

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

Миронов Н.Ю.*, Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Анализ пострегистрационного применения отечественного антиаритмического препарата III класса Рефралона в лечении фибрилляции (ФП) и трепетания предсердий (ТП) в реальной клинической практике. Сравнение результатов использования препарата первичным клиническим центром, обладающим наибольшим опытом его клинического применения (Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии), с результатами других медицинских центров.

Материал и методы. Ретроспективное многоцентровое когортное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата в дозе до 30 мкг/кг для купирования ФП и ТП в период 24.06.2014 г. по 24.06.2019 г. В исследование включены 727 больных: 451 пациент первичного центра и 276 больных других медицинских центров.

Первичные конечные точки: восстановление синусового ритма (СР) в течение 24 ч после начала введения препарата в суммарной дозе до 30 мкг/кг; регистрация СР на электрокардиограмме (ЭКГ) через 24 ч от начала введения препарата. Вторичные конечные точки: восстановление СР после введения препарата в дозе 10 мкг/кг; восстановление СР после введения препарата в суммарной дозе до 20 мкг/кг; отсутствие рецидивов ФП/ТП после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после начала введения препарата.

Результаты. Восстановление СР было достигнуто в 53,6% случаев (391 из 727) после введения препарата в дозе 10 мкг/кг, в 73% (531 из 727 больных) – после увеличения дозы до 20 мкг/кг и в 91,6% (666 из 727) – при наращивании дозы до максимальной разрешенной 30 мкг/кг. СР был восстановлен у 89% (402 из 451) больных первичного центра, и у 96% (264 из 276) пациентов других медицинских центров; 95% доверительный интервал (ДИ): (-0,1; -0,03). Сохранение СР через 24 ч от начала введения препарата отмечено у 98% больных (650 из 666 больных с восстановленным СР). Среди больных первичного центра сохранение СР отмечено у 390 из 402 больных (97%). Среди пациентов других медицинских центров – у 260 из 264 больных (98,5%); 95% ДИ (-0,09; 0,06).

Заключение. Антиаритмический препарат Рефралон демонстрирует высокую эффективность в купировании ФП и ТП в реальной клинической практике. Показатели эффективности при использовании в других медицинских центрах не уступают результатам первичного клинического центра, обладающего наибольшим опытом использования препарата.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, лечение, кардиоверсия, восстановление ритма, контроль ритма, лекарственные препараты, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):193-199. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.

Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness

Mironov N.Yu.*, Yuricheva Yu.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova Kh.M., Golitsyn S.P., Shubik Yu.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.S., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A.
National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. We aimed to assess safety and effectiveness of class III antiarrhythmic drug Refralon for conversion of atrial fibrillation (AFib) and flutter (AFL) in post-registration trial and to compare data of primary center (National medical research center in cardiology) with data of other hospitals.

Material and Methods. We performed retrospective cohort study in 727 patients (451 enrolled in primary center and 276 enrolled in other hospitals) admitted between June 24, 2014 and June 24, 2019. Refralon was administered for conversion of AFib and AFL in intense care units in escalating doses (10-30 mcg/kg) intravenously. Primary endpoints: restoration of sinus rhythm (SR) within 24 hours after the start of infusion of the study drug in a total dose of up to 30 µg / kg; registration of SR on an electrocardiogram (ECG) 24 hours after the start of the study drug infusion. Secondary endpoints: restoration of SR after infusion of the study drug at a dose of 10 µg / kg; restoration of SR after infusion of the studied drug in a total dose of up to 20 µg / kg; no recurrence of AFib/AFL after restoration of AFL within 24 hours of observation after the start of the study drug infusion.

Results. Conversion to SR was achieved in 53,6% (391 of 727) after administration of 10 mcg/kg dose, in 73% (531 of 727) after administration of 20 mcg/kg dose and in 91,6% (666 of 727) after administration in dose up to 30 mcg/kg. SR was restored in 89% (402 of 451) of patients in primary center, and in 96% (264 of 276) of patients in other hospitals; 95% confidence interval (CI): (-0,1; -0,03). SR preserved 24 hours after conversion in 98% (650 of 666) successfully converted patients. In primary center SR preserved in 97% (390 of 402) successfully converted patients. In other hospitals – in 98,5% (260 of 264) successfully converted patients. 95 CI: (-0,09; 0,06).

Experience in Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation
Опыт медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий

Conclusion: In post-registration multicenter trial Refralon demonstrated high effectiveness in conversion of AFib and AFL to SR. In other hospitals Refralon did not demonstrate lower effectiveness than in primary medical center.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, management, cardioversion, restoration of sinus rhythm, rhythm control, antiarrhythmic drugs, safety, effectiveness.

For citation: Mironov N.Y., Yuricheva Y.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova K.M., Golitsyn S.P., Shubik Y.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.S., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):193-199. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.

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

Received/Поступила: 11.05.2020

Accepted/Принята в печать: 16.06.2020

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией, на долю которой приходится 40% всех госпитализаций в связи с нарушением ритма сердца [1-3], и служит независимым фактором повышения риска смерти у различных категорий пациентов [4-6]. Распространенность ФП в общемировой популяции достигает 1,5-2%, и сохраняющийся рост численности таких больных позволяет прогнозировать удвоение этого показателя в ближайшие 50 лет [7-8].

Восстановление и удержание синусового ритма (СР) является основополагающим компонентом в лечении фибрилляции и трепетания предсердий (ТП) [9-10]. Эффективность доступных на сегодняшний день методов предупреждения рецидивов ФП, включающих как медикаментозную терапию, так и интервенционные методы лечения (прежде всего, катетерную абляцию), а также модификацию факторов риска, относительно невысока. В течение 12 мес наблюдения рецидивы отмечаются примерно у 50% больных [11-13], следовательно, разработка и внедрение новых антиаритмических препаратов (ААП) являются актуальными задачами здравоохранения.

В 2014 г. для купирования ФП и ТП в Российской Федерации (РФ) был зарегистрирован препарат ААП III класса 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид (торговое название Рефралон). В ходе клинических испытаний его эффективность у больных персистирующей формой ФП/ТП составила 88%, что полностью сопоставимо с известными возможностями электрической кардиоверсии (ЭКВ), считавшейся ранее безальтернативным методом восстановления СР у больных с длительно сохраняющейся аритмией. Частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (TdP) – нежелательного эффекта, свойственного всем антиаритмическим препаратам III класса – не превышала 2% [14-15]. Препарат включен в Клинические рекомендации по

диагностике и лечению ФП Российского кардиологического общества и Всероссийского научного общества аритмологов [16], а также Евразийской ассоциации кардиологов [17]. Сопоставимые эффективность и безопасность двух методов восстановления СР – ЭКВ и лекарственной кардиоверсии с применением нового ААП у больных персистирующей формой ФП подтверждены и в ходе рандомизированного сравнительного исследования [18-19].

Большинство данных по использованию препарата было получено в одном специализированном научном центре (Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии), они могут отличаться от результатов его применения в других лечебно-диагностических учреждениях. В настоящее время накоплен многолетний опыт использования препарата в течение пяти лет. Целью нашей работы стало проведение анализа пострегистрационного применения нового ААП, отражающего его эффективность и безопасность в реальной клинической практике.

Материал и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное многоцентровое когортное исследование. В исследовании принимали участие центры (табл. 1), имевшие опыт применения препарата не менее чем 10 больным в течение не менее 12 мес, где сохранялся доступ к первичной медицинской документации больного, позволявший получить необходимую для исследования информацию (см. ниже), а все поступающие в стационар пациенты подписывали информированное согласие на госпитализацию и ведение первичной медицинской документации, формы которого утверждены локальными этическими комитетами медицинских центров.

В качестве критерия включения больного в исследование принято осуществленное внутривенное введение Рефралона с целью купирования ФП или ТП в период действия регистрационного удостоверения (с 24.06.2014 г. по 24.06.2019 г.). В качестве критерия

Experience in Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation
Опыт медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий

Table 1. Information about medical centers participating in the study

Таблица 1. Информация о медицинских центрах, принимавших участие в исследовании

Наименование медицинского центра	Период, в течение которого осуществлялось применение препарата	Количество включенных пациентов
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (первичный центр)	2014-2019 гг.	451
Другие медицинские центры	2014-2019 гг.	276
Городская клиническая больница № 13 г. Тула	2016-2019 гг.	74
Санкт-Петербургский многопрофильный центр	2014-2017 гг.	70
Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». Многопрофильная клиника «Семейный доктор»	2019 г.	29
Луганский республиканский Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф	2016-2018 гг.	34
Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»	2008-2019 гг.	33
Саратовский областной клинический кардиологический диспансер	2018-2019 гг.	21
Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер	2018-2019 гг.	15
Все центры	2014-2019 гг.	727

невключения принято применение препарата в другие сроки (т.е., в ходе клинических испытаний или после истечения срока действия регистрационного удостоверения).

В том случае, если одному и тому же пациенту в ходе повторной госпитализации производилась повторная медикаментозная кардиоверсия с использованием изучаемого препарата, он мог быть включен в исследование как новый пациент. Среди включенных в исследование пациентов изучаемый препарат использовался дважды у 14 больных, трижды – у 6 больных.

В качестве критериев исключения расценивались любые нарушения инструкции по медицинскому применению Рефралона, а также невозможность получить необходимую для исследователя информацию (см. ниже) из первичной документации пациента.

Для получения необходимых данных в центры, где использовался антиаритмический препарат, по электронной почте были направлены запросы информации о количестве пациентов, которые могут быть включены в исследование, их клинической характеристике, результатах применения Рефралона на основании использованных конечных точек эффективности и безопасности (см. ниже). Запросы не содержали информацию о личных данных пациентов. Доступ к первичной медицинской документации в ходе исследования имели только лечащие врачи пациентов.

Во всех случаях изучаемый препарат был использован для купирования ФП/ТП у госпитализированных в стационар пациентов в условиях блоков интенсивной терапии. Препарат использовался в виде последовательных (от одного до трех) внутривенных введений в дозе 10 мг/кг с 15 минутным интервалом. После пер-

вого введения при необходимости (сохранении ФП/ТП через 15 мин после начала введения препарата) осуществлялись второе (суммарная доза 20 мг/кг) и третье (максимальная суммарная доза 30 мг/кг) введения препарата. Последующие введения не производились в случае восстановления СР, либо развития нежелательных эффектов (снижения ЧСС < 50 уд/мин на фоне ФП/ТП, увеличения длительности QTc > 500 мс, регистрации полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP), а также в случаях, если осуществлявший введение врач по каким-либо обстоятельствам принимал решение воздержаться от дальнейшего увеличения дозы.

Отдельным разделом работы явился анализ сопоставимости результатов использования Рефралона в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии как центре, обладающего наибольшим опытом его клинического применения (первичный клинический центр), и данных, полученных в других центрах. Для этого было проведено сравнение клинической характеристики включенных больных и результатов использования препарата по первичным и вторичным конечным точкам эффективности и безопасности.

Оценка эффективности проводившегося лечения

В качестве первичных конечных точек эффективности были приняты:

1. Восстановление СР в течение 24 ч после начала введения изучаемого препарата в суммарной дозе до 30 мг/кг.
2. Регистрация СР на ЭКГ через 24 ч от начала введения изучаемого препарата.

Experience in Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation
Опыт медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий

В качестве вторичных конечных точек эффективности были приняты:

1. Восстановление СР после введения изучаемого препарата в дозе 10 мкг/кг.
2. Восстановление СР после введения изучаемого препарата в суммарной дозе до 20 мкг/кг.
3. Отсутствие рецидивов ФП/ТП (пароксизмов ФП/ТП, продолжительностью более 1 мин) после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после начала введения изучаемого препарата.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Нормальность распределения количественных переменных проверяли посредством критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий между величинами с нормальным распределением оценивали критерием Стьюдента (Student's t-test), между величинами с ненормальным распределением – U-критерием Манна-Уитни (Mann-Whitney). Значимость различий между качественными показателями были оценены методом Хи-квадрат (Chi square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точным тестом Фишера (Fisher's exact test). Критерием статистической достоверности считали значение $p < 0,05$.

Для подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности использования Рефралона в первичном клиническом центре и других клинических центрах были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата в других центрах значимо реже отмечаются первичные и вторичные конечные точки эффективности. Вероятность достижения конечных точек эффективности оценивалась в обеих исследуемых группах, после чего производился расчет

95% доверительных интервалов (ДИ) по каждому из исследуемых критериев. Включение нуля в значения 95% ДИ указывало на отсутствие статистически достоверных различий между группами. В этом случае формулировалось заключение о сопоставимой эффективности клинического применения изучаемого препарата.

Правовые аспекты

Поскольку в рамках данного ретроспективного исследования изучался уже зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, который использовали в полном соответствии с утвержденной инструкцией по его медицинскому применению, разрешения Национального центра экспертизы средств медицинского применения и Национального этического комитета для проведения исследования не требовались.

Результаты

Включение больных в исследование

В соответствии с использованными критериями в исследование были включены 738 пациентов. Критерии исключения были выявлены у 11 больных (невозможность получения необходимой информации из первичной медицинской документации – у 7 больных, нарушение инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата – у 4 больных). Таким образом, оценка эффективности проведена у 727 больных. Из первичного клинического центра в исследование включен 451 пациент, из других медицинских центров – 276 больных (табл. 1).

Клиническая характеристика больных

Характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 2. Следует отметить, что ста-

Table 2. Clinical characteristics of the patients included in the study

Таблица 2. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Характеристика	Все пациенты (n=727)	Пациенты первичного клинического центра (n = 451)	Пациенты других центров (n = 276)	p
Мужчины, n (%)	485 (66,7)	293 (64,9)	192 (69,6)	0,2 [‡]
Женщины, n (%)	242 (33,3)	158 (35,1)	84 (30,4)	0,2 [‡]
Возраст, лет	59,8±12,6	61,4±9,8	56,9±11,4	0,07*
Пароксизмальная ФП/ТП, n (%)	34 (4,7)	20 (4,4)	14 (5,1)	0,16 [‡]
Длительность пароксизма ФП/ТП, ч	69,5±45,7	75,7±48,9	60,6±40,7	0,18*
Персистирующая ФП/ТП, n (%)	693 (95,3)	431 (95,6)	262 (94,9)	0,16 [‡]
Длительность текущего эпизода ФП/ТП, дни	94 (31; 184)	106 (33; 202)	91 (28; 181)	0,08 [†]
Давность анамнеза ФП/ТП, мес	10 (4; 81)	12 (4,5; 96)	9 (2; 54)	0,1 [†]
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ Vasc, n	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,29 [†]
Передне-задний размер левого предсердия по данным ЭХО-КГ, см	4,34±0,39	4,38±0,36	4,28±0,43	0,24*
Данные с нормальным распределением представлены как M±SD; данные с непараметрическим распределением представлены как Me (25%; 75%)				
*по данным t-теста Стьюдента; †по данным U-критерия Манна-Уитни; ‡по данным теста Хи-квадрат				
ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ЭХО-КГ – эхокардиография				

Experience in Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation
Опыт медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий

Table 3. Analysis of the effectiveness of treatment

Таблица 3. Анализ эффективности лечения

Показатель эффективности	Все пациенты	Первичный клинический центр	Другие центры	ДИ
Первичные конечные точки эффективности				
Восстановление СР в течение 24 ч после введения Рефралона в суммарной дозе до 30 мкг/кг	91,6% (666 из 727)	89,1% (402 из 451)	95,7% (264 из 276)	(-0,1; -0,03)
Сохранение СР через 24 ч от начала введения Рефралона	97,6% (650 из 666)	97% (390 из 402)	98,5% (260 из 264)	(-0,09; 0,06)
Вторичные конечные точки эффективности				
Восстановление СР после введения Рефралона в дозе 10 мкг/кг	53,8% (391 из 727)	49,5% (223 из 451)	65,9% (168 из 276)	(-0,19; -0,04)
Восстановление СР после введения Рефралона в суммарной дозе до 20 мкг/кг	73% (531 из 727)	65,6% (296 из 451)	85,1% (235 из 276)	(-0,39; 0,01)
Отсутствие рецидивов ФП/ТП (пароксизмов ФП/ТП, продолжительностью более 1 мин) в течение 24 ч от начала введения Рефралона	94,3% (628 из 666)	92,8% (373 из 402)	96,6% (255 из 264)	(-0,02; 0,06)
ДИ – доверительный интервал; СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий				

тистически значимые различия по основным анализируемым параметрам больных, включенных в исследование в первичном клиническом центре и в других медицинских центрах, отсутствовали.

Анализ эффективности лечения

Основные результаты анализа эффективности препарата представлены в табл. 3.

Восстановление СР после первого введения Рефралона в дозе 10 мкг/кг (первая из вторичных точек эффективности) было отмечено у 53,8% больных. После второго введения препарата СР был восстановлен еще у 140 пациентов (вторая из вторичных точек эффективности), эффективность суммарной дозы 20 мкг/кг составила 73%. Еще у 135 больных СР был восстановлен после третьего введения препарата, таким образом, первичная конечная точка эффективности – восстановление СР в течение 24 ч после введения препарата в дозе до 30 мкг/кг – была достигнута в 91,6% случаев.

Эффективность препарата в дозах 10 мкг/кг, 20 мкг/кг и 30 мкг/кг у пациентов первичного клинического центра составила 49,5%, 65,6% и 89,1% соответственно. У пациентов других медицинских центров показатели эффективности оказались выше – 65,9%, 85,1% и 95,7% соответственно. Важно подчеркнуть, что различия в эффективности изучаемого препарата в дозе 10 мкг/кг и суммарной эффективности 30 мкг/кг были статистически значимыми (табл. 3).

Следует особо отметить, что после введения изучаемого препарата достигнуто восстановление СР у 18 из 23 больных (78,3%), у которых предшествующая попытка восстановления ритма посредством ЭКВ была неэффективной.

Рецидивы ФП/ТП в течение 24 ч после успешного восстановления СР отмечались у 38 из 666 больных

(5,7%). Среди пациентов первичного клинического центра рецидивы ФП/ТП отмечены у 29 из 402 больных (7,2%), среди пациентов других медицинских центров – у 9 из 264 больных (3,4%). Следует отметить, что 95% ДИ для данного вторичного критерия эффективности (отсутствие рецидивов ФП) составил (-0,02; 0,06). Подавляющее большинство рецидивов ФП/ТП носило характер самостоятельно купированных пароксизмов.

Устойчивые рецидивы ФП/ТП, не купировавшиеся в течение 24 ч после начала введения Рефралона, были зарегистрированы у 16 из 666 больных (2,4%). Устойчивые рецидивы ФП/ТП отмечены у 12 из 402 (3%) больных первичного клинического центра и у 4 из 264 (1,5%) больных других медицинских центров; 95% ДИ (-0,08; 0,07).

При регистрации ЭКГ через 24 ч от начала введения изучаемого препарата СР был зарегистрирован у 650 из 666 больных с восстановленным СР (97,6%). Среди больных первичного клинического центра эта первичная конечная точка эффективности была достигнута у 390 из 402 больных (97%). Среди пациентов других медицинских центров – у 260 из 264 больных (98,5%). Для этой первичной конечной точки эффективности 95% ДИ составил (-0,09; 0,06).

Обсуждение

Результаты проведенного многоцентрового исследования, включившего данные 727 пациентов, свидетельствуют о высокой эффективности препарата Рефралон у больных ФП и ТП, что подтверждается высокой частотой достижения принятых в исследовании первичных и вторичных конечных точек эффективности. В частности, при использовании Рефралона синусовый ритм был восстановлен у 91,6% больных. Эти результаты сопоставимы с опубликованными ранее

данными клинических испытаний и не уступают результатам ЭКВ [14-15].

Рецидивы ФП или ТП в течение 24 ч после успешного восстановления СР Рефралом отмечаются нечасто (у 5,7% больных), и в большинстве случаев носят характер непродолжительных пароксизмов. Вместе с тем наличие устойчивых рецидивов ФП и ТП, не купировавшихся в течение 24 ч наблюдения у 2,4% больных, указывает на целесообразность клинических исследований более раннего назначения противорецидивной терапии с использованием пероральных антиаритмических препаратов.

Применение Рефралона в других медицинских центрах по сравнению с результатами первичного клинического центра статистически значимо более часто сопровождалось достижением первичной конечной точки (восстановление СР) и одной из вторичных конечных точек (восстановление СР после введения Рефралона в минимальной дозе 10 мкг/кг), характеризующих эффективность препарата. Данные результаты опровергают сформулированные нулевые гипотезы и указывают на то, что показатели эффективности применения Рефралона в реальной клинической практике не уступают результатам его использования в медицинском центре, который проводил клинические ис-

пытания и имеет на сегодняшний день наибольший опыт применения данного препарата.

Заключение

Антиаритмический препарат Рефралон демонстрирует высокую эффективность в купировании ФП и ТП в реальной клинической практике. Показатели эффективности при его использовании в других медицинских центрах не уступают результатам первичного клинического центра, обладающего наибольшим опытом использования препарата.

Отношения и Деятельность: Производителем лекарственного препарата Рефралон является подразделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Последнее не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, являющиеся авторами, финансового вознаграждения за подготовку статьи не получали.

Relationships and Activities: The National Medical Research Center of Cardiology is the manufacturer of the Refralon. This did not affect the results of the study and the authors' own opinions. The authors did not receive financial remuneration for the preparation of the article.

References / Литература

- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):247-78. DOI:10.1161/CIR.000000000000040.
- Valakhmetov M.N., Gornova T.A., Loukianov M.M., et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (Data of RECVASA AF-Tula Registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):495-505 (In Russ.) [Валиахметов М.Н., Громова Т.А., Лукьянов М.М., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):495-505. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
- Shkolnikova M.A., Zhdanov D.A., Ildarova R.A.G., et al. Atrial fibrillation among russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. Journal of Geriatric Cardiology. 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/europace/euw295.
- Boyrtsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., et al. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. Kardiologia. 2019;59(3):53-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
- Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Arterial hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases. Kazan Medical Journal. 2018;99(6):894-9 (In Russ.) [Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями. Казанский Медицинский Журнал. 2018;99(6):894-9. DOI:10.17816/KMJ2018-894.
- Hedna V.S., Favilla C.G., Guerrero W.R., et al. Trends in the management of atrial fibrillation: A neurologist's perspective. J Cardiovasc Dis Res. 2012;3(4):255-64. DOI:10.4103/0975-3583.102690.
- Bulanova N.A., Stazhadze L.L., Alekseeva L.A., et al. Prevalence of atrial fibrillations among patients under observation by an outpatient clinic. Kardiologia. 2011;51(12):29-35 (In Russ.) [Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л., Алексеева Л.А., и др. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники. Кардиология. 2011;51(12):29-35].
- Steinberg B.A., Holmes N.D., Ezekowitz M.D., et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry Am Heart J. 2013;165(4):622-9. DOI:10.1016/j.ahj.2012.12.019.
- Goto S., Bhatt D.L., Röther J., et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. Am Heart J. 2008;156(5):855-63. DOI:10.1016/j.ahj.2008.06.029.
- Camm A.J. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. Int J Cardiol. 2017;237:71-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.056.
- Piccini J.P., Baloch K.N., Monahan K.H., et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(13):1275-85. DOI:10.1001/jama.2019.0692.
- Mironova E.S., Mironov N.Y., Mironova N.A., et al. Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension). Kardiologia. 2019;59(8):39-46 (In Russ.) [Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., и др. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоаритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. Кардиология. 2019;59(8):39-46. DOI:10.18087/cardio.2019.8.n644.
- Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., et al. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. J Arrhythmol. 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].
- Maykov E.B., Yuricheva Yu.A., Mironov N.Yu., et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. Ter Arkh. 2015;87(1):38-48 (In Russ.) [Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю. и соавт. Рефралон (ниферидил) - новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. Терапевтический Архив. 2015;87(1):38-48 DOI:10.17116/terarkh201587138-48.
- Revishevi A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., et al. Atrial fibrillation: diagnosis and management. Clinical practice guidelines. Moscow: Russian clinical electrophysiology, arrhythmology and cardiac pacing society: 2017 (In Russ.) [Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017].
- Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Eurasian Journal of Cardiology. 2019;4:4-85 (In Russ.) [Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;4:4-85].

Experience in Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation
Опыт медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий

18. Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 1: 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., и др. 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.

About the Authors/Информация об авторах

Миронов Николай Юрьевич [Nikolay Yu. Mironov]
 eLibrary SPIN 3542-5572, ORCID 0000-0002-6086-6784
Юричева Юлия Александровна [Yulia A. Yuricheva]
 eLibrary SPIN 8329-3595, ORCID 0000-0002-5532-6345
Влодзяновский Владислав Владимирович
 [Vladislav V. Vlodzyanovskiy] ORCID 0000-0002-8976-8539
Соколов Сергей Федорович [Sergey F. Sokolov]
 eLibrary SPIN 5551-8391, ORCID 0000-0001-5418-7796
Дзаурова Хава Муссаевна [Khava M. Dzaurova]
 eLibrary SPIN отсутствует, ORCID 0000-0003-4291-1040
Голицын Сергей Павлович [Sergey P. Golitsyn]
 ORCID 0000-0001-9913-9974
Шубик Юрий Викторович [Yuriy V. Shubik]
 eLibrary SPIN 6541-4328, ORCID 0000-0002-8736-1575
Берман Михаил Валерьевич [Mikhail V. Berman]
 ORCID 000-0001-9554-5553
Медведев Михаил Маркович [Mikhail M. Medvedev]
 eLibrary SPIN 4404-5907, ORCID 0000-0003-4903-5127
Ривин Алексей Евгеньевич [Alexey E. Rivin]
 eLibrary SPIN 5218-7967, ORCID 0000-0001-5940-6492

19. Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):826-30 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):826-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830.

Пархомчук Демьян Степанович [Demyan S. Parkhomchuk]
 eLibrary SPIN 4636-1536, ORCID 0000-0003-2892-0047
Барыбин Артем Евгеньевич [Artyom E. Barybin]
 ORCID 0000-0003-4480-437X
Баландин Дмитрий Андреевич [Dmitry A. Balandin]
 ORCID 0000-0003-0083-1675
Баталов Роман Ефимович [Roman E. Batalov]
 eLibrary SPIN 1371-4429, ORCID 0000-0003-1415-3932
Терехов Денис Сергеевич [Denis S. Terekhov]
 eLibrary SPIN 1638-6136, ORCID 0000-0003-3625-0266
Евстифеев Иван Владимирович [Ivan V. Evstifeev]
 ORCID 0000-0003-4080-7987
Кильдеев Ильгам Раисович [Ilham R. Kildeev]
 ORCID 0000-0002-6132-0361
Пятаева Ольга Владимировна [Olga V. Pyataeva]
 eLibrary SPIN 8357-9625, ORCID 0000-0001-8638-0937
Зенин Сергей Анатольевич [Sergey A. Zenin]
 eLibrary SPIN 4546-3790, ORCID 0000-0002-1250-8799