

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И.ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Миронов Николай Юрьевич

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Определение и классификация	13
1.2 Эпидемиология.....	14
1.3 Актуальность проблемы.....	15
1.4 Электрофизиологические процессы, лежащие в основе возникновения и поддержания фибрилляции предсердий.....	16
1.5 Интервенционные методы лечения фибрилляции предсердий.....	18
1.5.1 Радиочастотная абляция легочных вен.....	18
1.5.2 Баллонная криоабляция легочных вен.....	20
1.5.3 Сравнение эффективности радиочастотной абляции и баллонной криоабляции.....	21
1.5.4 Абляция импульсным полем.....	22
1.6 Фибрилляция и трепетание предсердий рецидивирующие в послеоперационном периоде катетерной абляции.....	23
1.7 Лечебная тактика в отношении рецидивов фибрилляции предсердий/трепетания предсердий после радиочастотной и баллонной криоабляции легочных вен.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	34
2.1 Структура исследования.....	34
2.2 Методы исследования.....	42
2.3 Описание методов статистического анализа.....	43
2.4. Характеристика включенных пациентов.....	43
2.5 Характеристика группы ретроспективного сравнения	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
3.1 Эффективность использования рефралона в отношении рецидивов пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий у пациентов перенесших катетерную абляцию легочных вен	
3.1.1 Общая эффективность кардиоверсии рефралоном среди всех включенных пациентов....	57

3.1.2 Эффективность кардиоверсии рефралом у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий в течение «слепого» периода после катетерной аблации.....	64
3.1.3 Эффективность кардиоверсии рефралом в группе пациентов, имевших рецидивы фибрилляции и трепетания предсердий по завершении «слепого» периода после катетерной аблации	71
3.2 Безопасность использования рефралона в отношении рецидивов пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий у пациентов перенесших катетерную аблации легочных вен	76
3.2.1 Острые сердечно-сосудистые осложнения.....	76
3.2.2 Желудочковое аритмогенное действие.....	777
3.2.3 Оценка влияния на интервал QT	83
3.2.4 Брадиаритмии	88
3.3 Сравнительные результаты использования рефралона при рецидивах фибрилляции и трепетания предсердий у пациентов перенесших катетерную аблацию легочных вен с результатами использования рефралона у больных, которым катетерная аблация легочных вен не выполнялась	93
3.3.1 Сравнительная оценка эффективности.....	93
3.3.2 Сравнительная оценка безопасности	97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследуемой темы

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 [1–4]. Современными высокоэффективными методиками малоинвазивного хирургического лечения ФП/ТП в настоящее время являются катетерные радиочастотная абляция (РЧА) и баллонная криоабляция (БКА) легочных вен как наиболее значимого источника запускающей аритмию эктопической активности. Согласно исследованию SABANA, катетерные вмешательства снижают риск рецидива ФП/ТП на 47%, значимо улучшая переносимость аритмии и повышая качество жизни пациентов [4,5].

Как тепловое (РЧА), так и холодное (БКА) воздействия на устья легочных вен несут за собой закономерные гистологические и электрофизиологические изменения ткани предсердий в области нанесенных воздействий, которые сами являются субстратом для возникновения ранних рецидивов ФП/ТП. Частота встречаемости рецидивов ФП/ТП в первые три месяца после абляции (так называемые ранние рецидивы) составляет до 67% [4]. У многих больных эти рецидивы сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, что требует проведения медикаментозной (МКВ) или электрической (ЭКВ) кардиоверсии [4–9].

Поздние рецидивы ФП/ТП (возникающие спустя 90 дней после операции) могут быть обусловлены нестойкой изоляцией легочных вен, эктопической активностью из других источников и выраженным структурным ремоделированием предсердий. На протяжении 18–24 месяцев после РЧА/БКА, по разным данным, у 25–41% пациентов, наблюдается рецидив ФП/ТП [10–15]. С целью восстановления синусового ритма (СР) после операции РЧА/БКА наиболее часто используется ЭКВ, эффективность которой составляет 90–92%.

Помимо этого, ЭКВ требует оказания анестезиологического пособия и сопряжена с риском электрической травмы сердца, системными тромбоэмболиями и феноменом «оглушенных предсердий» [1–5,7,8].

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%, пропafenон 73%, прокаинамид 55%, вернакалант 70–75% (не зарегистрирован в РФ) [1,5]. 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% [1,5].

В рандомизированном исследовании рефралон показал сравнимую эффективность и безопасность с ЭКВ [5].

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 сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы.

Глобальное увеличение количества РЧА и БКА ЛВ, и, как следствие, рост числа пациентов с рецидивами ФП/ТП после абляции, 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 абляция легочных вен. Исследование, выполненное в нескольких медицинских центрах, и

включающее 727 пациентов, продемонстрировало эффективность купирования пароксизмальной и персистирующей форм ФП/ТП рефраломом в 91,6% случаев [5].

При сравнении МКВ рефраломом 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 [5]. В ходе рандомизированного исследования по сравнению МКВ амиодароном и рефраломом 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%) [5].

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 рефраломом 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 С1) 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.

Цели исследования

Оценить эффективность и безопасность использования антиаритмического препарата рефралон для медикаментозной кардиоверсии у больных с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий после операций катетерной баллонной криоабляции и радиочастотной абляции 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 абляции.

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

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 абляции, с данными об эффективности и безопасности применения рефралона у пациентов, не подвергавшихся катетерной абляции.

Научная новизна

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 темы

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 рефраломом 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 рефраломом 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. Используемые методы статистического анализа отвечали целям и задачам настоящего исследования.

Положения 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 незначимых брадиаритмий (5%) указывают на необходимость тщательного мониторинга ЭКГ при введении препарата.

4. Эффективность медикаментозной кардиоверсии рефралонем 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

В отделении клинической электрофизиологии и рентгенохирургии нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, полученные в ходе данного исследования данные применяются и учитываются в клинической работе при ведении больных с повторными эпизодами ФП/ТП, которые возникают как в течение 90-дневного «слепого» периода после РЧА/БКА ЛВ, так и за его пределами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность получаемых результатов обеспечена достаточным объемом выборки пациентов и применением современных методов диагностики и лечения.

Доклады по результатам работы представлены на:

- XIV международном конгрессе «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург 2022 г.);
- XV международном конгрессе «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург 2023 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на Марше» (Москва 2022 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на Марше» (Москва 2023 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на Марше» (Москва 2024 г.);
- Всероссийский съезд аритмологов (Москва, 2023 г.);
- Российский национальный конгресс аритмологов (Москва 2023 г.);

- Научной конференции Американской коллегии кардиологов и Греческого кардиологического общества - ACC Middle East Eastern Mediterranean 2023 (Афины, Греция, 2023 г.).

Публикации по теме работы

С результатами настоящего исследования опубликовано 15 работ. В их числе: пять статей в российских научных изданиях, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ; одна статья в иностранном журнале; девять тезисов докладов (семь в российских сборниках и два в зарубежных материалах научных конференций);

Личный вклад автора

Авторская роль в диссертационном исследовании неоспорима: именно автором определена тематика работы, сформулированы цели и исследовательские вопросы, произведен отбор пациентов, отвечающих заданным критериям, самостоятельно осуществлена процедура фармакологической кардиоверсии.

Автором создана и оформлена база данных, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, что позволило сформулировать выводы и заключение. 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и классификация

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая тахикардия, характеризующаяся хаотичной активацией кардиомиоцитов с высокой частотой, что приводит к неэффективным сокращениям предсердий. На электрокардиограмме (ЭКГ), при ФП, регистрируются разноамплитудные волны (волны f) с частотой 350–700 в минуту. Такую высокочастотную нерегулярную электрическую активность можно выявить и при помощи инвазивных методик регистрации электрических сигналов сердца [1]. Необходимо заметить, что регистрируемые волны f на ЭКГ являются проявлением результирующего вектора электрической активности предсердий, которая складывается из множества волн деполяризации, генерируемых в предсердиях и циркулирующих по кругам micro-reentry, и не дают полного представления об активности предсердий [2,3].

Отличительной особенностью ФП является нерегулярный ритм желудочковых сокращений, который обусловлен особенностями строения проводящей системы сердца, а именно атриовентрикулярного (АВ) узла, способного замедлять антероградное проведение импульсов. В связи с чем, при ФП желудочки сокращаются нерегулярно, но с более низкой частотой, чем предсердия.

Обычно фибрилляция предсердий (ФП) подразделяется на типы в зависимости от клинической картины и продолжительности:

1. впервые выявленная – ФП, обнаруженная у пациента впервые в жизни;
2. пароксизмальная ФП – аритмия, прекращающаяся спонтанно или после кардиоверсии в пределах одной недели;
3. персистирующая ФП – форма, при которой приступы продолжаются свыше семи дней и требуют кардиоверсии или самостоятельно прекращаются;
4. длительно персистирующая ФП – существующая более года при условии, что выбрана стратегия контроля ритма;

5. постоянная форма ФП – состояние, когда принято решение о контроле частоты сердечных сокращений ввиду неэффективности или нецелесообразности восстановления СР [1,2,4].

1.2 Эпидемиология

ФП является самой распространенной аритмией, частота встречаемости которой во взрослой мировой популяции составляет 2–4%. Истинная распространенность ФП еще выше, поскольку зачастую она остается не диагностированной по причине отсутствия или неспецифичности клинических проявлений [1].

Многие исследования указывают на рост заболеваемости и распространенности ФП и трепетания предсердий (ТП) в популяциях старшей возрастной группы: от < 0,5% среди пациентов 45–50 лет и до 5–15% среди пациентов в возрасте 80 лет и старше [4,6].

ФП ассоциирована со множеством сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и зачастую сопровождается осложнениями в случае отсутствия или ненадлежащего лечения пациентов. Самые часто встречаемые осложнения ФП – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторные ишемические атаки (ТИА), артериальные эмболии по большому кругу кровообращения, прогрессирование и декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертонической болезни (ГБ) – нередко приводят к смерти, либо инвалидизации пациентов [1,2,7,8]. При отсутствии адекватной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии смертность от ФП увеличивается как минимум в два раза [1,7,9].

Согласно данным российского регистра РЕКВАЗА, ФП увеличивает риск госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2,5 раза, что несет рост затрат в сфере здравоохранения [10]. Например, в США средняя стоимость стационарного лечения одного пациента с ФП (включая катетерные

вмешательства, амбулаторное сопровождение, медикаментозную терапию) составляет 4–5 тысяч долларов, в Европе – около трех тысяч евро [11,12].

1.3 Актуальность проблемы

В рамках тактики контроля ритма, у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в настоящее время наиболее эффективным методом радикального лечения являются РЧА и БКА легочных вен, что подтверждено результатами рандомизированных исследований STOP-AF и Fire&Ice [13,14]. Суть данных методов лечения заключается в достижении изоляции легочных вен посредством нанесения радиочастотной энергии (при РЧА) или холодового воздействия (при БКА) на антральную область левого предсердия (ЛП) в месте впадения легочных вен (ЛВ), что приводит к трансмуральному повреждению стенки сердца, гибели кардиомиоцитов предсердий и достижении электрической изоляции ЛВ (наиболее частого источника эктопической активности, запускающей пароксизмы ФП). Анализ результатов исследований Fire&Ice и FREEZE-AF не выявил значимых различий в действенности криоаблации (БКА) и радиочастотной аблации (РЧА) при лечении фибрилляции предсердий [13,14,15]. В среднем, эффективность обеих процедур – БКА и РЧА – при пароксизмальной форме ФП варьирует в пределах 64–87% [16–21].

Таким образом, рецидивы ФП и ТП в послеоперационном периоде встречаются довольно часто и являются актуальной проблемой практической кардиологии. Следует подчеркнуть, что нанесенные в ЛП аблационные воздействия приводят к появлению невозбудимых зон фиброза, которые могут быть причиной циркуляции электрического импульса по механизму *macro reentry*. Вот почему, помимо исходной формы аритмии, после операций РЧА и БКА у пациентов могут отмечаться и так называемые «постинцизионные» аритмии, среди которых особо распространены атипичное ТП и реципрокная предсердная тахикардия (ПТ) [18,19].

1.4 Электрофизиологические процессы, лежащие в основе возникновения и поддержания фибрилляции предсердий

Несмотря на достижения и успехи фундаментальных и клинических исследований, в настоящий момент нет единой точки зрения в отношении патофизиологических механизмов ФП.

Рядом исследователей были предложены несколько наиболее известных гипотез, ставших основой для создания методик хирургического и интервенционного лечения ФП.

В начале шестидесятых годов XX века Moe G.K. и Rheinboldt W.D. выдвинули теорию множественных волн. Эта теория предполагает, что замедленная проводимость электрических импульсов, сокращенный период рефрактерности и увеличенная масса кардиомиоцитов предсердий играют ключевую роль в поддержании ФП. Увеличенная пространственная неоднородность рефрактерных периодов увеличивает вероятность возникновения внутрипредсердных блокад и замедляет скорость распространения импульсов по предсердиям, что и способствует формированию контуров reentry [22]. Таким образом, существует одномоментно множество циклов reentry в левом и правом предсердиях. Количество циклов в каждый момент времени может различаться. В конце 1980-х годов Cox J.L., основываясь на данной гипотезе, предложил вид оперативного вмешательства, получивший название хирургического лабиринта (Maze). В ходе операции на открытом сердце разрезались и вновь сшивались правое и левое предсердия. Таким образом, создавались искусственные барьеры для циркуляции множества волн re-entry. Несколько модифицированная методика «Maze IV», в которой разрезы заменили на радиочастотные и криотермические воздействия, применяется и в настоящее время как менее травматичный вариант операции [23– 25].

Гипотеза фокальных триггеров предложена французским доктором M. Haissaguerre с коллегами. Согласно этой гипотезе, ФП может быть индуцирована частой наджелудочковой эктопической активностью, которую

генерирует фокусный триггер. Такие эктопические триггеры были обнаружены во всех легочных венах (ЛВ), существенно реже они локализовались в верхней полой вене, коронарном синусе, а также других зонах правого и левого предсердий. Некоторые из этих триггеров находятся глубоко внутри ЛВ, за контуром сердца, куда пенетрируют мышечные муфты. М. Haissaguerre с соавторами показали, что успешная ликвидация данных триггеров с применением радиочастотного воздействия у пациентов с пароксизмальной формой ФП в большинстве случаев приводила к устранению рецидивов аритмии [26,27]. Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность РЧА без выполнения стернотомии и нанесения линейных разрезов в ЛП. Эта работа послужила толчком к внедрению и широкому распространению РЧА в интервенционном лечении ФП [28–30].

Гипотеза избыточного влияния автономной нервной системы. Согласно ей, увеличение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы предшествует началу пароксизмов ФП. В экспериментальном исследовании Р. Schaurte и соавторы продемонстрировали, что стимуляция парасимпатических сплетений инициировала частые эктопические сокращения из ЛВ и верхней полой вены, которые, в свою очередь, индуцировали ФП [31].

Важной особенностью ФП является постепенное структурное и электрическое ремоделирование предсердий.

Под структурным ремоделированием понимается процесс замещения рабочих кардиомиоцитов соединительной и жировой тканью, что приводит к формированию множественных невозбудимых очагов, нарушающих электрическую однородность ткани предсердий и создающих тем самым условия для индукции и поддержания аритмии [32,33,34].

Электрическое ремоделирование заключается в укорочении времени гиперполяризации мембраны и замедлении межклеточного проведения за счет изменения силы токов ионов K^+ и Ca^{2+} [35,36]. Подобные изменения отмечаются уже в пределах первых нескольких суток непрерывного сохранения ФП. При ее дальнейшем сохранении происходит укорочение длительности потенциала

действия и эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов, что укорачивает длину волны возбуждения и тем самым содействует стабилизации механизма *micro reentry* [37–40].

Имеются сведения о том, что изменения электрических процессов могут способствовать активации фибробластов и стимулировать фиброз, приводя тем самым к структурному ремоделированию предсердий [32,36,39,40].

1.5 Интервенционные методы лечения фибрилляции предсердий

На сегодняшний день катетерная абляция является наиболее широко используемым интервенционным методом лечения ФП. Имеются сведения о том, что катетерная абляция превосходит медикаментозную антиаритмическую терапию по эффективности в рамках тактики контроля ритма [1–4, 41].

Целью катетерной абляции ФП является достижение электрической изоляции ЛВ, поскольку частая экстрасистолия, исходящая из ЛВ, – это наиболее часто встречающийся в клинической практике триггер ФП. Наибольшее распространение получили методики РЧА и БКА [4,14,15]. В основе обоих методов лечения лежит создание непрерывного блока проведения электрических импульсов вокруг устьев ЛВ, который препятствует выходу эктопической активности на ткань предсердий.

1.5.1 Радиочастотная абляция легочных вен

РЧА стала первой методикой интервенционного лечения ФП/ТП, получившей широкое распространение. На сегодняшний день это наиболее часто используемый метод изоляции ЛВ. Во время вмешательства с помощью орошаемых абляционных катетеров осуществляется серия воздействий радиочастотной энергии по принципу «point by point» (точка за точкой) в антральной части ЛП [42].

На заре становления методики катетерной РЧА, абляционные воздействия выполнялись под контролем рентгеноскопии, что обуславливало трудоемкость,

длительность вмешательства и высокую лучевую нагрузку как для пациента, так и для медицинского персонала [43,44,45].

Помимо этого, РЧА под контролем рентгеноскопии сопровождалось частыми осложнениями в послеоперационном периоде, которые включают стенозы ЛВ, перфорацию стенки сердца и развитие гемоперикарда, формирование предсердно-пищеводных фистул. В настоящее время совершенствование методики РЧА ЛВ позволило значительно снизить частоту развития осложнений до 1–2% [46,47]. Применение современных систем электроанатомического картирования дает возможность построения высокоточной трехмерной карты предсердий, что способствует более точному позиционированию катетера и позволяет существенно снизить, и в ряде случаев даже полностью исключить применение рентгеноскопии [48,49].

После пяти лет наблюдения однократная РЧА демонстрирует успешность контроля ритма примерно в 50% случаев для аблации пароксизмальной формы ФП и в 20% для аблации персистирующей формы ФП. Повторные процедуры РЧА повышают эти показатели до 80% и 40% соответственно, для тех же форм ФП [43,44].

Во время выполнения РЧА электрической изоляции ЛВ удается достичь почти у всех больных, однако в послеоперационном периоде у ряда пациентов отмечается возобновление проведения из ЛВ в ЛП (так называемая «реконнекция»), что является одной из причин рецидивирования ФП/ТП [4,44]. Чтобы снизить вероятность «реконнекции» ЛВ необходимо обеспечивать стабильный контакт между абляционным катетером и эндокардом, наносить абляционные воздействия достаточной мощности и продолжительности, а также минимизировать расстояние между точками воздействия [4].

Методика РЧА ЛВ претерпевает постоянные изменения, прежде всего, за счет внедрения и совершенствования методик электроанатомического картирования. Еще одним направлением повышения эффективности РЧА стала оценка силы контакта (СК) между кончиком катетера и эндокардом. В ряде исследований соблюдение оптимальной СК на протяжении аблации под

контролем специальных датчиков способствовало практически двукратному повышению эффективности РЧА, по сравнению с системами, не имеющими возможности оценки СК [50,51].

1.5.2 Баллонная криоабляция легочных вен

Методика БКА основана на использовании баллонного катетера, который располагают в ЛП таким образом, чтобы обеспечить обтурацию ЛВ. Во время нанесения абляционного воздействия хладагент (оксид азота) закачивается внутрь баллона, что приводит к локальному охлаждению и повреждению находящейся в плотном контакте с баллоном антральной области ЛП, вследствие чего блокируется проведение импульса с ЛВ на ткань ЛП [52].

Технически выполнение БКА проще и требует меньшего времени подготовки оператора в отличие от РЧА. Однако результативность БКА в большей степени зависит от анатомического строения ЛП и ЛВ, по сравнению с РЧА. Поскольку устья ЛВ могут иметь сложное пространственное строение (например, щелевидные или овальные ЛВ, наличие общего вестибюля ЛВ), использование БКА не во всех случаях позволяет достичь изоляции, а также избежать «реконнекции» ЛВ [53].

Методика БКА также претерпевает дальнейшее развитие. Изначально, баллонные катетеры 1-го поколения, имели малую площадь контакта с эндокардом и медленное поступление хладагента, что ассоциировалось с крайне высокой частотой рецидивов (до 80%), обусловленных преимущественно явлением «реконнекции» ЛВ [54]. Совершенствование системы поступления хладагента в баллонных катетерах 2-го поколения существенно повысило эффективность наносимых холодových воздействий и позволило выполнять абляцию по принципу «single-shot», то есть посредством нанесения однократного холодого воздействия в устье каждой из 4-х ЛВ, что значительно сократило время проведения операции, лучевую нагрузку на пациента и медицинский персонал [55]. Стандартное время нанесения холодого повреждения в области устьев ЛВ

при БКА, составляет 180 сек (может быть изменено в диапазоне от 120 до 240 секунд), с последующим контролем изоляции ЛВ. Изменение геометрии баллонных катетеров 3-го поколения позволило осуществлять регистрацию электрической активности ЛВ и точно фиксировать момент достижения электрической изоляции во время нанесения холодового воздействия, на основании чего определяется оптимальное (эффективное, но при этом безопасное) время нанесения холодового повреждения [56, 57–60].

1.5.3 Сравнение эффективности радиочастотной абляции и баллонной криоабляции

По данным двух крупных исследований, Fire&Ice и FREEZE-AF, не выявлено достоверных различий в эффективности и безопасности между двумя методиками катетерной абляции (РЧА и БКА) ЛВ [13,14]. В ходе исследования Fire&Ice проанализированы данные 769 пациентов с пароксизмальной формой ФП, где в ходе рандомизации 1:1 при использовании как орошаемых катетеров, так и баллонных катетеров 1-го и 2-го поколений (в случае использования катетера 1-го поколения выполнялись более длительные и двукратные воздействия в области каждой ЛВ) эффективность РЧА составила 66,4%, а эффективность БКА 64,1% [14]. БКА, как и РЧА, интраоперационно демонстрирует высокую степень изоляции ЛВ, достигающую почти 100% [58–60].

В другом исследовании, FREEZE-AF, также проведенном с участием пациентов с пароксизмальной ФП, эффективность РЧА составила 70,7%, а эффективность БКА – 73,6%. Статистически достоверных различий выявлено не было [15]. Стоит также отметить, что в группе БКА зарегистрировано значительно меньшее время оперативного вмешательства, меньшая доза облучения, более низкая частота возникновения рецидивов ФП/ТП и, соответственно, госпитализаций по этому поводу [15].

1.5.4 Абляция импульсным полем

В последние годы постепенно набирает популярность катетерная методика лечения ФП под названием абляция импульсным полем (ориг. англ. – Pulse Field Ablation). В основе технологии лежит явление электропорации клеточной мембраны кардиомиоцитов, которая приводит к нарушению трансмембранного тока ионов, целостности плазматической мембраны и последующей гибели клетки.

Деструктивное воздействие осуществляется с помощью серии высокоамплитудных электрических импульсов, наносимых при помощи специального внутрисердечного катетера.

Прообразом для создания нового способа деструкции ткани стали методы, используемые в генетике и онкологии, где посредством «обратимой» электропорации внутрь клетки доставляется генетический материал и лекарственные препараты. Если поры биологической мембраны, возникшие после воздействия электрического поля, не способны к закрытию, то это называется «необратимой» электропорацией, которая неизменно ведет к гибели клеток.

Уникальной особенностью методики является избирательное уничтожение кардиомиоцитов, прилежащих к катетеру, без воздействия на другие ткани. Такая селективность обеспечивается настройкой множества параметров: форма и наклон волны, пиковое напряжение, длительность импульса (наносекунды или миллисекунды), частотный диапазон, моно- или бифазные импульсы, их частота и количество, межимпульсная и межфазная задержки. Таким образом, повреждение практически не затрагивает окружающие ткани и резко снижает число осложнений от КА [2,4,63].

В настоящее время (2025 г.) новая методика разрешена к применению регуляторными органами США и Европейского союза, однако широкую распространенность в клинической практике пока не получила. Сведения об эффективности и безопасности ограничиваются результатами небольшого числа

высокоспециализированных стационаров, а данные об отдаленных результатах лечения (за пределами 12 мес.) практически отсутствуют.

1.6 Фибрилляция и трепетание предсердий, рецидивирующие в послеоперационном периоде катетерной аблации

Учитывая современную тенденцию к росту числа катетерных вмешательств, по поводу ФП/ТП, количество пациентов с рецидивами аритмии каждый год будет увеличиваться [4]. Частота рецидивов ФП/ТП после операций катетерной РЧА и БКА колеблется в весьма широком диапазоне: от 20 до 80% [61–65]. Столь существенная разница в эффективности РЧА/БКА, определяемой зачастую как отсутствие рецидивов пароксизмальной и персистирующей ФП/ТП на протяжении одного года, объясняется различной методологией мониторинга за аритмическими событиями в каждом конкретном случае: часть исследователей используют серии 12-ти канальных ЭКГ и/или суточного ХМЭКГ выполняемых в различные временные отрезки от момента аблации, зачастую игнорируя возможные симптомные и тем более асимптомные эпизоды ФП/ТП. С другой стороны, появилось множество работ, в которых пациентам выполняется мониторинг событий посредством имплантируемых петлевых регистраторов (ИПР), а также носимых портативных устройств для самостоятельной записи ЭКГ (в одном или нескольких отведениях), которые позволяют зарегистрировать любые аритмические события, в том числе, бессимптомные эпизоды ФП/ТП и других наджелудочковых тахиаритмий, продолжительностью более 30 секунд [61,62,64–68].

Многие исследователи, при оформлении дизайна исследования, выделяют в качестве первичной конечной точки рецидив ФП/ТП, продолжительностью более 30 секунд [1–4,7–10,13–15,61–68]. Такой подход имеет явные ограничения. Как клиническая, так и прогностическая значимость повторного возникновения пароксизмальной ФП/ТП однократно или многократных эпизодов

персистирующей ФП/ТП в течение года у одного и того же больного, безусловно, различается с точки зрения прогноза [6–8].

В настоящее время отсутствуют унифицированные подходы и клинические руководства по лечению больных с рецидивирующей ФП/ТП, появляющейся в ближайшем или отдаленном периоде после РЧА/БКА ЛВ. Подходы к ведению таких пациентов во многих медицинских центрах отличаются.

В зависимости от времени возникновения рецидивы разделяются на: ранние – в рамках 3-х месячного «слепого» периода (90 дней), после катетерной аблации и поздние – возникающие за пределами 3-х месячного слепого периода [1,2,4].

Факт наличия таких рецидивов, в рамках 3-месячного «слепого» периода, не говорит о неэффективности выполненной аблации, поскольку в дальнейшем рецидивы аритмии могут не повторяться [69].

Ранние рецидивы обусловлены активным воспалительным процессом и отеком тканей в зоне нанесения аблационных воздействий, оксидативным стрессом и последующим исходом в процессы склероза и некроза поврежденной ткани предсердий [70–72].

Ранние рецидивы отмечаются в 16–67% случаев [13–15,18,59–64]. Столь различная частота встречаемости определяется разными способами оценки и мониторинга ритма. Как уже обсуждалось выше, частота встречаемости сильно колеблется от исследования к исследованию и крайне зависима от принятого способа мониторинга аритмических событий.

Например, в мультицентровом, рандомизированном, слепом исследовании CIRCA-DOSE, включившем 346 пациентов, перенесших РЧА или БКА ЛВ по поводу пароксизмальной ФП, каждому пациенту был имплантирован петлевой регистратор, что позволило зафиксировать рецидивы ФП/ТП у 61% пациентов. В «слепом» периоде катетерной аблации медиана до возникновения рецидива ФП/ТП составила 12 дней от момента операции [64].

Ранние рецидивы склонны к спонтанному купированию, многократной повторной индукции, а также высоким значениям ЧСС на фоне ФП/ТП, что объясняется прямым радиочастотным или холодным повреждением

парасимпатических ганглиев, локализованных в областях устьев ЛВ, и сопутствующим воспалением окружающих тканей [13,14,18,21,59–64]. Как правило, количество и продолжительность рецидивов ФП прогрессивно уменьшаются по мере увеличения времени, прошедшего с момента выполнения катетерной аблации [4,64]. Однако в ряде случаев, особенно у пациентов, имеющих выраженное структурное ремоделирование предсердий, ранние рецидивы ФП могут быть устойчивыми и продолжительными. Зачастую такие рецидивы сопровождаются выраженными клиническими проявлениями и оказываются причиной повторной госпитализации больных [73].

Согласно последним исследованиям, факторы которые ассоциированы с риском рецидивов в слепом периоде включают пожилой возраст, женский пол, структурное заболевание сердца, длительный анамнез ФП/ТП до проведения аблации, высокий балл CHADS2VASc, сердечную недостаточность, сниженную почечную функцию, большой размер полости ЛП, выраженные отложения жировой ткани вокруг предсердий, высокие уровни С-реактивного белка и гомоцистеина [74–77].

Стоит отметить, что назначение поддерживающей антиаритмической терапии (ААТ) также влияет на частоту рецидивов в слепом периоде: EAST-AF – наиболее крупное рандомизированное исследование (2038 пациентов, 68% с пароксизмальной ФП), оценивающее эффективность поддерживающей ААТ у пациентов после РЧА/БКА в слепом периоде аблации. Рандомизация проводилась на две группы: стандартная терапия без назначения ААТ и группа пациентов с назначением 1–2 таблетированных антиаритмических препаратов с целью контроля ритма. Хотя в течение «слепого» периода у пациентов, принимавших ААТ, отмечалось статистически значимо меньшее число рецидивов аритмии (52,1% против 59%, $P = 0,01$), спустя год не было выявлено существенных различий в частоте возникновения Ф/ТП и суправентрикулярных тахиаритмий между исследуемыми группами (67,8% против 69,5%, $P = 0,38$) [78]. Поэтому, в настоящее время во многих центрах используется тактика рутинного назначения

противорецидивной ААТ с последующим прекращением приема препаратов уже через три месяца после аблации.

В настоящий момент нет единого мнения о тактике ведения больных с ранними рецидивами ФП/ТП после катетерных аблаций. Во многом это обусловлено достаточно противоречивыми данными в прогностическом влиянии рецидивов в слепом периоде, на вероятность возникновения устойчивых рецидивов после 90 дней от момента аблации и риски дальнейшего прогрессирования ФП/ТП.

По данным одних наблюдений любые ранние рецидивы ФП/ТП после катетерных вмешательств ассоциированы с «реконнекцией» проведения из ЛВ на ЛП и, как следствие, с неэффективностью выполненного катетерного вмешательства, то есть с истинными рецидивами (за пределами 90 дней) [73,79–83]. Самый масштабный ретроспективный обзор, охватывавший 3681 пациентов, перенесших БКА ЛВ, выявил четкую корреляцию между рецидивами ФП/ТП в течение месяца после вмешательства и безуспешностью проведенной БКА ЛВ, а также с частыми рецидивами ФП/ТП в долгосрочной перспективе после БКА ЛВ. [82].

В исследовании CIRCA-DOSE, ранние рецидивы ФП/ТП, возникшие в периоде от 52 до 90 дня наблюдения, продемонстрировали 95% специфичность в отношении предиктора повторных рецидивов за пределами слепого периода. В связи с этим, в согласительном документе EHRA (European Heart Rhythm Association), экспертном консенсусе по катетерной и хирургической аблации ФП поднимается вопрос о сокращении сроков «слепого периода», до 8 недель [4,64].

В противовес вышеперечисленным данным, по результатам некоторых исследований наличие очень ранних рецидивов ФП/ТП (первые 2–3 суток после РЧА/БКА) не только не явилось предиктором позднего рецидива ФП/ТП за пределами «слепого периода», но и ассоциировалось с более стойким удержанием СР за пределами «слепого периода» и меньшей частотой «реконнекции» между ЛВ и ЛП по данным повторного инвазивного картирования. Возможным объяснением этого парадоксального наблюдения может быть более высокая

активность воспалительного процесса в случаях, когда во время БКА/РЧА нанесены глубокие трансмуральные повреждения, обеспечивающие в дальнейшем стойкое сохранение изоляции ЛВ [84,85].

Поздние рецидивы – это рецидивы, возникающие спустя более 90 суток с момента проведения РЧА/БКА. За исключением ситуаций, когда ФП/ТП спровоцированы преходящими факторами (электролитные нарушения, алкогольный эксцесс, тиреотоксикоз и пр.), возникновение позднего рецидива указывает на неэффективность проведенной КА.

Наиболее частые причины поздних рецидивов:

1. «реконнекция» проведения с ЛВ на ткань ЛП;
2. активация внелегочных триггеров ФП;
3. возникновение реципрокных предсердных тахиаритмий – атипичного ТП и/или ПТ – вокруг нанесенных аблационных воздействий;
4. прогрессирующее необратимое структурное ремоделирование предсердий [44,86,89,90].

«Реконнекция» или восстановление проведения патологической автоматической активности ЛВ на ткань ЛП является самым частым механизмом, ответственным за рецидивирование ФП после катетерных аблаций, зачастую она обусловлена несовершенством методики РЧА или БКА и обратимостью повреждения миокарда [44,86–89]. По данным M. Wiczorek и T.J. Bunch при проведении повторных вмешательств, у пациентов с симптомными рецидивами ФП/ТП, возникшими за пределами «слепого периода» первичной РЧА/БКА ЛВ, «реконнекция» в области хотя бы одной из ЛВ регистрируется у 92–94% пациентов [87,88].

Так называемые «внелегочные триггеры», представляют собой очаги суправентрикулярной эктопической активности, способные индуцировать ФП/ТП. Часто такие очаги располагаются в межпредсердной перегородке (19,9%), коронарном синусе (14,7%) и верхней полой вене (11,2%) [91]. По данным крупного исследования Kim D. и других, у пациентов после выполнения первичной процедуры катетерной аблации ЛВ внелегочные триггеры выявлены в

11,7% случаев, а у пациентов, перенесших повторные вмешательства, количество внелегочных триггеров увеличивалось до 28,6%. Вероятность обнаружения внелегочных триггеров была выше у пациентов с исходно более выраженным ремоделированием предсердий [91,92]. Проблема существования внелегочных триггеров на текущий момент особенно актуальна, поскольку не существует унифицированной тактики выявления, локализации и устранения этих очагов.

Частота встречаемости постинцизионных реципрокных (по механизму re-entry) предсердных тахиаритмий, включающих типичное и атипичное ТП или macro-reentry ПТ в послеоперационном периоде составляет от 5% до 40% [93,94]. В исследованиях с использованием электроанатомического картирования у больных с ТП после РЧА/БКА ЛВ было установлено, что у 24–32% отмечается истмус-зависимое типичное ТП, у 18–32% – перимитральная циркуляция импульса атипичного ТП и у 12–16% – существование атипичного ТП с локализацией цикла re-entry в области крыши ЛП [95,96]. В исследовании Chang и др. показано, что частота встречаемости атипичного ТП, у пациентов, перенесших БКА, значительно выше, чем у пациентов, перенесших РЧА (54.5% против 12.5% соответственно), что авторы исследования связывают с большей площадью низковольтажных зон после криовоздействия и, как следствие, формированием подходящего субстрата для циркуляции macro reentry [97].

У некоторых больных, даже при успешной изоляции ЛВ посредством РЧА/БКА и отсутствии рецидивов ФП/ТП на начальном этапе, наблюдается дальнейшее развитие структурных изменений в предсердиях, что выражается в росте их линейных параметров и объема, а также в удлинении зубца Р на ЭКГ. Данные изменения могут отмечаться при заболеваниях как сердечно-сосудистой (ГБ, ХСН), так и других систем (СОАС, ХОБЛ, сахарный диабет, болезни накопления). Прогрессирование структурного ремоделирования предсердий описано и у пациентов, не имеющих никаких сопутствующих заболеваний. Патогенетические механизмы, лежащие в основе этого процесса, сложны и до конца не известны. Для их обобщения зарубежными авторами предложен термин «предсердной миопатии» («atrial myopathy»). Независимо от своей причины,

прогрессирующее структурное ремоделирование предсердий создает условия для рецидивирования ФП/ТП [87,88,91].

Следует отметить, что возникновение рецидивов ФП/ТП в поздние сроки после перенесенного оперативного вмешательства, т.е. после достигнутого длительного периода СР (12 месяцев и более), является прогностически неблагоприятным. Такие отсроченные рецидивы реже обусловлены «реконнекцией» ЛВ или активностью внелегочных триггеров, но чаще связаны с истинным прогрессированием необратимого структурного ремоделирования предсердий [90,91].

1.7 Лечебная тактика в отношении рецидивов фибрилляции предсердий/трепетания предсердий после радиочастотной и баллонной криоабляции легочных вен

В настоящий момент не существует единого подхода к ведению пациентов с рецидивами ФП/ТП после операции катетерной РЧА и БКА. Это достаточно гетерогенная группа пациентов: в рамках слепого периода ФП/ТП может проявлять себя малосимптомными рецидивами или же, наоборот, проявляться симптомными высокочастотными эпизодами ФП или атипичного ТП, которые плохо поддаются урежающей ЧСС терапии. За пределами слепого периода ситуация также неоднозначна: возможны как редкие пароксизмы ФП/ТП, которые купируются самостоятельно, так и упорное рецидивирующее течение ФП/ТП, сопровождающееся развитием СН и ведущее к частым госпитализациям.

Устойчивые и симптомные рецидивы ФП/ТП, как правило, требуют купирования. Проведение кардиоверсии – неотъемлемая часть лечения, успех которой во многом зависит от максимально эффективного и безопасного выбора метода восстановления ритма.

С целью восстановления СР после операции РЧА/БКА наиболее часто используется электрическая кардиоверсия (ЭКВ), эффективность которой в среднем составляет 90–92%. ЭКВ требует оказания анестезиологического пособия

и сопряжена с риском электрической травмы сердца, системными тромбоэмболиями и феноменом «оглушения предсердий» [98–99]. Необходимо отметить, что достаточно высока частота ранних рецидивов ФП/ТП после успешного восстановления СР. По разным данным, ранние рецидивы ФП/ТП после ЭКВ встречаются с частотой от 5 до 25% [98–102]. Альтернативной ЭКВ выступает МКВ, которая в силу особенностей фармакокинетики и фармакодинамики большинства ААП, позволяет не только купировать ФП/ТП, но обладает и профилактическим действием в отношении повторных рецидивов аритмии. Однако, применяемые в широкой клинической практике ААП позволяют восстановить СР лишь у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП, при этом показатели их эффективности уступают ЭКВ: амиодарон 44–78%, пропафенон 73%, прокаинамид 55%, вернакалант (не зарегистрирован в РФ) 70–75%. При ТП эффективность ААП обычно ниже, чем при ФП [103,104].

В 2014 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый антиаритмический препарат III класса – рефралон (предложенное Всемирной организацией здравоохранения международное непатентованное название кавутилид, на момент написания данной работы еще не утверждено), вызывающий замедление калиевого тока задержанного выпрямления [5,103–105].

По результатам анализа накопленных с 2014 г. данных, рефралон, как средство для МКВ, демонстрирует эффективность, в качестве средства для МКВ, на уровне 90% у пациентов с персистирующей ФП/ТП и на уровне 95% – у пациентов с пароксизмальной ФП/ТП [105].

Основным механизмом действия рефралона является подавление калиевого тока задержанного выпрямления – I_{Kr} . Препарат также подавляет кальциевый входящий ток большой проводимости L-типа – $I_{Ca, L}$. Указанный механизм взаимодействия с ионными каналами приводит к увеличению длительности трансмембранного потенциала действия кардиомиоцитов и рефрактерных периодов желудочков и предсердий, с более выраженным влиянием на последние,

что было продемонстрировано в эксперименте и подтверждено в клинических исследованиях [5,103,105–107].

Процедура МКВ рефралом представляет собой внутривенное введение препарата в условиях блока интенсивной терапии или отделения реанимации, с обязательным непрерывным мониторингом ЭКГ. Последовательно, с интервалом не менее 15 минут, трехкратно, вводится доза 10 мкг/кг, до достижения суммарной дозы 30 мкг/кг.

Введение может быть прекращено на любом из этапов при возникновении следующих состояний: восстановление СР, удлинение QT более 500 мс. и/или урежение ЧСС < 50 уд./мин. на фоне сохраняющейся ФП, развитие проаритмических эффектов (в том числе пробежек неустойчивых желудочковых нарушений ритма), а также любые изменения в статусе пациента, требующие немедленного вмешательства персонала.

В 2021 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования, проводившегося с 2014 по 2019 гг., в которое было включено 727 пациентов (95% с персистирующей ФП/ТП, со средней длительностью аритмии 94 дня), где 3-этапная схема введения рефралона продемонстрировала эффективность 91,6% для восстановления СР и 97,6% – для удержания СР к 24-му часу наблюдения. Частота рецидивов аритмии в течение 24 часов наблюдения составила 5,7% [108]. Опубликованные данные о клиническом применении препарата, включая многоцентровое исследование, свидетельствуют также и о высокой безопасности рефралона: не зарегистрировано ни одного случая острого сердечно-сосудистого осложнения или летального исхода, паузы > 3 секунд наблюдаются, в среднем, в 5% случаев, случаи брадикардии < 50 уд./мин. – в 8% случаев. Наиболее распространенное нежелательное явление, удлинение QTc > 500 мс., частота регистрации которого достигает 21%, определяется механизмом действия препарата. Важно отметить, что частота желудочковых нарушений ритма по типу TdP колеблется на уровне 1,5–1,7%. В большинстве случаев желудочковое аритмогенное действие представлено гемодинамически стабильными

неустойчивыми пароксизмами, для предупреждения которых эффективно применяется сульфат магния [102,105,107,109].

В 2021 г. предложена модифицированная схема введения рефралона, предполагающая деление первого болюса 10 мкг/кг на две равные половины по 5 мкг/кг. Таким образом, схема МКВ рефралоном приобретает следующий вид: 5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг, с достижением той же суммарной дозы в 30 мкг/кг [5,105,110].

Первые результаты применения модифицированной схемы МКВ рефралоном продемонстрировали эффективность купирования пароксизмальной ФП/ТП в 60% случаев, а персистирующей ФП/ТП – в 33% случаев уже в течение первых 15 минут после введения минимальной дозы препарата 5 мкг/кг. Общая эффективность процедуры МКВ достигла 93% и 95% для персистирующей и пароксизмальной форм ФП/ТП, соответственно. Применение модифицированного протокола позволило повысить безопасность процедуры МКВ за счет восстановления СР меньшей суммарной дозой препарата в большем количестве случаев [5,105,110,111].

Проведены исследования по сравнению МКВ рефралоном и ЭКВ, которые не продемонстрировали значимых различий в эффективности (90% для ЭКВ и 93% для МКВ) и показали хороший профиль безопасности препарата [101–102].

Эффективность амиодарона и рефралона в купировании пароксизмальной ФП была сопоставлена в рандомизированном клиническом исследовании. Итоги показали явное превосходство рефралона: общая эффективность рефралона при дозировке 30 мкг/кг достигла 96,7%, тогда как суммарная эффективность амиодарона при максимальной суточной дозе 1200 мг составила 53% ($P=0,001$). Количество пациентов, у которых синусовый ритм восстановился в пределах 15 минут (после минимальной дозы 5 мкг/кг), было больше (56%), чем общее количество пациентов, у которых синусовый ритм восстановился в течение 24-часового периода наблюдения в группе, получавшей амиодарон (53%). [112].

Проводится работа по изучению результатов применения рефралона у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности,

у больных ХСН, по предварительным результатам которой препарат также демонстрирует высокие показатели эффективности и безопасности [113].

На данный момент, за исключением единичных случаев, не существует подтвержденных данных об эффективности и безопасности использования рефралона у пациентов с ФП/ТП после проведения катетерной аблации [103]. Для этой категории больных типично устойчивое и неуклонно прогрессирующее течение нарушений ритма, часто обнаруживаются и более значимые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Рост числа ежегодно выполняемых процедур РЧА и БКА, как в мире, так и в РФ ставит перед клиницистами ряд сложных вопросов периоперационного ведения пациентов, однозначного ответа на которые в настоящий момент нет. Одним из таких нерешенных вопросов является выбор оптимальной тактики проведения кардиоверсии устойчивых рецидивов ФП/ТП, возникающих как в рамках 3-х месячного «слепого периода», так и в более поздние сроки после операции РЧА или БКА ЛВ [1,2,4]. Поскольку число выполняемых катетерных аблаций у пациентов с ФП/ТП год от года увеличивается, исследование рефралона для купирования рецидивов аритмии после операций РЧА и БКА ЛВ представляется актуальным, перспективным и значимым для здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перспективное исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (г. Москва) в период 2021–2024 гг.

В ходе выполнения исследования неукоснительно соблюдались этические нормы, установленные Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, а именно документом «Рекомендации для врачей, проводящих биомедицинские исследования с привлечением людей» (первоначально принятым в 1964 году и обновляемым впоследствии). Эти принципы также нашли свое отражение в российском стандарте ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», правилах ICH GCP и соответствующих актуальных нормативных актах, которые также были учтены при проведении работы [114,115].

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания №276 от 31.01.2022) ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России.

Научная работа зарегистрирована в международном регистре ClinicalTrials.gov под номером NCT05456204.

2.1 Структура исследования

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 исследование включались пациенты старше 18 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор осуществлялся среди пациентов, госпитализированных в различные отделения ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России.

В исследование не включались пациенты, имевшие противопоказания для восстановления СР, регламентированные в инструкции по медицинскому применению препарата, не соответствующие критериям включения и невключения.

Критерии включения:

- пациенты с пароксизмальной или персистирующей формами ФП/ТП и ранним (до 90 суток) или поздним (более 90 суток) рецидивом аритмии после операции катетерной РЧА или БКА ЛВ;
- показания для восстановления СР;
- возраст 18 лет и старше;
- согласие пациента.

Критерии невключения:

- известные ранее противопоказания к восстановлению СР или применению антиаритмических препаратов III класса;
- возраст до 18 лет;
- беременность и период грудного вскармливания;
- аритмогенное действие лекарственных препаратов в анамнезе;
- брадисистолическая форма ФП/ТП с ЧСС < 50 уд/мин. или паузы > 3 секунд, зарегистрированные на ЭКГ или выявленные ранее по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру вне приема урежающих ритм препаратов;
- известный ранее диагноз синдрома слабости синусового узла (за исключением больных с имплантированным электрокардиостимулятором);

- атриовентрикулярная блокада II–III степени, двух- и трехпучковые блокады при отсутствии электрокардиостимулятора;
- противопоказания к антикоагулянтной терапии;
- хроническая болезнь почек III–V стадии, известная ранее, при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м² (по формуле СКД-ЕРІ);
- острый коронарный синдром;
- декомпенсированная или тяжелая сердечная недостаточность III - IV функционального класса (по классификации NYHA);
- необходимость применения увеличивающих продолжительность интервала QT лекарственных препаратов без возможности отмены;
- бронхиальная астма неконтролируемого течения и/или тяжелая дыхательная недостаточность.

Пациентам, у которых рецидив ФП/ТП произошел на фоне назначенной ранее антиаритмической терапии (ААТ), предварительно прекращался прием препаратов (не менее чем за пять периодов полувыведения). При условии длительного приема таблетированной формы амиодарона, пациент мог быть включен не ранее чем через 60 дней после последнего приема таблетки амиодарона.

Всем пациентам, не удовлетворявшим критериям невключения, проведено предварительное обследование для выявления возможных критериев исключения. Оно включало: регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ) при длительности купируемого эпизода ФП/ТП более 48 часов, общеклинический и биохимический анализы крови, оценку тиреоидного статуса (определение ТТГ и Т4).

Критерии исключения пациентов:

1. необходимость экстренного восстановления СР;
2. спонтанное восстановление СР до проведения МКВ;
3. необходимость применения лекарственных препаратов, увеличивающих длительность интервала QT, без возможности их отмены;

4. регистрация ЧСС < 50 уд./мин. в период бодрствования;
5. продолжительность интервала QTc > 440 мс;
6. СКФ менее 30 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (согласно формуле СКД-ЕPI);
7. тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз;
8. электролитные нарушения: гипокалиемия и гипомагниемия (уровень калия менее $3,5$ ммоль/л; уровень магния менее $0,65$ ммоль/л);
9. выявление при ЧП-ЭхоКГ спонтанного эхо-контрастирования IV степени или тромбоза полостей/ушек предсердий;
10. отказ пациента от участия в исследовании.

Всем больным проводилось лечение антикоагулянтами в соответствии с действующими нормативными документами, регламентирующими диагностику и лечение ФП и ТП у взрослых пациентов [116].

Проведение процедуры МКВ выполнялось строго в условиях реанимационного отделения или блока интенсивной терапии с обязательным прикроватным мониторингом и возможностью проведения реанимационных мероприятий. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

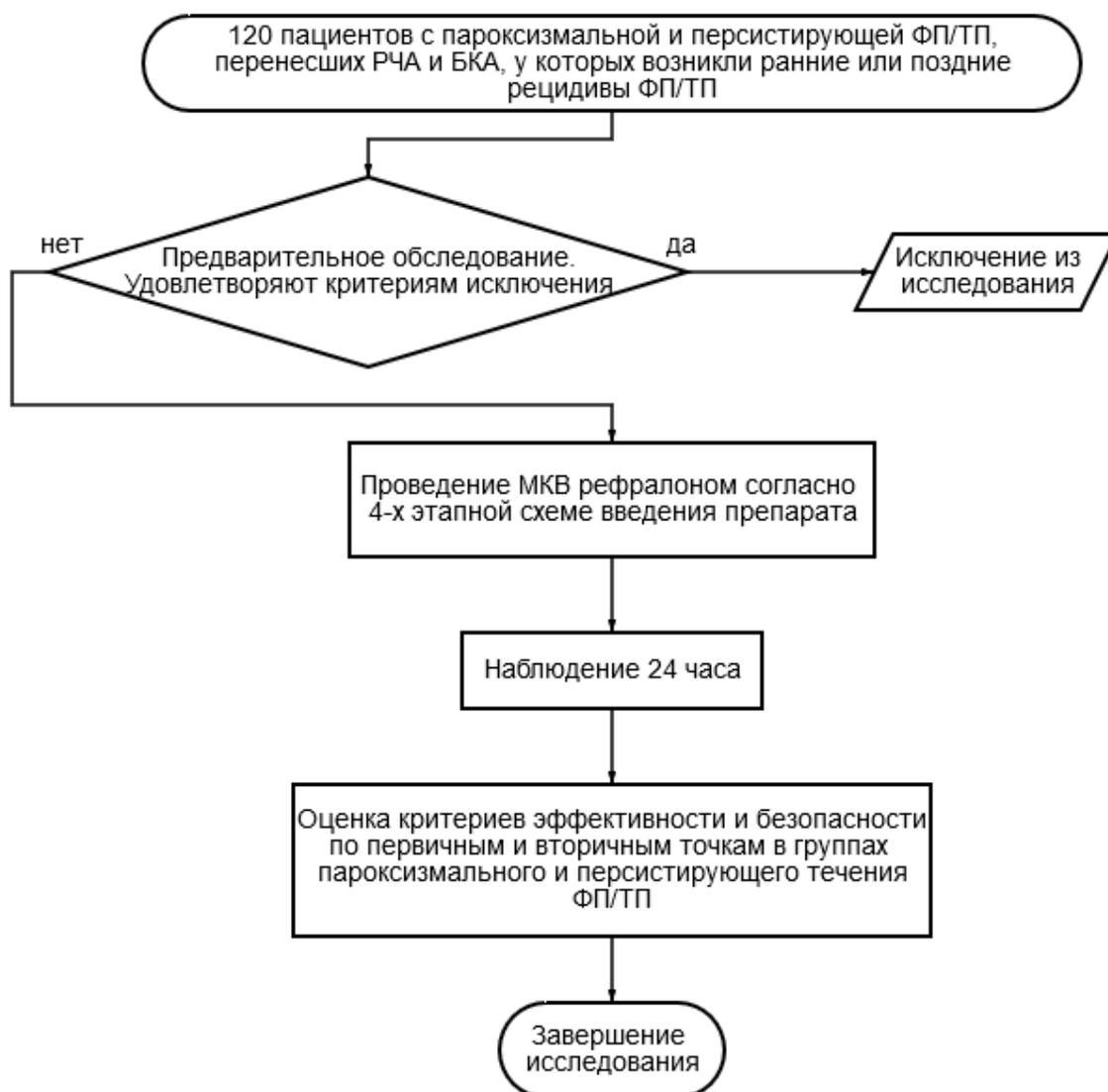


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования. Сокращения: ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий, РЧА – радиочастотная абляция, БКА – баллонная криоабляция, МКВ - медикаментозная кардиоверсия

МКВ рефраломом состояла из четырех введений препарата в дозе 5 мкг/кг – 5 мкг/кг – 10 мкг/кг – 10 мкг/кг, которые проводились в локтевую вену или ее притоки, через предварительно установленный катетер, с интервалом не менее 15 минут между введениями.

Процедура 4-этапной медикаментозной кардиоверсии рефраломом:

1. введение 0,1% раствора рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела, разведенного в 20 мл физиологического раствора внутривенно в течение 2–3 мин;

2. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 10 мкг/кг массы тела);

3. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин следующее внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 20 мкг/кг массы тела);

4. при отсутствии эффекта (восстановление СР не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение 0,1% раствора рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 30 мкг/кг).

Пациентам с массой тела, превышающей 100 кг, рефралон вводился из расчета максимально допустимой дозы на 100 кг (максимальная доза 3000 мкг).

Схема проведения процедуры МКВ рефралоном отражена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Схематичное изображение процедуры медикаментозной кардиоверсии рефралоном. Сокращения: ЧСЖ - частота сокращений желудочков

Условия прекращения введения препарата на любом из вышеперечисленных этапов:

1. восстановление СР;

2. снижение частоты сокращений желудочков < 50 ударов/мин;
3. увеличение длительности интервала QT > 500 мс на фоне сохранения ФП/ТП;
4. развитие проаритмических эффектов;
5. любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств.

После введения препарата пациенты наблюдались в реанимационном отделении или блоке интенсивной терапии в течение 2–24 часов в зависимости от эффективности выполненной МКВ (восстановление СР, отсутствие повторных рецидивов ФП/ТП) и наличия аритмогенных эффектов (желудочковые нарушения ритма, ранее не зарегистрированные у пациента, или сохраняющееся увеличение длительности интервала QT/QTc более 500 мс). Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 24 часов от момента введения первой дозы рефралона и включало непрерывное мониторирование ЭКГ с использованием систем прикроватного мониторинга и госпитальной телеметрии, а также холтеровское мониторирование ЭКГ. При выявлении нежелательных эффектов на фоне применения рефралона наблюдение за пациентами продолжалось до момента их разрешения.

Критерии эффективности МКВ рефралоном:

Первичные конечные точки:

1 – Восстановление СР в течение 24 часов от момента введения первой дозы рефралона.

2 – Сохранение СР через 24 часа от момента введения первой дозы рефралона.

Вторичные конечные точки:

1 – Отсутствие устойчивых (длительностью более 30 секунд) рецидивов ФП/ТП в течение 24 часов после успешного восстановления СР рефралоном.

2 – Время от момента введения до восстановления СР

Критерии безопасности МКВ рефралоном:

Первичные конечные точки:

1 – Острые сердечно-сосудистые осложнения: острый инфаркт миокарда (ОИМ), острая сердечная недостаточность (ОСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

2 – Желудочковые тахикардии, зафиксированные в течение 24 часов после введения препарата, включающие в себя пробежки ЖТ и/или устойчивые пароксизмы TdP.

3 – Регистрация брадикардий, потребовавших неотложной помощи.

Вторичные конечные точки:

1 – Развитие симптомной брадикардии с ЧСС < 50 уд/мин., либо бессимптомной брадикардии с ЧСС < 40 уд/мин. на фоне сохраняющейся ФП/ТП или после восстановления СР.

2 – Увеличение продолжительности интервала QT/QTc более 500 мс на фоне ФП/ТП, либо на фоне СР, как величины, отражающей существенное возрастание риска TdP.

3 – Наличие пауз более 5 секунд в момент восстановления СР или на фоне сохранения ФП/ТП.

Опираясь на данные о частоте достижения первичных и вторичных конечных точек эффективности и безопасности, проведен анализ влияния характера клинического течения аритмии, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, а также, объема выполненного оперативного лечения на эффективность проводимой МКВ рефраломом.

Для проведения сравнительной оценки применения рефралона у пациентов, перенесших катетерную абляцию легочных вен, и у больных, которым катетерная абляция не проводилась, была сформирована соответствующая по численности группа ретроспективного сравнения. В данную группу преднамеренно отобраны 103 пациента (см. раздел 2.5), которым в период с 01.01.2019 г. по 31.12.2021 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России была проведена МКВ рефраломом с использованием 4-этапной схемы введения препарата.

2.2 Методы исследования

Перед проведением процедуры медикаментозной кардиоверсии, а также непосредственно перед каждым введением следующей дозы рефралона и тотчас после восстановления СР всем пациентам выполняли регистрацию ЭКГ в 12 отведениях с обязательной оценкой интервалов QT, QTc. Для регистрации использовали оборудование: Schiller CardioVit AT-101, Philips Pagewriter TC70 и Pagewriter TC30.

В условиях реанимационного отделения или блока интенсивной терапии использовался прикроватный мониторинг сердечного ритма, АД, частоты дыхательных движений (ЧДД) Philips IntelliVue MP5, MX550, MX700, позволяющие оценивать интервалы ЭКГ в реальном времени. Регистрация ЭКГ проводилась со скоростью 25 мм/с. Интервал QT анализировался согласно методике, предложенной Е. Lepeshkin и В. Surawics, в том отведении, где его протяженность была максимальной [117]. Для коррекции QT применялась формула Bazett при ЧСС в диапазоне 60–100 ударов в минуту. При ЧСС ниже 60 или выше 100 уд./мин использовалась формула Framingham [118].

Всем пациентам перед проведением МКВ рефралоном выполнялась ЭхоКГ для оценки размеров камер и сократительной функции левого желудочка, а также клапанный аппарат.

Пациентам, с продолжительностью ФП/ТП более 48 часов, перед процедурой кардиоверсии рефралоном безусловно выполнялась ЧП-ЭХОКГ для оценки скоростных показателей в ушках предсердий, степени спонтанного эхо-контрастирования и исключения признаков внутрисердечного тромбоза.

Запись 12-ти канального ХМЭКГ выполнялась всем включенным в исследование пациентам, с началом исследования минимум за полчаса до начала кардиоверсии и продолжалась не менее 24 часов. По результатам ХМЭКГ выполнялась оценка интервалов, в частности QT\QTc и возможных

проаритмогенных эффектов рефралона, как на этапе самой МКВ, так и в последующие 24 часа наблюдения.

Через сутки (24 часа) после введения рефралона участие пациента в исследовании завершалось.

2.3 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). $P < 0,05$ 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.

2.4. Характеристика включенных пациентов

В исследование включено 120 пациентов, с рецидивами ФП/ТП после выполненной РЧА или БКА ЛВ. На этапе предварительного обследования у 17 из них выявлены критерии исключения:

- 9 пациентов с пароксизмальной ФП/ТП спонтанно восстановили СР до проведения МКВ на фоне коррекции электролитных нарушений;
- у двух пациентов зарегистрировано снижение ЧСС < 50 уд./мин в покое;
- у одного пациента выявлен тиреотоксикоз;

- у трех пациентов выявлены противопоказания для восстановления СР по данным ЧП-ЭхоКГ (спонтанное эхо-контрастирование IV степени и подозрение на наличие тромботических образований в ушке ЛП);

- у двух пациентов отмечено снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73м² (СКД-ЕРІ).

В исследование вошли 103 пациента: средний возраст которых составил $62,24 \pm 8,55$ лет, 63 мужчины (61,2%) и 40 женщин (38,8%). Из них, у 60 пациентов (58,3%) МКВ выполнялась по поводу пароксизма ФП/ТП, у 43 пациентов (41,7%) – в связи с текущим эпизодом персистирующей ФП/ТП. 72 пациента (70%) имели ФП и 31 пациент – ТП (30%), при этом важно отметить, что лишь три пациента имели типичную форму ТП, остальные 28 – атипичное ТП.

У 59 пациентов (57,3%) имел место, так называемый, ранний рецидив аритмии в течение «слепого» периода (< 90 дней после операции), среди них преобладали пациенты с пароксизмальной ФП/ТП – 49 человек и лишь 10 пациентов подверглись МКВ по поводу эпизода персистирующей ФП/ТП, (данные представлены в Таблице 1).

У 44 включенных больных (42,7%) рецидив ФП/ТП после оперативного вмешательства возник в более поздние сроки, уже за пределами «слепого периода» (> 90 дней после операции). В этой когорте значительную долю составили пациенты с персистирующей ФП/ТП – 33 пациента, и лишь 11 пациентов перенесли кардиоверсию рефралоном в связи с текущим пароксизмом ФП/ТП.

Таблица 1 отражает часто встречающиеся сопутствующие заболевания, проводимую терапию, а также клиническую и инструментальную характеристику пациентов с рецидивами ФП/ТП, как в рамках «слепого» 90-дневного периода после КА, так и за его пределами.

Таблица 1 – Клинико-инструментальная характеристика, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, а также принимаемая терапия всех пациентов проспективной группы, перенесших катетерную абляцию в рамках «слепого» периода и за его пределами, n = 103

Показатель	Все пациенты (n = 103)	Рецидивы в рамках слепого периода, < 90 дней (n = 59)	Рецидивы за пределами слепого периода, > 90 дней (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/м ²	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%)
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]
СНА2DS2VASc, Me [25;75], баллы	2,00 [1; 3]	2 [1;3]	2 [1;3]
Размер ЛП, Me [25;75], см	4,40 [4,1; 4,6]	4,31 [4,22; 4,41]	4,40 [4,1; 4,6]
Объем ЛП, M ± SD, мл	81,63 ± 14,92	79,17 ± 15,21	84,93 ± 14,02
ИОЛП, Me[25;75]/M ± SD мл/м2	38,63 [34,86 – 43,43]	39,01 ± 7,69	39,30 [34,94 – 44,24]
ФВЛЖ%, Me [25;75]	60,00 [55; 60]	60 [55,00; 60,00]	60 [55,00; 60,00]
Тип абляции: Криоабляция/n, %	51 (49,5%)	30 (50,8%)	21 (47,7%)
РЧА ЛВ/n, %.	52 (50,5%)	29 (49,2%)	23 (52,3%)

Продолжение Таблицы 1

Показатель	Все пациенты (n = 103)	Рецидивы в рамках слепого периода, < 90 дней (n = 59)	Рецидивы за пределами слепого периода, > 90 дней (n = 44)
Интраоперационное подтверждение изоляции ЛВ, n (%)	91 (88,3%)	50 (84,6%)	41 (93,2%)
Неэффективная ЭКВ в предшествующие 6 месяцев, n (%)	24 (23,3%)	4 (7,8%)	20 (38,5%)
Неэффективная МКВ амиодароном в предшествующие 6 месяцев, n (%)	45 (43,7%)	16 (31,4%)	29 (55,8%)
Сердечно-сосудистая и сопутствующая патология			
Гипертоническая болезнь (n, %)	86 (83,5%)	47 (79,7%)	39 (88,6%)
1 стадия	7 (6,8%)	5 (8,5%)	2 (4,5%)
2 стадия	33 (32%)	13 (22%)	20 (45,5%)
3 стадия	47 (45,6%)	30 (50,8%)	17 (38,6%)
Ишемическая болезнь сердца (n, %)	9 (8,7%)	6 (10,2%)	3 (6,8%)
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	6 (5,8%)	4 (6,8%)	2 (4,5%)
Стентирование коронарного русла в анамнезе (n, %)	8 (7,8%)	5 (8,5%)	3 (6,8%)
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	24 (23,3%)	12 (20,3%)	12 (27,3%)
1 ФК	11 (10,6%)	5 (8,4%)	6 (13,6%)
2 ФК	13 (12,6%)	7 (11,8%)	6 (13,6%)
Гипертрофическая кардиомиопатия (n, %)	2 (1,9%)	1 (1,7%)	1 (2,3%)
Клапанные пороки (n, %)	5 (4,9%)	2 (3,4%)	3 (6,8%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %)	6 (5,8%)	5 (8,5%)	1 (2,3%)
Бронхиальная астма (n, %)	5 (4,9%)	2 (3,4%)	3 (6,8%)

Продолжение Таблицы 1

Показатель	Все пациенты (n = 103)	Рецидивы в рамках слепого периода, < 90 дней (n = 59)	Рецидивы за пределами слепого периода, > 90 дней (n = 44)
Сахарный диабет (n, %)	21 (20,4%)	9 (15,3%)	12 (27,3%)
Антикоагулянтная терапия			
Ривароксабан (n, %)	64 (62,1%)	38 (64,4%)	26 (59,1%)
Апиксабан (n, %)	27 (26,2%)	17 (28,8%)	10 (22,7%)
Дабигатран (n, %)	10 (9,7%)	3 (5,1%)	7 (15,9%)
Варфарин (n, %)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2,3%)
НФГ (n, %)	1 (1%)	1 (1,7%)	0
Медикаментозная терапия			
Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента (n, %)	56 (54,3%)	31 (52,5%)	25 (56,8%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина (n, %)	30 (29,1%)	17 (29,8%)	13 (29,5%)
Бета-блокаторы (n, %)	75 (72,8%)	43 (72,8%)	32 (72,7%)
Блокаторы кальциевых каналов, дигидропиридиновые (n, %)	29 (28,1%)	17 (29%)	12 (27,2%)
Петлевые диуретики (n, %)	10 (9,7%)	4 (6,7%)	6 (13,6%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (n, %)	19 (18,4%)	11 (18,6%)	8 (18,1%)
Статины (n, %)	69 (66,9%)	31 (52,5%)	38 (86,3%)
Дигоксин, в недавнем анамнезе, от 7 до 10 дней отмены (n, %) *	3 (2,9%)	2 (3,4%)	1 (2,3%)
<p><i>Примечание: n - абсолютное количество наблюдений, Me - медиана, [25;75] - 25 и 75 перцентили. Сокращения: ИМТ - индекс масс тела, ФП - фибрилляция предсердий, ТП - трепетание предсердий, ЛП - левое предсердие, ИОЛП - индекс объема левого предсердия, ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка, РЧА ЛВ - радиочастотная абляция легочных вен. ФК – функциональный класс, НФГ – нефракционированный гепарин, * - пациенты, отмена которым произведена более чем за 10 дней до кардиоверсии, отдельно не учитывались.</i></p>			

Среди пациентов, перенесших БКА ЛВ, у пяти была выполнена изоляция КТИ. В группе пациентов, перенесших РЧА ЛВ, у троих выполнена РЧА внелегочных триггеров (задняя стенка и крыша ЛП, область *crista terminalis*, перимитральный перешеек).

Наиболее часто встречаемой патологией является ГБ (83,5 %), ХСН (23,3%), а также СД 2-го типа (20,4%). Также, необходимо обратить внимание на большой процент пациентов, которым в недавнем анамнезе (до трех месяцев) уже выполнялись безуспешные попытки ЭКВ (23,3%) и МКВ амиодароном (43,7%). При оценке (данные представлены в Таблице 1) обращает на себя внимание большой процент пациентов, получавших бета-блокаторы ($n = 75$; 72,8%), что объясняется частым назначением препаратов длительного действия пациентам с персистирующей ФП/ТП с целью адекватного контроля ЧСС, а также тем, что большое число пациентов, с устойчивыми пароксизмами ФП/ТП незадолго до выполнения МКВ рефраломом получали терапию пропранололом для улучшения субъективной переносимости ФП/ТП.

2.5 Характеристика группы ретроспективного сравнения

Отбор пациентов, в группу ретроспективного сравнения, осуществлялся преднамеренно (*Propensity matching*) для достижения соответствия по наиболее значимым для успешного купирования аритмии параметрам.

Данные параметры были выстроены по иерархическому принципу и включали в себя:

- форму аритмии (ФП или ТП);
- характер течения (персистирующая или пароксизмальная ФП/ТП);
- продолжительность купируемого эпизода ФП/ТП (для пароксизмальной формы < 24 часов и $24 \geq$ часов, для персистирующей формы < 90 дней и ≥ 90 дней);
- индекс объема ЛП (ИОЛП): < 29 мл/м² – норма, от 29 до 33 мл/м² – незначительное увеличение ЛП, 34–39 мл/м² умеренное увеличение ЛП, ≥ 40

мм/м² выраженная атриомегалия).

Характеристика включенных в исследование больных, перенесших КА, по этим наиболее значимым параметрам представлена в Таблице 2, а характеристика сформированной группы ретроспективного сравнения – в Таблице 3. Несмотря на преднамеренное формирование, добиться полного соответствия групп по ключевым параметрам второго и третьего порядка не удалось: в группу ретроспективного сравнения вошло большее количество больных с персистирующей формой ТП и большее количество больных с затяжными пароксизмами ФП/ТП, продолжительностью > 24 часов.

Таблица 2 – Характеристика пациентов проспективной группы (перенесших катетерную аблацию, n = 103) по наиболее значимым для купирования аритмии параметрам

Форма аритмии	ФП, n = 72								ТП, n = 31																							
	Пароксизмальная ФП, n = 41 (57%)				Персистирующая ФП, n = 31 (41%)				Пароксизмальное ТП, n = 19 (61%)				Персистирующее ТП, n = 12 (39%)																			
Характер течения	< 24 ч., n = 21		≥ 24 ч., n = 20		< 90 д., n = 20		≥ 90 д., n = 11		< 24ч., n = 10		≥ 24ч., n = 9		< 90д., n = 9		≥ 90д., n = 3																	
Продолжительность пароксизма или персистенции	< 24 ч., n = 21		≥ 24 ч., n = 20		< 90 д., n = 20		≥ 90 д., n = 11		< 24ч., n = 10		≥ 24ч., n = 9		< 90д., n = 9		≥ 90д., n = 3																	
ИОЛП, мл/м ² 1 - норма, до 28 2 - незначительное увеличение, 29–33 3 - умеренное увеличение, 34–39 4 - атриомегалия, > 40	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
число пациентов, n	3	1	10	7	-	1	8	11	-	-	12	8	1	-	5	5	2	-	6	2	1	1	2	5	-	3	2	4	-	1	1	1

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий, ТП - трепетание предсердий, n - абсолютное число пациентов, ИОЛП - индекс объема левого предсердия, показатель отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела

Таблица 3 – Характеристика пациентов группы ретроспективного сравнения (не подвергавшиеся катетерной аблации в анамнезе, n = 103) по наиболее значимым для купирования аритмии параметрам

Форма аритмии	ФП, n = 73								ТП, n = 30																							
	Пароксизмальная ФП, n = 38 (52,05%)				Персистирующая ФП, n = 35 (47,95%)				Пароксизмальное ТП, n = 13 (43,3%)				Персистирующее ТП, n = 17 (56,6%)																			
Характер течения	< 24 ч., n = 16		≥ 24 ч., n = 22		< 90 д., n = 22		≥ 90 д., n = 13		< 24 ч., n = 3		≥ 24 ч., n = 10		< 90 д., n = 13		≥ 90 д., n = 4																	
Продолжительность пароксизма или персистенции																																
ИОЛП, мл/м ² 1 - норма, до 28 2 - незначительное увеличение, 29–33 3 - умеренное увеличение, 34–39 4 – атриомегалия, > 40	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
число пациентов, n	3	3	6	4	1	4	7	10	-	-	10	12	-	1	5	7	-	1	-	2	2	1	5	2	1	2	5	5	-	-	3	1

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий, ТП - трепетание предсердий, n - абсолютное число пациентов, ИОЛП - индекс объема левого предсердия, показатель отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела

Всего в группу ретроспективного сравнения включено 103 пациента, имевших средний возраст $64,44 \pm 10,13$ лет, из них 54 мужчины (52,4%) и 49 женщин (47,6%). 51 пациентов с пароксизмальной ФП/ТП (49,5%) 52 пациента с персистирующей ФП/ТП (50,5%). Из 103 пациентов 73 (70,9%) имели ФП и 30 пациентов (29,1%) подверглись МКВ по поводу ТП.

В Таблице 4 представлены сведения о клиническом течении аритмии, данных инструментальных методов исследования, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и других органов, принимаемой медикаментозной терапии, а также результаты сравнения с включенными в исследование проспективной группой больных.

Таблица 4 – Характеристика пациентов сформированной группы ретроспективного сравнения (n = 103) и результаты сравнения с проспективной группой (n = 103)

Показатель		Пациенты группы ретроспективного сравнения, n = 103	Пациенты группы проспективного набора, n = 103	P
Пол муж/жен, n, (%)		54 (52,4%) / 49 (47,6%)	63 (61,2%) / 40 (38,8%)	0,206 **
Возраст (лет), M \pm SD		64,44 \pm 10,13	62,24 \pm 8,55	0,095*
ИМТ, Me, [25;75], кг/м ²		29,35 [25,73 – 33,57]	29,74 [28,02; 32,98]	0,505 ***
Купируемая форма аритмии <u>ФП/ТП</u> , 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 **
	\geq 24 ч	33 из 51 (64,7%)	29 из 60 (49,4%)	

Продолжение Таблицы 4

Показатель		Пациенты группы ретроспективного сравнения, n = 103	Пациенты группы проспективного набора, n = 103	P
Длительность купированного 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], баллы		2,00 [1,50 – 3,00]	2,00 [1; 3]	0,813 ***
Размер ЛП, Me [25;75], см		4,2 [4,00 – 4,50]	4,40 [4,1; 4,6]	0,061
Объем ЛП, Me[25;75],мл		76,0 [70,00 – 87,50]	81,63 ± 14,92	0,075
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 ***
Тип выполненной абляции:				
Криоабляция/п, %		-	51 (49,5%)	-
РЧА ЛВ/п, %.		-	52 (50,5%)	
Интраоперационное подтверждение изоляции всех ЛВ, n (%)		-	91 (88.3%)	-
Сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания				
Гипертоническая болезнь (п, %)		82 (79,6%)	86 (83,3%)	0,493 **
1 стадия		18 (21,9%)	7 (6,8%)	0,897
2 стадия		33 (40,3%)	33 (32%)	**
3 стадия		31 (37,8%)	47 (45,6%)	
Ишемическая болезнь сердца (п, %)		14 (13,6%)	9 (8,7%)	0,269 **

Продолжение Таблицы 4

Показатель	Пациенты группы ретроспективного сравнения, n = 103	Пациенты группы проспективного набора, n = 103	P
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	3 (2,9%)	6 (5,8%)	0,498 ****
Стентирование коронарного русла в анамнезе (n, %)	6 (5,8%)	8 (7,8%)	0,592 **
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	17 (16,5%)	24 (23,3%)	0,222 **
1 ФК	7 (6,8%)	11 (10,6%)	0,096
2 ФК	10 (9,7%)	13 (12,6%)	**
Гипертрофическая кардиомиопатия (n, %)	1 (1%)	2 (1,9%)	1,000 ****
Клапанные пороки (n, %)	9 (8,7%)	5 (4,9%)	0,407 ****
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %)	7 (6,8%)	6 (5,8%)	1,000 ****
Бронхиальная астма (n, %)	1 (1%)	5 (4,9%)	0,212 ****
Сахарный диабет (n, %)	13 (12,6%)	21 (20,4%)	0,125 ****
Антикоагулянтная терапия			
Ривароксабан (n, %)	65 (63,1%)	64 (62,1%)	0,179**
Апиксабан (n, %)	32 (31,06%)	27 (26,2%)	0,632**
Дабигатран (n, %)	4 (3,8%)	10(9,7%)	0,338 ****
Варфарин (n, %)	2 (1,9%)	1 (1%)	0,117 ****
НФГ (n, %)	-	1 (1%)	-

Продолжение Таблицы 4

Показатель	Пациенты группы ретроспективного сравнения, n = 103	Пациенты группы проспективного набора, n = 103	P
Медикаментозная терапия			
Ингибиторы Ангиотензин-превращающего фермента (n, %)	42 (40,7%)	56 (54,3%)	0,521**
Блокаторы рецепторов ангиотензин-превращающего фермента (n, %)	35 (33,9%)	30 (29,1%)	0,344**
Бета-блокаторы (n, %)	51 (49,5%)	75 (72,8%)	0,125**
Блокаторы кальциевых каналов, дигидропиридиновые (n, %)	21 (20,3%)	29 (28,1%)	0,136**
Петлевые диуретики (n, %)	11 (10,6%)	10 (9,7%)	0,695 ****
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (n, %)	25 (24,2%)	19 (18,4%)	0,371**
Статины (n, %)	57 (55,3 %)	69 (66,9%)	0,842**
Дигоксин, в недавнем анамнезе, от 7 до 10 дней отмены (n, %) *	2 (1,9%)	3 (2,9%)	0,131 ****
<p><i>Примечание: n - абсолютное количество наблюдений, Me - медиана, [25;75] - 25 и 75 процентиля.</i></p> <p><i>Сокращения: ИМТ - индекс масс тела, ФП - фибрилляция предсердий, ТП - трепетание предсердий, ЛП - левое предсердие, ИОЛП - индекс объема левого предсердия, ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ФК - функциональный класс, НФГ - нефракционированный гепарин. P* - по данным t-критерия Уэлча, P** - по данным Хи-квадрата Пирсона, P*** - по данным U-критерия Манна-Уитни., P**** - по данным точного теста Фишера</i></p>			

При сравнении проспективной и ретроспективной групп пациентов по клинико-инструментальным и демографическим характеристикам достоверные различия не выявлены.

При изучении анамнеза пациентов в этих двух группах, было выявлено, что пациенты, перенесшие КА по поводу ФП/ТП, характеризовались достоверно более частыми неэффективными попытками электрической (23,3% против 5,2%; $p < 0,002$) и медикаментозной (43,7% против 4,3%; $p < 0,001$) кардиоверсии в предшествующие 6 месяцев, что продемонстрировано в Таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение частоты встречаемости неэффективных попыток восстановления ритма, в предшествующие 6 месяцев, у пациентов ретроспективной ($n = 103$) и проспективной групп ($n = 103$).

Показатель	Пациенты группы ретроспективного сравнения, $n = 103$	Пациенты группы проспективного набора, $n = 103$	P
Неэффективная ЭКВ в предшествующие 6 месяцев, n (%)	4 (5,2)	24 (23,3)	0,002*
Неэффективная МКВ амиодароном в предшествующие 6 месяцев, n (%)	3 (4,3)	45 (43,7)	<0,001*

*Примечание: n - абсолютное количество наблюдений.
Сокращения: ЭКВ – электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия. P* - по данным Хи-квадрата Пирсона.*

По-видимому, эта закономерность отражает сложившиеся подходы к лечению больных ФП/ТП – к проведению РЧА и БКА ЛВ прибегают обычно в случаях неблагоприятного, упорно рецидивирующего течения аритмии, рефрактерной к медикаментозной ААТ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Эффективность использования рефралона в отношении рецидивов пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий у пациентов перенесших катетерную абляцию легочных вен

3.1.1 Общая эффективность кардиоверсии рефралоном среди всех включенных пациентов

МКВ рефралоном выполнена 103 пациентам, включенным в исследование, с пароксизмальной ($n = 60$, 58%) и персистирующей ($n = 43$, 42%) формами ФП/ТП, которые перенесли КА ЛВ в анамнезе.

Общая эффективность восстановления СР составила 95% – 98 из 103 пациентов (часть 3А Рисунка 3). Общая эффективность удержания СР к 24-му часу наблюдения составила 96% – 94 из 98 пациентов (часть 3Б Рисунка 3).

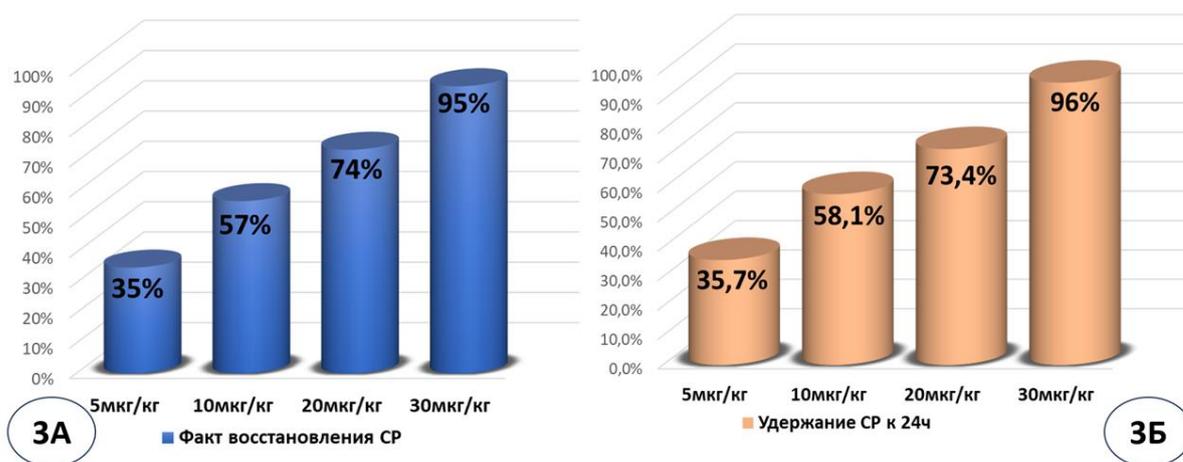


Рисунок 3 – Влияние различных доз на совокупную эффективность восстановления (3А) и удержания (3Б) СР у пациентов с рецидивами ФП/ТП после катетерной абляции. Примечание: СР – синусовый ритм

Доза 5мкг\кг была введена всем 103 включенным в исследование пациентам, на фоне чего, через 15 минут, СР зафиксирован у 36 больных (35%). Медиана времени от введения препарата в минимальной дозе 5 мкг\кг до момента устойчивого восстановления СР – 9 минут [6,75 – 11,00].

Одному пациенту дальнейшее введение препарата было остановлено в связи с нарастанием QT до 520мс, после введения дозы 5 мкг/кг, на фоне сохраняющейся ФП/ТП. СР у этого больного восстановился спустя 21 час от начала кардиоверсии и в момент купирования ТП длительность QT/QTс не превышала оптимальных значений (продемонстрировано на Рисунке 4).

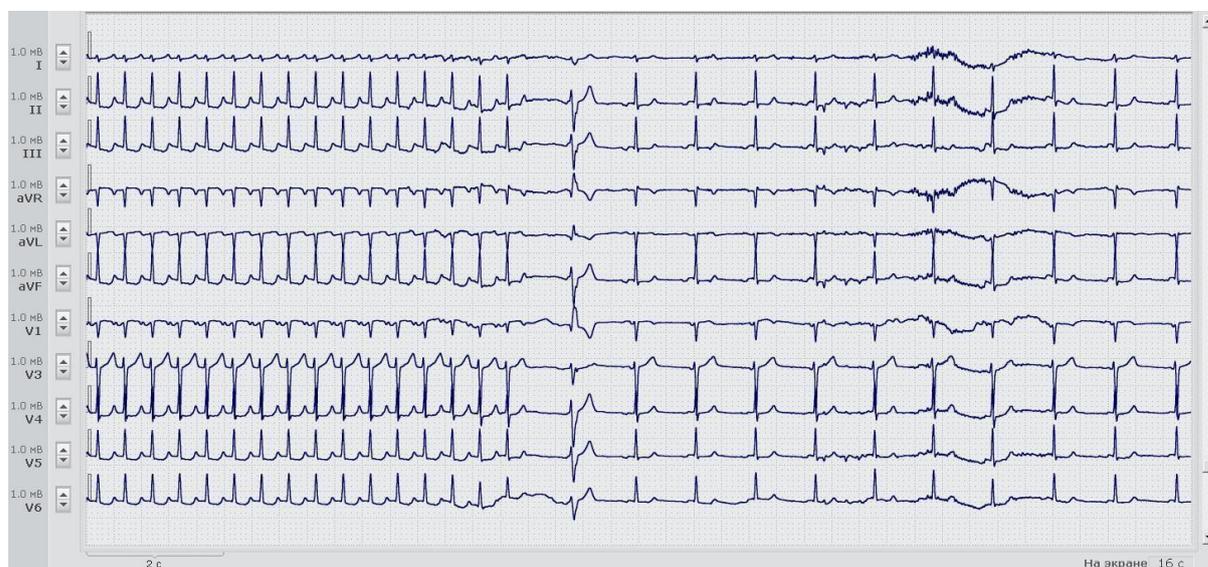


Рисунок 4 – Фрагмент 12-канального ХМЭКГ, скорость записи 12,5 мм/с., купирование трепетания предсердий, на фоне дозы 5 мкг/кг, через 21 час от начала кардиоверсии. ЧСС 65 уд/мин. QT = 388мс., QTс = 404 мс.

Далее, 67 пациентам введен следующий болюс рефралона в дозе 5 мкг/кг (суммарная доза 10 мкг/кг), что позволило достичь восстановления СР к 30-й минуте, еще у 23 пациентов (+ 22%) и повысить суммарную эффективность МКВ до 57% (59 из 103 больных). Медиана времени от начала МКВ до момента восстановления СР у этих больных составила 22 минуты [20,00 – 25,50].

Еще 44 пациентам введен следующий болюс рефралона (10 мкг/кг; суммарная доза 20 мкг/кг), что обеспечило восстановление СР еще у 17 пациентов (+ 16,5%) и повысило суммарную эффективность до 74% (76 пациентов из 103). Медиана времени от момента начала МКВ до восстановления СР составила 45 минут [37,00–50,00].

Оставшимся 27 пациентам был введен последний болюс рефралона в дозе 10 мкг/кг (максимальная суммарная доза 30 мкг/кг), после чего СР восстановился у 22 пациентов (+21%).

Таким образом, суммарная эффективность МКВ рефралоном среди всех 103 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП в различные сроки от момента КА, достигла уровня 95% (98 пациентов из 103). Медиана времени от момента начала МКВ, до восстановления СР в группе пациентов, которым ввели максимальную дозу рефралона (30мкг/кг), составила 135 минут [63,75–360,00] (данные представлены в Таблице 6).

Таблица 6 – Медиана времени купирования ФП/ТП в зависимости от потребовавшейся дозы рефралона

Доза	Число пациентов, n	Время от начала МКВ до момента восстановления СР, мин. Me [Q1–Q3]	Min, мин	Max, мин
5 мкг/кг	36	9 [6,75 – 11,00]	3	1260
10 мкг/кг	23	22 [20,00 – 25,50]	17	38
20 мкг/кг	17	45 [37,00 – 50,00]	31	450
30 мкг/кг	22	135 [63,75 – 360,00]	60	1380

Примечание: Me - медиана, [Q1–Q3] - верхний и нижний квартили, СР - синусовый ритм, n - число пациентов

За время 24-часового наблюдения у 12 пациентов (12%) отмечены устойчивые повторные рецидивы ФП/ТП. Они регистрировались в различные сроки от момента МКВ и не имели какой-либо закономерности возникновения (от введенной дозы, типа аблации, достижения интраоперационной изоляции ЛВ и др.). В большинстве случаев 8 из 12 (75%), повторные рецидивы ФП/ТП имели характер самостоятельно купировавшихся пароксизмов, на фоне

продолжающегося действия рефралона. У четырех пациентов (25%) самостоятельного купирования, повторно развившегося устойчивого рецидива ФП/ТП не произошло (как видно на Рисунке 5).

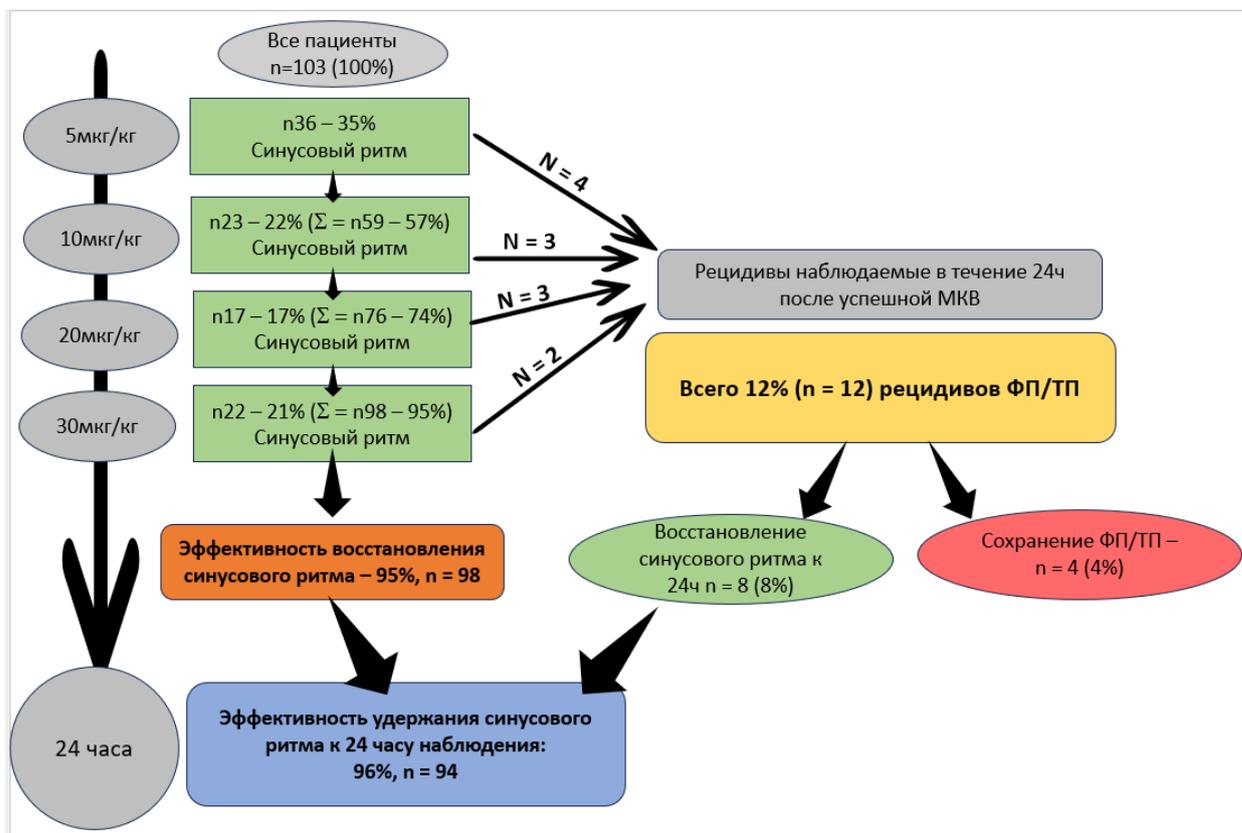


Рисунок 5 – Эффективность восстановления и удержания синусового ритма к 24-му часу наблюдения, и вероятность возникновения повторных рецидивов ФП/ТП при использовании разных доз рефралона.

Примечания: СР – синусовый ритм, ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий, МКВ – медикаментозная кардиоверсия

Таким образом, первичная конечная точка эффективности – удержание СР через 24 часа от начала МКВ, была достигнута у 94 из 98 пациентов, исходно восстановивших СР, т. е., в 96% случаев (что продемонстрировано на Рисунке 5).

Как уже было упомянуто ранее, одной из отличительных особенностей всех включенных в исследование больных стала достаточно большая распространенность ТП (30% – 31 пациент из 103), при этом преобладало атипичное ТП – 28 пациентов из 31 (87%).

По результатам дополнительного анализа не выявлено достоверных различий в частоте использования той или иной дозы, эффективности восстановления, удержания СР и рецидивах аритмии между пациентами с ФП и ТП (данные представлены в Таблице 7).

Таблица 7 – Использованная доза препарата и показатели эффективности МКВ рефраленом в зависимости от формы аритмии

Показатель	Категория	Форма аритмии (n = 103)		P
		ФП, n = 72 (70%)	ТП, n = 31 (30%)	
Введенная доза	5 мкг/кг	26 (36%)	10 (32%)	0,865*
	10 мкг/кг	16 (22%)	7 (23%)	
	20 мкг/кг	12 (17%)	5 (16%)	
	30 мкг/кг	18 (25%)	9 (29%)	
Факт восстановления СР	СР не достигнут	5 (6,9%)	0 (0,0%)	0,319 **
	СР достигнут	67 (93,1%)	31 (100,0%)	
Время до восстановления СР, мин.	Me, [Q1-Q3]	20,00 [9,00–48,00]	30,00 [13,50–100,00]	0,185 ***
Рецидив ФП/ТП в пределах 24 ч наблюдения	Нет рецидива	64 (88,9)	27 (87,1%)	0,750 **
	Есть рецидив	8 (11,1)	4 (12,9%)	

Продолжение таблицы 7

Показатель	Категория	Форма аритмии (n = 103)		P
		ФП, n = 72 (70%)	ТП, n = 31 (30%)	
Удержание СР через 24ч наблюдения	ФП/ТП	7 (9,7)	2 (6,5%)	0,720 **
	СР	65 (90,3)	29 (93,5%)	

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий, ТП - типичное трепетание предсердий, АТП - атипичное трепетание предсердий, СР - синусовый ритм, p - используемый метод: Хи-квадрат Пирсона, p** - используемый метод: Точный критерий Фишера, p*** - используемый метод: и - критерий Манна-Уитни*

Среди включенных в исследование, 60 пациентов из 103 (58%) перенесли процедуру МКВ по поводу текущего пароксизма ФП/ТП (Медиана длительности купированного пароксизма ФП/ТП – 20 часов [6,00; 48,00]) и 43 пациента из 103 (42%) – по поводу персистирующей ФП/ТП (медиана времени персистирования ФП/ТП – 40,00 дней [22,00; 90,00]).

Эффективность восстановления СР у больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП достоверно не различалась, однако, у пациентов с пароксизмальным течением аритмии в два раза чаще отмечались повторные устойчивые рецидивы ФП/ТП, после восстановления СР и, соответственно, меньшая вероятность удержания СР (как видно на Рисунке 6).

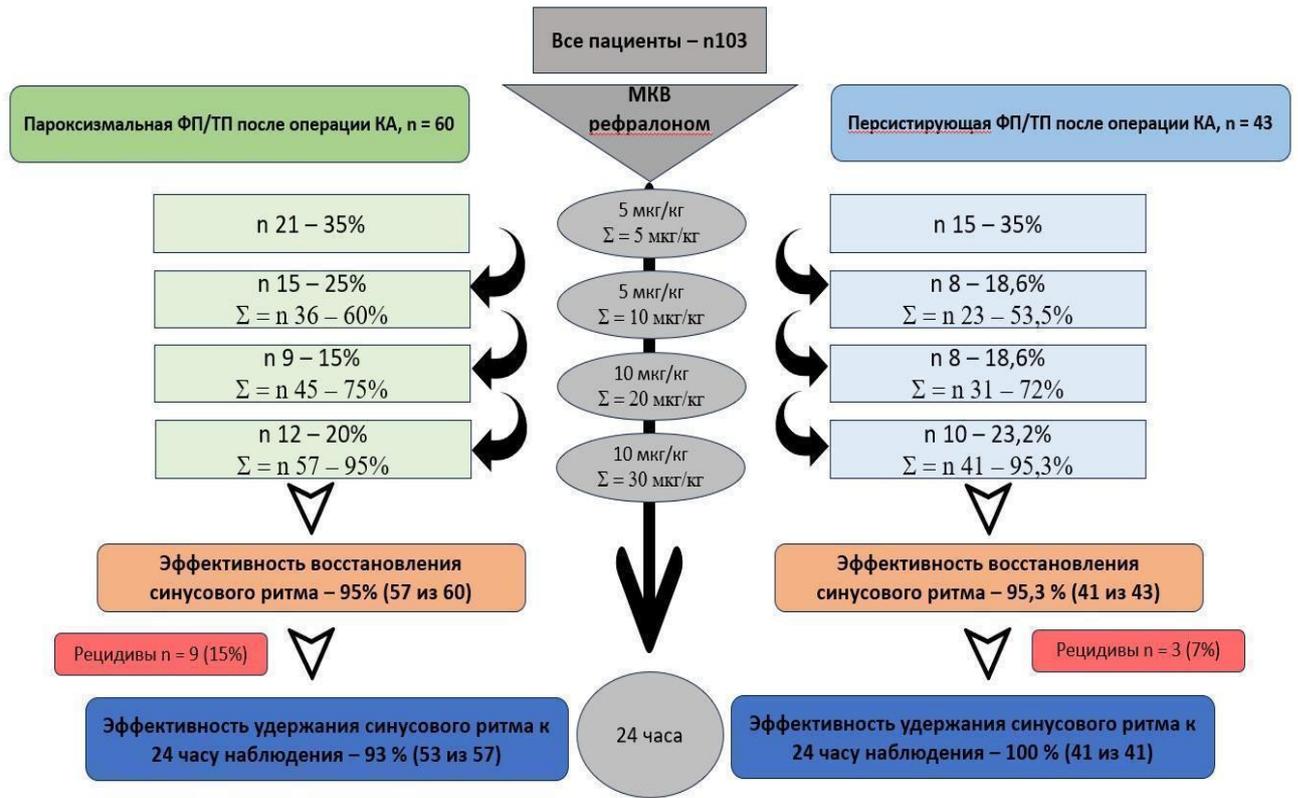


Рисунок 6 – Эффективность восстановления синусового ритма в процессе МКВ рефралоном и эффективность удержания синусового ритма к 24-му часу наблюдения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП. Примечание: ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий, КА – катетерная абляция, МКВ – медикаментозная кардиоверсия

Таким образом, эффективность восстановления СР в общей группе пациентов с рецидивами ФП/ТП после перенесенной операции КА составила 95% (98 из 103 пациентов), а эффективность удержания СР в течение 24 часов наблюдения составила 96% (94 из 98 пациентов), как было представлено на Рисунке 3.

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.

В группе пациентов с персистирующей ФП/ТП эффективность восстановления СР составила 95,3% (41 из 43), а эффективность удержания СР к

24-му часу наблюдения в этой группе пациентов составила 100% (41 из 41), что продемонстрировано на Рисунке 6.

Таким образом, анализ полученных наблюдений демонстрирует значительную эффективность рефралона у больных, столкнувшихся с рецидивами ФП/ТП после РЧА и БКА ЛВ, вне зависимости от формы (пароксизмальная или персистирующая) ФП/ТП.

3.1.2 Эффективность кардиоверсии рефралоном у пациентов с рецидивами фибрилляции и трепетания предсердий в течение «слепого» периода после катетерной аблации

В рамках «слепого» периода (от 0 до 90 дней) после КА МКВ рефралоном выполнена 59 пациентам.

Среди всех пациентов этой подгруппы, подвергшихся проведению МКВ, преобладающим типом аритмии была ФП – 42 человека (71%) – у оставшихся 17 пациентов отмечалось ТП (29%). 49 человек перенесли МКВ в связи с пароксизмами ФП/ТП, возникшими в сроки от 0 до 7 суток ($Me = 1,0 [1,0-3,0]$) после перенесенной операции РЧА/БКА. Еще 10 больным МКВ проводилась по поводу персистирующей ФП/ТП, которая возникла через $53,6 \pm 20,2$ дней после оперативного лечения.

Общая эффективность восстановления СР у всех 59 пациентов, имевших рецидивы ФП/ТП во время «слепого» периода, составила 98,3% (58 из 59 человек), как видно на Рисунке 7, часть 7А. Общая эффективность удержания СР через 24 часа составила 94,8% (55 из 58 пациентов), как видно на Рисунке 7, часть 7Б.

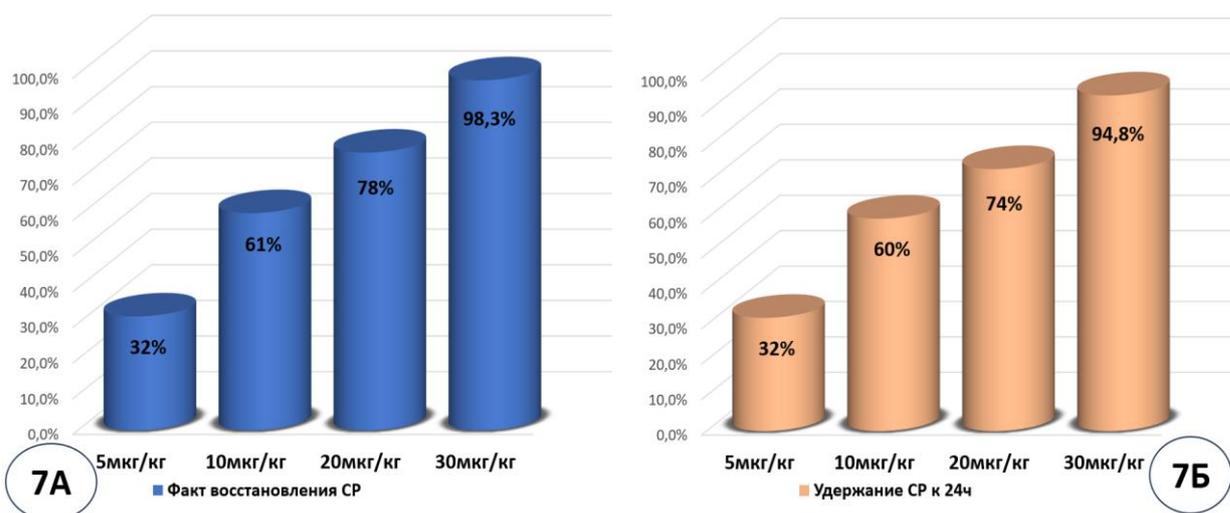


Рисунок 7 – Эффективность восстановления (7А) и удержания (7Б) синусового ритма у пациентов с рецидивами ФП/ТП во время «слепого» периода после катетерной аблации. Примечание: СР – синусовый ритм

Таким образом, среди всех пациентов с рецидивами ФП/ТП в пределах «слепого» периода после РЧА/БКА ЛВ ($n = 59$) лишь у одного пациента (1,7%) после введения рефралона СР восстановлен не был. Это мужчина 49 лет с ожирением 2-й степени (ИМТ $36,2 \text{ кг/м}^2$), имевший длительный анамнез пароксизмальной ФП (6 лет). МКВ рефраленом проводилась в связи с устойчивым пароксизмом ФП, длительностью 12 часов, возникшим на первые сутки после БКА ЛВ. В ходе операции была достоверно подтверждена изоляция всех ЛВ. Несмотря на введение максимальной дозы рефралона (30 мкг/кг), ФП у пациента не прекратилась в течение последующих 72 часов наблюдения, даже не смотря на попытку ЭКВ спустя 24 часа после МКВ рефраленом. СР восстановился спонтанно, накануне выписки из стационара, спустя 48 часов от безуспешной попытки ЭКВ.

Важной отличительной особенностью пациентов, которым МКВ рефраленом выполнялась во время «слепого» периода КА ЛВ, стала относительно высокая частота встречаемости повторных рецидивов ФП и ТП после успешного восстановления СР, достигающая 15,5% (9 пациентов из 58). Пример повторного рецидива ТП представлен на Рисунке 8.

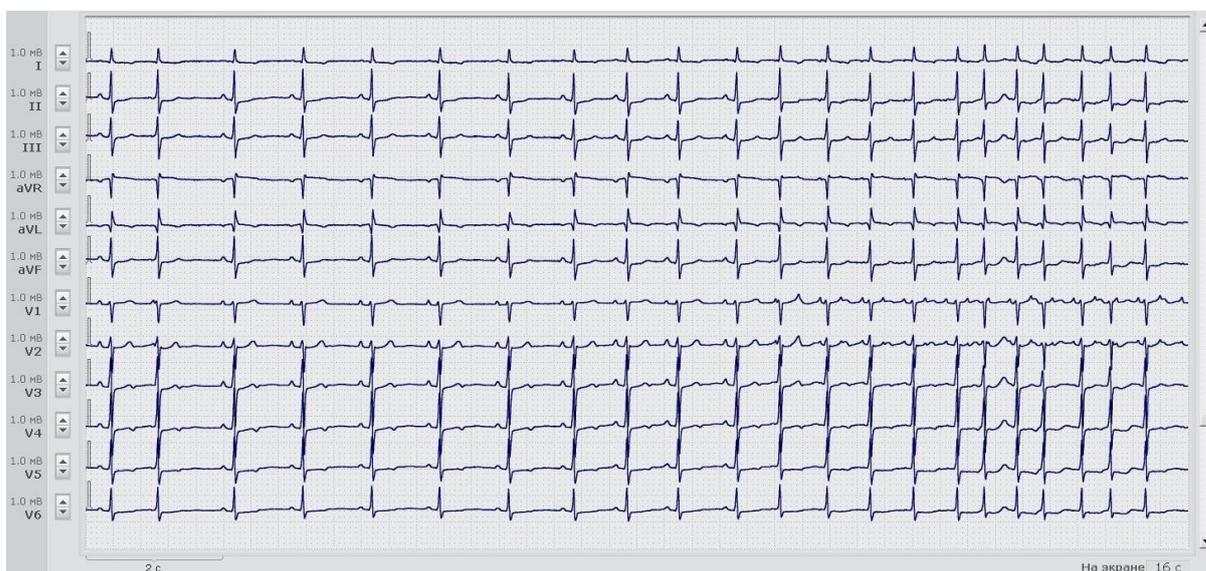


Рисунок 8 – Фрагмент записи холтеровского мониторинга: момент возникновения повторного рецидива атипичного трепетания предсердий. Цикл f-f равен 160–180мс, нерегулярное желудочковое проведение

Повторные устойчивые рецидивы возникали в разные сроки после восстановления СР при использовании рефралона в различной суммарной дозе. В большинстве случаев повторные рецидивы ФП/ТП купировались самостоятельно. Трое пациентов, спустя сутки наблюдения, так и не восстановили СР, сохранив ФП/ТП.

Таблица 8 систематизирует подробные данные о пациентах, в рамках 90 дневного слепого периода, с повторными рецидивами ФП/ТП, зарегистрированными после успешной МКВ рефралоном и наблюдаемые в пределах 24 часов от начала процедуры.

Таблица 8 – Характеристика пациентов, имевших повторные рецидивы фибрилляции и трепетания предсердий, возникших после успешного восстановления синусового ритма, во время «слепого» периода после катетерной аблации, n = 9.

№	Форма и характер аритмии	ИОЛП, мл/м ²	РЧА/БКА, другие особенности	Изоляция ЛВ, +/-	Доза рефралона	Время до момента купирования, мин	Количество рецидивов ФП/ТП, n	Время возникновения рецидива, ч.	Продолжительность рецидива, ч.	Исход к 24 ч.
1	Персистирующая ФП	37,9	РЧА ЛВ	+	10 мкг/кг	30	1	6	12	СР
2	Персистирующая ФП	38,2	РЧА ЛВ	+	30 мкг/кг	720	3	10,12,16	4 (суммарно)	СР
3	Пароксизмальная ФП	36,6	РЧА ЛВ	+	20 мкг/кг	180	1	10	0,1	СР
4	Пароксизмальная ФП	37,9	БКА + РЧА КТИ	+	20 мкг/кг	49	1	22	72	ФП
5	Пароксизмальная ТП	37,2	РЧА ЛВ	+	5 мкг/кг	4	1	0,2	0,1	СР
6	Пароксизмальная ФП	43,2	БКА	+	5 мкг/кг	8	1	2	3	СР
7	Пароксизмальная ФП	27,0	РЧА ЛВ	-	30 мкг/кг	60	1	3	1	СР
8	Пароксизмальная ТП	40,5	БКА + ЗС	-	20 мкг/кг	51	1	20	40	ФП
9	Пароксизмальная ТП	45,7	БКА	+	10 мкг/кг	28	1	20	5	ФП

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, РЧА ЛВ – радиочастотная аблация легочных вен, БКА – баллонная криоаблация легочных вен, ЗС – криобаллонное воздействие в области задней стенки левого предсердий, КТИ – кавотрикуспидальный истмус, ЛВ – легочные вены, СР – синусовый ритм

При анализе данных Таблицы 8 выявить какой-либо закономерности возникновения рецидивов от типа аблации, достижения изоляции ЛВ, характера и формы течения аритмии, использованной дозы рефралона, а также объема ЛП не удалось. Из трех пациентов, у которых устойчивый повторный рецидив аритмии сохранился через 24 часа наблюдения, одному пациенту была впоследствии выполнена ЭКВ с успешным восстановлением СР. Оставшиеся два пациента от предложенной попытки ЭКВ отказались, ввиду удовлетворительной переносимости рецидива аритмии. Была продолжена урежающая ЧСС терапия.

Таким образом, учитывая трех пациентов с некупированными повторными рецидивами ФП/ТП, через 24 часа успешно восстановленный СР сохранялся в 94,8% случаев (55 из 58 пациентов), наглядно это представлено на Рисунке 7, Рисунке 9.

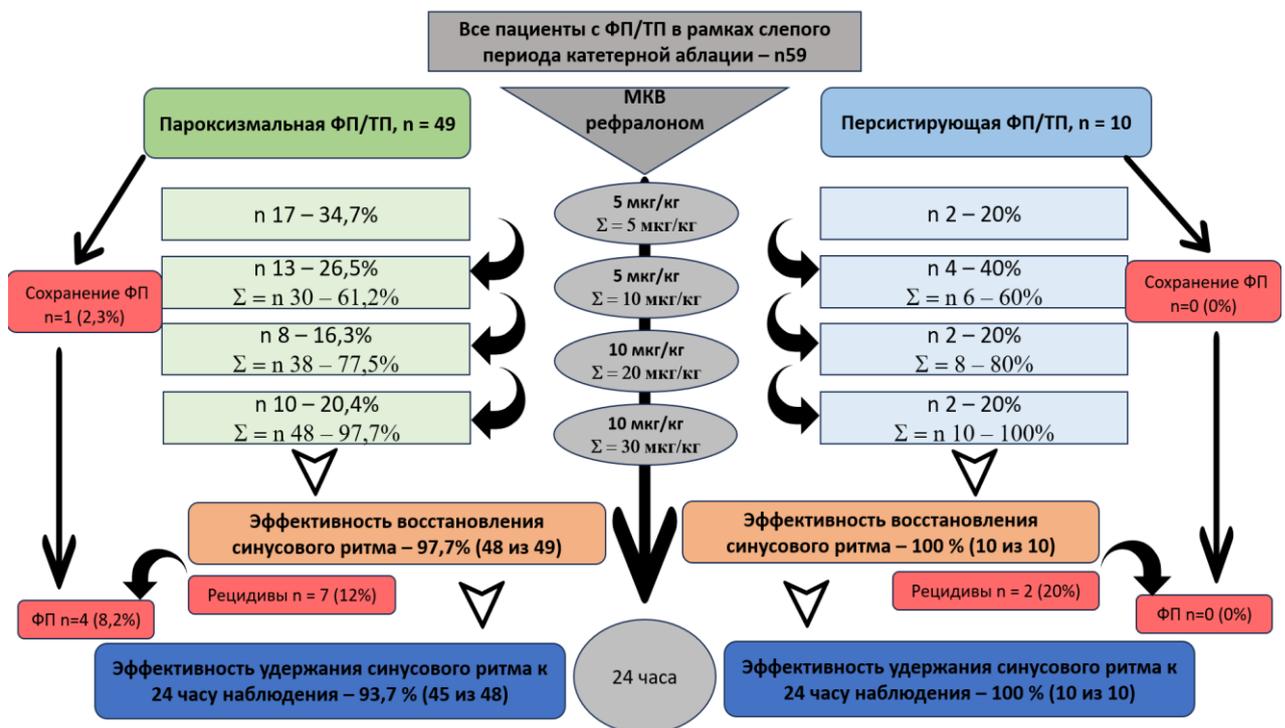


Рисунок 9 – Эффективность восстановления и удержания синусового ритма, через 24 часа наблюдения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, при выполнении кардиоверсии рефралоном в «слепом» периоде после катетерной аблации легочных вен. Примечание: ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий, МКВ – медикаментозная кардиоверсия

У пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП эффективность удержания СР через 24 часа составила 93,7% (45 из 48 пациентов), что наглядно видно на Рисунке 7.

Поскольку у больных персистирующей формой аритмии повторные рецидивы купировались самостоятельно (данные Таблицы 8), эффективность восстановления и удержания СР в этой подгруппе составила 100% (10 из 10 пациентов), что продемонстрировано на Рисунке 9.

Учитывая непродолжительный период времени, прошедшего после операции, была проведена оценка возможной связи типа перенесенного вмешательства (РЧА или БКА) с эффективностью восстановления СР, его удержанием через 24 часа, частотой повторных рецидивов ФП/ТП и использованной дозой рефралона, не выявившая достоверных закономерностей. Результаты сравнения представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Оценка возможной взаимосвязи проведенной катетерной аблации с эффективностью медикаментозной кардиоверсии рефралоном

Показатель	Категория	Тип катетерной аблации		P
		БКА ЛВ, n = 30	РЧА ЛВ, n = 29	
Форма аритмии	ФП, n = 42	22 (73,3%)	20 (69%)	0,779`
	ТП, n = 17	8 (26,7%)	9 (31%)	
Характер течения аритмии	Пароксизмальная ФП/ТП	26 (86,7%)	23 (79,3%)	0,506`
	Персистирующая ФП/ТП	4 (13,3%)	6 (20,7%)	
Недостижение изоляции ЛВ, n		5 (16,7%)	4 (13,8%)	1,000` `

Продолжение таблицы 9

Показатель	Категория	Тип катетерной абляции		P
		БКА ЛВ, n = 30	РЧА ЛВ, n = 29	
Время от момента КА до рецидива ФП/ТП, Ме [Q1-Q3], дни		2,0 [1,0 – 6,5]	2,0 [1,0 – 6,0]	0,843 ...
Доза рефралона, мкг/кг	5 мкг/кг	12 (40%)	7 (24%)	0,457 ^{``}
	10 мкг/кг	6 (20%)	11 (38%)	
	20 мкг/кг	6 (20%)	4 (15%)	
	30 мкг/кг	6 (20%)	7 (24%)	
Факт восстановления СР	СР восстановлен	29 (96,7%)	29 (100%)	1,000 [`]
	СР не достигнут	1 (3,3%)	0	
Наличие рецидивов ФП/ТП после восстановления СР	Отсутствие рецидивов	26 (86,7%)	24 (82,8%)	0,731 [`]
	Рецидив ФП/ТП	4 (13,3%)	5 (17,2%)	
Эффективность удержания СР к 24 часу	Сохранение СР к 24 часу	26 (86,66%)	29 (100%)	0,112 [`]
	Сохранение ФП или ТП к 24 часу	4 (13,33%)	0	
<p>Примечание: ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий, СР – синусовый ритм, ЛВ – легочные вены, РЧА – радиочастотная абляция, БКА – баллонная криоабляция, р[`] – используемый метод: Хи-квадрат Пирсона, р^{``} – используемый метод: Точный критерий Фишера, р^{```} – используемый метод: U-критерий Манна-Уитни</p>				

Несмотря на то, что пациенты, не достигшие двух первичных конечных точек эффективности (восстановления СР и удержания СР через 24 часа), встречались только в группе пациентов, перенесших БКА, достоверных различий между группами, опираясь на точный критерий Фишера, не получено.

Таким образом, суммарная эффективность МКВ рефраломом у пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей ФП/ТП, возникшими в «слепом» периоде после РЧА или БКА ЛВ, равняется 98,3% (58 из 59 пациентов), эффективность удержания СР к 24-му часу наблюдения – 94,8% (55 из 58 пациентов). Повторные устойчивые рецидивы ФП/ТП отмечались достаточно часто (15%), но в большинстве случаев купировались самостоятельно, без дополнительных вмешательств. Эффективность МКВ рефраломом не зависит от типа проведенного вмешательства (РЧА или БКА ЛВ).

3.1.3 Эффективность кардиоверсии рефраломом в группе пациентов, имевших рецидивы фибрилляции и трепетания предсердий по завершении «слепого» периода после катетерной аблации

В исследование включены 44 пациента, у которых МКВ рефраломом проводилась по поводу рецидивов ФП (n = 30) / ТП (n = 14), возникших по завершении «слепого» периода КА, т.е. спустя > 90 суток от проведения оперативного лечения. В этой группе пациентов, медианное время, от проведения РЧА или БКА ЛВ и до момента регистрации рецидива ФП/ТП, составило 25 [9,88–60,00] месяцев. Преобладал персистирующий характер течения ФП/ТП, отмеченный у 33 пациентов (75%), в то время как 11 пациентам (25%) МКВ проводилась по поводу устойчивого пароксизма ФП/ТП.

Общая эффективность восстановления СР у пациентов по завершении «слепого» периода после КА составила 91% (40 пациентов из 44), как видно на Рисунке 10, часть 10А. Эффективность удержания СР через 24 часа наблюдения составила 97,5% (39 из 40 пациентов), как наглядно видно в части 10Б Рисунка 10.

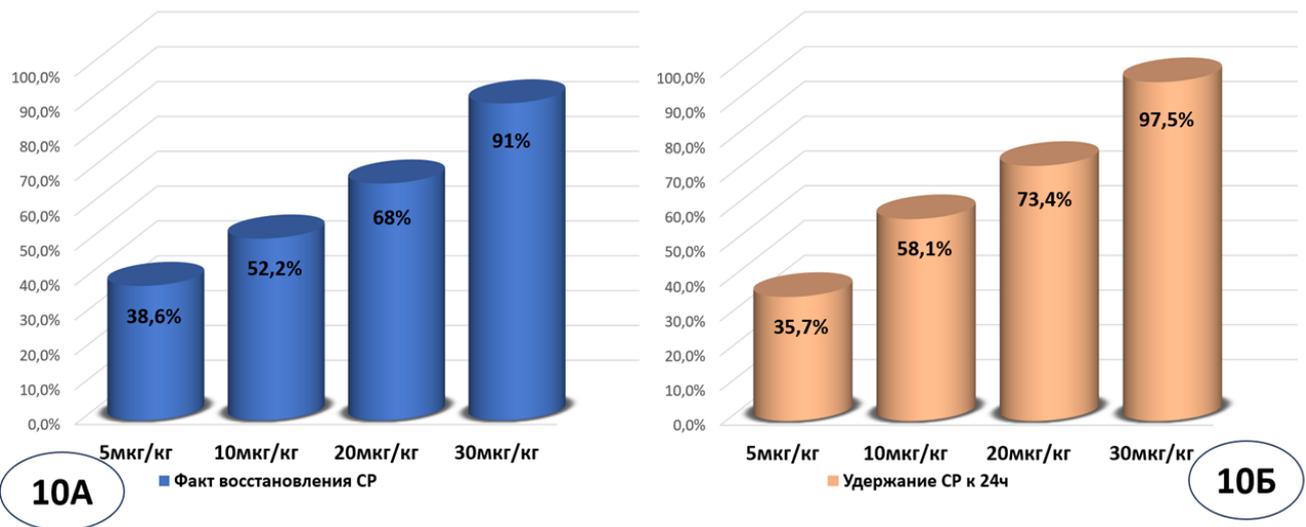


Рисунок 10 – Эффективность восстановления (10А) и удержания (10Б) синусового ритма у пациентов с рецидивами ФП/ТП по завершении «слепого» периода после катетерной аблации. Примечание: СР – синусовый ритм

СР не удалось восстановить у четырех пациентов (9%). У двоих из них МКВ проводилась по поводу персистирующей и длительно персистирующей ФП продолжительностью 4 месяца и 17 месяцев. В обоих случаях была использованная максимальная доза рефралона (30 мкг/кг) и в последующем принято решение о тактике контроля ЧСС.

Двум больным выполнена кардиоверсия рефралоном по причине пароксизмов ФП, длительностью 44 и 72 часа. Стоит учесть, что у оба пациента имели длительный анамнез ФП (14 и 12 лет, соответственно), которая ранее, до момента проведения КА, протекала в персистирующей форме. Рецидивы ФП у них зарегистрированы спустя 15 и 20 месяцев после КА. В обоих случаях, спустя 24 часа после введения рефралона, проведена успешная ЭКВ.

Повторные рецидивы аритмии в течение 24 часов наблюдения отмечены у трех больных (7%), получивших рефралон в дозах 5 мкг/кг и 10 мкг/кг. У одного больного рецидив был устойчивым и не купировался самостоятельно. Через 48 часов ему проведена повторная КА с использованием электроанатомического картирования, по данным которого отмечено возобновление проведения электрических импульсов из левой верхней легочной вены после

предшествующей БКА, проведенной 14 месяцев назад. «Прорыв» был устранен посредством РЧА. СР восстановлен интраоперационно с помощью ЭКВ.

Подробная характеристика пациентов с повторными рецидивами ФП/ТП (n = 3; 7%) представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика пациентов, имевших устойчивые повторные рецидивы аритмии, возникшие после успешного восстановления синусового ритма при проведении медикаментозной кардиоверсии рефралоном после завершения «слепого» периода катетерной аблации легочных вен, n = 3

№	Форма и характер аритмии	Общий стаж ФП, лет	ИОЛП, мл/м ²	Доза рефралона	Время до момента купирования, мин	РЧА/БКА в анамнезе	Изоляция ЛВ, +/-	Время возникновения рецидива (ов), часы	Продолжительность рецидива, часы	Исход к 24 часу
1	Персистирующая ФП	9	50,7	5 мкг/кг	11	БКА, РЧА	+	7	0,5	СР
2	Пароксизмаль-ная ФП	14	46,2	10 мкг/кг	17	БКА, РЧА	+	2	10	СР
3	Пароксизмаль-ная ФП	4	43,2	5 мкг/кг	8	БКА	+	1	72	ФП

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, РЧА ЛВ – радиочастотная аблация легочных вен, БКА – баллонная криоаблация легочных вен, ЛВ – легочные вены, СР – синусовый ритм

При проведении МКВ рефраломом у пациентов с рецидивами ФП/ТП после завершения «слепого» 90 дневного периода, эффективность восстановления и удержания СР для больных с пароксизмальной формой ФП/ТП достигла 82% и 88%, соответственно, тогда как у пациентов с персистирующей формой ФП/ТП – 94% и 100% (как видно на Рисунке 11). Поскольку персистирующая форма ФП/ТП, как правило, отличается не только устойчивым течением, но и меньшей восприимчивостью к ААП, по-видимому, эти различия обусловлены небольшим количеством пациентов с пароксизмальной ФП/ТП (n = 11) и, вероятно, не отражают общую тенденцию.

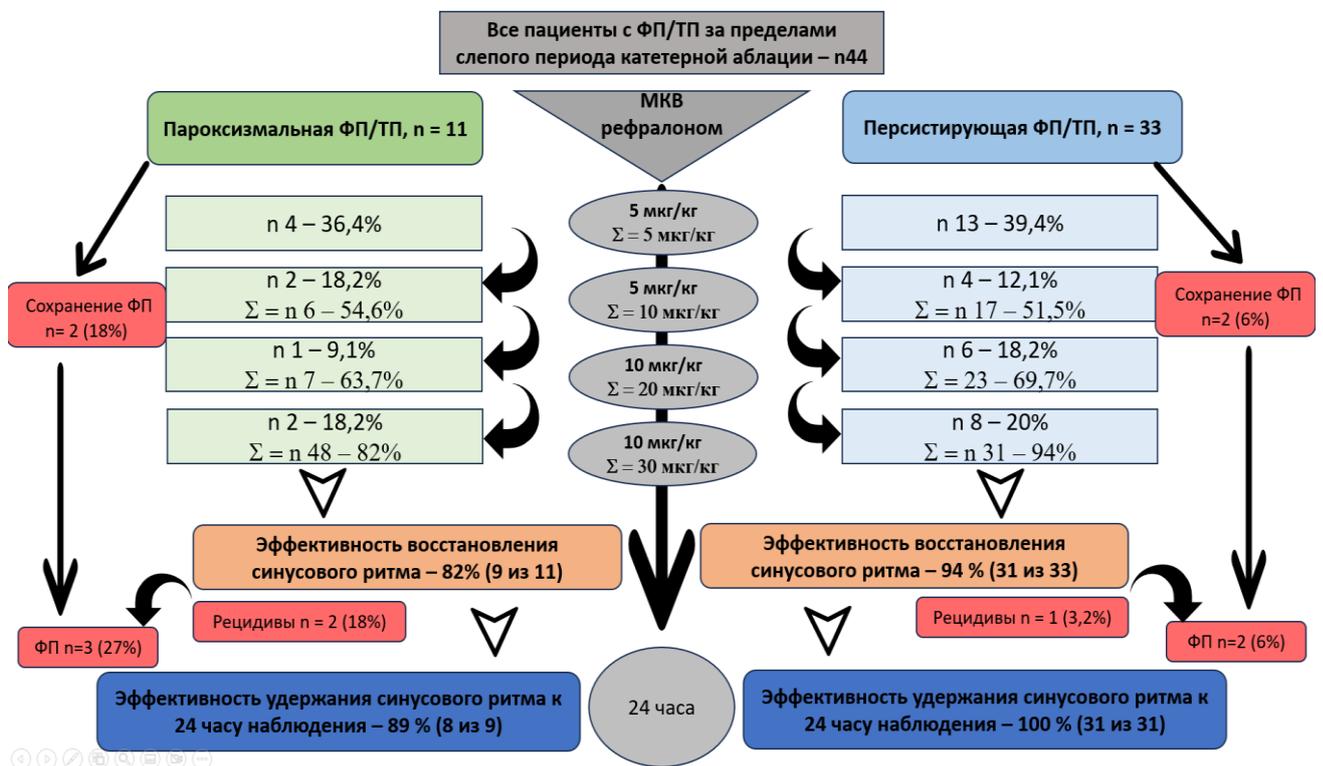


Рисунок 11 – Эффективность восстановления и эффективность удержания синусового ритма через 24 часа наблюдения у пациентов с рецидивами пароксизмальной и персистирующей формы ФП/ТП, возникшими по завершении «слепого» периода катетерной аблации. Примечание: ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ФП/ТП – фибрилляция и трепетание предсердий

Таким образом, рефралон демонстрирует высокую эффективность купирования ФП/ТП при рецидивах после КА, независимо от времени возникновения и длительности эпизода аритмии.

3.2 Безопасность использования рефралона в отношении рецидивов пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий у пациентов перенесших катетерную аблации легочных вен

3.2.1 Острые сердечно-сосудистые осложнения

Среди всех включенных в исследование пациентов (103 человека), перенесших КА в анамнезе, не отмечено ни одного случая острого сердечно-сосудистого события как в рамках 24 часов наблюдения после МКВ, так и течение продолжавшейся госпитализации.

Стоит отметить однократный случай применения рефралона для МКВ у пациентки с прогрессированием декомпенсации сердечной недостаточности на фоне пароксизма атипичного ТП. На первые сутки после БКА с подтвержденной изоляцией всех четырех ЛВ у пациентки 70 лет развился высокочастотный пароксизм атипичного ТП с ЧСС 190 уд./мин., не сопровождавшийся явной гемодинамической нестабильностью (АД на фоне пароксизма не снижалось менее 108/70мм рт. ст.), однако, за два часа пароксизма отмечены клинические признаки декомпенсации кровообращения по малому кругу: появление мелкопузырчатых хрипов в легких, тахипноэ (ЧДД 25 в минуту), снижение SpO₂ до 85% при дыхании воздухом, что потребовало инсуффляции кислородом через носовые канюли и внутривенного введения фуросемида 40 мг перед началом процедуры МКВ. После выполнения МКВ рефралоном (СР восстановлен на 28-й минуте после введения препарата в суммарной дозе 10 мкг/кг), в течение двух часов явления острой декомпенсации сердечной недостаточности полностью разрешились.

3.2.2 Желудочковое аритмогенное действие

Зарегистрирован единственный случай проаритмогенного желудочкового действия рефралона (1%), который был представлен серией рецидивирующих пробежек полиморфной желудочковой тахикардии, типа TdP, отмеченный у пациентки с рецидивом ФП в рамках «слепого» периода КА.

Пациентке А. 74 лет, с пароксизмальной ФП, рецидивирующей в течение трех лет, была проведена БКА ЛВ. Вмешательство прошло без интраоперационных осложнений. Краткая характеристика пациента: ИМТ 29,7 кг/м², оценка риска по шкале CHA₂DS₂-VASc – три балла. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ 60%, зон нарушенной сократимости нет, ИОЛП 35,3 мл/м², недостаточность митрального клапана 2–3 ст. (за счет частичного отрыва мелких хорд передней створки митрального клапана), проявлений недостаточности кровообращения нет. Около двух лет назад имела опыт неэффективного приема таблетированной формы амиодарона в течение нескольких месяцев, не сопровождавшийся какими-либо побочными реакциями и удлинением интервала QT.

На первые сутки после БКА ЛВ у пациентки развился пароксизм ФП, сопровождавшийся клиническими проявлениями. К моменту проведения МКВ длительность пароксизма составила 20 часов. Исходно на ЭКГ отмечалась ФП с ЧСС 110 уд./мин., QT = 340 мс. На фоне последовательного введения двух болюсов рефралона по 5 мкг/кг каждый, с интервалом 15 минут (400 мкг + 400 мкг, суммарная доза 800 мкг; вес пациентки 80 кг) на 23-й минуте восстановлен СР с ЧСС 62 уд./мин., при этом отмечалось удлинение QT до 554 мс., QTc – до 563 мс. (наглядно продемонстрировано на Рисунке 12).

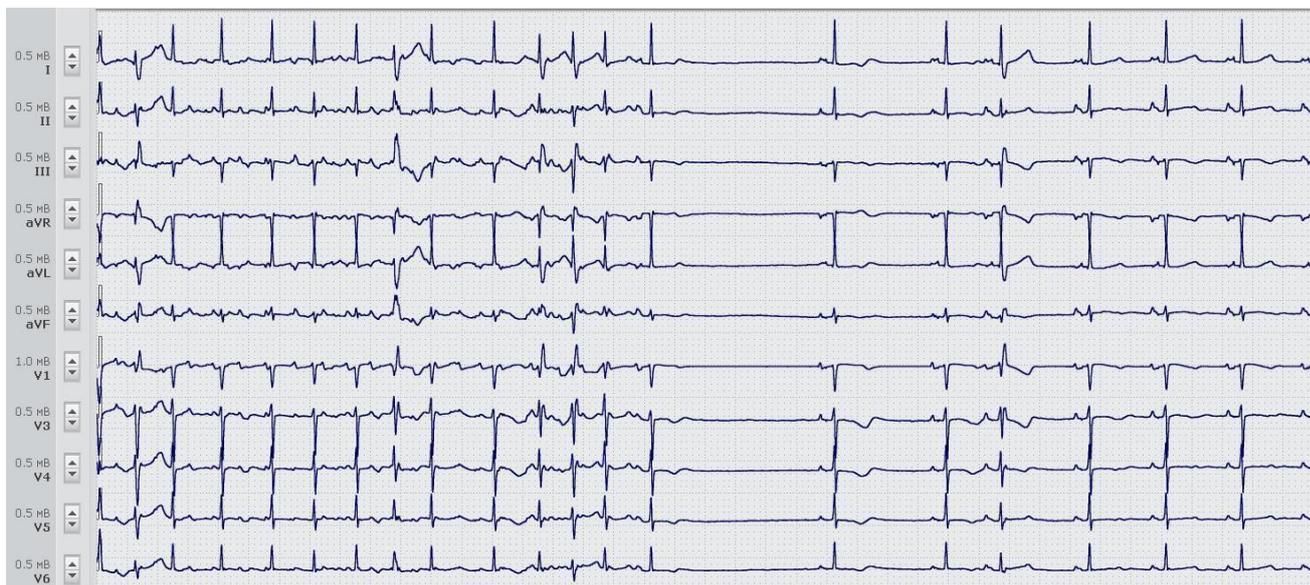


Рисунок 12 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки А. Момент восстановления синусового ритма, на 23-й минуте от начала кардиоверсии рефралонем (10 мкг/кг или 800мкг). ЧСС 62 уд./мин., QT 554 мс., QTсВ 563 мс. Отмечается преходящая полная блокада правой ножки пучка Гиса, как на фоне сохранявшейся ФП, так и при наджелудочковой экстрасистолии после восстановления синусового ритма

Спустя две минуты на кардиомониторе на фоне сохраняющегося СР с ЧСС 62 уд./мин. отмечено прогрессивное нарастание интервалов QT и QTс до 600 мс. и 610 мс., что сопровождалось появлением частых одиночных и парных желудочковых экстрасистол по типу R на T, это продемонстрировано на Рисунке 13.

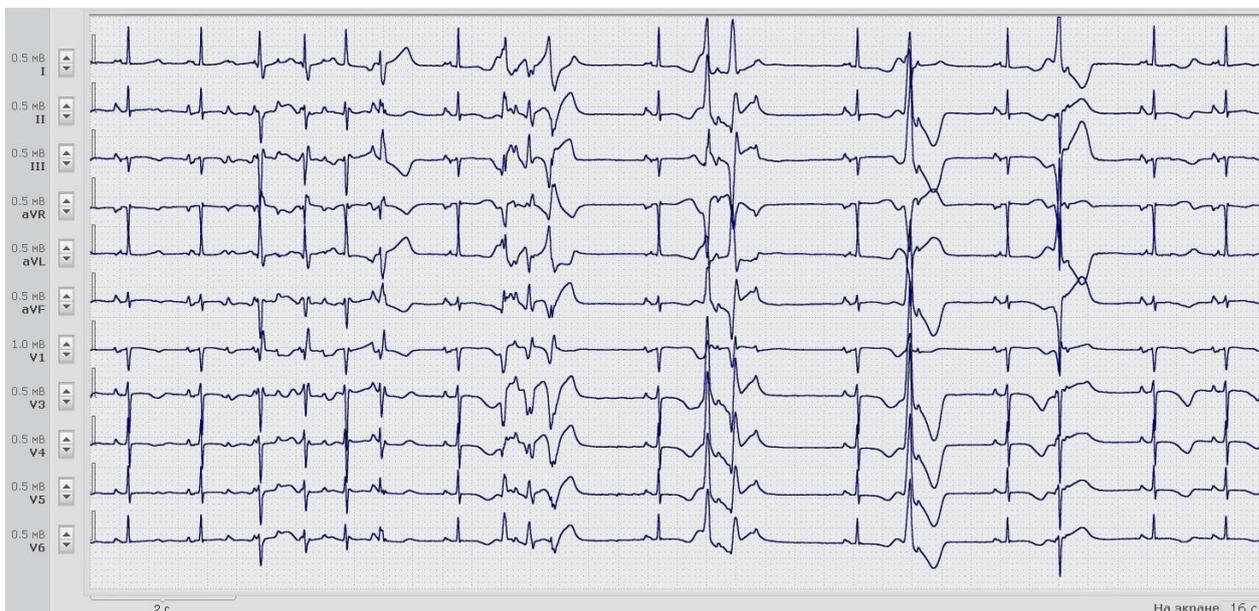


Рисунок 13 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки А. на 25-й минуте после введения рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг (800 мкг). Синусовый ритм с ЧСС 62 уд./мин. Удлинение интервалов QT 600 мс. и QTс 610 мс. Пробежка предсердной тахикардии с проведением на желудочки 2:1, частотно-зависимой БПНПГ, далее – частая желудочковая экстрасистолия (триплет и парные сокращения) по типу R на T

Спустя еще одну минуту зафиксирована серия неустойчивых пробежек полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) по типу TdP (как видно на Рисунке 14) максимальная из 17 комплексов с ЧСС до 225 уд./мин, что продемонстрировано на Рисунке 15. Интервалы QT = 610 мс. и QTс = 615 мс.

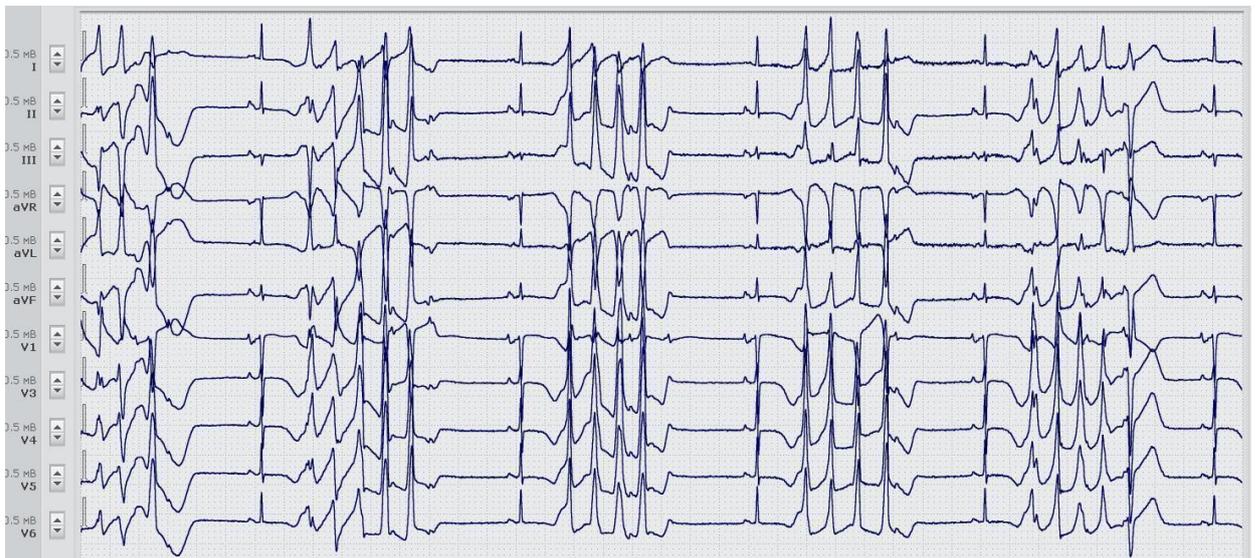


Рисунок 14 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки А. 26 минута от первого введения рефралона. Суммарная доза 10мг/кг (или 800мкг). Непрерывно рецидивирующие пробежки TdP. QT = 600 мс., QTc = 615мс.

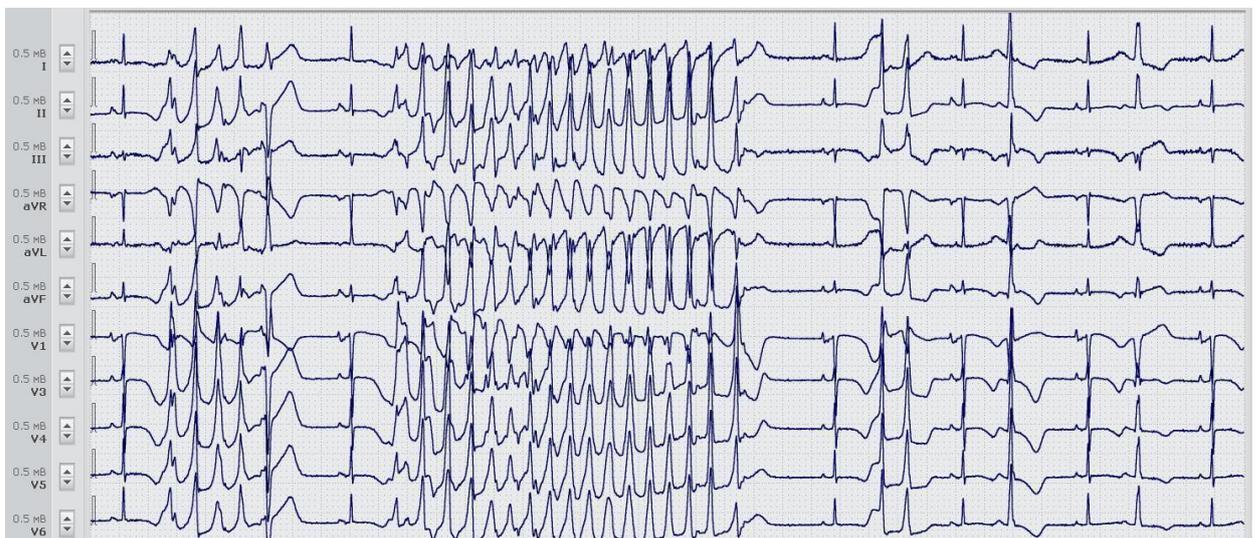


Рисунок 15 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки А. на 26-й минуте после введения рефралона (доза 10 мкг/кг или 800 мкг). Фрагмент с максимальной продолжительностью TdP (17 комплексов). QT = 600 мс., QTc = 624 мс.

Для предупреждения дальнейшего прогрессирования проаритмогенного эффекта препарата внутривенного болюсно, дробно, введено 2,5 г сульфата магния с положительным эффектом. Через 15 минут QT сократился до 490мс, пробежек TdP или желудочковой экстрасистолии более не зарегистрировано (наглядно видно на Рисунке 16).

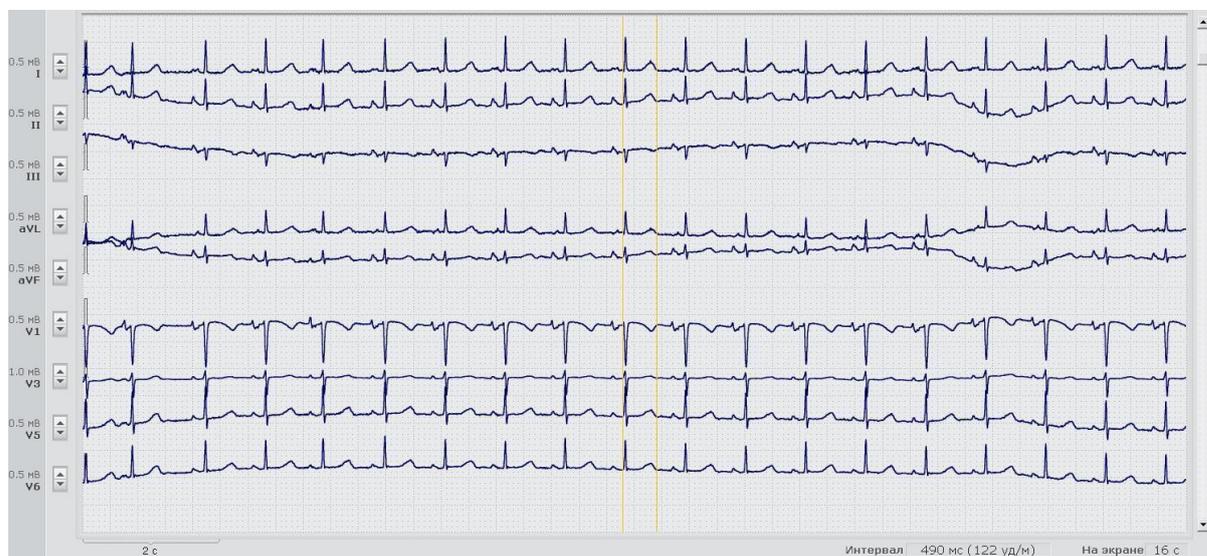


Рисунок 16 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки А. 15 минут от момента восстановления СР и 10 минут после введения сульфата магния (2,5г). Отмечается укорочение интервалов QT (490 мс) и QTсВ (510 мс). Пробежки полиморфной желудочковой тахикардии не рецидивируют. Частая желудочковая экстрасистолия не регистрируется

При опросе пациентка отрицала жалобы на пресинкопальные состояния на фоне непрерывно рецидивирующих пробежек TdP. Дальнейшее наблюдение за пациенткой, в палате интенсивной терапии, было продолжено до момента полноценной нормализации интервала QT, что произошло спустя 320 минут после введения рефралона (как видно на Рисунке 17).



Рисунок 17 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки А., спустя 320 минут после восстановления синусового ритма. Отмечается нормализация интервалов QT (454 мс.) и QTcB (473 мс.)

Подробный анализ данных анамнеза, клинико-инструментального обследования, принимаемых препаратов не позволил выявить потенциальную причину развития опасного нежелательного явления. Пациентке выданы рекомендации в дальнейшем воздержаться от применения антиаритмических препаратов III класса.

Также стоит отметить, что у 84 из 103 включенных в исследование пациентов (81,5%) во время процедуры МКВ, на фоне сохранения ФП или ТП наблюдались явления аберрантного проведения на желудочки, что продемонстрировано на Рисунке 18. После восстановления СР аберрантное проведение регистрировалось только в эктопических наджелудочковых комплексах или во время пробежек предсердной тахикардии (как видно на Рисунке 12, Рисунке 13).



Рисунок 18 – Момент записи 12 канального ХМЭКГ пациента с персистирующей ФП. Суммарно введенная доза рефралона – 20 мкг/кг., сохраняется ФП. Аберрантное проведение на желудочки, по типу блокады левой ножки пучка Гиса

Аберрантное проведение (расширение комплекса QRS > 120 мс., с морфологией блокады ПНПГ или, реже, ЛНПГ) является характерным проявлением действия рефралона на систему Гиса-Пуркинье. Именно в этой области проводящей системы сердца отмечается наибольшее увеличение длительности рефрактерных периодов под влиянием рефралона. Указанное явление не относится к аритмогенным эффектам рефралона и не ассоциировано с рисками угрожающих жизни желудочковых тахиаритмий.

3.2.3 Оценка влияния на интервал QT

Увеличение длительности интервалов QT/QTc зарегистрировано у 17 пациентов (16,5%), при этом лишь у одной пациентки зарегистрировано удлинение QT > 500 мс. на фоне сохраняющейся ФП/ТП, что послужило критерием прекращения последующих введений препарата.

Пациентка К. 62 лет была подвергнута МКВ рефралонем по поводу 4-часового пароксизма атипичного ТП с ЧСС 160 уд./мин. (как видно на Рисунке 19) на 1-е сутки после РЧА ЛВ и атипичного ТП из области *crista terminalis*. Анамнез заболевания отягощен удалением миксомы ЛП около пяти лет назад.

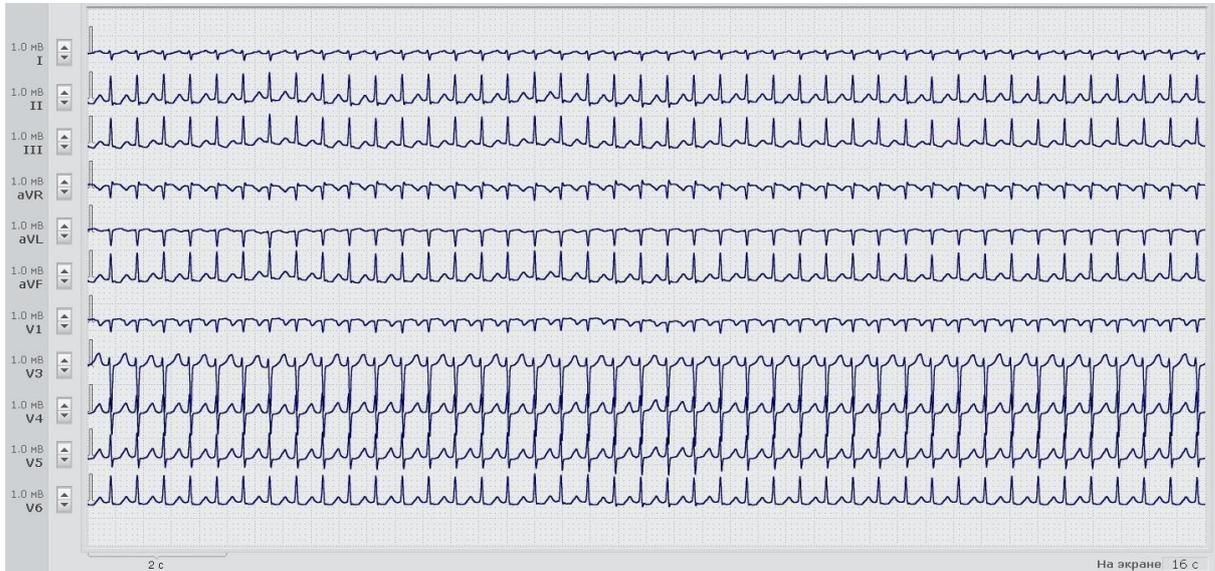


Рисунок 19 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки К., до начала проведения кардиоверсии. Пароксизм атипичного трепетания предсердий, на первые сутки после РЧА ЛВ и эктопической активности в области *crista terminalis*. ЧСС 160 уд./мин., QT 280 мс.

После введения 5 мкг/кг рефралона (абсолютная доза 300 мкг) отмечена трансформация ТП в ФП с урежением ЧСС до 70–90 уд./мин. и увеличением длительности QT до 510 мс. (наглядно продемонстрировано на Рисунке 20), в связи с чем дальнейшее введение рефралона не проводилось.

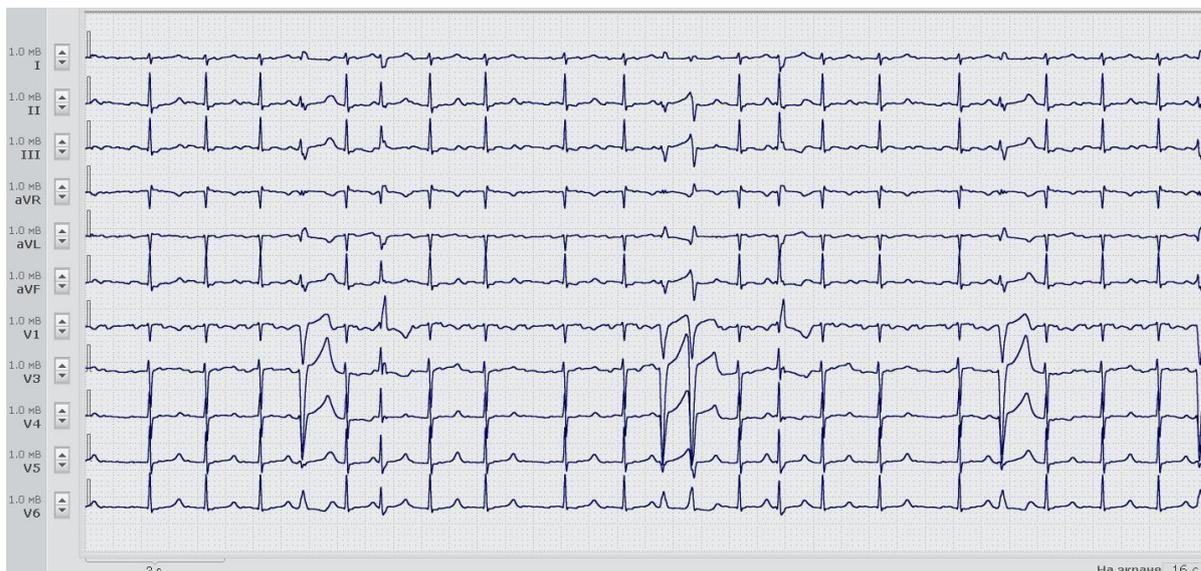


Рисунок 20 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки К., спустя пять минут после введения 5 мкг/кг рефралона (абсолютная доза 300мкг). Наблюдается урежение ЧСС до 75–85 уд/мин., а также единичные и парные aberrантные комплексы QRS при сохраняющейся ФП. Интервал QT = 510 мс.

Наблюдение осуществлялось в течение 24 часов от момента введения рефралона. В течение трех часов длительность интервала QT составляла 510 мс. Затем, отмечалось укорочение до нормальных значений 420–440 мс., на фоне сохранявшейся ФП. Позднее регистрировались неоднократные трансформации ФП в ТП, а через 21 час от момента введения рефралона отмечено восстановление СР с ЧСС 65 уд./мин. QT 388 мс., QTc 404 мс. (как видно на Рисунке 21).

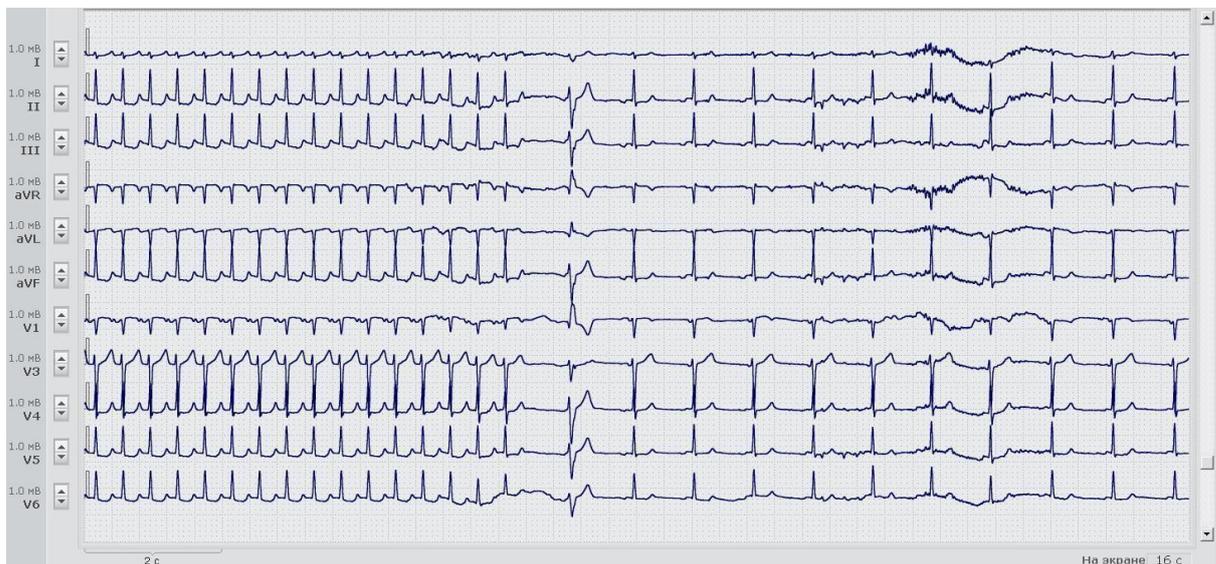


Рисунок 21 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки К., спустя 21 час после введения 5 мкг/кг рефралона (абсолютная доза 300мкг). Момент восстановления синусового ритма с ЧСС 65 уд./мин., интервал QT 388мс., QTc 404 мс.

После восстановления СР увеличение длительности интервала QTc > 500 мс было отмечено еще у 16 пациентов (16,3%), при этом желудочковое аритмогенное действие отмечено только у одной больной (рассмотрено в Разделе 3.2.2.).

Средние значения интервалов QT и QTc среди всех пациентов, восстановивших СР (n = 98), составили 440 мс. [404,00–480,00 мс.] и $466,96 \pm 39,5$ мс., соответственно. Частота выявления удлинения QTc > 500 мс. и количественная характеристика длительности интервалов QTc в зависимости от использованной дозы рефралона представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Количество случаев удлинения QT (> 500 мсек) и показатели длительности QTс после восстановления СР при увеличении дозы препарата.

Введенная доза	Число пациентов, n, %	$M \pm SD$ / Me, мс	95% ДИ / Q_1-Q_3	Min, мс	Max, мс
5 мкг/кг	6 (6%)	$519,67 \pm 21,00$	497,63 – 541,71	500	550
10 мкг/кг	8 (8%)	$525,50 \pm 20,89$	508,04 – 542,96	500	550
20 мкг/кг	14 (14,3%)	$523,43 \pm 17,96$	513,06 – 533,80	500	550
30 мкг/кг	16 (16,3%)	$527,35 \pm 21,04$	516,53 – 538,17	500	574

Сокращения: Me – медиана, $M \pm SD$ – среднее отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, Q_1-Q_3 – верхний и нижний квантили, n – абсолютное число пациентов

При оценке данных Таблицы 11 обращает на себя внимание характерная зависимость увеличения абсолютного числа зарегистрированных случаев удлинения QTс > 500 мс и продолжительности данного интервала по мере нарастания использованной дозы рефралона.

Пример удлинения интервала QTс представлен на Рисунке 22.



Рисунок 22 – Фрагмент записи ХМЭКГ у пациента с удлинением интервала QT

(522 мс.) и QTc (522 мс.), спустя 10 минут после успешного восстановления синусового ритма (введенная доза рефралона – 20 мкг/кг)

Абсолютно всем пациентам с удлинением интервала QTc > 500 мс. после восстановления СР проводилась профилактическая инфузия сульфата магния в дозе 2,5–5 г, после чего у всех пациентов произошло сокращение длительности QTc до нормальных значений в течение 30–60 минут.

3.2.4 Брадиаритмии

Брадиаритмии были зарегистрированы у пяти включенных в исследование 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.

Преходящая синусовая брадикардия имела тенденцию к разрешению в первые десять минут после конверсии ритма. ЧСС увеличивалась самостоятельно, без фармакологической стимуляции. Максимально зарегистрированная пауза, в момент восстановления СР, длилась 12 секунд (с клиникой пресинкопального состояния).

Два пациента с паузами более 6 секунд в момент конверсии ритма в последующем подверглись оперативному лечению – имплантации постоянного ЭКС, по причине выявления синдрома слабости синусового узла, признаки которого проявились, в том числе, и за пределами 24-часового периода наблюдения (то есть, вне действия рефралона).

Взаимосвязь частоты развития брадиаритмических событий и использованной дозы рефралона представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Оценка взаимосвязи выявленных брадиаритмий с использованной дозой рефралона

Доза	ЧСС < 40 уд/мин., n (%)	Паузы > 5 сек., n (5%)	Пауза > 5 сек. + ЧСС < 40 уд/мин., n (%)	Общее число брадиаритмий, n (%)
5 мкг/кг	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (%)	0 (%)
10 мкг/кг	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (%)	2 (2%)
20 мкг/кг	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (%)	2 (2%)
30 мкг/кг	1 (1%)	2 (2 %)	2 (%)	5 (5%)
<i>Сокращения: ЧСС - частота сердечных сокращений</i>				

Подробная характеристика брадиаритмических событий представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Характеристика пациентов с брадиартиями, зарегистрированными в ходе исследования, n = 5

№	Наблюдаемая картина, в момент восстановления СР	Характеристика пациента	Доза рефралона	Исход
1	Пауза в момент восстановления СР – 5,5 сек. Рис. 23	Пароксизмальная ФП, 14 часов. Женщина, 73 года, анамнез ФП 3 года. Вторые сутки после БКА ЛВ	10 мкг/кг	СР с ЧСС 55–60 уд./мин.
2	Пауза 5 сек.	Пароксизмальная ФП, 20 часов. Женщина 66 лет, анамнез ФП 1 год, первые сутки после РЧА ЛВ	10 мкг/кг	СР с ЧСС 65 уд./мин.
3	ЧСС 38 уд./мин. – 1 мин.	Персистирующая ФП, 20 суток. Мужчина, 67 лет, анамнез ФП – 32 года, два года после РЧА ЛВ	30 мкг/кг	Постепенное увеличение ЧСС до 60–65 уд./мин.
4	Серия пауз: 6,7 сек., 7,7 сек. и 3,5 сек., образовавшие брадикардию < 20 уд./мин. Рис.24	Пароксизмальная ФП, 18 часов. Мужчина, 77 лет. анамнез ФП 10 лет, первые сутки после БКА ЛВ	30 мкг/кг	Планово имплантирован ЭКС
5	Пауза 12 секунд в момент восстановления СР, брадикардия 38 уд./мин.	Пароксизмальная ФП, 20 часов. Женщина, 60 лет, анамнез ФП 6 лет, вторые сутки после БКА ЛВ	30 мкг/кг	Планово имплантирован ЭКС (СССУ)

Сокращения: СР – синусовый ритм, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий, РЧА ЛВ – радиочастотная абляция легочных вен, БКА ЛВ – баллонная криоабляция легочных вен, ЭКС – электрокардиостимулятор, ЛП – левое предсердие, СССУ – синдром слабости синусового узла

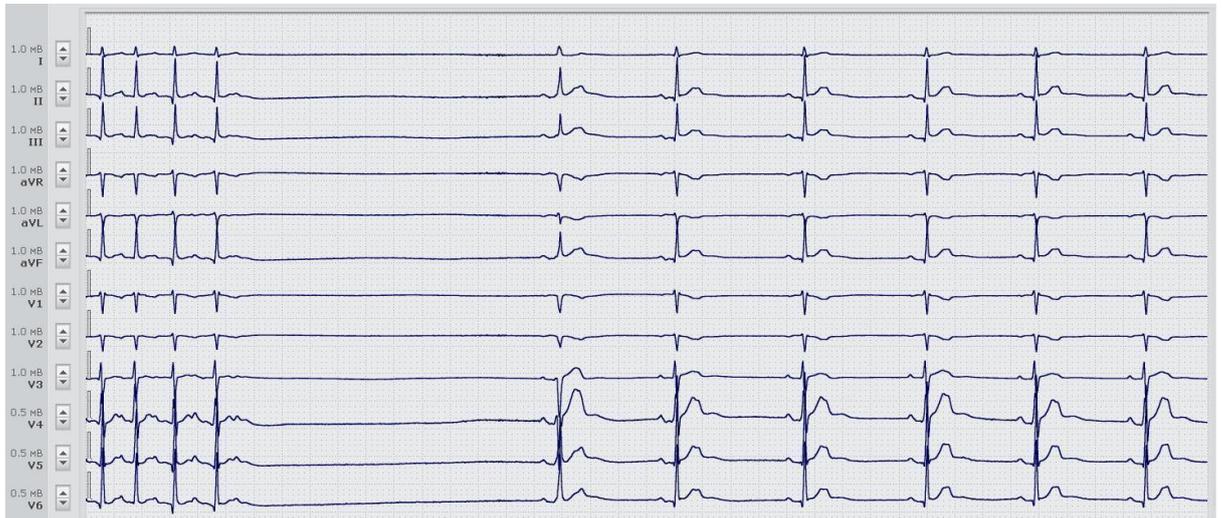


Рисунок 23 – Фрагмент записи ХМЭКГ пациентки № 1 (по данным Таблицы 13). Регистрируется пауза в момент восстановления синусового ритма 5,5 секунд, после которой ЧСС = 55 уд./мин.

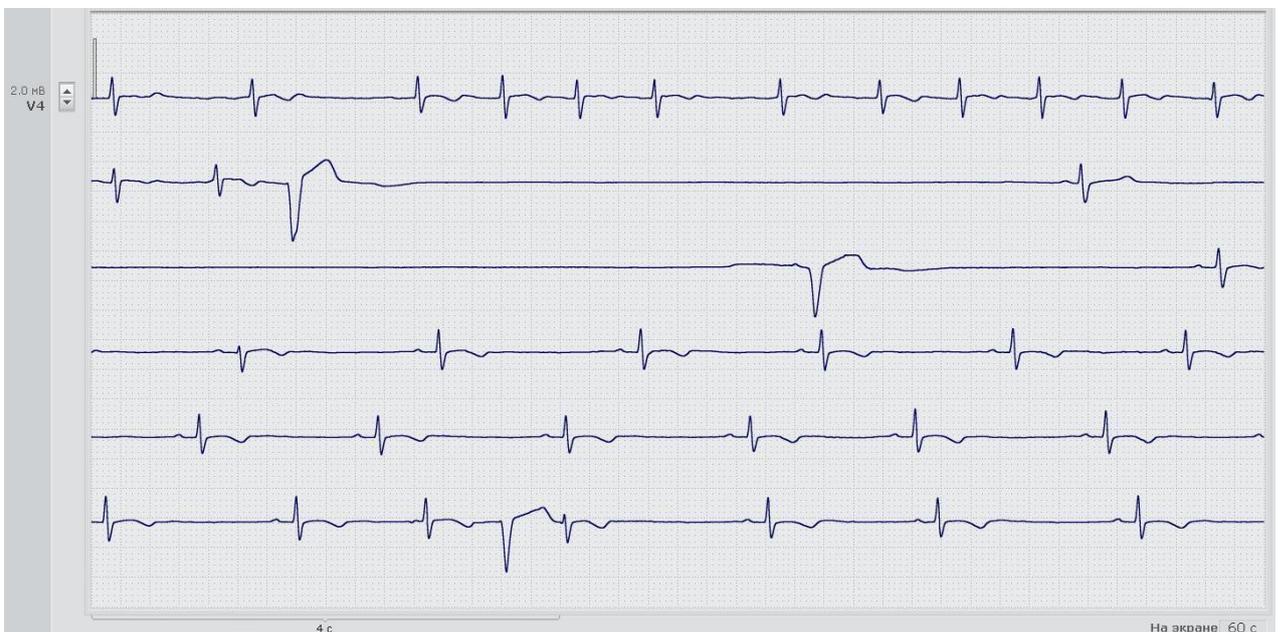


Рисунок 24 – Фрагмент записи ХМЭКГ в отведении V₄ пациента №4 (по данным Таблицы 13). Представлен момент восстановления СР, регистрируется серия пауз (6,7 сек., 7,7 сек., 3,5 сек), прерываемых одиночным синусовым и желудочковым эктопическим комплексами, образующие брадикардию < 20 уд./мин.

Брадиаритмические события регистрировались вне четкой зависимости от формы и длительности купируемого эпизода ФП/ТП, а также использованной

дозы препарата. Количество зарегистрированных событий недостаточно для уверенного выявления закономерностей, однако складывается впечатление, что имеет место тенденция к увеличению тяжести брадиаритмических событий у пациентов после применения максимальной дозы рефралона (30 мкг/кг).

Установлено, что у пациентов с рецидивированием ФП/ТП в течение «слепого» периода, вероятность возникновения каждого из нежелательных явлений была выше, чем у больных, которым МКВ проводилась после завершения слепого периода (данные представлены в Таблице 14).

Таблица 14 – Оценка безопасности в подгруппах пациентов в пределах «слепого» периода катетерной аблации и за его пределами

Критерий безопасности	Пациенты в пределах «слепого» периода КА, n = 59	Пациенты после «слепого» периода КА, n = 44	Общее число событий среди всех пациентов, 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%)
<i>Сокращения: КА – катетерная аблация, n – абсолютное число пациентов</i>			

3.3 Сравнительные результаты использования рефралона при рецидивах фибрилляции и трепетания предсердий у пациентов перенесших катетерную аблацию легочных вен с результатами использования рефралона у больных, которым катетерная аблация легочных вен не выполнялась

3.3.1 Сравнительная оценка эффективности

206 пациентов включено в исследование: проспективная группа пациентов перенесших КА (n = 103) и сопоставимая группа ретроспективного сравнения (n = 103), которым КА не выполнялась. Группа ретроспективного сравнения набрана методом Propensity matching и включила 103 пациента с пароксизмальной (n = 51 пациентов) и персистирующей (n = 52 пациентов) формой ФП (n = 73) и ТП (n = 30). Набор осуществлен по форме, характеру течения аритмии, продолжительности времени купируемого эпизода и значению ИОЛП. Детальная характеристика включенных в исследование пациентов ретроспективной группы представлена в соответствующем разделе Главы 2 (Раздел 2.5).

При сравнении клинико-инструментальных данных проспективной и ретроспективной групп не отмечено достоверной разницы по форме и характеру аритмии, эхокардиографическим показателям, сопутствующей патологии и принимаемой медикаментозной терапии (данные Таблицы 4).

Однако стоит отметить, что в проспективной группе (пациенты, перенесшие КА) чаще отмечались неэффективные попытки медикаментозной и электрической кардиоверсии в предшествующие шесть месяцев, что подчеркивает исходно более тяжелый характер течения аритмии в этой группе пациентов (данные представлены в Таблице 5).

По результатам проведенного сравнения эффективности по избранным конечным точкам достоверных различий между проспективной и ретроспективной группами выявлено не было (по данным Таблицы 15).

Таблица 15 – Сравнительная оценка эффективности кардиоверсии рефраломом в проспективной и ретроспективной группах

Показатель	Проспективная группа, n = 103	Ретроспективная группа, n = 103	ОШ, (95% ДИ)	P
Факт восстановления СР	98 (95%)	96 (93,2%)	1,429 (0,438 – 4,659)	0,769 **
Время до восстановления СР, мин. Ме, [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 наблюдения	94 (96%)	91 (94,7%)	1,377 (0,554 – 3,425)	0,490*

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, СР – синусовый ритм, p – используемый метод: Хи-квадрат Пирсона, p** – используемый метод: Точный критерий Фишера, p*** – используемый метод: и – критерий Манна-Уитни., ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал*

У пациентов проспективной группы чаще отмечались устойчивые рецидивы ФП/ТП после восстановления СР, однако различия оказались недостоверными (12% и 8,7%; ОШ 1,377; p = 0,490; 95% ДИ: 0,554–3,639).

Эффективность восстановления СР в ходе процедуры МКВ рефраломом в проспективной группе составила 95% (98 из 103 пациентов), а эффективность удержания СР через 24 часа наблюдения – 96% (94 из 98 пациентов), что представлено на Рисунке 25, часть 25Б. Эффективность восстановления СР в ходе процедуры МКВ рефраломом в группе ретроспективного контроля составила 93,2% (96 из 103 пациентов), а эффективность удержания СР через 24 часа наблюдения – 94,7% (91 из 96 пациентов), что представлено на Рисунке 25, часть 25А.

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.

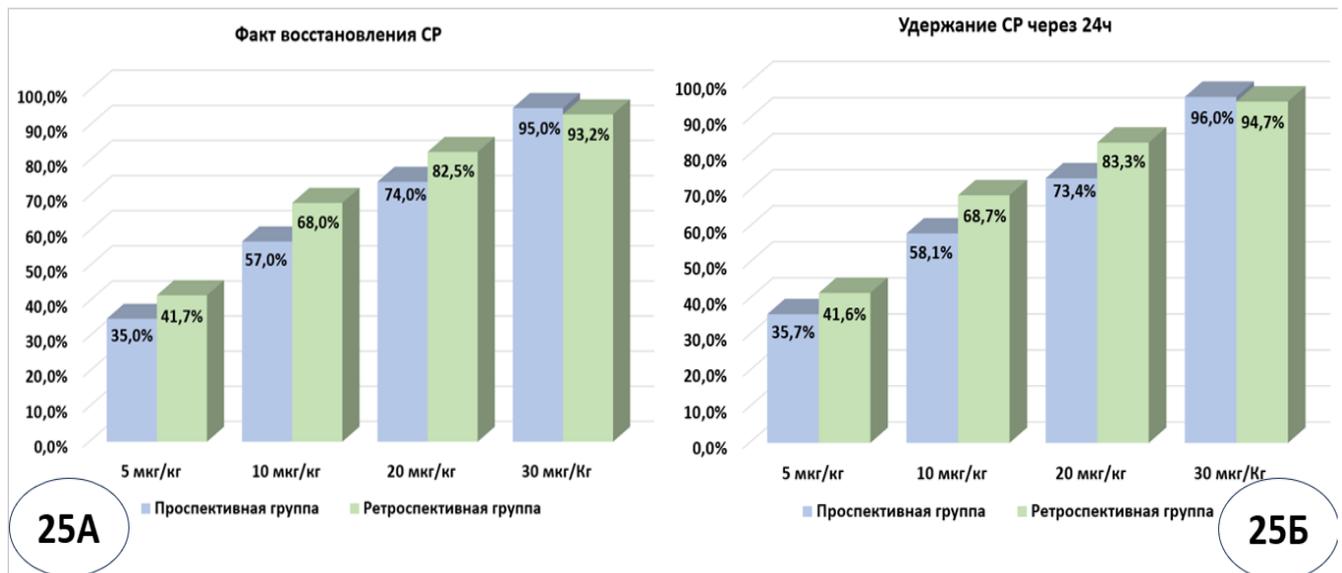


Рисунок 25 – Сравнительная эффективность восстановления (25А) и удержания (25Б) синусового ритма в группах проспективного и ретроспективного наблюдения. Сокращения: СР – синусовый ритм

Обращает на себя внимание более высокая эффективность восстановления СР меньшими (5 мкг/кг, 10 мкг/кг и 20 мкг/кг; данные наглядно представлены на Рисунке 25) дозами рефралона у пациентов ретроспективной группы (что видно на Рисунке 26).

Накопленная эффективность и ее абсолютные значения представлены на Рисунке 26.

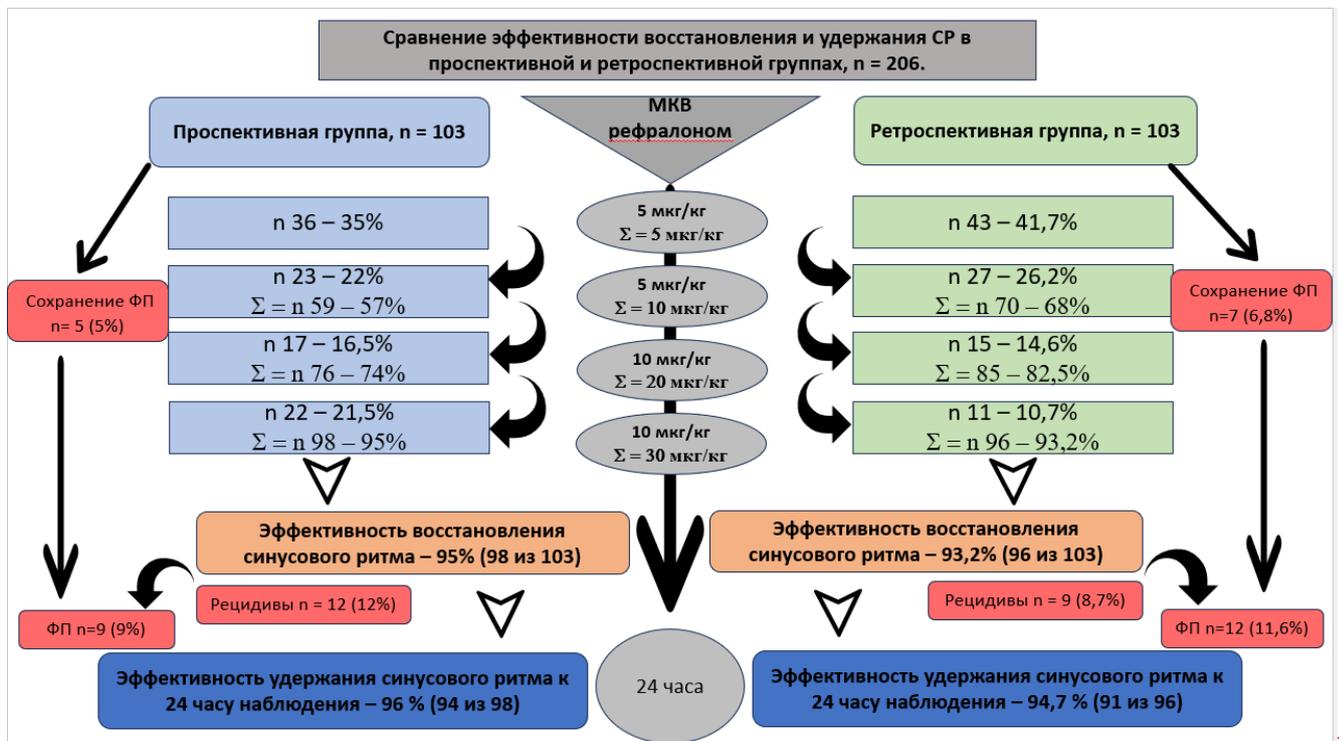


Рисунок 26 – Эффективность восстановления и удержания синусового ритма через 24 часа наблюдения у пациентов проспективной и ретроспективной групп сравнения. Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, МКВ – медикаментозная кардиоверсия

При оценке накопленной эффективности и времени до момента восстановления СР в зависимости от использованной дозы при сравнении ретроспективной и проспективной групп достоверных различий не обнаружено, что видно в Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная оценка накопленной эффективности и времени до момента купирования ФП/ТП в зависимости от использованной дозы рефралона в проспективной и ретроспективной группах

Доза рефралона	Критерий	Проспективная группа	Ретроспективная группа	P
5 мкг/кг	Восстановление СР, n (%)	36 (35%)	43 (41,7%)	0,363*
	Время до момента купирования, мин [Q1-Q3]	9 [6,75–11,0]	9,5 [7,0–14,0]	0,583**
10 мкг/кг	Восстановление СР, n (%)	59 (57%)	70 (68%)	0,501*
	Время до момента купирования, мин [Q1-Q3]	22 [20,0–25,5]	23 [20,0–30,0]	0,446**
20 мкг/кг	Восстановление СР, n (%)	76 (74%)	85 (82,5%)	0,249*
	Время до момента купирования, мин [Q1-Q3]	45 [37,0–50,0]	46 [43,0–53,5]	0,345**
30 мкг/кг	Восстановление СР, n (%)	98 (95%)	96 (93,2%)	0,768*
	Время до момента купирования, мин [Q1-Q3]	135 [63,75–360,0]	120 [85,0–220,0]	0,909**
Сокращения: СР - синусовый ритм, n - абсолютное число пациентов, P* - по данным точного критерия Фишера, P** - по данным и-критерия Манна-Уитни				

3.3.2 Сравнительная оценка безопасности

В группе ретроспективного сравнения, так же как и в проспективной группе, не зарегистрировано ни одного случая острого сердечно-сосудистого события (острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, острого

нарушения мозгового кровообращения) как в рамках 24-часового периода наблюдения после МКВ рефраломом, так и в течение периода госпитализации (данные представлены в Таблице 14).

Единственный случай полиморфной ЖТ типа TdP зарегистрирован в проспективной группе. Он подробно описан ранее в Разделе 3.2.2 данной работы.

В группе ретроспективного наблюдения отмечено два случая пробежек мономорфной ЖТ (1,9%) и ни одного случая полиморфной ЖТ по типу TdP. Достоверных различий по частоте встречаемости желудочковых нарушений ритма не выявлено (что видно из данных Таблицы 17).

Таблица 17 – Сравнительная оценка безопасности кардиоверсии рефраломом в проспективной и ретроспективной группах

Показатель	Проспективная группа, n = 103	Ретроспективная группа, n = 103	ОШ	95% ДИ	P
Острые сердечно-сосудистые осложнения	–	–	–	–	–
Желудочковые нарушения ритма, в т. ч. TdP	1 (1%)	2 (1,9%)	0,341	0,049–5,891	1,000*
Удлинение интервала 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*

Примечание: 95% ДИ – доверительный интервал., P – точный критерий Фишера, P** – Хи квадрат Пирсона., ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал*

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). При детальном анализе частоты встречаемости случаев удлинения QTc > 500 мс. в зависимости от использованной дозы препарата, данное

нежелательное явление в проспективной группе отмечалось достоверно чаще при использовании препарата в дозе 5 мкг/кг, однако, различий в длительности интервала QTc между группами при этом не отмечалось (данные Таблицы 18).

Таблица 18 – Частота встречаемости удлинения интервала QTc и продолжительность удлиненного интервала в проспективной и ретроспективной группах

Введенная доза	Показатель	Проспективная группа	Ретроспективная группа	ОШ	95% ДИ	P
5 мкг/кг	N (%)	6 (6%)	1 (1%)	3,016	0,984–75,151	0,042*
	$M \pm SD / Me [Q1-Q3]$, мс	512,50 [502,00–533,50]	502,37 [502,37–502,37]	–	–	0,614**
10 мкг/кг	N (%)	8 (8%)	5 (4,8%)	1,116	0,699–7,304	0,239*
	$M \pm SD / Me [Q1-Q3]$, мс	528,00 [506,00–541,00]	518,46 [502,37–524,40]	–	–	0,883**
20 мкг/кг	N (%)	14 (14,3%)	8 (7,7%)	1,901	0,960–6,140	0,056***
	$M \pm SD / Me [Q1-Q3]$, мс	519,00 [508,50–539,00]	523,50 [514,44–549,04]	–	–	0,431**
30 мкг/кг	N (%)	16 (16,3%)	10 (9,7%)	2,386	0,851–4,501	0,110***
	$M \pm SD / Me [Q1-Q3]$, мс	531,00 [510,00–540,00]	523,50 [513,06–556,35]	–	–	0,563**

Сокращения: Me – медиана, $M \pm SD$ – среднее отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, Q1–Q3 – верхний и нижний квартили, n – абсолютное число пациентов, P* – по данным точного теста Фишера, P** – по данным U-критерия Манна-Уитни, P*** – по данным Хи-квадрата Пирсона, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Брадиаритмии в группе ретроспективного сравнения были зарегистрированы у шести больных (5,8%). Они представлены паузами > 5 сек ($n = 2$, 2%), синусовой брадикардией с ЧСС < 40 уд./мин. ($n = 2$, 2%) и сочетанием этих двух явлений ($n = 2$, 2%). В группе ретроспективного сравнения все брадиаритмические события носили преходящий характер, не потребовали неотложного лечения, все паузы были зарегистрированы в момент восстановления СР. Максимальная по длительности пауза продолжалась 7 секунд и не имела клинических проявлений. Частота встречаемости брадиаритмических событий между группами также не отличалась и составила 5% (5 случаев из 103 пациентов) в проспективной группе и 5,8% (6 случаев из 103 пациентов) – в ретроспективной; $p = 1,00$ (что наглядно видно в Таблице 17). Взаимосвязь частоты развития брадиаритмических событий и использованной дозы рефралона в сравниваемых группах представлена в Таблице 19.

Таблица 19 – Оценка взаимосвязи выявленных брадиаритмий с использованной дозой рефралона

Доза	Паузы > 5 сек., n (%)		ЧСС < 40уд./мин., n (%)		Пауза > 5 сек. + ЧСС < 40 уд./мин., n (%)		Общее число брадиаритмий, n (%)	
	Перспектив- ная гр.	Ретроспек- тивная гр.	Перспектив- ная гр.	Ретроспектив- ная гр.	Перспектив- ная гр.	Ретроспектив- ная гр.	Перспектив- ная гр.	Ретроспектив- ная гр.
5 мкг/кг	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	1(1%)
10 мкг/кг	2 (2 %)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	2 (2%)	2 (2%)
20 мкг/кг	2 (2 %)	1 (1%)	0	2 (2%)	0	0	2 (2%)	3 (3%)
30 мкг/кг	2 (2 %)	2 (2%)	1 (1 %)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	5 (5%)	6 (5,8%)

Сокращения: ЧСС – частота сердечных сокращений., гр. – группа

Таким образом, обобщая данные раздела, можно заключить об отсутствии значимой разницы в эффективности и безопасности проводимой МКВ рефраленом между группой пациентов, которые перенесли КА (проспективная группа) и группой пациентов, которым КА в анамнезе не выполнялась (ретроспективная группа).

В группе пациентов, подвергшихся КА (группа проспективного набора), значимо чаще наблюдалось увеличение интервала QTc свыше 500 мс. на фоне СР, при введении дозы рефралона 5 мкг/кг. (ОШ 3,016; P = 0,042 на основании точного критерия Фишера, 95% ДИ: 0,984–75,151). Подобная закономерность, однако, не прослеживается в отношении абсолютных значений длительности QTc среди сравниваемых групп.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФП и ТП – самые часто встречаемые аритмиями во взрослой популяции (около 2–4%). Закономерное увеличение распространенности ФП/ТП связано не только с увеличением доли пациентов старшего возраста (старше 80 лет), но и с более частым выявлением данных нарушений ритма сердца у лиц более молодого возраста [1,2,4]. Также, по данным ряда наблюдений, в течение 10 лет не менее чем у 36% пациентов с пароксизмальной ФП отмечается прогрессирование заболевания, проявляющееся «переходом» аритмии в персистирующую и постоянную формы. Данный процесс сопровождается возникновением осложнений, включающих развитие сердечной недостаточности и ишемические инсульты, и закономерным увеличением сроков временной и случаев постоянной нетрудоспособности больных, что неизменно увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения [119,120].

Катетерные вмешательства, в частности РЧА и БКА ЛВ, в последнее десятилетие получили широкое распространение, как высокоэффективные и безопасные методики лечения ФП/ТП, играющие одну из ключевых ролей в составе тактики контроля ритма, которая зачастую избирается многими врачами и пациентами. Однако, несмотря на ежегодное совершенствование методик, появление новых моделей катетеров, навигационных систем для РЧА и БКА, а также поиск принципиально новых способов деструкции кардиомиоцитов (например, технология аблации импульсным полем – pulse field ablation), эффективность их остается далека от 100%. Опираясь на результаты самых крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность РЧА ЛВ и БКА ЛВ, FREEZE-AF и Fire&Ice, усредненная эффективность обоих методов хирургического лечения в течение 12 месяцев колеблется в диапазоне 65–75%, без очевидного преимущества одной методики над другой [13–15].

Таким образом, лишь в редких случаях РЧА и БКА ЛВ позволяют достичь радикального устранения ФП и ТП, у большего количества пациентов они

позволяют увеличить интервал между приступами аритмии, а также уменьшить их продолжительность.

Частота встречаемости рецидивов ФП/ТП после КА составляет от 20% до 80%, что объясняется различной методологией регистрации аритмических событий в каждом конкретном исследовании, а также количеством выполненных вмешательств у каждого конкретного больного. Так, например, в исследовании CIRCA-DOSE, в ходе которого абсолютно каждому пациенту после процедуры КА был имплантирован петлевой регистратор событий, частота рецидивов ФП/ТП (включая бессимптомные события продолжительностью от 30 секунд) составила 61%, а в исследовании Tzou W.S. и соавторов, использовавших симптом-опосредованную ситуационную регистрацию ЭКГ, рецидивы ФП после повторной процедуры РЧА ЛВ отмечены менее чем в 20% [61,64]. Имеются все основания предполагать, что с ежегодным ростом числа выполняемых КА, по поводу ФП/ТП, будет неуклонно расти число пациентов, которые будут обращаться за помощью в связи с развившимися рецидивами ФП/ТП в послеоперационном периоде. Таким образом, проблема лечения пациентов с рецидивами ФП/ТП, возникающими после проведенных РЧА и БКА ЛВ, как в рамках «слепого» периода КА (до 90 дней после вмешательства), так и за его пределами (поздние рецидивы), становится всё более актуальной. Вместе с тем, на сегодняшний день в ведущих периодических медицинских изданиях отсутствуют публикации о клинических исследованиях, описывающих результаты различных методик восстановления СР у пациентов с рецидивами ФП/ТП после РЧА и БКА ЛВ.

Значительная часть пациентов, подвергающихся проведению РЧА/БКА ЛВ, представлена коморбидными пациентами: сочетание ГБ, ИБС, ХСН (включая пациентов с высоким ФК по NYHA, вплоть до III-IV ст., поскольку согласно последним исследованиям КА у этой категории пациентов КА достоверно снижает неблагоприятные исходы [4]), СД, бронхолегочной патологии, онкологических процессов и др. Они характеризуются более продолжительным анамнезом ФП/ТП.

Обращает на себя внимание, что 90% включенных пациентов имели предшествующий опыт неэффективной антиаритмической терапии в анамнезе, а доля пациентов, у которых предшествующие попытки восстановления СР посредством МКВ амиодароном или ЭКВ оказались неэффективными, достигла 43% и 23%, соответственно (данные представлены в Таблице 1 и Таблице 4).

С 2014 г. на рынке РФ зарегистрирован новый антиаритмический препарат III класса – рефралон (кавутилид), вызывающий увеличение длительности трансмембранного потенциала действия кардиомиоцитов, за счет замедления калиевых токов задержанного выпрямления.

В ранее опубликованных работах эффективность МКВ рефралоном, у пациентов не переносивших КА в анамнезе, в том числе по данным многоцентрового исследования (включившем 727 пациентов), составляет до 90–93% для купирования персистирующей формы ФП/ТП и до 95% для пароксизмальной ФП/ТП [103–112]. Также, при сравнении эффективности и безопасности МКВ рефралоном с ЭКВ получены сопоставимые результаты [101,102]. А при сравнении с МКВ амиодароном, рефралон продемонстрировал почти двукратное преимущество в эффективности восстановления СР при пароксизмальной ФП (53% у амиодарона против 96,7% у рефралона), при сопоставимом профиле безопасности.

Ключевым результатом проведенной работы стала демонстрация высокой эффективности рефралона у более сложной и ранее не изученной категории больных. Среди всех включенных в настоящее исследование пациентов с рецидивами ФП/ТП после РЧА/БКА ЛВ успешное восстановление СР отмечено в 95% случаев (98 из 103 пациентов; наглядно видно на Рисунке 3 и Рисунке 5). При этом количество повторных устойчивых рецидивов ФП/ТП, возникших в пределах 24-часового периода наблюдения после МКВ, составило 12 % (n = 12; представлено на Рисунке 5), что, несомненно, превышает ранее опубликованные данные многоцентрового исследования, в котором зарегистрирована в два раза меньшая частота повторных рецидивов – 5,7 % (36 пациентов из 666, успешно восстановивших СР) [108]. Указанные различия в частоте встречаемости

повторных рецидивов ФП/ТП, после успешного купирования аритмии, в очередной раз указывают на более тяжелый характер течения ФП/ТП у пациентов, подвергающихся проведению КА, который, тем не менее, не является серьезным препятствием для эффективности МКВ рефралоном. Большинство повторных рецидивов ФП/ТП носили характер самостоятельно купированных пароксизмов и не повлияли на частоту достижения конечной точки сохранения СР к 24-му часу наблюдения, показатель которой составил 96% (94 из 98 пациентов с исходно восстановленным СР; наглядно представлено на Рисунке 3, Рисунке 5).

Отдельно следует отметить достаточно большую распространённость ТП (30%), представленного, преимущественно, атипичной формой (27 из 30 больных). Атипичная форма ТП обусловлена устойчивой циркуляцией электрического импульса по механизму *macro reentry* вокруг невозбудимого участка предсердий, представленного либо анатомическим объектом (кольцо митрального клапана, устье легочной вены и др.), либо обширной зоной фиброза. Атипичная форма ТП склонна к устойчивому и продолжительному течению и характеризуется устойчивостью к медикаментозным ААП, которые обычно не используются для купирования аритмии, в виду неэффективности и риска дестабилизации гемодинамики. В данном исследовании после введения рефралона СР был успешно восстановлен у всех 30 пациентов (100%), а эффективность удержания СР к 24 часу в этой подгруппе составила 93,5% (29 из 30). Демонстрация столь высокой эффективности имеет важнейшее значение и раскрывает перспективы более широкого применения рефралона для восстановления СР у пациентов с атипичной формой ТП в повседневной клинической практике.

У 72 пациентов (70%) МКВ проводилась по поводу рецидива ФП. В этой группе больных показатели эффективности купирования и удержания СР к 24 составили 91,3% (n = 67) и 90% (n = 65) соответственно, более подробное описание эффективности МКВ у этих пациентов представлено в Таблице 7.

При отдельной оценке эффективности применения препарата у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП, включенных в настоящее

исследование, установлено, что эффективность МКВ рефраломом для восстановления СР в обеих подгруппах составила 95 % (57 из 60 пациентов с текущим пароксизмом ФП/ТП и 41 из 43 пациентов с персистирующей ФП/ТП), что также является значимым результатом и сопоставимо с показателями эффективности в ранее опубликованных работах с участием пациентов с пароксизмальной (эффективность 95–96%; [104,108,111,112,113]) и персистирующей (эффективность 90–93%; [100–105,107–113]) формами ФП/ТП. При этом в подгруппе пациентов с персистирующим течением ФП/ТП эффективность для удержания СР к 24-му часу наблюдения составила 100% (41 из 41 пациента восстановивших СР после окончания процедуры МКВ), чего ранее, в работах по рефралону не отмечено ни разу (результаты на Рисунке 7).

Как уже было отмечено ранее, рецидивы ФП и ТП, возникающие в различные сроки после РЧА и БКА ЛВ, имеют разное прогностическое значение. Поздние рецидивы (спустя более 90 сут.) являются истинным проявлением неэффективности оперативного вмешательства, в то время как ранние рецидивы, возникающие в течение 90-дневного «слепого» периода, могут быть обусловлены воспалительными изменениями в зоне нанесенных абляционных воздействий. Вместе с тем, у пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями, включая ХСН различного генеза, ранние рецидивы ФП/ТП после КА могут нести риски декомпенсации текущего статуса и как следствие определять необходимость госпитализации для проведения кардиоверсии.

В экспертном согласительном документе по вопросам катетерной и хирургической аблации ФП и ТП Европейского общества аритмологов, опубликованном в апреле 2024 г., проблематике лечения ранних рецидивов, возникающих в рамках 90-дневного «слепого» периода, посвящен лишь небольшой раздел, в котором предложено только два варианта лечения: проведение ЭКВ, либо проведение повторной аблации. Возможность выполнения МКВ таким больным там не рассматривается вовсе, по причине ее низкой эффективности [4].

У вошедших в проведенное исследование пациентов с рецидивами ФП/ТП в течение 90-дневного «слепого» периода ($n = 59$) рефралон продемонстрировал высокую эффективность как в отношении восстановления, так и удержания СР к 24-му часу наблюдения (98,3% и 94,8% соответственно, наглядно представлено на Рисунке 7, Рисунке 9). Важно отдельно обратить внимание на то, что эффективность рефралона для купирования ФП/ТП у пациентов с рецидивами аритмии в течение 90-дневного «слепого» периода не зависит от результата КА (успешное достижение электрической изоляции всех ЛВ, либо сохранение электрической активности как минимум в одной вене) и ее типа (РЧА/БКА ЛВ), что подробно отражено в Таблице 9.

Также, эта подгруппа пациентов примечательна высоким показателем повторных устойчивых рецидивов ФП/ТП, возникших в течение 24 часов наблюдения после успешного восстановления СР, который составил 15,5 % (9 пациентов из 59, данные представлены в Таблице 8), что практически в три раза превышает частоту повторных рецидивов аритмии у больных ФП/ТП, которым катетерная абляция не проводилась. В опубликованных ранее работах она составляла 5–7% [5,105,107,110,111,119]. Высокая частота повторных рецидивов ФП/ТП указывает на целесообразность более раннего (в течение 6–12 ч, а не спустя 24 часа от начала введения рефралона) назначения противорецидивной ААТ препаратами IC и в ряде случаев III класса (пропафенон, лаптаконитина гидробромид, соталол) при проведении МКВ в течение 90-дневного «слепого» периода для повышения эффективности удержания СР. Подобный опыт уже описан в литературе [121], однако необходима более подробная оценка безопасности с участием более многочисленного контингента больных.

Рецидивы ФП/ТП, возникшие за пределами «слепого» периода, то есть спустя более 90 дней от момента вмешательства, стоит рассматривать уже как неэффективность выполненного вмешательства. Возникновение позднего рецидива аритмии после длительного (более одного года) периода удержания СР, как правило, свидетельствует о значительном прогрессировании изменений предсердий (процессы электрического и структурного ремоделирования),

предрасполагающих к повторному возникновению и уже более стойкому сохранению аритмии. В этих случаях нередко наблюдается трансформация ФП в атипичное ТП, увеличение полости ЛП, что также обуславливает более высокую распространенность персистирующей формы аритмии.

В нашем исследовании подгруппа пациентов с рецидивами ФП/ТП спустя более 90 дней после КА представлена 44 пациентами, из которых 33 больным МКВ выполнена по поводу персистирующей ФП/ТП (данные представлены в Таблице 1). Даже в наиболее неблагоприятной с точки зрения прогноза группе пациентов показатели эффективности рефралоно составили 91% и 97,5%, для восстановления и удержания СР к 24-му часу, соответственно. Частота повторных устойчивых рецидивов ФП/ТП, в пределах 24 часов после успешного восстановления СР, составила 7,5% и оказалась сопоставимой с описанными ранее данными о частоте рецидивов в группах пациентов без КА в анамнезе (данные представлены в Таблице 10). Наглядно эффективность МКВ для этой подгруппы больных продемонстрирована на Рисунке 10, а также Рисунке 11.

Показатели безопасности МКВ рефралоном также можно считать приемлемыми: в ходе исследования не зарегистрировано ни одного летального исхода и ни одного случая острого сердечно-сосудистого события как в рамках 24 часов наблюдения после МКВ, так и течение продолжавшейся госпитализации. Эта первичная конечная точка безопасности крайне важна, поскольку почти половина пациентов, включенных в проспективную группу настоящего исследования ($n = 49$; 47,5%), перенесли МКВ рефралоном по поводу рецидивов ФП/ТП, возникших в пределах семи суток от момента КА, т.е. в ситуации, когда имеется высокий риск межлекарственных взаимодействий (в том числе с препаратами, применяемыми в анестезиологическом пособии), возможного дисбаланса системы гемостаза (интраоперационная гепаринизация, перерыв в приеме пероральной антикоагулянтной терапии), нарушений электролитного обмена.

Частота встречаемости угрожающих жизни желудочковых нарушений ритма (TdP), оказалась на приемлемом уровне, составив 1% (1 из 103 пациентов),

что сопоставимо с результатами ранее опубликованных работ по использованию рефралона, в том числе многоцентрового исследования, и сопоставимо с частотой желудочковых нарушений ритма при применении амиодарона [5, 100–113]. Удлинение интервалов QT/QTc > 500 мс., как величины повышающей риск желудочковых нарушений ритма, зарегистрировано в 17% случаев, а частота встречаемости брадиаритмий составила 5%, что также не превышает распространённость данных нежелательных явлений, описанных в опубликованных ранее результатах клинического применения рефралона, в том числе в крупном многоцентровом исследовании [109].

Подробная оценка безопасности представлена в Таблице 14.

Стоит указать на единственный случай желудочкового аритмогенного действия рефралона – у пациента с ранним рецидивом ФП/ТП в течение 90-дневного «слепого» периода (см. Раздел 3.2.2). Также следует отметить, что частота случаев удлинения интервалов QT/QTc > 500 мс. в этой группе больных оказалась наибольшей и составила 20% (данные Таблицы 14). Все это указывает на необходимость особенно тщательного соблюдения мер предосторожности в случае выполнения МКВ рефралоном в течение 90-дневного «слепого» периода после КА.

В рамках исследования особое внимание было уделено сопоставлению эффективности и безопасности применения рефралона у больных с ФП/ТП, которые не переносили РЧА или БКА ЛВ в анамнезе. Для этого отобраны пациенты прошедшие процедуру МКВ рефралоном с 01.01.2019 по 31.12.2021 (т. е., после внедрения в практику 4-этапной схемы введения препарата) и сформирована группа ретроспективного сравнения, отбор в которую осуществлялся преднамеренно, для достижения соответствия по наиболее значимым для купирования аритмии характеристикам.

Результаты проведенного сравнительного анализа частоты достижения конечных точек эффективности не выявили достоверных различий между пациентами, перенесшими операцию КА ЛВ и пациентами группы ретроспективного сравнения (данные представлены в Таблицах 15 и 16, на

Рисунке 25). Отсутствие таковых различий еще раз свидетельствует о высокой эффективности препарата и раскрывает его терапевтический потенциал после неэффективного катетерного лечения.

Отдельного упоминания заслуживает более частый предшествующий опыт неэффективных попыток как МКВ, так и ЭКВ в группе пациентов, которые перенесли РЧА и БКА в анамнезе, в сравнении с ретроспективной группой, что говорит об исходно более тяжелом характере течения аритмии среди пациентов перенесших КА (данные представлены в Таблице 5).

Результаты сравнительного анализа частоты достижения конечных точек безопасности также не выявили достоверных различий по большинству параметров. Однако, удлинение $QT/QTc > 500$ мс. достоверно чаще встречалось у больных после КА при использовании препарата в дозах 5 мкг/кг (что подтверждается данными Таблицы 18). Данную закономерность можно объяснить большим числом пациентов, которым МКВ рефралонем проводилась в ранние сроки после операций РЧА и БКА, имевшим более высокий риск нежелательных эффектов препарата, и вновь напоминает о необходимости тщательного мониторинга состояния пациента при его использовании.

Перспективным направлением, в настоящий момент, является разработка таблетированной формы Рефралона. На момент написания данной работы проходит II фаза клинических испытаний. Полученные в ходе данной работы результаты являются вескими основанием ожидать, что новая таблетированная форма рефралона (кавугулида) будет способна не только купировать, но и предупреждать рецидивы ФП/ТП у пациентов после перенесенных процедур КА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на быстрое развитие таких высокотехнологичных методов как РЧА и БКА ЛВ, лечение ФП/ТП в настоящее время представляет определенные трудности. Ежегодно растущее число КА неизбежно несет за собой рост рецидивов ФП/ТП в раннем и позднем послеоперационном периоде, определенная частота встречаемости которых, все равно будет иметь место в будущем несмотря на внедрение новых технологий и методик КА.

В настоящей работе впервые проведена оценка эффективности и безопасности МКВ рефраломом 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 рефраломом 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 рефраломом. 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 Рефраломом 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 рефралом 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 рефралом составляет 91%. Устойчивое сохранение восстановленного синусового ритма через 24 часа отмечается у 97,5% пациентов.

3. Безопасность медикаментозной кардиоверсии рефралом подтверждается отсутствием острых сердечно-сосудистых осложнений в ходе проведенного исследования. Регистрация одного случая желудочкового аритмогенного действия (1%) указывает на необходимость мониторингования 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 проведенной 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААТ – антиаритмическая терапия

АВ – атриовентрикулярный (узел)

БКА – баллонная криоабляция

ГБ – гипертоническая болезнь

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЛВ – легочные вены

ЛП – левое предсердие

МКВ – медикаментозная кардиоверсия

МНН – международное непатентованное название

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СН – сердечная недостаточность

ТИА – Транзиторная ишемическая атака

ИПР – имплантируемый петлевой регистратор

ТП – трепетание предсердий

ПТ – предсердная тахикардия

РЧА – радиочастотная абляция

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКВ – Электрическая кардиоверсия

TdP – Torsades de Pointes

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации – Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых – 2020. – Текст: электронный // Сайт Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени Академика Е. И. Чазова. – URL: https://www.cardio.ru/files/Guidelines/minzdrav/Фибрилляция_и_трепетание_предсердий_2020.pdf (дата обращения: 11.02.2025).

2. Hindricks G. 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 / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, et al. // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42. – No 5. – P. 373–498.

3. Diederichsen S.Z. Natural history of subclinical atrial fibrillation detected by implanted loop recorders / S.Z. Diederichsen, K.J. Haugan, A. Brandes, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74. – No 22. – P. 2771–2781.

4. Tzeis S. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / S. Tzeis, E.P. Gerstenfeld, J. Kalman, et al. // Journal of Arrhythmia. 2024. – No 40. – P. 1217–1354.

5. Юричева, Ю.А. Накопленный опыт и новые перспективы применения антиаритмического препарата кавутилид / Ю.А. Юричева, Н.Ю. Миронов, Х.М. Дзаурова [и др.] // РМЖ. – 2023. – № 9. – С. 40–46.

6. Ruigomez A. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK / A. Ruigomez, S. Johansson, M.A. Wallander, et al. // BMC Cardiovasc Disord. – 2005. – No 5. – P. 20–25.

7. McDonagh T. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European

Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.

8. Hindricks G. 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 / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – P. 373–498.

9. Nguyen B.O. Prevalence and determinants of atrial fibrillation progression in paroxysmal atrial fibrillation / B.O. Nguyen, V. Weberndorfer, H.J. Crijns, et al. // *Hear*. – 2022. – Vol. 109. – P. 186–194.

10. Бойцов, С.А. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (реквиза): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 44–50.

11. Lubitz S.A. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation / S.A. Lubitz, X. Yin, J.D. Fontes, et al. // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304 (20). – P. 2263–2269.

12. Chew D.S. Arrhythmic burden and the risk of cardiovascular outcomes in patients with paroxysmal atrial fibrillation and cardiac implanted electronic devices / D.S. Chew, Z. Li, B.A. Steinberg, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2022. – Vol. 15 (2). – P. e010304.

13. Packer D.L. Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial / D.L. Packer, R.C. Kowal, K.R. Wheelan, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61 (16). – P. 1713–1723.

14. Sayed M. FIRE AND ICE: The quest for the perfect modality in atrial fibrillation ablation / M. Sayed, M. ElMaghawry // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2016. – Vol. 3. – P. e201623.

15. Luik A. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study / A. Luik, A. Radzewitz, M. Kieser, M. Walter, et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – No 14. – P. 1311–1319.

16. Noheria A. Catheter ablation vs anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review / A. Noheria, A. Kumar, J.V. Jr. Wylie, et al. // *Arch Intern Med*. – 2008. – No 168 (6). – P. 581–586.

17. Pappone C. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized longterm study / C. Pappone, S. Rosanio, G. Augello, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2003. – Vol. 42 (2). – P. 185–197.

18. Mikhaylov E.N. Outcomes of cryoballoon ablation in high- and low-volume atrial fibrillation ablation centres: a russian pilot survey / E.N. Mikhaylov, D.S. Lebedev, E.A. Pokushalov, et al. // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 4. – P. 1–8.

19. Kuck K.-H. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation / K.-H. Kuck, J. Brugada, A. Fürnkranz, A. Metzner, et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2016. – Vol. 374. – No 23. – P. 2235–2245.

20. Takarada K. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation – a 3-years follow-up / K. Takarada, I. Overeinder, C. de Asmundis, E. Stroker, et al. // *J. Interv. Card. Electrophysiol*. – 2017. – Vol. 49. – No 1. – P. 93–100.

21. Su W. Retrospective review of Arctic Front Advance Cryoballoon Ablation: a multicenter examination of second-generation cryoballoon (RADICOOL trial) / W. Su, G.J. Orme, R. Hoyt, J. Baker, et al. // *J. Interv. Card. Electrophysiol*. – 2018. – Vol. 51. – No 3. – P. 199–204.

22. Moe G.K. A computer model of atrial fibrillation / G.K. Moe, W.D. Rheinboldt, J. Abildskov // *Am. Heart J.* – 1964. – P. 200–220.

23. Cox J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure / J.L. Cox, R.B. Schuessler, H.J. D'Agostino, et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1991. – Vol. 101 (4). – P. 569–583.

24. Бшарат Х.А. Качество жизни после радиочастотной операции «Maze» у пациентов с фибрилляцией предсердий / Х.А. Бшарат, Р.Е. Баталов, Г.М. Савенкова, И.В. Антонченко [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины* – 2007. – Т. 22 (1). – С. 92–96.

25. Schaff H. V. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience / H. V. Schaff, J. A. Dearani, R. C. Daly, T. A. Orszulak, G. K. Danielson // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2000. – Vol. 12 (1). – P. 30–37.

26. Haïssaguerre M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah, et al // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339 (10). – P. 659–666.

27. Jaïs P. Atrial fibrillation: role of arrhythmogenic foci / P. Jaïs, D. C. Shah, M. Haïssaguerre, et al. // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 4. – Suppl 1. – P. 29–37.

28. Haïssaguerre M. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases / M. Haïssaguerre, F.I. Marcus, B. Fischer, J. Clementy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1994. – Vol. 5 (9). – P. 743–751.

29. Jais P. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation / P. Jais, M. Haïssaguerre, D.C. Shah, et al // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95 (3). – P. 572–576.

30. Chen S.A. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by pulmonary vein ectopic beats. / S.A. Chen, C.T. Tai, C.F. Tsai, et al // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 11(2). – P. 218–227.

31. Schauerte P. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system / P. Schauerte, B. J. Scherlag, E. Patterson, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12 (5). – P. 592–599.

32. Andrade J. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, S. Nattel // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 114 (9). – P. 1453–1468.

33. Mahnkopf C. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation / C. Mahnkopf, T.J. Badger, N.S. Burgon, et al. // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7 (10). – P. 1475–1481.

34. Platonov P. G. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age / P. G. Platonov, L. B. Mitrofanova, V. Orshanskaya, S. Yen Ho // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58 (21). – P. 2225–2232.

35. Burstein B. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling / B. Burstein, X.-Y. Qi, Y.-H. Yeh, et al. // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 76 (3). – P. 442–452.

36. Heijman J. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression / J. Heijman, N. Voigt, S. Nattel, D. Dobrev // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 114 (9). – P. 1483–1499.

37. Van Wagoner D.R. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation / D.R. Van Wagoner, A.L. Pond, M. Lamorgese, et al. // *Circ Res.* – 1999. – Vol. 85 (5). – P. 428–436.

38. Nattel S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 1. – P. 62–73.

39. Martins R. P. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation / R. P. Martins, K. Kaur, E. Hwang, et al. // *Circulation* 2014. – Vol. 129 (14). – P. 1472–1482.

40. Deshmukh A. Left atrial transcriptional changes associated with atrial fibrillation susceptibility and persistence / A. Deshmukh, J. Barnard, H. Sun, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 8 (1). – P. 32–41.

41. Mont L. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study) / L. Mont, F. Bisbal, A. Hernández-Madrid, N. Pérez-Castellano // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (8). – P. 501–507.

42. Ullah W. Comparison of robotic and manual persistent AF ablation using catheter contact force sensing: an international multicenter registry study / W. Ullah, R.J. Hunter, S. Haldar, et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2014. – Vol. 37 (11). – P. 1427–1435.

43. Proietti R. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis / R. Proietti, P. Santangeli, L. Di Biase, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 39–45.

44. Ouyang F. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up / F. Ouyang, R. Tilz, J. Chun, et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122 (23) – P. 2368–2377.

45. Tilz R.R. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy / R.R. Tilz, A. Rillig, A.M. Thum, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (19). – P. 1921–1929.

46. Benali K., Procedure-related complications of catheter ablation for atrial fibrillation / K. Benali, P. Khairy, N. Hammache, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2023. – Vol. 81 (21). – P. 2089–2099.

47. Wu L. Safety and complications of catheter ablation for atrial fibrillation: predictors of complications from an updated analysis the national inpatient database / L. Wu, B. Narasimhan, K.S. Ho, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2021. – Vol. 32. P. 1024–34.

48. Di Biase L. Feasibility of three-dimensional artificial intelligence algorithm integration with intracardiac echocardiography for left atrial imaging during atrial

fibrillation catheter ablation / L. Di Biase, F. Zou, A.N. Lin, et al. // *Europace*. – 2023. – Vol. 25 (9). – P. eua211.

49. Brooks A.G. Accuracy and clinical outcomes of CT image integration with Carto-Sound compared to electro anatomical mapping for atrial fibrillation ablation: a randomized controlled study / A.G. Brooks, L. Wilson, N.H. Chia, et al. // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168. – P. 2774–2782.

50. Ullah W. Comparison of robotic and manual persistent AF ablation using catheter contact force sensing: an international multicenter registry study / W. Ullah, R.J. Hunter, S. Haldar, et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2014. – Vol. 37 (11). – P. 1427–1435.

51. Hussein A. A. Persistent atrial fibrillation ablation with or without contact force sensing / A.A. Hussein, A.F. Barakat, W. I. Saliba, et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 28 (5). – P. 483–488.

52. Packer D.L. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial / D. L. Packer, R. C. Kowal, K. R. Wheelan, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 61. – P. 1713–23.

53. Akkaya M. Relationship between left atrial tissue structural remodelling detected using late gadolinium enhancement MRI and left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation / M. Akkaya, K. Higuchi, M. Koopmann, et al. // *Europace*. – 2013. – Vol. 15. – P. 1725–1732.

54. Furnkranz A. Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the «single big cryoballoon» technique / A. Furnkranz, K.R. Chun, D. Nuyens, et al. // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – P. 184–190.

55. Maurhofer J. Comparison of the PolarX and the Arctic Front cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation (COMPARE CRYO) – Study protocol for a randomized controlled trial / J. Maurhofer, T. Kueffer, S. Knecht, et al. // *Contemp Clin Trials*. – 2023. – Vol. 134. – P. e107341.

56. Conti S. Comparison between First- and Second- Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation / S. Conti, M. Moltrasio, G. Fassini, et al. // *Cardiol. Res. Pract.* – 2016. – Epub.

57. Pott A. Increased rate of observed real-time pulmonary vein isolation with third-generation short-tip cryoballoon / A. Pott, K. Petscher, M. Messemer, et al. // *Controlled Clinical Trial, J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 47. – No 3. – P. 333–339.

58. Furnkranz A. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon / A. Furnkranz, S. Bordignon, B. Schmidt, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 24 (5). – P. 492–497.

59. Lemes, C. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: a retrospective analysis / C. Lemes, E. Wissner, T. Lin [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol.18 (2). – P. 201–205.

60. Yalin K. Safety and efficacy of persistent atrial fibrillation ablation using the second-generation cryoballoon / K. Yalin, A. Abdin, E. Lyan, et al. // *Clinical Research in Cardiology.* – 2018. – Vol. 107 (7). – P. 570–577.

61. Tzou W.S. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation / W.S. Tzou, F.E. Marchlinski, E.S. Zado, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 237–242.

62. O'Neill M.D. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint / M. D. O'Neill, M. Wright, S. Knecht, et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (9). – P. 1105-1112.

63. Аванесян, Г.А. Абляция импульсным полем в лечении фибрилляции предсердий / Г.А. Аванесян, А.А. Сапарбаев, А.Г. Филатов [и др.] // *Креативная кардиология.* – 2021. – Т. 15 (3). – С. 332–341.

64. Steinberg C. Prevalence and outcome of early recurrence of atrial tachyarrhythmias in the cryoballoon vs irrigated radiofrequency catheter ablation

(CIRCA-DOSE) study / C. Steinberg, J. Champagne, M.W. Deyell, et al. // *Heart Rhythm*. – 2021. – Vol. 18. – P. 1463–1470.

65. Baimbetov A.K. Comparative effectiveness and safety of cryoablation versus radiofrequency ablation treatments for persistent atrial fibrillation / A. K. Baimbetov, K.A. Bizhanov, A.M. Jukenova, et al. // *Am J Cardiol*. – 2022. – Vol. 184. – P. 22–30.

66. Hindricks G. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial / G. Hindricks, E. Pokushalov, L. Urban, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2010. – Vol. 3. – P. 141–147.

67. Xing L.Y. Electrocardiographic markers of subclinical atrial fibrillation detected by implantable loop recorder: insights from the LOOP Study / L.Y. Xing, S.Z. Diederichsen, S. Højberg, et al. // *Europace*. – 2023. – Vol. 25. – P. euad014.

68. Kapa S. Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study / S. Kapa, A.E. Epstein, D.J. Callans, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2013. – Vol. 24. – P. 875–881.

69. Ebert M. Predictors, management, and outcome of cardioversion failure early after atrial fibrillation ablation / M. Ebert, C. Stegmann, J. Kosiuk, et al. // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – P. 1428–1434.

70. Opacic D. Atrial metabolism and tissue perfusion as determinants of electrical and structural remodelling in atrial fibrillation / D. Opacic, K. A. van Bragt, H. M. Nasrallah, et al. // *Cardiovasc Res*. – 2016. – Vol. 109 (4). – P. 527–541.

71. Lim H.S. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / H. S. Lim, C. Schultz, J. Dang, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2014. – Vol. 7. – P. 83–89.

72. Richter B. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy and early recurrence of atrial fibrillation / B. Richter, M. Gwechenberger, A. Socas, et al. // *Clin Res Cardiol*. – 2012. – Vol. 101. – P. 217–225.

73. Kourliouros A. Does inflammation influence atrial fibrillation recurrence following catheter ablation? / A. Kourliouros, A. J. Camm // *Europace*. – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 135–137.

74. Shamloo A. S. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis / A. S. Shamloo, N. Dagues, B. Dinov, et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2019. – Vol. 22. – P.132–138.

75. Filipovic K. Validation of seven risk scores in a prospective and independent cohort: the challenge of predicting recurrence after atrial fibrillation ablation / K. Filipovic, S. Dittrich, C. Scheurlen, et al. // *Europace*. – 2022. – Epub.

76. Dretzke J. Predicting recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a systematic review of prognostic models / J. Dretzke, N. Chuchu, R. Agarwal, et al. // *Europace*. – 2020. – Vol. 22. – P. 748–760.

77. Mesquita J. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure – ATLAS score / J. Mesquita, A. M. Ferreira, D. Cavaco, et al. // *Europace*. – 2018. – Vol.20. – P. 428–435.

78. Kaitani K. Efficacy of anti-arrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial / K. Kaitani, K. Inoue, A. Kobori, et al. // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – P. 610–618.

79. Kim Y. G. Early Recurrence Is Reliable Predictor of Late Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation // Y. G. Kim, K. Y. Boo, J.-I. Choi / *JACC: Clinical Electrophysiology*. – Vol. 7 (3). – P. 343–351.

80. Amankwah N.A. Impact of atrial fibrillation recurrences during the blanking period following catheter ablation on long-term arrhythmia-free survival: a prospective study with continuous monitoring / N. A. Amankwah, N. V. K Pothineni, G. Guandalini, et al. // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2022. – Vol. 65 (2). – P. 519–525.

81. Mugnai G. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: predictive role of atrial arrhythmias occurring in the blanking period on the incidence of late recurrences // G. Mugna, C. de Asmundis, B. Hünük, et al. / *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13. – P. 845–851.

82. Stabile G. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation / G. Stabile, S. Iacopino, R. Verlato, et al. // *Europace*. – 2020. – Vol. 22. – P. 1798–1804.

83. Willems S. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVICE (adenosine following pulmonary vein isolation to target dormant conduction elimination) trial / S. Willems, P. Khairy, J. G. Andrade, et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2016. – Vol. 9 (8). – e003909.

84. Jin S. High-Power, Short-Duration Ablation under the Guidance of Relatively Low Ablation Index Values for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Long-Term Outcomes and Characteristics of Recurrent Atrial Arrhythmias. / S. Jin, W. Lin, X. Fang, et al. // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12 (3). – P. 971 – 981.

85. Ukita K. Clinical impact of very early recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation / K. Ukita, Y. Egami, A. Kawamura, et al. // *J Cardiol*. – 2021. – Vol. 78. – No. 6. – P. 571–576.

86. Tokuda M. Clinical significance of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon vs. radiofrequency ablation – A propensity score matched analysis / M. Tokuda, S. Yamashita, S. Matsuo, et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. – No. 7. – P. e0219269.

87. Bunch T. J. Is pulmonary vein isolation still the cornerstone in atrial fibrillation ablation? / T. J. Bunch, M. J. Cutler // *J Thorac Dis*. – 2015. – Vol. 7, No. 2. – P. 132–141.

88. Wieczorek M. Comparison of pulmonary vein reconnection patterns after multielectrode phased radiofrequency- and cryoballoon ablation of atrial fibrillation / M. Wieczorek, K. Sassani, R. Hoeltgen // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 197.

89. Della Rocca D. G. Percutaneous Treatment of Non-paroxysmal Atrial Fibrillation: A Paradigm Shift from Pulmonary Vein to Non-pulmonary Vein Trigger Ablation? / D. G. Della Rocca, S. Mohanty, C. Trivedi, et al. // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. – 2018. – Vol. 7, No. 4. – P. 256–260.

90. Yamashita S. Pulmonary vein-gap reentrant atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: an electrophysiological insight with high-resolution mapping / S. Yamashita, M. Takigawa, A. Denis, et al. // *Europace*. – 2019. – Vol. 21. – P. 1039–1047.

91. Kim D. Extra-Pulmonary Vein Triggers at de novo and the Repeat Atrial Fibrillation Catheter Ablation / D. Kim, T. Hwang, M. Kim, et al. // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – Epub.

92. Van Belle Y. Electro-anatomical mapping of the left atrium before and after cryothermal balloon isolation of the pulmonary veins / Y. Van Belle, P. Knops, P. Janse, et al. // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2009. – Vol. 25. – P. 59–65.

93. Veenhuyzen G.D. Atrial tachycardias encountered during and after catheter ablation for atrial fibrillation: part I: classification, incidence, management / G.D. Veenhuyzen, S. Knecht, M. D. O'Neill, et al. // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2009. – Vol. 32. – P. 393–398.

94. Chugh A. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation / A. Chugh, H. Oral, K. Lemola, et al. // *Heart Rhythm*. – 2005. – Vol. 2. – P. 464–471.

95. Miyazaki S. Validation of electrical ostial pulmonary vein isolation verified with a spiral inner lumen mapping catheter during second-generation cryoballoon ablation. / S. Miyazaki, T. Kajiyama, T. Watanabe, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2017. – Vol. 28 (8). – P. 870 – 875.

96. Kenigsberg D.N. Quantification of the cryoablation zone demarcated by pre- and postprocedural electroanatomic mapping in patients with atrial fibrillation using the 28-mm second-generation cryoballoon / D.N. Kenigsberg, N. Martin, H.W. Lim, et al. // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – P. 283–290.

97. Chang T.Y. The importance of extrapulmonary vein triggers and atypical atrial flutter in atrial fibrillation recurrence after cryoablation: insights from repeat ablation procedures / T.Y. Chang, L.W. Lo, A.L.D. Te, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2019. – Vol. 30. – P. 16–24.

98. Van Gelder I.C. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter / I. C. Van Gelder, H. J. Crijns, W.H. Van Glist, et al. // *Am J Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 41–46.

99. Dong Z. Du. Effect of electrical cardioversion on 1-year outcomes in patients with early recurrence after catheter ablation for atrial fibrillation / Z. Du Dong, L. He, J-Z. Dong, et al. // *Clin Cardiol.* – 2021. – Vol. 44 (8). – P. 1128–1138.

100. Влодзяновский, В. В. Острые изменения внутрисердечной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий / Влодзяновский В. В., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А. [и др.] // *Вестник аритмологии.* – 2019. – Т. 26. – № 1 (95). – С. 24–30.

101. Миронов, Н. Ю. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности / Н. Ю. Миронов, В. В. Влодзяновский, Ю.А. Юричева [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2018. – Т. 14 (5). – С. 664–669.

102. Миронов, Н. Ю. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности / Н.Ю. Миронов, В.В. Влодзяновский, Ю.А. Юричева [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2018. – Т. 14 (6). – С. 826–830.

103. 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 [и др.] // *Вестник аритмологии.* – 2021. – Т. 28 (3). – С. 55–62.

104. 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. Гаглюева, Н. Ю. Миронов, Х. М. Дзаурова, М. А. Зельберг [и др.] // Вестник аритмологии. – 2024. – Т. 31 (1). – С. 63–70.

105. 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 [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 2. – С. 86–95.

106. Кузьмин, В. С. Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса / В. С. Кузьмин, Л. В. Розенштраух // Кардиология. – 2010. – Т. 50 (7). – С. 49–61.

107. Миронов, Н. Ю. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила сообщение II: электрофизиологические механизмы антиаритмического действия ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / Н. Ю. Миронов, С. П. Голицын, С.Ф. Соколов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2012. – №70. – С. 21–26.

108. Миронов, Н. Ю. 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 / Н.Ю. Миронов, Ю. А. Юричева, В.В. Влодзяновский [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17 (2). – С. 193–199.

109. Миронов, Н. Ю. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения / Н. Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В. В. Влодзяновский [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17 (5). – С. 668–673.

110. Дзаурова, Х. М. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения / Х. М. Дзауров, Н. Ю. Миронов, Ю.А. Юричева [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16 (1). – С. 49–55.

111. Дзаурова, Х. М. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Х. М. Дзаурова, Н. Ю. Миронов, Ю. А. Юричева [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93 (9). – С. 1052–1057.

112. 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 [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22 (4). – С. 18–25.

113. 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 [et al.] // Cardiovasc. Dev. Dis. – 2023. – Vol. 10. – P. 487.

114. ГОСТ Р 52379–2005. Надлежащая клиническая практика = Good Clinical Practice: национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст : введен впервые : дата введения 2006–04–01 / разработан Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии. – Москва : Стандартинформ, 2006. – Текст : электронный.

115. International conference on harmonisation of technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use considerations (ICH) guideline E6 (R2) Current Step 5 version dated // European Medicines Agency (EMA): site. – August

2016. – Text: electronic. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline> (дата обращения: 08.02.2025).

116. Клинические рекомендации – Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых – 2020. – Текст: электронный // Сайт Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени Академика Е. И. Чазова. – URL: https://www.cardio.ru/files/Guidelines/minzdrav/Фибрилляция_и_трепетание_предсердий_2020.pdf (дата обращения: 11.02.2025).

117. Lepschkin E. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram / E. Lepschkin, B. Surawicz // *Circulation*. – 1952. – No 6 (3). – P. 378–388.

118. Funck-Bretano C. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations / C. Funck-Bretano, P. Jalion // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – No 72 (26). – P. 78–181.

119. Potpara T.S. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade atrial fibrillation study. / T.S. Potpara, G.R. Stankovic, B.D. Beleslin [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 339–347.

120. Padfield G.J. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation / G.J. Padfield, C. Steinberg, J. Swampillai, et al. // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol.14. – P. 801–807.

121. Гаглюева, Д. А. Эффективность и безопасность раннего назначения противорецидивной антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после медикаментозной кардиоверсии рефраленом / Д.А. Гаглюева, Х. М. Дзаурова, М. А. Зельберг [и др.] // *Кардиология*. – 2023. – Т. 63 (6). – С. 21–27.

122. Hellman T. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation. / T. Hellman, T. Kiviniemi, I. Nuotio, et al. // *Clin Cardiol.* – 2018. – Vol. 41 (7). – P. 966–971.