

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОНВЕРСИЯ РИТМА СЕРДЦА АМИОДАРОНОМ И НИФЕРИДИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ И ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ

Тюрин В.П., Пронин А.Г.*, Прокопенко А.В.
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.87.97.017

Резюме. 143 пациентам была проведена медикаментозная конверсия ритма сердца. В качестве препарата для терапии у 50 пациентов использовался ниферидил, у 93 — амиодарон. Проведен сравнительный анализ для установления эффективности и безопасности медикаментозной конверсии ритма этими препаратами у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий. Установлено, что для восстановления синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий ниферидил не уступает амиодарону, а у больных с трепетанием предсердий превосходит его при условии, что трепетание предсердий имеет тахисистолический вариант. Амиодарон был статистически значимо более безопасен во всех группах по развитию таких неблагоприятных осложнений как: появление брадикардии с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту и удлинение периода реполяризации желудочков сердца (интервала QTc на ЭКГ). Значимо чаще у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий при проведении медикаментозной конверсии ритма сердца ниферидилом регистрировалась желудочковая экстрасистолия I–IVa степени градации по Лауну, но как правило, она спонтанно регрессировала у большинства больных в первые часы после введения препарата.

Ключевые слова: медикаментозная конверсия ритма сердца, амиодарон, ниферидил, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий.

Введение

Фибрилляция и трепетание предсердий — являются самыми часто встречающимися видами нарушений ритма сердца [1–3]. Распространенность их составляет 35 млн. человек в мире, из которых на долю фибрилляции предсердий приходится около 90%, а трепетания — 10% [4–6].

Наличие у пациентов данных видов нарушений ритма сердца сопряжено с риском развития кардиогенных эмболий и хронической сердечной недостаточности, которые в свою очередь обуславливают увеличение смертности в 3 раза по сравнению с людьми того же возраста без этих патологических состояний [2; 7].

Достоверно известно, что частота фибрилляции и трепетания предсердий увеличивается с возрастом, а мужчины страдают в 1,7–5 раз чаще, чем женщины [3; 4].

Примерно треть всех госпитализаций по поводу аритмий приходится на фибрилляцию и трепетание предсердий [5; 6].

Одним из важных моментов в лечении пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий является ее купирование, что уменьшает вероятность и скорость развития осложнений [3; 4].

DRUG CONVERSION OF HEART RHYTHM BY AMIODARONE AND NIFERIDILE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER

Tyurin V.P., Pronin A.G.*, Prokopenko A.V.
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. In 143 patients underwent drug-induced heart rate conversion. Niferidil was used as a drug for therapy in 50 patients, and amiodarone was used in 93 patients. A comparative analysis was performed to determine the effectiveness and safety of drug conversion of heart rhythm with these drugs in patients with atrial fibrillation and flutter. It was found that to restore sinus rhythm in patients with atrial fibrillation, niferidil is not inferior to amiodarone, and in patients with atrial flutter, it is superior to it, provided that atrial flutter has a tachysystolic variant. Amiodarone was statistically significantly safer in all groups for the development of such adverse complications as: the appearance of bradycardia with a heart rate of less than 50 beats per minute and the lengthening of the period of repolarization of the ventricles of the heart (the QTc interval on the ECG). Significantly more often in patients with atrial fibrillation and fluttering during conversion of heart rhythm with niferidil, ventricular extrasystoles were registered, but they spontaneously regressed in most patients in the first hours after administration of the drug.

Keywords: Pharmacological conversion of heart rhythm, amiodarone, niferidile, atrial fibrillation, atrial flutter.

В настоящее время для медикаментозной конверсии ритма наиболее часто используется амиодарон, на фоне терапии которым восстановление синусового ритма наступает у 70% пациентов с фибрилляцией и у 25% — пациентов с трепетанием предсердий [8]. Данный препарат является в настоящее время самым безопасным, в плане развития проаритмогенных эффектов [8]. При купировании фибрилляции предсердий максимальный эффект амиодарона развивается через 12–24 часа, поэтому амиодарон не является препаратом для неотложной терапии фибрилляции и трепетания предсердий [9]. Еще одним недостатком данного препарата является его экстракардиальная токсичность [9].

В настоящее время набирает популярность новый антиаритмический препарат, разработанный в РФ — ниферидил [10; 11]. Он высокоэффективен в качестве средства для медикаментозной конверсии ритма. При применении этого препарата синусовый ритм восстанавливается у 50–80% пациентов с фибрилляцией, и у 80–100% пациентов с трепетанием предсердий [10]. Практически у всех пациентов восстановление синусового ритма происходит через 15–45 минут от момента введения. Однако его использование может быть сопряжено с развитием проаритмогенных эффектов [10; 11].

* e-mail: lek32@yandex.ru

Вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата для медикаментозной конверсии ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий остается открытым.

Цель исследования

Сравнить эффективность и безопасность медикаментозной конверсии ритма амиодароном и ниферидилом у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий.

Материалы и методы

В исследование были включены 143 пациента, находившихся на стационарном лечении с 2019 по 2020 гг. по поводу фибрилляции и трепетания предсердий, которым проводилась попытка медикаментозной конверсии ритма препаратами амиодарон или ниферидил. Всем больным выполняли только консервативное лечение. Выбор варианта терапии определялся лечащим врачом с учетом клинической ситуации и сопутствующей патологии, а так же отсутствия противопоказаний для применения амиодарона или ниферидила, указанных в аннотациях к данным препаратам.

Все пациенты, в зависимости от препарата, используемого для медикаментозной конверсии ритма, были разделены на две группы. Пациентам первой группы проводилось лечение ниферидилом — 50 больных (36 мужчин, 14 женщин, в возрасте от 29 до 72 лет, средний возраст составил $58,8 \pm 9,7$ года). Из них фибрилляция предсердий была у 31 (62%) пациента, трепетание — у 19 (38%) больных. Препарат вводили в 3 последовательных дозах каждая по 10 мг на 1 кг массы тела в течение 3 минут. Интервал между введением доз составлял 15 минут. Вторую и третью дозы ниферидила применяли только при неэффективности предыдущих. Введение прекращали в случае восстановления синусового ритма или возникновения побочных эффектов.

Пациентам второй группы проводилась медикаментозная конверсия ритма сердца амиодароном — 93 пациента. Мужчин было 60, женщин — 33. Возраст больных колебался от 26 до 80 лет, средний возраст составил $58,9 \pm 14,1$ года. Из них фибрилляция предсердий была у 78 (83,9%) пациентов, трепетание — у 15 (16,1%) больных. Препарат вводился путем внутривенной инфузии до 1200 мг в сутки, до 48 часов от момента развития нарушения ритма сердца. Введение прекращали в случае восстановления синусового ритма или возникновения побочных эффектов.

Всем пациентам перед началом терапии выполняли общеклинические и биохимические исследования крови, ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости — чреспищеводную ЭхоКГ. Медикаментозную кардиоверсию и последующее динамическое наблюдение в течение 24 часов проводили в условиях реанимационного отделения под контролем ЭКГ. При отсутствии эффективности проводимой медикаментозной терапии выполнялась электроимпульсная терапия.

Критериями эффективности проводимой терапии служили восстановление синусового ритма и отсутствие проаритмогенных эффектов, таких как:

- 1) брадикардия с частотой сокращения желудочков менее 50 в минуту;
- 2) увеличение количества желудочковых экстрасистол;
- 3) устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия, в том числе по типу «пируэт»;
- 4) появление признаков нарушений проводимости сердца (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада различных степеней);
- 5) удлинение периода реполяризации желудочков сердца (интервала QTc на ЭКГ).

Результаты исследования и обсуждение

Подтверждено, что мужчины в 1,8–2,6 раза чаще страдают пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий, при этом фибрилляцией в 1,6–2,4 раза, трепетанием — в 2,8–4 раза.

На фоне проводимой терапии направленной на конверсию ритма сердца восстановление синусового ритма констатировано у 39 (78%) пациентов получавших ниферидил и у 59 (63,4%) пациентов — амиодарон ($p = 0,08$). При этом у пациентов с фибрилляцией предсердий частота восстановления синусового ритма при применении нифедрила была практически такой же как и при использовании амиодарона, 77,4% и 70,5%, соответственно ($p = 0,46$). У пациентов с трепетанием предсердий, которым проводилась терапия ниферидилом статистически достоверно чаще регистрировалось восстановление синусового ритма по сравнению с пациентами, которым проводилась терапия амиодароном, 78,9% против 26,7% ($p < 0,01$) (таблица 1).

У пациентов с трепетанием предсердий получавших амиодарон во всех случаях восстановление синусового ритма отмечалось после трансформации его в фибрилляцию предсердий. А у пациентов с трепетанием предсердий, которым проводилась терапия ниферидилом, восстановление синусового ритма происходило без такой трансформации.

Установлено, что среди пациентов с трепетанием предсердий, у которых на фоне медикаментозной терапии ниферидилом был восстановлен синусовый ритм, превалировала тахисистолия с частотой сокращения желудочков более 100 ударов в минуту (73,6%), а у всех пациентов той же группы, у которых восстановления синусового ритма не наступило была нормосистолия, с частотой сокращения желудочков до 90 ударов в минуту. Таким образом, было сделано предположение о взаимосвязи восстановления синусового ритма у пациентов с трепетанием предсердий с показателем частоты сокращений желудочков, которое подтвердилось при помощи анализа корреляции. Была установлена сильная корреляционная зависимость ($r = 0,92$) восстановления синусового ритма при медикаментозной конверсии ниферидилом от частоты сокращений желудочков, перед началом терапии.

Табл. 1. Частота восстановления синусового ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий в зависимости от вида терапии

	Трепетание предсердий		p	Фибрилляция предсердий		p
	Ниферидил n = 19	Амиодарон n = 15		Ниферидил n = 31	Амиодарон n = 78	
Восстановлен	78,9%	26,7%	<0,01	77,4%	70,5%	0,46
Не восстановлен	21,1%	73,3%	<0,01	22,6%	29,5%	0,47

После восстановления синусового ритма у больных в обеих группах сравнения чаще отмечалось развитие брадикардии с частотой сокращения желудочков менее 60 в минуту у пациентов с трепетанием предсердий, по сравнению с пациентами с фибрилляцией предсердий, но при сравнении данного параметра у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий в зависимости от вида медикаментозной конверсии ритма сердца значимых различий не установлено (Рис. 1).

Развитие брадикардии с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту статистически достоверно чаще регистрировалось у пациентов которым проводилась медикаментозная конверсия ритма сердца ниферидилом, по сравнению с пациентами получавшими лечение амиодароном, 20% и 3,2%, соответственно, ($p < 0,01$).

При использовании ниферидила для медикаментозной конверсии ритма сердца у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий, через 3–5 минут после введения препарата, у 56% пациентов регистрировалась частая желудочковая экстрасистолия, по типу би-, три- или квадригеиминии. У больных получавших амиодарон, ни у одного из пациентов не отмечалось появления экстрасистолии ($p < 0,01$). Данное осложнение в 85,7% случаев полностью спонтанно регрессировало в течение последующих 2 часов после введения препарата.

Такие грозные нарушения ритма, как развитие желудочковой тахикардии, в том числе по типу «пируэт», появление признаков нарушений проводимости сердца (синоатриальная блокада, атриовентрикулярные блокады различных степеней) встречались чаще, но статистически незначимо, у пациентов которым проводилось лечение ниферидилом (таблица 2).

При сравнении средних значений интервалов QRS и QT по данным ЭКГ до и после медикаментозной конверсии ритма у пациентов сравниваемых групп статистически достоверной разницы получено не было. Однако, при сравнении средних значений удлинение периода реполяризации желудочков сердца (увеличения интервала QTc) после восстановления синусового ритма со значениями до проведения медикаментозной конверсии было установлено, что у пациентов получавших ниферидил статистически достоверно выше этот показатель, чем у пациентов лечение которых проводилось амиодароном (таблица 3).

Выводы

1. Подтверждено, что мужчины страдают фибрилляцией предсердий в 1,6–2,4 раза чаще женщин, а трепетанием — в 2,8–4 раза.

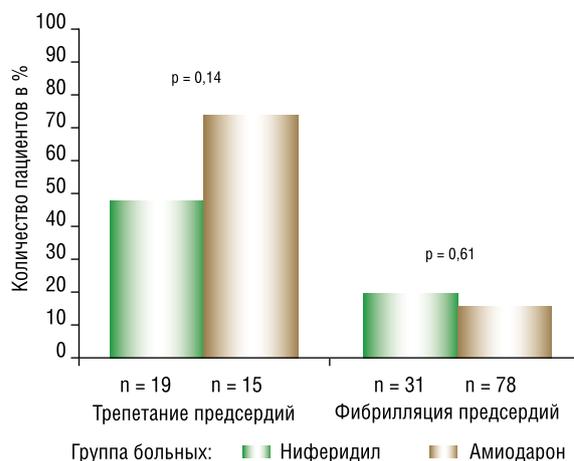


Рис. 1. Частота снижения ЧСС менее чем 60 ударов в минуту у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после восстановления синусового ритма в зависимости от вида терапии.

Табл. 2. Частота возникновения нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий после проведения медикаментозной конверсии ритма сердца ниферидилом и амиодароном

	Ниферидил n = 50	Амиодарон n = 93	p
Желудочковая тахикардия	2%	0%	0,43
Желудочковая тахикардия по типу «пируэт»	4%	0%	0,26
Нарушений проводимости сердца	2%	0%	0,43

Табл. 3. Сравнение ЭКГ интервалов у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий до и после медикаментозной конверсии ритма ниферидилом и амиодароном

ЭКГ интервал	Ниферидил n = 50	Амиодарон n = 93	p
QRS до медикаментозной кардиоверсии	0,087±0,01 мсек	0,09±0,01 мсек	0,09
QRS после медикаментозной кардиоверсии	0,089±0,02 мсек	0,09±0,01 мсек	0,69
PQ после медикаментозной кардиоверсии	0,17±0,04 мсек	0,18±0,02 мсек	0,73
QTc до медикаментозной кардиоверсии	0,35±0,04 мсек	0,36±0,04 мсек	0,16
QTc после медикаментозной кардиоверсии	0,43±0,12 мсек	0,4±0,04 мсек	0,83
Увеличения интервала QTc после медикаментозной кардиоверсии	0,08±0,08 мсек	0,04±0,01 мсек	<0,01

2. Установлено, что по частоте восстановления синусового ритма ниферидил не уступает амиодарону у пациентов с фибрилляцией предсердий, 77,4% и 70,5%, соответственно, ($p = 0,46$), и значительно превосходит его при медикаментозной конверсии ритма сердца у пациентов с трепетанием предсердий, 78,9% и 26,7%, соответственно, ($p < 0,01$).
3. Восстановление синусового ритма при медикаментозной конверсии ниферидилом зависит от частоты сердечных сокращений до проведения терапии. Наиболее часто восстановление происходит у пациентов с тахисистолией с частотой сокращения желудочков более 100 ударов в минуту.
4. После восстановления синусового ритма развитие брадикардии с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту статистически достоверно чаще регистрировалось у пациентов которым проводилась медикаментозная конверсия ритма сердца ниферидилом, по сравнению с пациентами получавшими лечение амиодароном, 20% и 3,2%, соответственно, ($p < 0,01$).
5. У 56% пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий при проведении медикаментозной конверсии ритма сердца ниферидилом через 3–5 минут после введения препарата, регистрируется частая желудочковая экстрасистолия, которая регрессирует у большинства больных в первые часы после манипуляции. При применении амиодарона таких осложнений нет.
6. Амиодарон безопаснее при сравнении с ниферидилом по таким проаритмогенным эффектам как: устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия, в том числе по типу «пируэт», появление признаков нарушений проводимости сердца, удлинение периода реполяризации желудочков сердца (интервала QTc на ЭКГ).
7. Karnik AA. Epidemiology of atrial fibrillation and heart failure: a growing and important problem. *Cardiol Clinics*. 2019;37(2):119–129. doi: 10.1016/j.ccl.2019.01.001.
8. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Practice*. 2018;72(3):e13070. doi: 10.1111/ijcp.13070.
9. Ревишвили А.Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. — М.: ВНОА, 2017. [Revishvili ASH. *Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv*. Moscow: VNOA; 2017. (In Russ).]
10. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
11. Миллер О.Н., Сыров А.В., Дошчичин В.Л., и др. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т.21. — №5. — С. 43–50. [Miller ON, Syrov AV, Doshchitsin VL, et al. Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):43–50. (In Russ).]
12. Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Чазов Е.И., и др. Рефралон (ниферидил) — новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т.87. — №1. — С. 38–48. [Maykov EB, Yuricheva YuA, Chazov EI, et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Ther Arkh*. 2015;87(1):38–48. (In Russ).]
13. Чазов Е.И., Юричева Ю.А., Майков Е.Б., и др. Эффективность и безопасность нового антиаритмического препарата III класса ниферидила в купировании персистирующей формы фибрилляции и трепетания предсердий // *Кардиологический вестник*. — 2011. — Т. VI. — №1. — С. 5–15. [Chazov EI, Yuricheva YA, Maykov EB, et al. Efficacy and safety of new class III antiarrhythmic agent niferidil in reduction of with persistent atrial fibrillation and flutter. *Kardiologicheskii vestnik*. 2011;VI(1):5–15. (In Russ).]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*. — 2012. — Т.9. — № 2. — С. 5–13. [Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2012;9(2):5–13. (In Russ).]
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Eng Ed)*. 2017;70(1):50. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
4. *Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых*. Клинические рекомендации. — М.: Минздрав России, 2016. [Fibrillyatsiya i trepetanie predserdii u vzroslykh. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Minzdrav Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-fibrillyatsiya-i-trepetanie-predserdii-u-vzroslykh-utv>. Ссылка активна на 29.07.2020.