

# Перспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности

Николай Юрьевич Миронов\*, Владислав Владимирович Влодзяновский, Юлия Александровна Юричева, Сергей Федорович Соколов, Сергей Павлович Голицын, Леонид Валентинович Розенштраух, Евгений Иванович Чазов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

**Цель.** Сравнить безопасность медикаментозной кардиоверсии (МКВ) новым антиаритмическим препаратом Рефралон с электрической кардиоверсией (ЭКВ) у больных персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы.** 60 больных персистирующей формой ФП были рандомизированы в группы ЭКВ (n=30) и МКВ (n=30). Статистически значимые различия по основным клиническим характеристикам (возраст, пол, длительность анамнеза заболевания и давность текущего эпизода ФП, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, эхокардиографические параметры) между группами отсутствовали. После предварительного обследования, исключившего противопоказания, в условиях блока интенсивной терапии проводилась попытка восстановления синусового ритма (СР). В группе ЭКВ применяли 2 попытки восстановления синусового ритма (бифазные синхронизированные разряды 150 Дж и 170 Дж). В группе МКВ производилось внутривенное введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг, в случае сохранения ФП введение повторяли через 15 мин (максимальная доза составляла 30 мкг/кг). Наблюдение за больными продолжали в течение 24 ч.

**Результаты.** В ходе исследования не отмечено ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки, желудочковых аритмий, асистолии продолжительностью >3,0 с. Таким образом, статистически значимых различий по первичным критериям безопасности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено. В группе МКВ у 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления СР отмечалось увеличение продолжительности интервала QT>500 мс. В группе ЭКВ удлинение интервала QT отмечено у 1 больного (3,3%); при этом 95% доверительный интервал (95%ДИ) для вторичного критерия безопасности (удлинения интервала QT>500 мс) составил 0,02-0,38. У 1 пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия, которая разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения. При этом 95%ДИ для вторичного критерия безопасности (брадикардии) составил -0,04-0,04.

**Заключение.** МКВ с использованием Рефралона в дозах 10-30 мкг/кг по первичным критериям безопасности и части вторичных критериев безопасности (вероятности развития брадиаритмий) не уступает ЭКВ при восстановлении СР у больных персистирующей ФП. Более частое регистрируемое увеличение продолжительности интервала QT>500 мс указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, электрическая и медикаментозная кардиоверсия, эффективность, безопасность, Рефралон.

**Для цитирования:** Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Перспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):826-830. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830

## Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety

Nikolay Yu. Mironov\*, Vladislav V. Vlodzyanovskiy, Yulia A. Yuricheva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn, Leonid V. Rosenstraukh, Eugeny I. Chazov  
National Medical Research Center of Cardiology  
Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

**Aim.** To compare safety of new class III antiarrhythmic drug Refralon with direct current cardioversion (DCC) in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** 60 patients with persistent AF were randomized to groups of DCC (n=30) and pharmacologic conversion (PCV; n=30). There were no significant differences in age, sex, AF duration, concomitant cardiovascular diseases, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and echocardiographic parameters between the groups compared. Initial assessment excluded contraindications to restore sinus rhythm (SR). In DCC group two attempts using biphasic synchronized shocks of 150 J and 170 J were performed. In PCV group patients received up to three subsequent intravenous injections of Refralon 10 µg/kg (maximal dose 30 µg/kg).

**Results.** There were no mortality, stroke, transient ischemic attack, ventricular arrhythmia, asystole longer than 3,0 sec (primary safety criteria) in both groups. Prolongation of QT interval longer than 500 ms observed in 1 of 30 patients (3,3%) in DCC group and in 7 of 30 patients (23,3%) in PCV group. 2 patients (one patient in each group; 3,3%) developed asymptomatic bradycardia after conversion to SR that resolved spontaneously within 30 minutes. 95% confidence interval (95%CI) for secondary safety criteria is [0,02-0,38] for QT prolongation and [-0,04-0,04] for bradycardia.

**Conclusion.** Safety of PCV is noninferior to DCC in patients with persistent AF in terms of primary safety criteria and bradyarrhythmias. More frequent QT interval prolongation to values >500 ms observed in PCV group points to necessity of precautions with use of the drug.

**Keywords:** atrial fibrillation, direct current cardioversion, pharmacological cardioversion, effectiveness, safety, Refralon.

**For citation:** Mironov N.Y., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):826-830. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nikmir.7ko@gmail.com

Received / Поступила: 16.08.2018

Accepted / Принята в печать: 26.09.2018

Естественное течение заболевания у большинства пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) характеризуется постепенным прогрессированием – увеличением времени эпизодов аритмии и сокращением интервалов между возникновением последующих приступов. Таким образом, персистирующая ФП является более тяжелой формой заболевания, при которой в миокарде предсердий произошли изменения (так называемое «ремоделирование»), способствующие длительному сохранению аритмии, ее самоподдержанию [1,2]. Спонтанное восстановление синусового ритма (СР) у больных персистирующей ФП возможно, но, в отличие от пароксизмальной формы заболевания, происходит очень редко, и вероятность такого события в данный момент времени крайне мала [3]. Несмотря на то, что персистирующая ФП является более стабильным клиническим состоянием, необходимость восстановления СР отмечается у большинства больных в связи с плохой переносимостью аритмии, невозможностью обеспечения адекватного контроля частоты желудочковых сокращений на фоне ФП и/или вторичным снижением фракции выброса левого желудочка [4].

Вместе с тем, процедура кардиоверсии у больных персистирующей формой ФП чаще сопровождается кардиоэмболическими и аритмическими осложнениями, чем у больных пароксизмальной формой заболевания [5]. В ходе клинических исследований эффективность медикаментозной кардиоверсии (МКВ) с использованием нового антиаритмического препарата Рефралон в купировании персистирующей ФП составила 88%, что не уступает эффективности электрической кардиоверсии (ЭКВ). Индукция неустойчивых пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* (TdP) при использовании Рефралона отмечалась всего в 1% случаев [6]. Тем не менее, подтверждение сопоставимой эффективности и безопасности требовало прямого сравнения двух методов в ходе проспективного рандомизированного исследования, что и стало целью нашей работы.

## Материал и методы

Дизайн проведенного исследования, оценка мощности, критерии включения и исключения больных, рандомизация, принцип замещения выбывших больных, а также использованные статистические методы рассмотрены в первой части статьи. Там же подробно описаны процедуры МКВ и ЭКВ, выполнявшиеся включенным больным [7].

## Критерии безопасности

Оценка безопасности лечения проводилась в течение 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона. Если в результате медицинского вмешательства отмечалось возникновение нежелательных явлений, наблюдение за пациентом продолжалось до их разрешения.

В качестве первичных критериев безопасности были приняты:

1. Летальный исход или развитие состояния, представляющего непосредственную угрозу жизни больного (в т.ч. острой сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения).

2. Регистрация клинически значимых желудочковых аритмий (частой желудочковой экстрасистолии, устойчивых и неустойчивых пробежек желудочковой тахикардии, тахикардии типа TdP, фибрилляции желудочков).

3. Возникновение асистолии, продолжительностью >3,0 с.

В качестве вторичных критериев безопасности были приняты:

1. Увеличение продолжительности интервала QT>500 мс, не сопровождавшееся желудочковыми аритмиями.

2. Возникновение клинически значимых нарушений проводимости (снижение ЧСС<50 уд/мин на фоне сохранения ФП, регистрация синусовой брадикардии, синоатриальных блокад, любых нарушений атриовентрикулярной проводимости, отсутствовавших ранее блокад ножек пучка Гиса после восстановления СР).

3. Любые нежелательные изменения в состоянии пациента, которые, по мнению исследователей, могли быть обусловлены проводившимся медицинским вмешательством.

### Ограничения исследования

Цель исследования – подтверждение или опровержение отсутствия меньшей эффективности МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ. Его мощность может быть недостаточна для подтверждения большей безопасности того или иного способа восстановления СР. В исследование не включены больные тяжелой сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом. В настоящее время применение Рефралона у этих пациентов не изучено. Следует отметить, что в исследование включали больных персистирующей формой ФП в связи с тем, что эта форма ФП является наиболее «тяжелой», интерпретация результатов исследования на всех больных ФП должна производиться с осторожностью (прежде всего, в связи с потенциально меньшим риском осложнений кардиоверсии при купировании непродолжительных эпизодов ФП) [4-5].

## Результаты

### Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в первой части статьи. В группы МКВ и ЭКВ включены по 30 больных. Статистически значимые различия по основным анализируемым параметрам между двумя группами больных выявлены не были [7].

### Анализ безопасности

Ни у одного из включенных в исследование пациентов процедура кардиоверсии не сопровождалась осложнениями, угрожающими жизни больного. Не отмечено ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки, желудочковых аритмий, асистолии, продолжительностью >3,0 с. Таким образом, статистически достоверных различий по первичным критериям безопасности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено.

В группе МКВ у 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления СР отмечалось увеличение продолжительности интервала QT > 500 мс. Трех из них препарат был введен в дозе 10 мг/кг, одному больному – в дозе 20 мг/кг, двум больным – в дозе 30 мг/кг. Максимальная продолжительность интервала QT составила 540 мс. В группе ЭКВ удлинение интервала QT до 510 мс отмечено у одного больного (3,3%), которому восстановление СР проводилось на фоне поддерживающей антиаритмической терапии соталолом в дозе 160 мг/сут. При этом 95% достоверный ин-

тервал (95%ДИ) для вторичного критерия безопасности (удлинения интервала QT > 500 мс) составил 0,02-0,38.

У одного пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия (45 уд/мин у пациента в группе ЭКВ и 48 уд/мин у пациента группы МКВ), которая не сопровождалась клиническими проявлениями, и разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения. Следует отметить, что в группе ЭКВ синусовая брадикардия была отмечена у пациента, не получавшего поддерживающую антиаритмическую терапию. При этом 95%ДИ для вторичного критерия безопасности (брадикардии) составил -0,04-0,04.

Ни у кого из включенных в исследование больных не было зарегистрировано нарушений атриовентрикулярной проводимости. У 26 из 30 больных (86,7%) из группы МКВ после введения Рефралона отмечено появление комплексов QRS с аберрантным внутрижелудочковым проведением по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП. После восстановления СР нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечались только при наджелудочковой экстрасистолии.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

## Обсуждение

Как уже было упомянуто, персистирующая ФП является более тяжелой формой заболевания. Процедура кардиоверсии при ней чаще сопровождается осложнениями, среди которых отмечаются и представляющие угрозу жизни больного (кардиоэмболические ишемические инсульты, желудочковые аритмии, продолжительные асистолии) [5]. Отсутствие различий по первичным критериям безопасности свидетельствует о том, что эти осложнения отмечаются редко. Оба этих метода могут быть использованы для восстановления СР у больных персистирующей ФП.

Электрофизиологические эффекты препарата (увеличение длительности среднего сердечного цикла и увеличение длительности рефрактерных периодов различных отделов проводящей системы сердца) позволяли ожидать более частого возникновения клинически значимых нарушений проводимости при МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ [8], но различий между группами сравнения по этому вторичному критерию безопасности отмечено не было. Появление комплексов QRS с аберрантным внутрижелудочковым проведением по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП является характерным проявлением действия Рефралона (увеличение длительности рефрактерного периода системы Гиса-Пуркинье), и отмечается у большинства больных (у 26 из 30; 86,7%). Следует

**Table 1. Comparison of safety criteria in the study**

**Таблица 1. Сравнение критериев безопасности в исследовании**

Сравниваемый критерий	ЭКВ	МКВ	ДИ
Первичные критерии безопасности:			
• развитие состояний, представляющих непосредственную угрозу для жизни или летальный исход;	0 из 30	0 из 30	-
• клинически значимые желудочковые аритмии;	0 из 30	0 из 30	-
• асистолия длительностью > 3,0 сек	0 из 30	0 из 30	-
Вторичные критерии безопасности:			
• удлинение интервала QT > 500 мс;	1 из 30 (3,3%)	7 из 30 (23,3%)	[0,02-0,38]
• Клинически значимые нарушения проводимости	1 из 30 (3,3%)	1 из 30 (3,3%)	[-0,04-0,04]
• Любые нежелательные изменения в состоянии пациента	0 из 30	0 из 30	-
ДИ – доверительный интервал, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКВ – электрическая кардиоверсия			

подчеркнуть, что после восстановления СР блокада ножек пучка Гиса у этих пациентов регистрировались только в комплексах QRS наджелудочковой экстрасистолии.

В ходе исследования не отмечено ни одного случая полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*. Вместе с тем, риск возникновения данной формы аритмии возрастает с увеличением продолжительности интервала QT и становится существенным, когда его продолжительность превышает 500 мс [9, 10]. Выявленное значимое различие по вторичному критерию безопасности – увеличению продолжительности интервала QT > 500 мс (более частое возникновение в группе МКВ) – указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата, а также на необходимость продолжения пострегистрационных исследований препарата с целью выявления дополнительных факторов риска желудочкового аритмогенного действия и путей его предотвращения.

### Заключение

Таким образом, МКВ с использованием Рефралона представляется достаточно безопасной альтернативой ЭКВ при восстановлении СР у больных ФП. В ходе проведенного исследования опасные для жизни осложнения, принятые в качестве первичных критериев безопасности, зарегистрированы не были.

Проведение МКВ Рефраломом не сопровождается более высоким риском возникновения клинически значимых нарушений проводимости и брадикардии по сравнению с ЭКВ.

Более частое увеличение длительности интервала QT > 500 мс при МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата (исключение факторов, способствующих удлинению интервала QT, применение препарата в условиях блока интенсивной терапии с последующим наблюдением пациента, исключение одновременного приема препаратов, увеличивающих продолжительность интервала QT), а также говорит о важности продолжения исследований по оценке безопасности препарата.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи работают в учреждении, которое принимало участие в разработке исследуемого препарата. Последнее не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The authors of the article work in the institution that participated in the development of the study drug. This did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

## References / Литература

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Tejan-Sie S.A., Murray R.D., Black I.W. et al. Spontaneous conversion of patients with atrial fibrillation scheduled for electrical cardioversion: an ACUTE trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(9):1638-43. doi:10.1016/j.jacc.2003.06.008.
3. Lip G.Y., Laroche C., Ioachim P.M. et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014;35(47):3365-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu374.
4. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31(19):2369-429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
5. Hellman T., Kiviniemi T., Nuotio I. et al. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018; 41(7):966-71. doi:10.1002/clc.22986.
6. Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. et al. Conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm using novel class III antiarrhythmic drug Niferidile. *Vestnik Aritmologii.* 2012;70:32-43. (In Russ.) [Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник Аритмологии.* 2012;70:32-43].
7. Mironov N.Y., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):664-9. (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):664-9] doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
8. Mironov N.Yu., Golitsyn S.P., Sokolov S.F. et al. Electrophysiologic effects and antiarrhythmic effectiveness of new class III drug Niferidile in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Vestnik Aritmologii.* 2012;70:5-13 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Вестник Аритмологии.* 2012;70:5-13].
9. Rytova A.I., Khlebus E.Y., Shcherbakova N.V. et al. Modern probabilistic and statistical approaches to search for nucleotide sequence options associated with integrated diseases. *Russian Journal of Genetics.* 2017;53(10):1091-104. (In Russ.) [Рытова А.И., Хлебус Э.Ю., Щербакова Н.В. и др. Современные вероятностно-статистические подходы к поиску вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с комплексными заболеваниями. *Генетика.* 2017; 53(10):1153-69].
10. Sauer A.J., Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation.* 2012;125(13):1684-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080887.

### About the Authors:

**Nikolay Yu. Mironov** – MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

**Vladislav V. Vlodzyanovskiy** – MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

**Yulia A. Yuricheva** – MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

**Sergey F. Sokolov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

**Sergey P. Golitsyn** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

**Leonid V. Rosenstraukh** – PhD (Biology), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Cardiac Electrophysiology, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

**Eugeny I. Chazov** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary Director, National Medical Research Center of Cardiology

### Сведения об авторах:

**Миронов Николай Юрьевич** – к.м.н., н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

**Влодзяновский Владислав Владимирович** – врач анестезиолог-реаниматолог, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

**Юричева Юлия Александровна** – к.м.н., н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

**Соколов Сергей Федорович** – к.м.н., в.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

**Голицын Сергей Павлович** – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

**Розенштраух Леонид Валентинович** – д.б.н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории электрофизиологии сердца, Институт экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии

**Чазов Евгений Иванович** – д.м.н., профессор, академик РАН, почетный директор, НМИЦ кардиологии