На правах рукописи

Зельберг Максим Андреевич

Эффективность и безопасность применения рефралона у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции и трепетания предсердий, перенесших операции катетерной аблации

3.1.20 кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Миронов Николай Юрьевич**

Официальные оппоненты:

Тарзиманова Аида Ильгизовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Татарский Роман Борисович - доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной аритмологии научно-исследовательского отдела аритмологии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России

Ведущая организация: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте в сети Интернет: https://cardioweb.ru/

Автореферат разослан «___»_____2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Ускач Татьяна Марковна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Фибрилляция и трепетание предсердий (ФП и ТП) представляют собой серьезную проблему, оставаясь самыми распространенными аритмиями у взрослых. Их распространенность, достигающая 2–4% среди населения старше 18 лет, продолжает расти, что требует повышенного внимания к диагностике и лечению [Ревишвили А.Ш. и соавт., 2021]. Современными высокоэффективными методиками малоинвазивного хирургического лечения ФП/ТП в настоящее время являются катетерные радиочастотная аблация (РЧА) и баллонная криоаблация (БКА) легочных вен как наиболее значимого источника запускающей аритмию эктопической активности. Согласно исследованию CABANA, катетерные вмешательства снижают риск рецидива ФП/ТП на 47% [Packer D. et al., 2021].

Как тепловое (РЧА), так и холодовое (БКА) воздействия на устья ЛВ приводят к повреждению ткани предсердий в области контакта с катетером. Воспалительный процесс является субстратом для возникновения ранних (в первые 3 месяца после КА) рецидивов ФП/ТП, частота которых достигает 67% [Ebert M. et al., 2018]. Распространённость поздних рецидивов, возникающих за пределами 3-х месяцев после КА, достигает 40%. Они обусловлены как нестойкой изоляцией ЛВ, так и возможной эктопической активностью прочих очагов и протекающим на этом фоне структурным ремоделированием предсердий. Многие пациенты повторно обращаются за помощью в связи с симптомностью таких эпизодов, что требует проведения медикаментозной (МКВ) или электрической (ЭКВ) кардиоверсии [Hindricks G. et al., 2020].

С целью восстановления синусового ритма (СР) после операций РЧА и БКА наиболее часто используется ЭКВ, эффективность которой составляет 90–92%, однако она сопряжена с необходимостью оказания анестезиологического пособия, риском электрической травмы сердца, системными тромбоэмболиями и феноменом «оглушенных предсердий» [Голицын С.П. и соавт., 2018г.].

Альтернативной ЭКВ выступает МКВ, однако, применяемые в широкой клинической практике антиаритмические препараты позволяют восстановить СР

лишь у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП, и с более низкими показателями эффективности: амиодарон 44–78%, пропафенон 73%, прокаинамид 55%, вернакалант 70–75% (не зарегистрирован в РФ). В 2014 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый антиаритмический препарат III класса – Рефралон, вызывающий замедление калиевого тока задержанного выпрямления. Эффективность препарата в качестве средства МКВ у пациентов с персистирующей формой ФП/ТП составляет 90%, у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП – 95%. В рандомизированном исследовании рефралон показал сравнимую эффективность и безопасность с ЭКВ [Юричева Ю.А. и соавт., 2023]. В настоящее время недостаточно информации для оценки профиля безопасности и эффективности рефралона у пациентов с рецидивами ФП/ТП, ранее перенесших катетерную абляцию. Такие пациенты, зачастую характеризуются прогрессирующим и стойким течением ФП/ТП, на фоне тяжелой сопутсвующей патологии сердечно-сосудистой системы.

Глобальное увеличение количества РЧА и БКА ЛВ, и, как следствие, рост числа пациентов с рецидивами ФП/ТП после аблации, делает исследование эффективности рефралона в этой группе пациентов клинически значимым и актуальным.

Степень разработанности темы исследования. Антиаритмический препарат рефралон зарегистрирован для медицинского применения в 2014 г. К настоящему времени имеется достаточно обширная информация о результатах его применения у больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, которым не проводилась катетерная аблация легочных вен. Исследование, выполненное в нескольких медицинских центрах, и включающее 727 пациентов, продемонстрировало эффективность купирования пароксизмальной и персистирующей форм ФП/ТП рефралоном в 91,6% случаев [Миронов Н.Ю. и соавт., 2021]. При сравнении МКВ рефралоном с процедурой ЭКВ в ходе рандомизированного исследования было отмечено отсутствие различий в эффективности (восстановление СР в 93% и 90%, соответственно) и безопасности двух методов купирования аритмии [Влодзяновский В.В. и соавт., 2018]. В ходе рандомизированного исследования по сравнению МКВ амиодароном и рефралоном в группе пациентов с пароксизмальной ФП было продемонстрировано достоверное преимущество рефралона в эффективности (96,7% против 53%) при одинаковой

частоте регистрации нежелательных эффектов ААП. Эффективность минимальной дозы (5 мкг/кг) рефралона, достигнутая за 15 минут, составила 56%, что оказалось выше, чем у всей суточной дозы амиодарона (1200мг; 53%) [Гаглоева Д.А. и соавт., 2023]. Получены данные о целесообразности использования 4-этапной схемы введения, в соответствии с которой максимальная суммарная доза остается неизменной (30 мкг/кг), но введение начинают с наименьшей дозы 5 мкг/кг. Таким образом, схема МКВ рефралоном приобретает следующий вид: 5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг (интервал между введениями 15 минут; введения продолжают до момента восстановления СР или до развития нежелательных эффектов, требующих прекращения). Данная схема повышает безопасность кардиоверсии за счет выявления неблагоприятных эффектов на этапах введения малых доз. В 2020 г. получен патент (# RU 2728715 C1) на применение модифицированной (4-этапной схемы) введения рефралона. С 2020 г. рефралон включен в клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Фибрилляция и трепетание предсердий» в качестве альтернативы ЭКВ.

Вместе с тем, на сегодняшний день отсутствует систематизированная информация о результатах использования рефралона у пациентов, перенесших операции РЧА и БКА ЛВ. Учитывая растущее число операций, выполняемых по поводу ФП/ТП, а также тенденцию к росту распространенности этих аритмий в общей популяции, следует предполагать и увеличение случаев рецидивов ФП/ТП после КА, которые потребуют проведения кардиоверсии. В связи с этим изучение эффективности и безопасности применения рефралона (Кавутилида) у этой категории больных является актуальной и практически значимой исследовательской работой.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность использования антиаритмического препарата рефралон для медикаментозной кардиоверсии у больных с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после операций катетерной баллонной криоаблации и радиочастотной аблации легочных вен.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность рефралона в купировании повторных эпизодов фибрилляции и трепетания предсердий на протяжении первых трех месяцев после катетерной абляции.

2. Изучить эффективность рефралона в купировании повторных эпизодов фибрилляции и трепетания предсердий, возникших спустя три и более месяцев после проведенной катетерной аблации.

3. Изучить безопасность использования рефралона с целью купирования повторных эпизодов фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной аблации.

4. Оценить влияние объема хирургического вмешательства и типа аритмии на успешность медикаментозной кардиоверсии с применением рефралона.

5. Сопоставить результаты применения препарата у пациентов с повторными эпизодами фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной аблации, с данными об эффективности и безопасности применения рефралона у пациентов, не подвергавшихся катетерной аблации.

Научная новизна работы. В настоящей работе впервые проведена оценка эффективности и безопасности МКВ рефралоном среди пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей форм ФП и ТП в различные сроки после выполненных операций РЧА или БКА ЛВ. Эти пациенты характеризовались продолжительным анамнезом аритмии, прогрессирующим ремоделированием миокарда предсердий, неоднократными безуспешными попытками МКВ амиодароном и ЭКВ в недавнем анамнезе и значимыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и других систем органов. Невзирая на тяжелую коморбидность и продолжительный анамнез аритмии, антиаритмический препарат III класса – рефралон показал эффективность восстановления СР равную 95% при отсутствии острых сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, декомпенсации сердечной недостаточности или смерти), а в подгруппе пациентов с рецидивами ФП/ТП, возникших в пределах «слепого» периода, когда эктопическая активность зон постинцизионного воспаления крайне высока, эффективность достигла 98%.

Впервые исследовано влияние проведенной КА (РЧА или БКА ЛВ) и ее результатов (интраоперационное достижение изоляции ЛВ) в отношении эффективности использования рефралона для МКВ: высокая эффективность не зависела от успешности изоляции ЛВ и типа КА.

Впервые выявлено отсутствие достоверных различий в эффективности и безопасности кардиоверсии рефралоном между группами пациентов, которым была выполнена РЧА/БКА ЛВ и теми пациентами, которым КА в анамнезе не выполнялась.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Результаты работы демонстрируют высокую эффективность МКВ рефралоном (95%) в группе пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей форм ФП/ТП, возникших после выполненных ранее операций РЧА или БКА ЛВ, при этом эффективность не зависит ни от типа, ни от результатов выполненной КА: не получено достоверных различий между подгруппами пациентов, перенесших РЧА и БКА ЛВ, также, не отмечено снижения эффективности среди пациентов с недостигнутой в ходе оперативного вмешательства изоляцией ЛВ. Полученные результаты позволяют рекомендовать МКВ рефралоном как предпочтительный метод кардиоверсии у пациентов с рецидивами ФП/ТП, возникших в пределах 90-дневного «слепого» периода после КА, ввиду высокой эффективности (98,3%). Выявление высокой частоты встречаемости повторных рецидивов ФП/ТП (15%), в подгруппе пациентов «слепого» периода КА, после успешного восстановления СР указывает на целесообразность детального исследования аспектов безопасности раннего назначения поддерживающей противорецидивной антиаритмической терапии. На основании высокой эффективности и приемлемых показателей безопасности процедуры МКВ рефралоном у пациентов, перенесших процедуры РЧА/БКА ЛВ, можно планировать дальнейшее изучение использования препарата среди пациентов послеоперационного периода прочих кардиохирургических вмешательств. Кроме того, полученные данные являются весомым подспорьем для изучения применения таблетированной формы препарата и открывают новые перспективы для дальнейших клинических исследований.

Методология и методы исследования. Работа проводилась в НИИ клинической кардиологии им А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России. Включение больных осуществлялось в период с 2021 по 2024 гг.

Структура исследования состоит из двух частей:

1. Проспективное нерандомизированное исследование, в котором проведена оценка применения рефралона у пациентов, у которых наблюдались рецидивы

пароксизмальной и персистирующей форм ФП/ТП после выполненных ранее одной или нескольких операций БКА и РЧА ЛВ, в различные сроки от вмешательства (как в рамках трехмесячного «слепого» периода, так и за его пределами).

2. Сравнение результатов применения препарата у включенных в проспективную часть исследования пациентов с преднамеренно сформированной группой ретроспективного контроля, представленной пациентами с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, у которых катетерные вмешательства по поводу ФП/ТП не выполнялись.

В ходе подготовки данной диссертации применялись передовые методы лечения пациентов с кардиологическими заболеваниями. Лечебные мероприятия осуществлялись согласно действующим клиническим протоколам и принятым Министерством здравоохранения РФ стандартам терапии. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием специализированного программного обеспечения. Использованные методы статистического анализа отвечали целям и задачам настоящего исследования.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Рефралон является эффективным антиаритмическим препаратом для купирования рецидивов фибрилляции и трепетания предсердий, возникших в различные сроки от момента проведения катетерной аблации, позволяющим добиться восстановления синусового ритма в подавляющем большинстве (95%) случаев.

2. Медикаментозная кардиоверсия рефарлоном у пациентов в рамках 90-дневного «слепого» периода характеризуется высокой частотой повторных рецидивов аритмии (15%), но значительная их часть купируется самостоятельно, на фоне сохраняющегося действия препарата.

3. Высокий профиль безопасности рефралона у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после выполненной катетерной аблации подтверждается полным отсутствием острых сердечно-сосудистых осложнений. Редкие случаи желудочкового аритмогенного действия (1%) и клинически не значимых брадиаритмий (5%) указывают на необходимость тщательного мониторинга ЭКГ при введении препарата.

4. Эффективность медикаментозной кардиоверсии рефралоном не зависит от типа проведенной катетерной аблации, результатов операции (достижения или недостижения изоляции лёгочных вен) и формы аритмии (пароксизмальная или персистирующая). Рефралон позволил добиться восстановления синусового ритма у всех включённых в исследование больных с трепетанием предсердий.

5. Применение рефралона у пациентов, перенесших катетерную аблацию, столь же эффективно и безопасно, как и у пациентов, которым катетерная аблация не выполнялась.

Внедрение результатов в практику. Основные результаты диссертационной работы внедрены и широко используются в практике отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность получаемых результатов обеспечена достаточным объемом выборки пациентов и применением современных методов диагностики и лечения**.**

Материалы исследования были продемонстрированы на XIV и XV международных конгрессах «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2022 и 2023 гг.), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2022, 2023 и 2024 гг.), Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2023 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023 г.), а также на конференции ACC Middle East & Eastern Mediterranean 2023 (Афины, Греция, 2023 г.).

Апробация работы состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России 16.09.2024 г.

Публикации по теме работы с результатами настоящего исследования представлены 15 работ: 5 статей в российских научных изданиях, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ; 1 статья в иностранном журнале; 9 тезисов докладов.

Личный вклад автора в диссертационном исследовании: определена тематика работы, сформулированы цели и исследовательские вопросы, произведен отбор пациентов, отвечающих заданным критериям, самостоятельно осуществлена процедура фармакологической кардиоверсии, создана база данных, проведена

статистическая обработка результатов с соответствующими выводами. Диссертационная работа полностью написана лично автором.

Объем и структура диссертации. Диссертация выполнена на 133 страницах машинописного текста. Состоит из вводной части, четырех разделов, заключительной части, перечня практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 122 источника зарубежных и отечественных авторов. В тексте представлено 26 рисунков и 19 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. В исследование включались пациенты старше 18 лет, с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, перенесшие в анамнезе РЧА или БКА ЛВ (как в рамках 90-дневного «слепого периода», так и за его пределами), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с имеющимися противопоказаниями к восстановлению СР, а также с противопоказаниями к применению рефралона.

При отсутствии критериев невключения пациентам проводилось предварительное обследование для выявления критериев исключения: 12 канальная ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови; эхокардиографическое исследование; чреспищеводная эхокардиография (при длительности ФП/ТП > 48 часов). **Критерии исключения**: необходимость экстренного восстановления СР или спонтанное восстановление СР; необходимость приема препаратов, удлиняющих QT, без возможности их отмены; регистрация ЧСС <50 уд/мин. в период бодрствования; продолжительность интервала QT >440 мс; нескорректированные на момент проведения кардиоверсии электролитные нарушения (уровень калия менее 3,5 ммоль/л); выявленные противопоказания к восстановлению СР (тромбоз полостей сердца по данным ЧП-ЭхоКГ); отказ больного от участия в клиническом исследовании (отзыв согласия). Прием каких-либо антиаритмических препаратов заблаговременно отменялся. Время отмены препаратов составляло пять периодов полувыведения. Все пациенты получали адекватную антикоагулянтную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Проведение МКВ рефралоном осуществлялось в условиях блока интенсивной терапии и наблюдение продолжалось в течение 24 часов. Дизайн исследования и

протокол МКВ представлен на рис. 1. Введение препарата, в процессе процедуры МКВ, могло быть прекращено на любом из этапов при: 1) восстановлении СР; 2) Снижения частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) < 50 уд/мин.; 3) QT > 500мс; 4) появлении проаритмических эффектов; 5) любые изменения статуса пациента, требующие немедленного медицинского вмешательства.

Описание методов статистического анализа. Статистический анализ и обработка полученной информации выполнена с использованием программы StatTech v.3.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны с посредством средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Значение $P < 0,05$ было принято в качестве критерия статистической достоверности. Парный t-критерий Стьюдента использовался для сравнения групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий. Качественные переменные представлены в абсолютном количестве и процентном соотношении. Оценка достоверности различий осуществлена методом Хи-квадрат Пирсона и Критерием Краскела-Уоллиса. U-критерий Манна-Уитни применялся при сравнении групп по количественному показателю, где распределение отличалось от нормального.

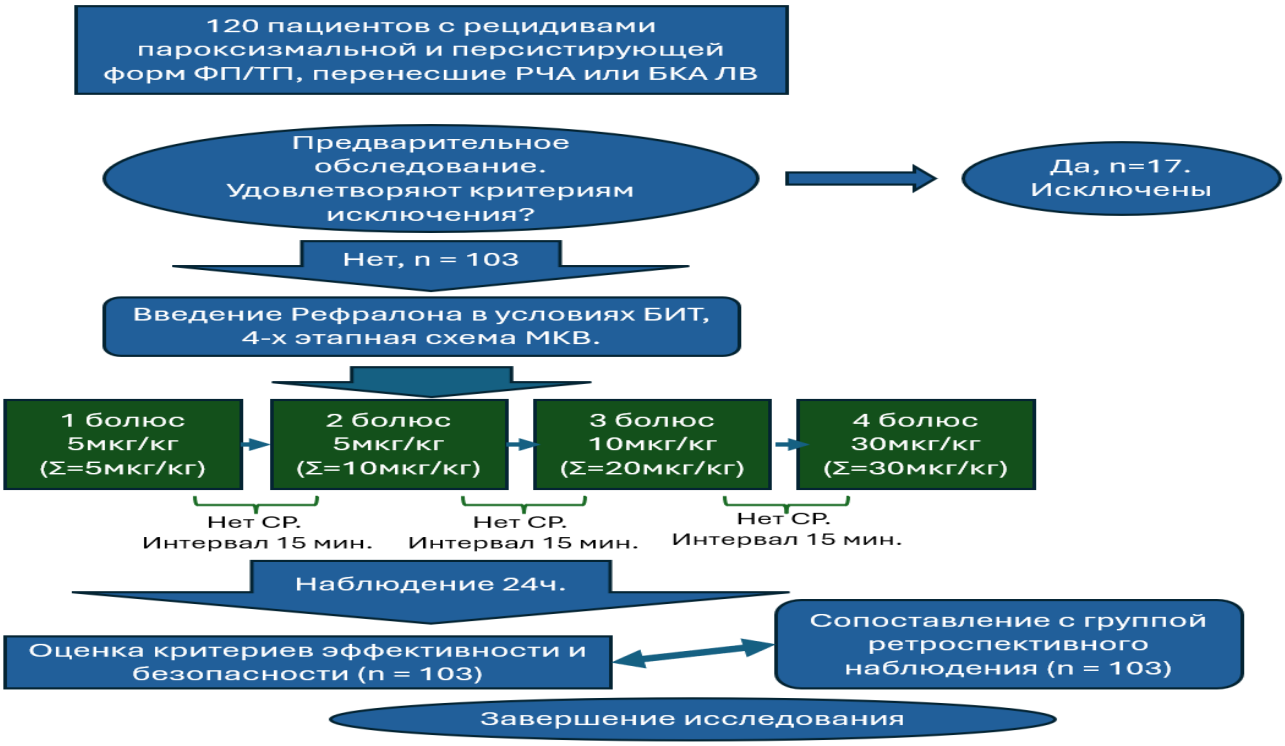

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Характеристика пациентов. В исследование включено 120 пациентов, перенесших РЧА или БКА ЛВ, однако, у 17 из них выявлены критерии исключения, и таким образом в проспективную группу вошло 103 пациента: 63 мужчины и 40 женщин. Клинико-инструментальная характеристика пациентов проспективной группы представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов проспективной группы

Показатели	**Все (n=103)**	**«Слепой период» (n=59)**	**За пределами «слепого периода» (n = 44)**
Возраст (лет), M±SD	62,24 ± 8,55	62,31 ± 8,34	62,16 ± 8,93
Пол (муж/жен, n, %)	63 (61,2%) / 40 (38,8%)	33 (55,9%) / 26 (44,1%)	30 (68,2%) / 14 (31,8%)
ИМТ, Me, [25;75], кг/м2	29,74 [28,02; 32,98]	30,27 [29,00; 31,54]	30,19 [27,91; 32,49]
Общая длительность анамнеза ФП/ТП, Me [25;75], лет	6,00 [3,75; 11,50]	5,00 [3,0; 7,0]	9,50 [5,75; 14,00]
Купируемая форма аритмии ФП/ТП, n (%)	72 (70%) / 31 (30%)	42 (71,2%) / 17 (28,8%)	30 (68,2%) / 14 (31,8%)
Пароксизмальная/ Персистирующая ФП/ТП (n,%)	60 (58,3%) / 43 (41,7%)	49 (83,1%) / 10 (16,9%)	11 (25%) / 33 (75%)
CHA2DS2VASc, Me [25;75], баллы	2,00 [1; 3]	2 [1;3]	2 [1;3]
Длительность купируемого эпизода пароксизмальной ФП/ТП, Me [25;75], часы.	20,00 [6,00; 48,00]	20,00 [4,00; 32,00]	77,36 [40,8;113,9]
Длительность купируемого эпизода персистирующей ФП/ТП, Me [25;75], дни	40,00 [22,00; 90,00]	30,00 [19,84; 40,16]	55 [27,00; 120,00]
ИОЛП, Me[25;75]/M ± SD мл/м2	38,63 [34,86 – 43,43]	39,01 ± 7,69	39,30 [34,94 – 44,24]
Криоаблация/n, % или РЧА ЛВ/n,%.	51 (49,5%) 52 (50,5%)	30 (50,8%) 29 (49,2%)	21 (47,7%) 23 (52,3%)
Интраоперационное подтверждение изоляции ЛВ, n (%)	91 (88,3%)	50 (84,6%)	41 (93,2%)
n - абсолютное количество наблюдений, Me – медиана, [25;75] – 25-й и 75-й перцентиль			

Группа ретроспективного сравнения также включала 103 пациента и была набрана преднамеренно (Propensity matching), опираясь на ключевые параметры, занчимые для успешного восстановления СР: 1. форма аритмии (ФП иди ТП), 2. характер течения (пароксизмальная или персистирующая), 3. продолжительность купируемого эпизода ФП/ТП (для пароксизмальной формы < 24 часов и 24 ≥ часов,

для персистирующей формы < 90 дней и ≥ 90 дней); и 4. индекс объема ЛП (ИОЛП): < 29 мл/м^2 – норма, от 29 до 33 мл/м^2 – незначительное увеличение ЛП, 34–39 мл/м^2 умеренное увеличение ЛП, ≥ 40 мм/м^2 выраженная атриомегалия). При сравнении проспективной и ретроспективной группы пациентов по клинико-инструментальным характеристикам, достоверные различия не выявлены (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика проспективной и ретроспективной групп

Показатели		**Ретроспективная группа (n=103)**	**Проспективная группа (n=103)**	**P**
Возраст (лет), M±SD		64,44 ± 10,13	62,24 ± 8,55	0,095*
Пол муж/жен, n, (%)		54 (52,4%) / 49 (47,6%)	63 (61,2%) / 40(38,8%)	0,206#
ИМТ, Me, [25;75], кг/м^2		29,35 [25,73 – 33,57]	29,74 [28,02; 32,98]	0,505^
Купируемая форма ФП/ТП, n(%)		73 (70,9)/30 (29,1%)	72 (70%)/31(30%)	0,879#
Пароксизмальная/ Персистирующая ФП/ТП(n,%)		51 (49,5%) / 52(50,5%)	60(58,3%)/43(41,7%)	0,208#
Длительность купируемого эпизода пароксизмальной ФП/ТП, n (%)	<24 ч	18 из 51 (35,3%)	31 из 60 (51,6%)	0,083#
	≥ 24 ч	33 из 51 (64,7%)	29 из 60 (49,4%)	
Длительность купируемого эпизода персистирующей ФП/ТП, n (%)	< 90 дней	35 (32,1%)	29 (28,2%)	0,989#
	≥ 90 дней	17 (15,6%)	14 (13,6%)	
CHA2DS2VASc,Me [25;75], балл		2,00 [1,50 – 3,00]	2,00 [1; 3]	0,813^
ИОЛП, Me[25;75]/M ± SD мл/м^2		37,90 [34,86 – 43,43]	38,63 [34,86 – 43,43]	0,752^
ФВЛЖ%, Me [25;75]		60,00 [55,00 – 60,00]	60,00 [55;60]	0,562^
** t-критерия Уэлча, # - Хи-квадрата Пирсона, ^ - U-критерия Манна-Уитни.*				

Обращает на себя внимание, что пациенты, перенесшие КА по поводу ФП/ТП, характеризовались достоверно более частыми неэффективными попытками ЭКВ и МКВ в предшествующие 6 месяцев (табл. 3).

Таблица 3. Предпринимавшиеся попытки восстановления синусового ритма в проспективной и ретроспективной группах

Показатели	**Ретроспективная группа (n=103)**	**Проспективная группа (n=103)**	**P**
Неэффективная ЭКВ за ппоследние 6 месяцев, n (%)	4 (5,2)	24 (23,3)	**0,002***
Неэффективная МКВ амиодароном за последние 6 месяцев, n (%)	3 (4,3)	45 (43,7)	**<0,001***
** -Хи-квадрата Пирсона.*			

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность использования рефралона у пациентов, перенесших катетерную аблацию легочных вен. Общая эффективность кардиоверсии рефралоном среди всех включенных пациентов составила 95% (98 из 103) в отношении восстановления СР и 96% (94 из 98) — для удержания СР к 24 часу наблюдения (рис. 2). При этом частота встречаемости повторных рецидивов в рамках 24 часов наблюдения составила 12% (12 из 98). Большинство из которых (8 из 12) купировались самостоятельно.

В группе пациентов с пароксизмами ФП/ТП эффективность для восстановления и удержания СР через 24 часа наблюдения составила 95% (57 из 60) и 93% (53 из 57), соответственно, а среди пациентов с персистирующей формой ФП/ТП 95,3% (41 из 43) и 100% (41 из 41), соответственно (рис. 3).

Эффективность кардиоверсии рефралоном у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий в течение «слепого» периода после катетерной аблации. Общая эффективность восстановления СР у всех 59 пациентов, с рецидивами ФП/ТП во время «слепого» периода, составила 98,3% (58 из 59), а удержания СР к 24 часу — 94,8 % (55 из 58, рис. 4). Отличительной особенностью пациентов «слепого» периода КА стала относительно высокая частота встречаемости повторных рецидивов ФП и ТП после успешного восстановления СР, достигшая 15,5% (9 пациентов из 58). Также, не выявлено связи между типом вмешательства (РЧА или БКА) и эффективностью МКВ рефралоном (табл. 5).

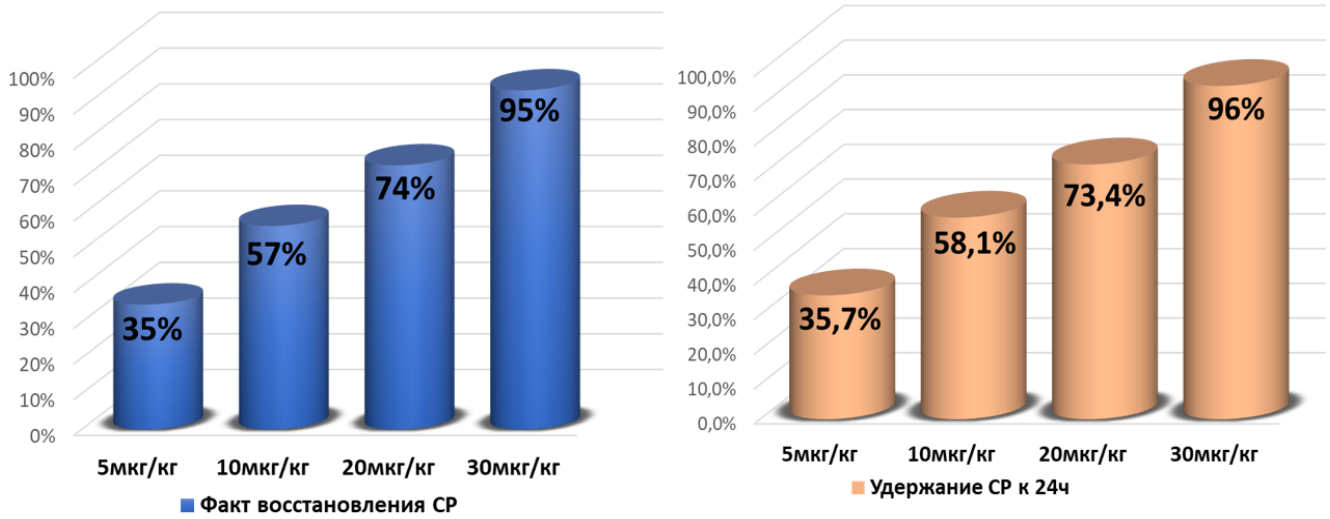

Рисунок 2. Эффективность восстановления и удержания синусового ритма к 24-му часу наблюдения

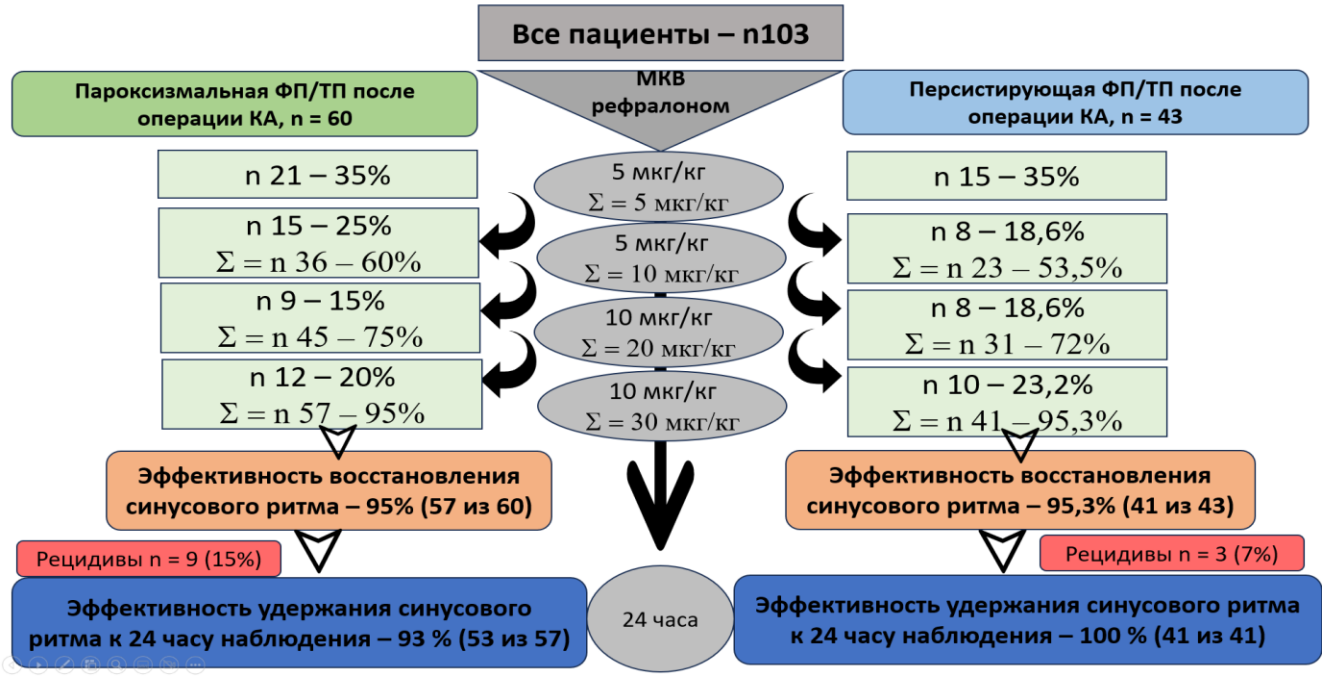

Рисунок 3. Показатели эффективности среди пациентов с пароксизмальной и перситирующей формами ФП/ТП, перенесших КА.

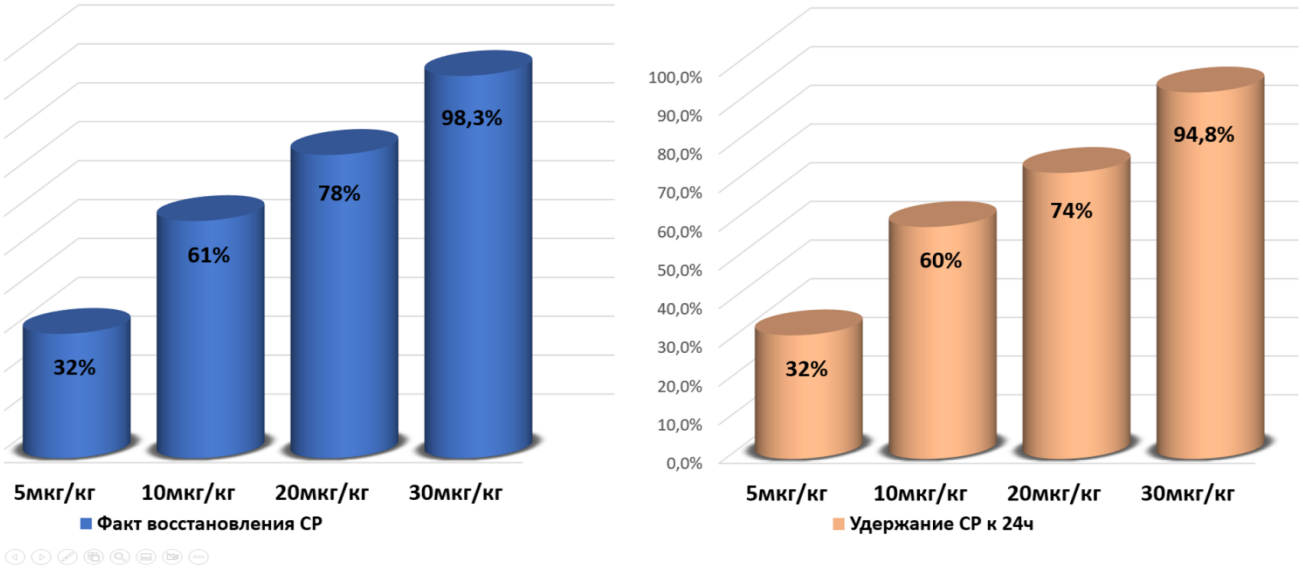

Рисунок 4. Эффективность восстановления и удержания синусового ритма у пациентов с рецидивами ФП/ТП во время «слепого» периода после катетерной аблации.

Таблица 5. Оценка возможной связи проведенной катетерной аблации с эффективностью медикаментозной кардиоверсии рефралоном

Показатели		**БКА ЛВ, n = 30 (70%)**	**РЧА ЛВ, n = 29 (30%)**	**P**
Введенная доза	5мкг/кг	12 (40%)	7 (24%)	0,457[$]
	10мкг/кг	6 (20%)	11 (38%)	
	20мкг/кг	6 (20%)	4 (15%)	
	30мкг/кг	6 (20%)	7 (24%)	

Продолжение Таблицы 5.

Показатели	**БКА ЛВ, n = 30 (70%)**	**РЧА ЛВ, n = 29 (30%)**	**P**
Факт восстановления СР n (%)	29 (96,7%)	29 (100%)	1,000#
Наличие рецидивов ФП/ТП после восстановления СР	4 (13,3%)	5 (17,2%)	0,731#
Эффективность удержания СР к 24 часу	26 (86,66%)	29 (100%)	0,112#
Недостижение изоляции ЛВ, n (%)	5 (16,7%)	4 (13,8%)	1,000$
# - *Хи-квадрат Пирсона, $ –Точный критерий Фишера*			

Эффективность кардиоверсии рефралоном в группе пациентов, имевших рецидивы фибрилляции и трепетания предсердий по завершении «слепого» периода после катетерной аблации составила 91% (40 пациентов из 44), а эффективность удержания СР через 24 часа наблюдения составила 97,5% (39 из 40, рис. 5).

Повторные рецидивы аритмии в течение 24 часов наблюдения отмечены у трех больных (7%), и у двоих из них они разрешились самостоятельно у 24 часу наблюдения в исследовании.

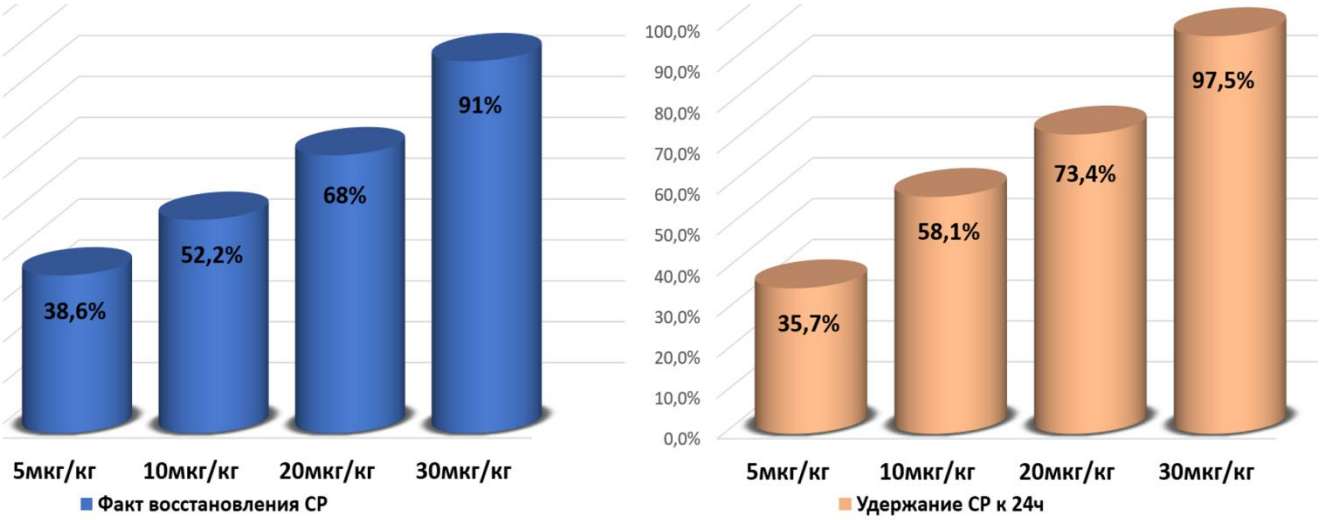

Рисунок 5. Эффективность восстановления и удержания СР у пациентов с рецидивами ФП/ТП по завершении «слепого» периода после катетерной аблации.

Безопасность использования рефралона у пациентов, перенесших катетерную аблации легочных вен

В исследовании не отмечено ни одного случая острого сердечно-сосудистого события (острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения).

Желудочковое аритмогенное действие отмечено у одного пациента (1%): после введения рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг отмечено восстановление СР с последующим удлинением интервалов QT/QTc до 600/624 мс, соответственно, и появлением пробежек TdP. Пациенту произведено внутривенного введение сульфата магния, сопровождавшееся укорочением длительности интервалов QT/QTc до 490/510мс и предотвращением последующих рецидивов TdP.

Увеличение длительности интервалов QT/QTc более 500 мс зарегистрировано у 17 пациентов (16,5%). У 16 пациентов удлинение QT/QTc было зарегистрировано после восстановления СР, и лишь у 1 пациента удлинение QT > 500мс отмечено на фоне сохранявшейся ФП, что послужило критерием прекращения МКВ.

Брадиаритмии были зарегистрированы у 5 больных (5%). Они представлены паузами > 5 сек (n = 2; 2%), синусовой брадикардией с ЧСС < 40 уд./мин. (n = 1; 1%) и сочетанием этих двух явлений (n = 2; 2%). В ходе исследования не отмечено ни одного случая клинически значимой брадиаритмии, потребовавшей неотложного лечения (табл. 6).

Таблица 6. Безопасность применения рефралона в пределах «слепого» периода катетерной аблации и за его пределами.

Критерий безопасности	**Пациенты «слепого» периода КА, n = 59**	**Пациенты после «слепого» периода КА, n = 44**	**Все пациенты, n = 103**
Острые сердечно-сосудистые события, n (%)	–	–	–
Желудочковое аритмогенное действие, n (%)	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1%)
Удлинение QT/QTc > 500 мс, n (%)	12 (20%)	5 (11%)	17 (16,5%)
Брадиаритмии, n (%)	4 (6,8%)	1 (2,3%)	5 (5%)

Результаты использования рефралона у пациентов, перенесших катетерную аблацию легочных вен, в сравнении с пациентами, которым катетерная аблация легочных вен не выполнялась

Эффективность восстановления СР в проспективной группе составила 95% (98 из 103 пациентов), а эффективность удержания СР через 24 часа наблюдения – 96% (94 из 98 пациентов). В группе ретроспективного контроля те же показатели составили 93,2% (96 из 103) и 94,7% (91 из 96), соответственно (рис. 6). Статистически достоверные различия между двумя группами как в отношении восстановления СР

(ОШ 1,429; p = 0,769.; 95% ДИ: 0,438–4,659), так и в отношении удержания СР (ОШ 1,377; p = 0,490, 95% ДИ: 0,554–3,425) не отмечены.

Обращает на себя внимание меньшее количество повторных рецидивов ФП/ТП в течение 24 ч после введения препарата у пациентов ретроспективной группы (рис. 6). Вместе с тем, статистически достоверных различий между двумя группами по дополнительным показателям эффективности выявлено не было (табл. 7).

При сравнительной оценке безопасности отмечена тенденция к более частому выявлению удлинения интервала QT/QTc в проспективной группе (16,5% против 12,6%; ОШ 0,997), однако, данные различия не достигли критериев достоверности (p = 0,148 по данным Хи-квадрата Пирсона). В обеих группах не зарегистрировано ни одного случая острого сердечно-сосудистого события.

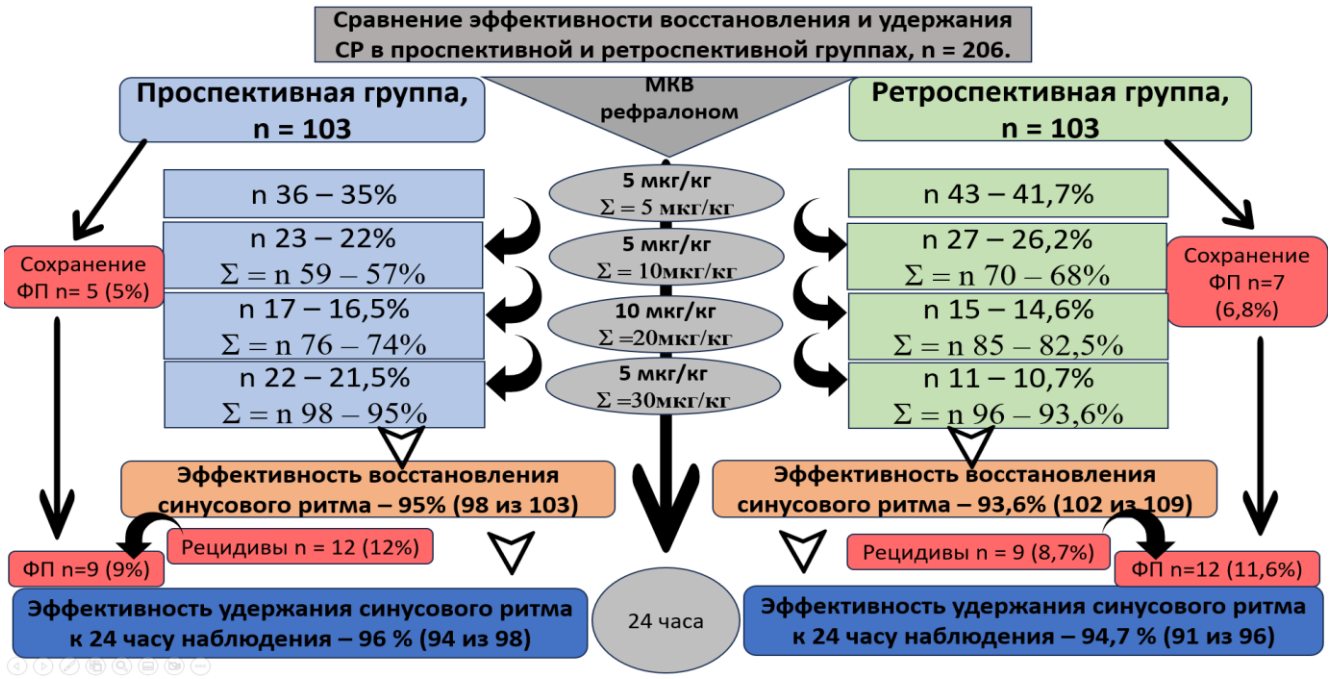

Рисунок 6. Эффективность восстановления и удержания синусового ритма через 24 часа наблюдения у пациентов проспективной и ретроспективной групп сравнения.

Таблица 7. Сравнительная оценка эффективности кардиоверсии рефралоном в проспективной и ретроспективной группах по избранным критериям

Показатели		**Ретроспективная группа (n=103)**	**Проспективная группа (n=103)**	**ОШ (95% ДИ)**	**P**
Факт восстановления СР. n (%)		98 (95%)	96 (93,2%)	1,429 (0,438-4,659)	0,769$
Доза	5мкг/кг	36 (35%)	43 (41,7%)	-	0,363$
	10мкг/кг	59 (57%)	70 (68%)		0.501$
	20мкг/кг	76 (74%)	85 (82,5%)		0.249$
	30мкг/кг	98 (95%)	96 (93,2%)		0.768$

Продолжение Таблицы 7.

Показатели	**Ретроспективная группа (n=103)**	**Проспективная группа (n=103)**	**ОШ (95% ДИ)**	**P**
Время до восстановления СР, мин. Me, [Q1–Q3]	22,5 [10,0–50,0]	20,5 [10,00–45,0]	–	0,403^
Рецидив ФП/ТП в пределах 24 ч наблюдения	12 (12%)	9 (8,7%)	1,377 (0,554 – 3,425)	0,490#
Удержание СР через 24 ч наблюдени	94 (96%)	91 (94,7%)	1,377 (0,554 – 3,425)	0,490#
# – Хи-квадрат Пирсона, $ –Точный критерий Фишера, ^ –и критерий Манна-Уитни.				

Единственный случай полиморфной ЖТ типа TdP отмечен в проспективной группе, а в группе ретроспективного контроля 2 случая пробежек мономорфной ЖТ (1,9%). Достоверных различий по частоте нежелательных явлений не выявлено (табл. 8).

Таким образом, результаты проведённого анализа позволяют заключить об отсутствии статистически достоверных различий в эффективности и безопасности МКВ рефралоном между группой пациентов, которые перенесли КА и группой пациентов, которым КА в анамнезе не выполнялась.

Таблица 8. Сравнительная оценка безопасности кардиоверсии рефралоном в проспективной и ретроспективной группах по избранным критериям

Показатели	**Ретроспективная группа (n=103)**	**Проспективная группа (n=103)**	**ОШ**	**95%ДИ**	**P**
Острые сердечно-сосудистые осложнения	0	0	–	–	–
Желудочковые нарушения ритма, в т. ч. TdP	1 (1%)	2 (1,9%)	0,341	0,049–5,891	1,000$
Удлинение QT/QTc > 500мс	17 (16,5%)	13 (12,6%)	0,997	0,861–4,653	0,148#
Брадиаритмии	5 (5%)	6 (5,8%)	0,864	0,248 – 2,842	1,000$
$ – точный критерий Фишера, # – Хи квадрат Пирсона					

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые проведена оценка эффективности и безопасности МКВ рефралоном в сложной группе пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей форм ФП/ТП после РЧА и БКА ЛВ. Эти больные чаще имеют длительный анамнез ФП/ТП, сопутствующие поражения других органов и систем, сердечно-сосудистой системы и прогрессирующим ремоделированием миокарда предсердий. Общая эффективность МКВ рефралоном в данной группе пациентов

составила 95%. Отдельно стоит отметить высокую эффективность рефралона (98,3%) для купирования рецидивов ФП/ТП, возникших в рамках «слепого» периода РЧА/БКА ЛВ, когда эктопическая активность может исходить из очагов воспаления, развившегося после аблационного термического повреждения. Эффективность купирования ФП/ТП у пациентов с повторными рецидивами аритмии, проявившимися после 90-дневного «слепого» периода, достигает 91%, что соответствует данным предыдущего крупного исследования, проведенного в нескольких центрах. Такой уровень эффективности для купирования ФП/ТП, в настоящий момент, не может продемонстрировать ни один из существующих антиаритмических препаратов.

Безопасность применения рефралона также находится на приемлемом уровне – не зарегистрировано ни одного случая острых ССО и лишь один эпизод (1%) неустойчивой ЖТ по типу TdP, что сопоставимо с показателями безопасности в ранее опубликованных исследованиях.

При проведении сравнения методом «propensity matching» с ретроспективной группой пациентов, которым КА не выполнялась, не выявлено различий в эффективности процедуры МКВ рефралоном. То же утверждение справедливо и в отношении сравнения показателей безопасности, однако, отмечена тенденция к более частому удлинению QTc среди пациентов перенесших КА, главным образом за счет подгруппы пациентов, которым МКВ Рефралоном выполнялась в очень ранние сроки от момента операции (до семи суток).

Представленные результаты способствуют расширению ниши практического применения инъекционной формы рефралона (кавутилида), а также открывают перспективы расширения показаний для применения таблетированной формы препарата, с целью удержания СР в послеоперационном периоде КА, которая в настоящий момент проходит клинические испытания.

ВЫВОДЫ

1. Медикаментозная кардиоверсия рефралоном является эффективным способом купирования рецидивов фибрилляции и трепетания предсердий, возникших в течение 90-дневного «слепого» периода после проведенной катетерной аблации и позволяет восстановить синусовый ритм у 98,3 % пациентов. Сохранение синусового ритма через 24 часа отмечается в 94,8% случаев.

2. У пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий, возникшими спустя более 90 суток после проведения катетерной аблации, эффективность восстановления синусового ритма рефралоном составляет 91%. Устойчивое сохранение восстановленного синусового ритма через 24 часа отмечается у 97,5% пациентов.

3. Безопасность медикаментозной кардиоверсии рефралоном подтверждается отсутствием острых сердечно-сосудистых осложнений в ходе проведеного исследования. Регистрация одного случая желудочкового аритмогенного действия (1%) указывает на необходимость мониторирования электрокардиографических параметров при применении препарата. Наиболее частым нежелательным эффектом является увеличение длительности интервалов QT/QTc > 500 мс. (16,5%). Брадиаритмические события отмечены у 5% больных, но ни в одном из случаев они не требовали оказания неотложной помощи.

4. Эффективность применения рефралона не зависит от формы аритмии, типа проведённой катетерной аблации, достижения изоляции легочных вен и времени, прошедшего с момента выполнения операции.

5. Показатели эффективности и безопасности применения рефралона при рецидивах фибрилляции и трепетания предсердий после радиочастотной катетерной аблации и баллонной криоаблации легочных вен не уступают результатам применения препарата у больных, которым катетерная аблация легочных вен не проводилась.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рефралон может быть рекомендован как высокоэффективное и безопасное антиаритмическое средство для проведения МКВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, рецидивировавшими после предшествующих процедур РЧА/БКА ЛВ, независимо от результата оперативного вмешательства.
2. У пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей ФП/ТП, выявленной в пределах 90-дневного «слепого» периода, после РЧА или БКА ЛВ, при отсутствии противопоказаний для антиаритмических препаратов III класса, применение Рефралона следует рассматривать в качестве приоритетного метода восстановления СР.

3. При проведении кардиоверсии рефралоном у пациентов, перенесших РЧА или БКА ЛВ менее трех месяцев назад, следует учитывать более высокую вероятность повторных рецидивов ФП/ТП и тщательно проводить мониторинг безопасности по причине более частого удлинения интервалов QT/QTc.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Зельберг, М. А.** Клинический опыт применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий в госпитальном периоде после баллонной криоаблации легочных вен / **М.А. Зельберг**, Н.Ю. Миронов, Е.Б. Майков, П.С. Новиков, Ю.А. Юричева, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28 (3). – С. 55–62.

2. **Зельберг, М. А**. Медикаментозная кардиоверсия кавутилидом (рефралоном) у пациентов с ранними рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после катетерной аблации легочных вен / **М.А. Зельберг,** Н.Ю. Миронов, Х. М. Дзаурова, Ю. А. Юричева, Е. Б. Майков, П. С. Новиков, Д. А. Гаглоева, М. А. Крымукова, С. Ф. Соколов, С. П. Голицын // Евразийский кардиологический журнал.–2024.–Т. 2.–С.86–95.

3. Гаглоева Д.А. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий / Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, **М.А. Зельберг,** Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, М.А. Крымукова, А.И. Салпагарова, Л.О. Дулаев, Д.В. Певзнер, С.П. Голицын // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. - №22(4). – С.18-25.

4. Гаглоева Д.А. 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 /Д.А. Гаглоева, Н.Ю. Миронов, Х.М. Дзаурова, **М.А. Зельберг**, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын //Вестник аритмологии.–2024.–№ 31(1)–С. 63-70.

5. Юричева, Ю.А. Накопленный опыт и новые перспективы применения антиаритмического препарата кавутилид / Ю.А. Юричева, Н.Ю. Миронов, Х.М. Дзаурова, С. Ф. Соколов, С. П. Голицын, В. В. Влодзяновский, М. М. Беляева, Е. Б. Майков, Д. А. Гаглоева, **М. А. Зельберг** // РМЖ. – 2023. – № 9. – С. 40–46.

6. Beliaeva M.M. Intravenous Cavutilide for Pharmacological Conversion of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. J. / M. M. Beliaeva, K. M. Dzaurova, Y. A. Yuricheva, P. S. Novikov, N. Y. Mironov, G. S. Tarasovskiy, **M. A. Zelberg,** S. F. Sokolov, S. P. Golitsyn // Cardiovasc. Dev. Dis. – 2023. – Vol. 10. – P. 487.

7. **Зельберг М.А.** Эффективность и безопасность применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии у пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции/трепетания предсердий после операции катетерной аблации / **М. А. Зельберг,** Д. А. Гаглоева, Н. Ю. Миронов, Е. Б. Майков, И. А. Новиков, Н. А. Миронова, Ю. А. Юричева, С. Ф. Соколов, С. П. Голицын // Сборник тезисов «Российский национальный конгресс кардиологов».-2022г. - С.44.

8. Гаглоева Д.А. Предварительные результаты рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, **М.А. Зельберг,** А.И. Салпагарова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – С. 97-98.

9. **Зельберг М. А.** Оценка эффективности и безопасности применения рефралона для медикаментозной кардиоверсии у пациентов с рецидивами фибрилляции/трепетания предсердий после операции катетерной аблации / **М. А. Зельберг,** Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, П.С. Новиков, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим». – 2023. – С. 17.

10. Dzaurova K.M. Modified Protocol of Niferidil Administration for Rhythm Restoration in Patients With Paroxysm of Atrial Fibrillation / Dzaurova K.M., Mironov N., Yuricheva Y., Vlodzyanovskiy V., Gagloeva D., **Zelberg M.,** Sokolov S., Golitsyn S.P.// Circulation –2022, № 146: A9267.

11. **Зельберг М. А.** Результаты применения рефралона у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после операций катетерной аблации / **М. А. Зельберг,** Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, П.С. Новиков, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – С. 100-101.

12. Гаглоева Д.А. Рандомизированное исследование по сравнению рефралона и амиодарона при пароксизмах фибрилляции предсердий. предварительные результаты /

Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, **М.А. Зельберг,** А.И. Салпагарова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим». – 2023. – С. 12.

13. Гаглоева Д.А. Первые результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии пароксизмальной формы фибрилляции и трепетания предсердий антиаритмическими препаратами III класса / Д.А. Гаглоева, **М.А. Зельберг**, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов IX Международного образовательного форума «Российские дни сердца».–2022. – С. 126

14. **Зельберг М.А.** Оценка эффективности медикаментозной кардиоверсии рефралоном у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после операции катетерной аблации / **М.А. Зельберг,** Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов «Российский национальный конгресс кардиологов». - 2023г. - С. 48.

15. **Зельберг М.А.** Медикаментозная кардиоверсия рефралоном у пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий после операции катетерной аблации / **М.А. Зельберг,** Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, Е.Б. Майков, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Сборник тезисов X Всероссийского съезда аримологов. – 2023г. – С. 23.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БКА – баллонная криоаблация

ЖТ - желудочковая тахикардия

ИОЛП - Индекс объема левого предсердия

ИМТ – индекс массы тела

КА - катетерная аблация

ЛВ - легочные вены

МКВ - медикаментозная кардиоверсия

РЧА - радиочастотная аблация

ТП - трепетание предсердий

ФП - фибрилляция предсердий

ФК – функциональный класс

ФВЛЖ – Фракция выброса левого желудочка

ЛП – левое предсердие

СР – синусовый ритм

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ЧСЖ – частота сокращений желудочков

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКВ - электрчиеская кардиоверсия

TdP – Torsade de Pointes