

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение фиксированной дозы кавутилида в сравнении с пропранололом при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий

Крымукова М. А.*, Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Свиридова В. В., Соколов С. Ф., Голицын С. П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Определить эффективность и безопасность фиксированной дозы кавутилида 350 мкг по сравнению с пропранололом у пациентов с пароксизмами фибрилляции (ФП) и трепетания предсердий (ТП).

Материал и методы. 70 пациентов (36 женщин и 34 мужчины, средний возраст $64,8 \pm 10,6$ лет) с пароксизмальной формой ФП и ТП были распределены в 2 группы по 35 человек: первой группе проводилась внутривенная медикаментозная кардиоверсия однократным введением минимальной фиксированной дозы кавутилида 350 мкг, второй — назначался пропранолол 10-20 мг внутрь каждые 3-4 ч при необходимости. Изучаемые группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям. Оценивалась эффективность восстановления синусового ритма (СР), снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также безопасность применения препаратов.

Результаты. После введения кавутилида восстановление СР в течение 1 ч наблюдалось у 77,1% пациентов (27 из 35), в течение 24 ч — у 88,6% (31 из 35), медиана времени до восстановления составила 8 [5; 13] мин. У пациентов с ТП (n=7) СР был восстановлен в 100% случаев в течение 1 ч. В группе пропранолола восстановление СР в течение 1 ч наблюдения не произошло ни у одного из пациентов (0%; $p < 0,001$), а в течение 24 ч СР был восстановлен в 45,7% случаев (16 из 35; $p < 0,001$), медиана времени до восстановления СР — 375 мин [232; 915], $p < 0,001$. Снижение ЧСС более чем на 10 уд./мин отмечено у 3 из 4 пациентов, не восстановивших СР после введения кавутилида, и у 28 из 35 пациентов группы пропранолола (75% vs 80%; $p = 0,41$). В группе кавутилида отмечены 2 случая бессимптомного снижения ЧСС < 50 уд./мин и 3 случая кратковременно-удлинения интервала QT > 500 мс с последующей нормализацией в течение 1 ч. Значимых побочных эффектов и серьезных сердечно-сосудистых осложнений при применении обоих препаратов не было зарегистрировано.

Заключение. Однократное введение фиксированной дозы кавутилида 350 мкг является эффективным и безопасным методом купирования пароксизмов ФП и ТП. Примечательно восстановление СР после введения кавутилида у 100% пациентов с ТП, для которых характерна крайне низкая эффективность других антиаритмических препаратов. Высокие эффективность и скорость достижения результата при отсутствии значимых нежелательных явлений указывают на потенциальные перспективы применения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, кардиоверсия, кавутилид, антиаритмические препараты, купирование, синусовый ритм, интервал QT.



Для цитирования: Крымукова М. А., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Свиридова В. В., Соколов С. Ф., Голицын С. П. Применение фиксированной дозы кавутилида в сравнении с пропранололом при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2026;22(2):153-159. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3257. EDN: HKGPVW

Fixed dose of cavutilide versus propranolol in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter

Krymukova M. A.*, Mironov N. Y., Yuricheva Yu. A., Sviridova V. V., Sokolov S. F., Golitsyn S. P.
Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a single intravenous fixed dose of cavutilide 350 µg compared to propranolol in patients with paroxysms of atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL)

Material and methods. 70 patients with paroxysmal AF/AFL (36 women and 34 men, mean age 64.8 ± 10.6 years) were divided into two groups. In the first group (n=35) a single intravenous injection of cavutilide 350 µg was administered to restore sinus rhythm (SR). In the second group (n=35) rate-control therapy with propranolol (10-20 mg *per os* every 3-4 hours) was performed. The main endpoints were SR restoration within 60-min and 24h, time to arrhythmia termination, and absence of AFib/AFL relapses. Safety was assessed by monitoring for major adverse cardiovascular events and proarrhythmia.

Results. Within the first 60-min period SR was restored in 77.1% of patients in cavutilide group and in none of the patients in propranolol group (0; $p < 0.001$). SR was restored in 100% of patients with AF (n=7) within 1 hour after cavutilide administration. After 24h SR was restored in 88.6% of patients in group of cavutilide versus 45.7% of patients in propranolol group ($p < 0.001$). Median time to SR restoration was 8,0 [5,0; 13,0] minutes in cavutilide group versus 375,0 [232,0; 915,0] minutes in propranolol group ($p < 0.001$). A decrease in heart rate of more than 10 beats/min was observed in 3 out of 4 patients (75%) who did not restore SR after administration of cavutilide, and in 28 out of 35 patients in propranolol group (75% vs 80%; $p = 0.41$). There were 2 cases of asymptomatic decrease in heart rate < 50 beats/min. and 3 cases of transient prolongation of QT > 500 ms after cavutilide administration. In all 3 cases QT interval decreased to normal values within 1 hour. No AF/AFL recurrences, proarrhythmia and major adverse cardiovascular events occurred in both groups.

Conclusion. A single fixed dose of cavutilide 350 µg is safe and highly effective for restoration of SR in paroxysmal AF/AFL, outperforming propranolol in likelihood of SR recovery, time to relief, and relapse prevention. Notably SR recovery after administration of cavutilide in 100% of patients with AFL, who are characterized by extremely

low efficacy of other antiarrhythmic drugs. The high efficiency and rapid achievements of results, without significant adverse events, indicate the potential prospects for the use of a fixed dose of cavutilide 350 mg in outpatient settings.

Keywords: atrial fibrillation, atrial flutter, cardioversion, cavutilide, antiarrhythmic drugs, termination, sinus rhythm, QT interval.

For citation: Krymukova M. A., Mironov N. Y., Yuricheva Yu. A., Sviridova V. V., Sokolov S. F., Golitsyn S. P. Fixed dose of cavutilide versus propranolol in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2026;22(2):153-159. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3257. EDN: HKGPVW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): krimukmari_na@mail.ru

Received/Поступила: 17.10.2025.

Review received/Рецензия получена: 19.01.2026

Accepted/Принята в печать: 10.04.2026

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречаемой формой аритмии, распространенность которой в мире, по состоянию на 2017 г., составила более 37,5 млн случаев, что отражает значительный рост за последние два десятилетия [1, 2]. Увеличение продолжительности жизни вследствие улучшения показателей выживаемости при хронических заболеваниях привело к возрастанию заболеваемости и распространенности ФП и трепетания предсердий (ТП), что в XXI веке стало бременем для системы здравоохранения многих стран, включая Россию [3].

Эффективное применение методов медикаментозной антиаритмической терапии и немедикаментозного лечения ФП/ТП имеет несомненное практическое значение. На сегодняшний день для лечения пациентов с ФП и ТП рекомендованы две стратегии, одна из которых направлена на снижение частоты сокращений сердца (ЧСС) на фоне сохраняющейся ФП/ТП (так называемый контроль частоты), вторая — на восстановление и как можно более длительное сохранение синусового ритма (СР) — так называемый контроль ритма. Эта стратегия включает в себя проведение электрической кардиоверсии (ЭКВ) или медикаментозной кардиоверсии (МКВ). В 2014 г. в России был зарегистрирован отечественный антиаритмический препарат III класса кавутилид, который за последнее десятилетие в серии исследований доказал свою высокую, сопоставимую с возможностями ЭКВ, эффективность в купировании эпизодов ФП/ТП различной продолжительности. При использовании препарата в суммарной дозе до 30 мг/кг восстановление СР отмечается более чем в 90% случаев [4, 5]. В рандомизированном исследовании у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП кавутилид продемонстрировал преимущества перед амиодароном, при этом у 56,7% пациентов восстановление СР произошло уже после введения минимальной дозы 5 мг/кг в течение первых 15 мин [6].

С учетом высокой распространенности ФП и ТП, полученные сведения стали поводом для проведения исследования, цель которого — оценить эффек-

тивность и безопасность применения фиксированной дозы кавутилида для купирования пароксизмов ФП и ТП в сравнении с существующими подходами лечения данных форм аритмий. Фиксированная доза 350 мг определена из расчета минимальной эффективной у человека дозы кавутилида 5 мг/кг и статистических данных о среднем весе взрослого человека в европейской популяции, составляющем 70,8 кг [7]. Контрольная группа с применением урежающей ритм терапии пропранололом была сформирована для исключения погрешностей оценки результатов применения кавутилида, связанных с вероятностью спонтанного купирования пароксизмов ФП/ТП.

Материал и методы

В исследование включены 70 пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП, которые были распределены в две группы. В первую группу включены 35 пациентов, которые имели показания для восстановления СР и которым проводилась МКВ кавутилидом посредством однократного внутривенного введения препарата в локтевую вену в фиксированной дозе 350 мг. В контрольной группе 35 пациентам применялась урежающая ритм терапия пропранололом внутрь в дозе 10-20 мг каждые 3-4 ч при необходимости (при сохранении ЧСС > 100 уд./мин или < 100 уд./мин при неудовлетворительной переносимости аритмии). В случае сохранения аритмии через 24 ч пациентам проводилась ЭКВ или МКВ с использованием кавутилида.

В рамках анализа результатов применения кавутилида и пропранолола оценивалось влияние каждого препарата на характер сердечного ритма (контроль ритма) и на ЧСС (контроль частоты).

Критериями невключения в исследование и исключения из него были приняты противопоказания к применению кавутилида с целью МКВ или пропранолола для контроля ЧСС, согласно действующим медицинским инструкциям, необходимость экстренного восстановления СР в связи с тяжестью клинических проявлений ФП/ТП, а также самостоятельное восстановление СР, произошедшее после рандо-

мизации, но до момента применения исследуемых препаратов.

Наблюдение включённых в исследование пациентов осуществлялось в течение 24 ч с использованием непрерывного мониторирования ЭКГ. В случае развития нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов, наблюдение пациентов продолжалось до разрешения клинической ситуации.

Характеристика включённых пациентов

Среди 70 включённых в исследование пациентов было 36 женщин и 34 мужчины. Средний возраст включённых пациентов составлял $64,80 \pm 10,55$ лет. На момент рандомизации у 59 пациентов регистрировалась ФП, у 11 — ТП. Сравнительная характеристика пациентов двух исследуемых групп представлена в табл. 1. Статистически значимые различия в основных демографических и клинико-инструментальных показателях, включая длительность купируемого эпизода ФП/ТП, не выявлены.

Критериями эффективности контроля ритма для обоих препаратов считались:

- факт восстановления СР в течение 1 ч и 24 ч наблюдения;

- время, в течение которого произошло купирование ФП или ТП;
- отсутствие устойчивых (длительностью более 30 сек.) рецидивов ФП/ТП в течение 24 ч наблюдения.

Критериями эффективности контроля частоты для обоих препаратов были:

- снижение ЧСС на 10 уд./мин и более от исходных значений;
- достижение критериев «мягкого контроля» ЧСС (ЧСС < 110 уд./мин) при сохраняющейся аритмии.

Критериями безопасности применения кавутилида являлось отсутствие:

- острых сердечно-сосудистых осложнений;
- желудочкового аритмогенного действия препаратов;
- значимого удлинения продолжительности интервала QT/QTc (>500 мс);
- снижения ЧСС < 50 уд./мин;
- увеличения ЧСС более чем на 20 уд./мин от исходных значений на момент начала введения препарата;

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование пациентов (n=70)

Показатели	Кавутилид 350 мкг, n=35	Пропранолол, n=35	Значение p
Пол (женский/мужской), n	20/15	16/19	0,339
Возраст (лет), M±SD	63,00±11,34	66,60±9,52	0,155
Вес (кг), M±SD	78,00±14,6	82,00±19,3	0,173
ИМТ (кг/м ²), M±SD	27,71±4,32	29,41±4,17	0,100
Наличие ГБ, n (%)	27 (77,1)	29 (82,9)	0,766
Наличие ИБС, n (%)	5 (14,3)	3 (8,6)	0,710
Наличие ХСН, n (%)	3 (8,6)	4 (11,4)	1,000
Интервенционные вмешательства в анамнезе (РЧА КТИ, РЧА ЛВ, КРИО ЛВ), n (%)	14 (40)	12 (34,3)	0,621
Размер ЛП (см) по данным трансторакальной ЭхоКГ, M±SD	4,09±0,44	4,25±0,31	0,131
Объем ЛП (мл) по данным трансторакальной ЭхоКГ, M±SD	72,97±18,96	76,81±14,67	0,430
ФВ ЛЖ (%) по данным трансторакальной ЭхоКГ, Me [Q25; Q75]	60,0 [55,0; 60,0]	60,0 [60,0; 60,0]	0,097
КДР ЛЖ (см) по данным трансторакальной ЭхоКГ, Me [Q25; Q75]	5,10 [4,75; 5,40]	4,80 [4,80; 5,30]	0,491
Форма аритмии (ФП/ТП), n	28/7	31/4	0,085
Длительность анамнеза ФП, (месяцы), Me [Q25; Q75]	42,0 [3,25; 72]	51,0 [24,0; 96,0]	0,062
Длительность пароксизма (часы), Me [Q25; Q75]	12,00 [1,75; 38,00]	15,00 [2,00; 31,50]	0,742
ЧСС (уд./мин) исходно, M±SD	116,83±21,58	122,71±15,60	0,196
Опыт лечения ААП, n (%)	30 (85,7)	28 (80)	0,752
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc, Me [Q25; Q75]	3,0 [1,5; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,228
Оценка клинических проявлений ФП по шкале EHRA (I, IIa, IIb, III), n	1/19/15/0	5/16/14/0	0,228

ААП — антиаритмические препараты, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КРИО — криоизоляция, КТИ — кавотрикуспидальный истмус, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, РЧА — радиочастотная катетерная абляция, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, p — уровень статистической значимости, n — абсолютное количество пациентов, Me — медиана, [25;75] — 25-й и 75-й перцентиль, M±SD — средние арифметические величины и стандартные отклонения

- развития пауз, длительностью более 3 сек. на фоне СР или в момент купирования аритмии, более 5 сек. — на фоне сохранения ФП/ТП.

Безопасность применения пропранолола оценивалась по тем же критериям, что и кавутилида, включая развитие желудочковых нарушений ритма, а также значимого удлинения интервалов QT/QTc. Дополнительным критерием безопасности для пропранолола принято отсутствие артериальной гипотензии (снижение артериального давления более чем на 20 мм рт.ст. от исходного значения бессимптомно или менее 20 мм рт.ст., сопровождавшегося клиническими проявлениями).

Правовые и этические аспекты

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им акад. Е.И. Чазова» Минздрава России 16.10.2023, протокол №293. Исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации. Все участники исследования подписали добровольное согласие.

Определение необходимого размера выборки

Расчёт необходимого объёма выборки осуществлён с использованием соответствующего онлайн-калькулятора¹. Учитывались данные об эффективности кавутилида в дозе 5 мкг/кг в восстановлении СР, составившей 56,7% в течение 15 мин у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП, и сведения о вероятности самостоятельного восстановления СР в течение сопоставимого временного интервала [6]. В исследовании RACE 7 ACWAS у 16% пациентов с пароксизмальной формой ФП, рандомизированных для проведения экстренной кардиоверсии, СР восстановился до начала лечения [8]. При допустимости ошибки 1-го порядка с вероятностью 1% и ошибки 2-го порядка с вероятностью 15% минимальный размер выборки для выявления клинически значимых различий составляет 70 пациентов, по 35 в каждой из групп.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020, включена в Единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022) RRID: SCR_023071.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные по-

казатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении применён U-критерий Манна–Уитни. Результаты, характеризующие эффективность и безопасность препарата, были выражены в процентном соотношении. Категориальные переменные сравнивались с использованием теста Хи-квадрат, либо (количество выявлений признака 5 и менее) точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Функции выживаемости (длительность сохранения аритмии после включения в исследование) оценивались при помощи кривых Каплана–Мейера.

Результаты

Оценка эффективности

Сравнительные данные эффективности использования кавутилида и пропранолола у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

В течение первых 60 мин СР в группе применения кавутилида был восстановлен у 27 из 35 пациентов (77,1%). В группе использования пропранолола за это время СР не был восстановлен ни у одного пациента ($p < 0,001$). За время дальнейшего наблюдения в течение 24 ч в группе применения кавутилида отмечалось еще 4 (11,4%) случая восстановления СР, таким образом, количество пациентов, восстановивших СР составило 31 из 35 (88,6%). В группе назначения пропранолола за время последующего наблюдения в течение 24 ч восстановление СР отмечено у 16 из 35 пациентов (45,7%), что почти в 2 раза меньше, чем после применения кавутилида ($p < 0,001$).

Медиана времени от введения 350 мкг кавутилида до купирования ФП составила 8,0 [5,0; 13,0] мин. В группе применения пропранолола купирование ФП происходило медленнее в 47 раз (рис.). Медиана времени до восстановления СР в этой группе лечения составила 375,0 [232,0; 915,0] мин, $p < 0,001$.

Повторные рецидивы ФП в течение 24 ч отмечались у 16,1% (5 из 31) пациентов в группе кавутилида и у 15,8% (3 из 16; $p = 1,000$) пациентов в группе пропранолола. В первой группе максимальная продолжительность рецидива составила 4,8 мин, во второй — 13 мин. Дополнительные медицинские вме-

¹ Kane SP. Sample Size Calculator. ClinCalc: <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>.

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности применения кавутилида и пропранолола у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП

Критерий эффективности	Кавутилид 350 мкг, n=35	Пропранолол, n=35	Значение P
Контроль ритма:			
– восстановление СР в течение 1 ч, n (%);	27 из 35 (77,1)	0 из 35 (0)	<0,001*
– в том числе при ТП;	7 из 7 (100)	0 из 4 (0)	<0,001*
– восстановление СР в течение 24 ч, n (%);	31 из 35 (88,6)	16 из 35 (45,7)	<0,001*
– время, в течение которого произошло купирование ФП/ТП, (мин) Me [Q25; Q75];	8,0 [5,0; 13,0]	375,0 [232,0; 915,0]	<0,001*
– отсутствие устойчивых (длительностью более 30 сек.) рецидивов ФП/ТП в течение 24 ч после восстановления СР, n (%);	26 из 31 (83,9)	13 из 16 (84,2)	1,000
Контроль частоты:			
– снижение ЧСС на 10 уд./мин и более от исходных значений на фоне сохраняющейся ФП/ТП, n (%);	3 из 4 (75)	28 из 35 (80)	0,413
– достижение ЧСС <110 уд./мин («мягкий контроль» ЧСС) при сохранении аритмии, n (%).	3 из 4 (75)	19 из 35 (54,3)	0,077

СР — синусовый ритм, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сокращения сердца, p — уровень статистической значимости, n — абсолютное количество пациентов, * — статистически значимые различия

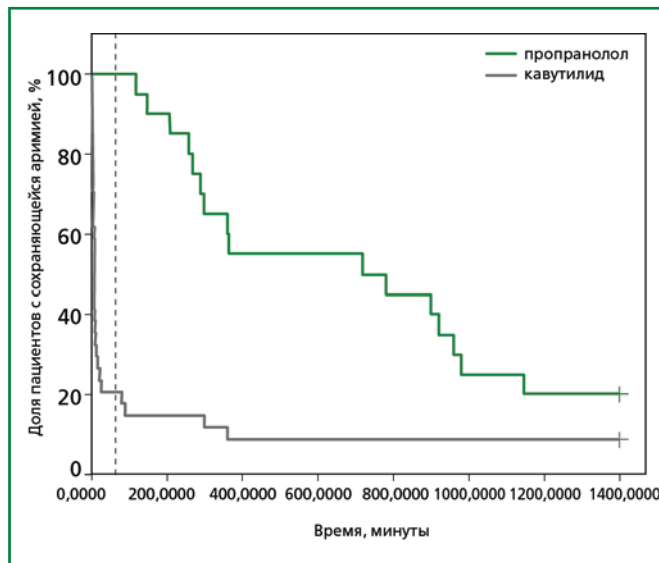


Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера, отражающие долю пациентов с сохраняющейся аритмией в течение 24 ч с момента введения исследуемых препаратов (кавутилид, пропранолол).

шательства не проводились, в обеих группах повторные пароксизмы ФП купировались самостоятельно.

Кавутилид в дозе 350 мкг позволил восстановить СР в течение 1 часа у всех 7 пациентов, имевших ТП. В то же время из 4 пациентов с ТП, в группе пропранолола, восстановление СР отмечалось у 2 пациентов (p < 0,001).

У 4 пациентов после введения кавутилида в дозе 350 мкг сохранялась аритмия, что позволило дать оценку урежающему ЧСС эффекту препарата. При этом у 3 из 4 пациентов (75%) отмечалось снижение ЧСС более чем на 10 уд./мин. Во всех этих слу-

чаях также были достигнуты критерии «мягкого контроля» ЧСС. В группе пропранолола снижение ЧСС на 10 и более уд./мин наблюдалось у 80% пациентов (28 из 35 больных). При этом критерии «мягкого контроля» ЧСС в течение 60 мин были достигнуты у 19 пациентов (54,3%). Эффективность пропранолола, как средства контроля ЧСС, не продемонстрировала значимых отличий от такого же действия кавутилида (табл. 2).

Оценка безопасности

На протяжении всего периода наблюдения за пациентами не было зарегистрировано ни одного случая острых сердечно-сосудистых осложнений или аритмогенного действия используемых препаратов.

При использовании как кавутилида в дозе 350 мкг, так и пропранолола не наблюдалось случаев трансформации ФП в ТП с нарастанием ЧСС.

После введения кавутилида удлинение интервала QT > 500 мс зарегистрировано у 3 пациентов (8,8%). У пациентов в группе пропранолола удлинение интервалов QT/QTс не зарегистрировано (p=0,239). Максимальное значение длительности интервала QT составило 510 мс, QTс — 551 мс; эти величины были зарегистрированы тотчас после восстановления СР. При последующем непрерывном мониторинге ЭКГ во всех случаях в течение 2 ч зафиксировано уменьшение длительности интервалов QT, QTс до значений < 500 мс.

У 2 пациентов из группы использования кавутилида зарегистрировано бессимптомное снижение ЧСС < 50 уд./мин (минимальная ЧСС 42 уд./мин, длительность эпизода брадикардии 6,05 сек.) в момент восстановления СР на 2-й минуте после введения препарата. В течение последующего наблюдения эпизоды брадикардии не регистрировались, средняя ЧСС составила 70 уд./мин. В группе применения пропра-

нолола эпизодов брадикардии не зарегистрировано ($p=0,493$).

Увеличение ЧСС более чем на 20 уд./мин, развитие пауз, как на фоне СР, так и на фоне продолжающейся ФП/ТП, эпизоды артериальной гипотензии не наблюдались ни у одного из участников исследования.

Ни по одному из избранных критериев безопасности не было выявлено статистически значимых различий между группами применения кавутилида и пропранолола.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют эффективность, безопасность и быстроту реализации фармакодинамического эффекта кавутилида при однократном внутривенном введении в дозе 350 мкг/сут. Восстановление СР у 77,1% включённых в исследование пациентов в течение 60 мин (и у 88,6% — в течение 24 ч) не уступает возможностям других антиаритмических препаратов I и III классов, применяемых для купирования пароксизмов ФП, а может быть, и превосходит их. Так, внутривенная инфузия антиаритмического препарата прокаинамида в ходе рандомизированного исследования RAFF2, в течение 60 мин приводила к восстановлению СР у 50% больных [9].

Эффективность других антиаритмических препаратов I класса, флекаинида и пропafenона, составляет 65-80%, однако эти препараты не используются у пациентов со структурными заболеваниями сердца, кроме того, достаточно распространён нежелательный эффект, артериальная гипотензия (распространённость которой достигает 15%), в ряде случаев ограничивает их применение [10]. При использовании кавутилида случаев клинически значимой артериальной гипотензии зарегистрировано не было. Следует также упомянуть результаты сравнительного исследования с амиодароном, показавшие статистически значимые преимущества кавутилида в фиксированной дозе 350 мкг в эффективности восстановления СР (93,3% vs 64,5%; $p=0,011$) при отсутствии значимых различий в показателях безопасности [11].

Обращает на себя внимание высокая результативность восстановления СР у пациентов с ТП. Согласно результатам исследований для ТП характерны устойчивые продолжительные приступы и меньшая эффективность антиаритмических препаратов по сравнению с ФП. Также возникает возможность развития такого нежелательного явления, как повышение частоты сокращений желудочков из-за увеличения длительности предсердного цикла reentry под влиянием препаратов и уменьшение кратности проведения волн F через атриоventрикулярное соединение. По этим причинам антиаритмические препа-

раты обычно не используются при купировании ТП [12]. В представленном исследовании после введения кавутилида в дозе 350 мкг СР был восстановлен у всех 7 пациентов, а значимого (более чем на 20 уд./мин) нарастания ЧСС не было отмечено ни у одного из них.

Применение ЧСС-урежающей терапии пропранололом — распространённый подход к ведению пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП/ТП. Исследование RACE 7 ACWAS показало, что на фоне приема урежающих ЧСС препаратов у многих пациентов (69%) СР восстанавливается самостоятельно в течение 48 ч, что ставит вопрос о необходимости неотложной кардиоверсии [8]. Однако такая выжидательная тактика требует продленного наблюдения и увеличивает сроки госпитализации и временной нетрудоспособности пациентов. Наличие этой группы позволило минимизировать получение ошибочных результатов, переоценку истинной купирующей эффективности кавутилида и дало возможность получить статистические данные об эффективности и безопасности кавутилида.

Применение минимальной фиксированной дозы кавутилида обеспечило восстановление СР в 47 раз быстрее, чем в группе контроля ЧСС. Это позволяет утверждать, что высокая частота восстановления СР после внутривенного введения кавутилида (табл. 2) является не случайным событием, но отражает прямой антиаритмический эффект исследуемого препарата. Столь быстрое восстановление СР (8,0 [5,0; 13,0] мин) после введения кавутилида в дозе 350 мкг может способствовать не только сокращению сроков госпитализации пациентов с пароксизмами ФП/ТП, но и иметь перспективы амбулаторного применения кавутилида с целью предупреждения необходимости госпитализации и скорейшего восстановления трудоспособности пациентов.

Еще одним важным результатом работы является демонстрация эффекта снижения ЧСС под действием кавутилида в условиях сохраняющейся ФП/ТП. Так, у пациентов, не восстановивших СР после введения кавутилида в дозе 350 мкг, «мягкий контроль» ЧСС (менее 110 уд./мин) был достигнут в 75% случаев.

Использование кавутилида, как и пропранолола, не сопровождалось серьёзными нежелательными явлениями. Это подтверждает безопасность применения фиксированной дозы кавутилида 350 мкг при высоких показателях ее эффективности и указывает на целесообразность продолжения клинических исследований на более широком контингенте пациентов, положительные результаты которых могут усовершенствовать подходы к оказанию медицинской помощи при пароксизмах ФП и ТП.

Ограничения исследования

Размер выборки (70 пациентов) был определён для выявления значимых различий в эффективности лечения. Принимая во внимание низкую частоту регистрации нежелательных явлений, количество наблюдений может быть недостаточно для выявления различий в критериях безопасности между группами сравнения.

Заключение

Однократное внутривенное введение кавутилида в дозе 350 мкг является эффективным и безопасным способом восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ТП, имеющим перспективы к расширению клинического применения.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

- Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):85-93. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-21. DOI:10.1177/1747493019897870. Erratum in: *Int J Stroke*. 2020;15(9):NP11-2. DOI:10.1177/1747493020905964.
- Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4-20. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
- Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 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 EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, et al. [Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Therapeutic Archive*. 2015;87(1):38-48. (In Russ.) [Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю. и др. Рефралон (ниферидил) — новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. Терапевтический архив. 2015;87(1):3848]. DOI:10.17116/terarkh201587138-48.
- Gagloeva DA, Mironov NYu, Dzaurova KhM, et al. Results of a prospective randomized study comparing efficacy and safety of refralon and amiodarone for cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1):63-70. (In Russ.) [Гарлоева Д.А., Миронов Н.Ю.,
- Дзаурова Х.М. и др. 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. Вестник аритмологии. 2024;31(1):63-70]. DOI:10.35336/VA-1289.
- Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*. 2012;12:439. DOI:10.1186/1471-2458-12-439.
- Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, et al.; RACE 7 ACWAS Investigators. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1499-508. DOI:10.1056/NEJMoa1900353.
- Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10221):339-49. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32994-0.
- Merino JL, Tamargo J, Blomström-Lundqvist C, et al. Practical compendium of antiarrhythmic drugs: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace*. 2025;27(8):euaf076. DOI:10.1093/europace/euaf076.
- Krymukova MA, Mironov NYu, Yuricheva YuA, et al. Cavutilide (fixed dose) versus amiodarone in paroxysmal atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2025;(4):88-94. (In Russ.) [Крымукова М.А., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А. и др. Применение фиксированной дозы кавутилида в сравнении с амиодароном при пароксизмах фибрилляции предсердий. Евразийский Кардиологический Журнал. 2025;(4):88-94]. DOI:10.38109/2225-1685-2025-4-88-94.
- Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation*. 1996;94(7):1613-21. DOI:10.1161/01.cir.94.7.1613.

Сведения об Авторах/About the Authors

Крымукова Марина Анзоровна [Marina A. Krymukova]

eLibrary SPIN 9844-2013, ORCID 0000-0002-4620-6181

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

Свиридова Виктория Витальевна [Victoria V. Sviridova]

eLibrary SPIN 2015-5193, ORCID 0009-0003-3479-219X

Соколов Сергей Федорович [Sergey F. Sokolov]

eLibrary SPIN 5551-8391, ORCID 0000-0001-5418-7796

Голицын Сергей Павлович [Sergey P. Golitsyn]

ORCID 0000-0001-9913-9974

Адреса организаций авторов: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д.15а, Москва, 121552, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Akademika Chazova str., 15a, Moscow, 121552, Russia.