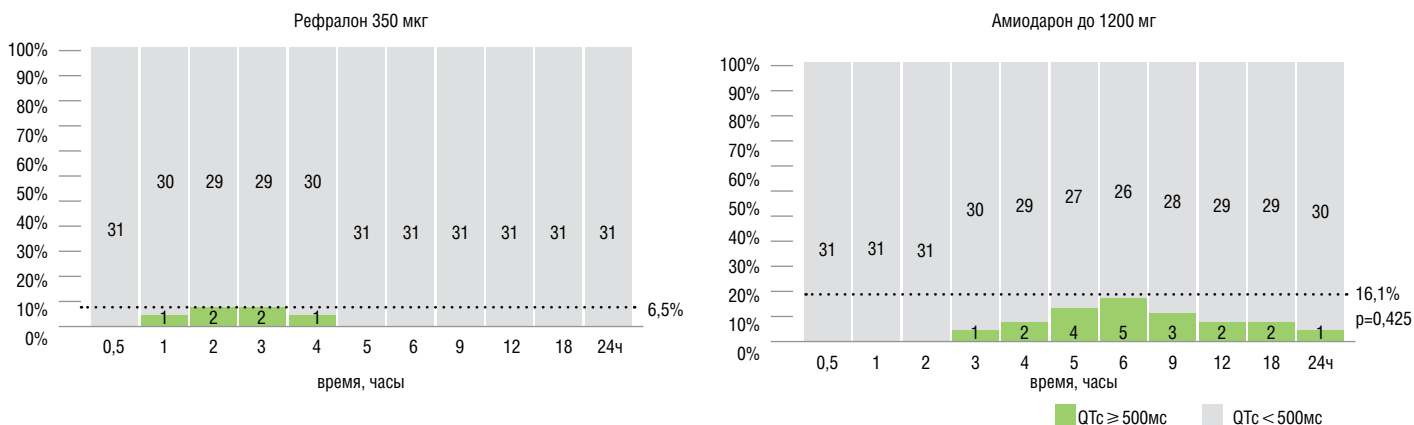


Рисунок 2. Количество пациентов с удлинением QTc > 500 мс в течение 24 ч. после введения рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) (А) и амиодарона (Б) [собственные данные]

Figure 2. Number of patients with QTc prolongation > 500ms within 24 hours after administration of refralon (A) and amiodarone (B) [own data]

Таблица 2. Оценка критериев эффективности в обеих исследуемых группах [собственные данные]

Table 2. Assessment of efficacy in both study groups [own data]

Сравниваемый критерий эффективности	Кавутилид, (n-31)	Амиодарон, (n-31)	Значение P
Первичные критерии:			
- восстановление СР в течение 1 ч;	27 из 31 (87,1%)	6 из 31 (19,4%)	<0,001*
- восстановление СР в течение 24 ч.	28 из 31 (93,3%)	20 из 31 (64,5%)	0,011*
Вторичные критерии:			
- время до восстановления СР;	8,00 [5,00; 13,00]	140,00 [60,75; 240,00]	<0,001*
- снижение ЧСС на 10 уд. /мин и более от исходных значений на фоне сохраняющейся ФП/ТП;	2 из 3 (66,6%)	8 из 11 (72,7%)	0,442
- достижение ЧСС <100 уд. /мин («мягкий контроль» ЧСС) при сохранении аритмии;	1 из 3 (33%)	8 из 11 (72,7%)	0,075
- отсутствие устойчивых (длительностью более 30 секунд) рецидивов ФП/ТП в течение 24 часов после успешного восстановления СР.	26 из 28 (92,8%)	19 из 20 (95%)	0,095

Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm), ЧСС – частота сердечных сокращений (heart rate), ФП – фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), ТП – трепетание предсердий (atrial flutter), p – значение критерия достоверности (p value), n – абсолютное количество пациентов (absolute number of patients).

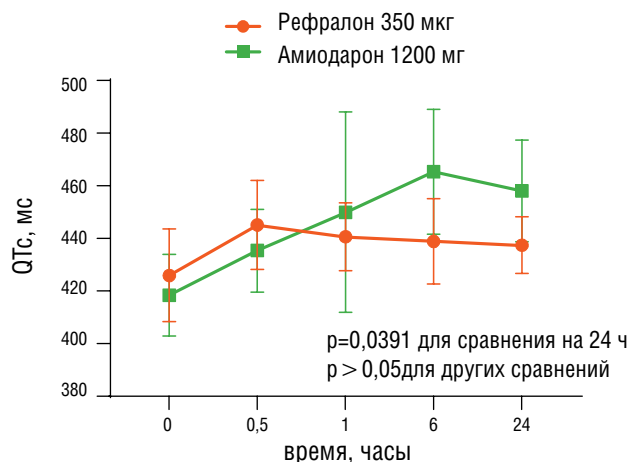
Таблица 3. Оценка критериев безопасности в обеих исследуемых группах [собственные данные]

Table 3. Assessment of safety in both study groups [own data]

Сравниваемый критерий безопасности	Кавутилид, (n-31)	Амиодарон, (n-31)	Значение P
Острые сердечно-сосудистые осложнения	0	0	-
Желудочковое аритмогенное действие препаратов	0	0	-
Удлинение интервала QT > 500 мс	2 (6,5%)	5 (16,1%)	0,425
Снижение ЧСС < 50 уд. / мин	1 (3,2%)	1 (3,2%)	1,000
Увеличение ЧСС > чем на 20 уд. /мин от исходных значений	0	0	-
Развитие пауз более 3 сек. на СР, более 5 сек. на ФП	0	0	-
Артериальная гипотензия	0	2 (6,5%)	0,492

Примечание/Note: СР – синусовый ритм (sinus rhythm), ЧСС – частота сердечных сокращений (heart rate), ФП – фибрилляция предсердий (atrial fibrillation), p – значение критерия достоверности (p value), n – абсолютное количество пациентов (absolute number of patients).

сов. В дальнейшем отмечалось существенно более медленное сокращение их продолжительности, и через 24 часа длительность интервалов QT/QTc по-прежнему превышала их исходные значения.



**Рисунок 3. Динамика интервала QTc в течение 24ч. после введения рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) и амиодарона [собственные данные]**

**Figure 3. Dynamics of the QTc interval within 24 hours after administration of refralone and amiodarone [own data]**

Применение амиодарона у 2 пациентов (6,5%) сопровождалось бессимптомным снижением систолического АД более чем на 20 мм рт. ст., что не требовало ограничения дозы препарата или дополнительных вмешательств. В группе кавутилида случаи снижения АД не отмечались.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании впервые были получены данные об эффективности и безопасности применения минимальной фиксированной дозы рефралона (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) 350 мкг у пациентов с пароксизмами ФП и ТП. Во всех предшествовавших исследованиях препарат применялся в 3-этапной (10 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) и 4-этапной (5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг) схемах введения с постепенной эскалацией дозы до 30 мкг/кг. После однократного внутривенного введения кавутилида в дозе 350 мкг СР был восстановлен у 93,3% в течение 8,00 [5,00; 13,00] мин при отсутствии серьезных нежелательных эффектов у исследуемых пациентов.

Результаты ранее проведенного метаанализа сравнения эффективности применения амиодарона с плацебо и с пероральным и парентеральным использованием антиаритмических препаратов Ic класса (пропафенон, флекаинид), показывают, что амиодарон значительно эффективнее плацебо, восстановление СР происходит через 6-8 часов и количество восстановивших СР пациентов продолжает увеличиваться в течение 24 часов. По сравнению с пропафеноном и флекаинидом амиодарон также уступает по времени, необходимым для восстановления СР. Пропафенон и флекаинид полностью проявляли свои антиаритмические свойства уже через 1-2 часа. Однако к 24 часам различия в количестве восстановивших СР пациентов не были достоверно значимыми [13].

В ходе сравнения с амиодароном также были отмечены достоверные преимущества применения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг, заключающиеся как в большей эффективности купирования ФП/ТП, так и в более быстром достижении результата (табл. 2). Дополнительным преимуществом

кавутилида перед амиодароном является отсутствие влияния на показатели артериального давления, что нашло своё подтверждение в отсутствии случаев артериальной гипотензии при использовании фиксированной дозы кавутилида.

Также, демонстрируя более высокую эффективность, рефралон (Россия, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России) в дозе 350 мкг не приводил к более частому увеличению длительности интервалов QT/QTc (табл. 3). Анализ почасовой динамики данных интервалов QT/QTc показал, что чрезмерное увеличение продолжительности было зарегистрировано только в течение первых двух часов после введения кавутилида. Применение амиодарона, в свою очередь, сопровождалось более длительным (в течение 6-и часов) нарастанием длительности QT/QTc и последующим медленным снижением к 24 ч (рис. 3). Данные различия имеют важное практическое значение, заключающееся в возможностях ограничения сроков наблюдения за пациентами, восстановившими СР после введения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг, двумя часами (период времени, в течение которого продолжается нарастание длительности QT/QTc и имеется риск желудочкового аритмогенного действия).

Ввиду высокой эффективности восстановления СР, быстроты достижения результата и благоприятного профиля безопасности, и описанных выше преимуществ перед амиодароном, однократное применение фиксированной дозы кавутилида имеет потенциальные перспективы применения в амбулаторных условиях, однако это предположение требует подтверждения в тщательно спланированных многоцентровых клинических исследованиях с участием более широкого контингента пациентов с пароксизмами ФП и ТП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однократное внутривенное применение фиксированной дозы кавутилида 350 мкг является быстрым и эффективным способом купирования пароксизмов ФП и ТП, имеющим преимущества перед амиодароном и потенциальные перспективы расширения применения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений в России 2019-2021 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5256. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5256> [Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Changes of regional mortality rates from cardiovascular diseases and cognitive disorders in Russia over 2019-2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5256. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5256>]
2. Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М., Щербаклова Л.В., Рябиков А.Н., Hubacek J., Bobak M., Малюткина С.К. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3108. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108> [Shapkina M.Yu., Mazdorova E.V., Avdeeva E.M., Shcherbakova L.V., Ryabikov A.N., Hubacek J.A., Bobak M., Maljutina S.K. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108>]
3. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 ГОДЫ). *Вестник аритмологии*. 2018;(92):42-48. [Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42-48. (In Russ.)]
4. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological

- cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003 Jun;89(2-3):239-48. PMID: 12767548. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00477-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00477-1)
5. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol.* 1991 Nov;31(11):1061-9. PMID: 1753010. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03673.x>
  6. Latini, R., Tognoni, G. & Kates, R.E. Clinical Pharmacokinetics of Amiodarone. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9:136-156 (1984). <https://doi.org/10.2165/00003088-198409020-00002>
  7. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Jul;29(5):285-295. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30309693; PMCID: PMC6661016. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
  8. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Sep;30(3):791-8. PMID: 9283542. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00220-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00220-9)
  9. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):664-669. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669> [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):664-669. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>]
  10. Гяглоева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Крымкова М.А., Салпагарова А.И., Дулаев Л.О., Певзнер Д.В., Голицын С.П. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3527. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3527> [Gagloeva D.A., Dzaurova Kh.M., Zelberg M.A., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Krymukova M.A., Salpagarova A.I., Dulaev L.O., Pevzner D.V., Golitsyn S.P. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3527. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3527>]
  11. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(6):826-830. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830> [Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):826-830. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830>]
  12. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Миронова Н.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив.* 2021;93(9):1052-1057. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201008> [Dzaurova KM, Mironov NY, Yuricheva YA, Vlodzyanovsky VV, Mironova NA, Laiovich LY, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. [Efficiency and safety of using the modified protocol for the administration of the domestic class III antiarrhythmic drug for the relief of paroxysmal atrial fibrillation]. *Ter Arkh.* 2021 Sep 15;93(9):1052-1057. Russian. PMID: 36286864. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201008>]
  13. Chevalier, P, Durand-Dubief, A, Burri, H. et al. Amiodarone versus placebo and class ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC.* 2003 Jan;41(2):255-262. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02705-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02705-5)