

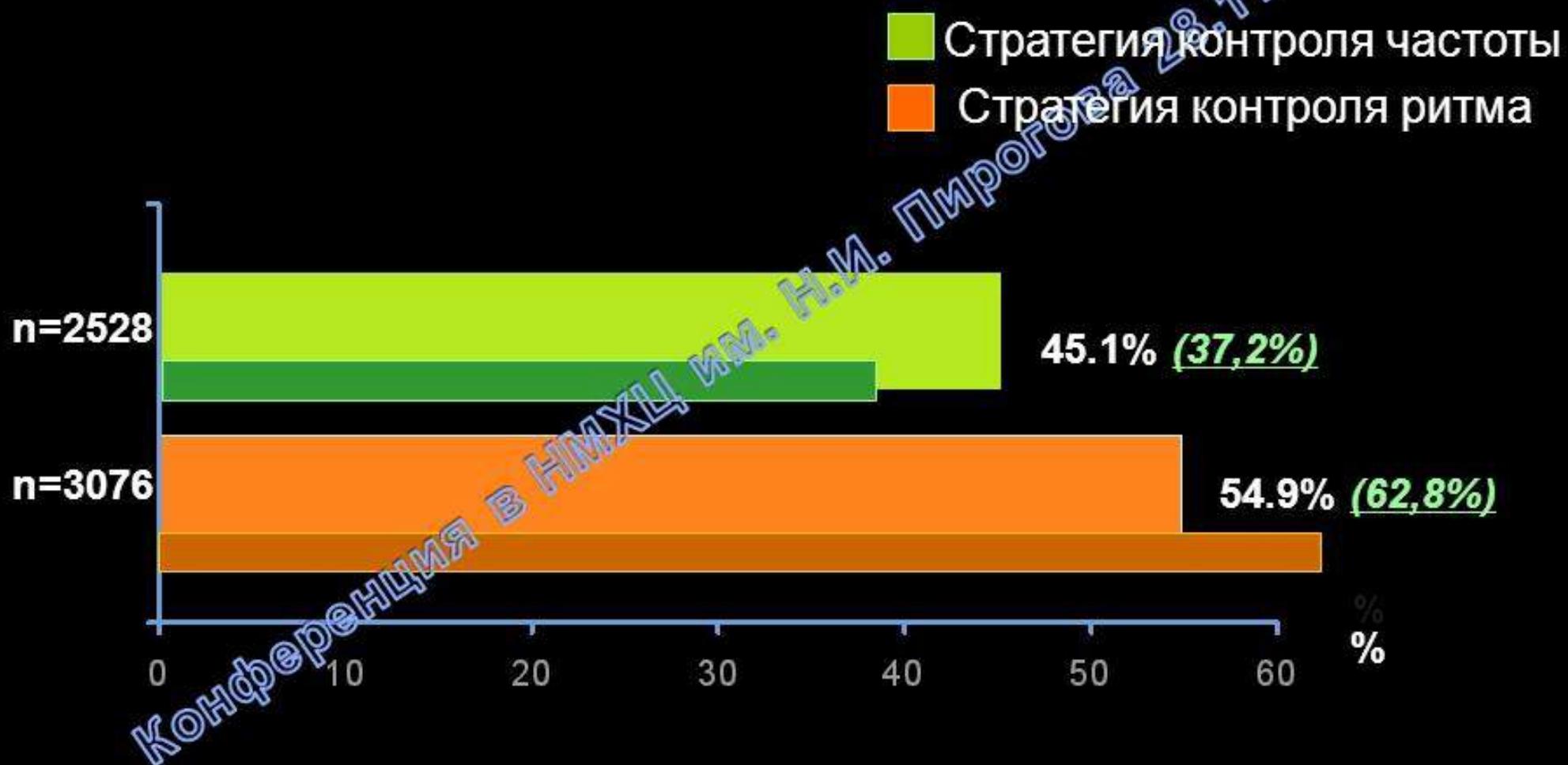
Эволюция подходов к антиаритмической фармакотерапии фибрилляции предсердий

ГОЛИЦЫН С.П.

Лекарственная кардиоверсия при персистирующей фибрилляции предсердий, как новая клиническая реальность

ГОЛИЦЫН С.П.

RecordAF: врачебный выбор на исходном визите *n=5604*



A.J.Camm *et al*, JACC 2011;58:493-501

(Европейское наблюдательное исследование n=3119)

Попытки восстановления синусового ритма
(исходный визит)



Н.Л.Гурвич
Г.С.Юньев

1939

первые экспериментальные
исследования по оптимизации
параметров электрической
дефибрилляции сердца теплокровных
посредством конденсаторного
разряда

Н.Л.Гурвич, Г.С.Юньев «О восстановлении нормальной деятельности
фибрилирующего сердца теплокровных посредством конденсаторного разряда»
Бюллетень эксперимент. биол. мед., 1939, №8, с.55-59.

1980

Leon Resnekov в книге “**CARDIAC ARRHYTHMIAS**” ed by William J.Mandel:

Фибрилляция предсердий (ФП) является той формой нарушения ритма сердца, при которой наиболее часто применяется электрическая кардиоверсия.

Успех кардиоверсии не зависит от возраста, пола, характера заболевания сердца. Важнейшим фактором успеха является продолжительность аритмии.

1998

Atrial Fibrillation: current knowledge and recommendations for management

(Working group report, Eur Heart J, 1998, 1294-1320):

Лекарственная терапия, направленная на восстановление синусового ритма, играет свою роль у пациентов с ФП продолжительностью менее 48 часов, так как за пределами этого срока ее эффективность драматически снижается.

Электрическая кардиоверсия остается методом выбора в восстановлении синусового ритма у больных с хроническим течением ФП.



2001
2006

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary

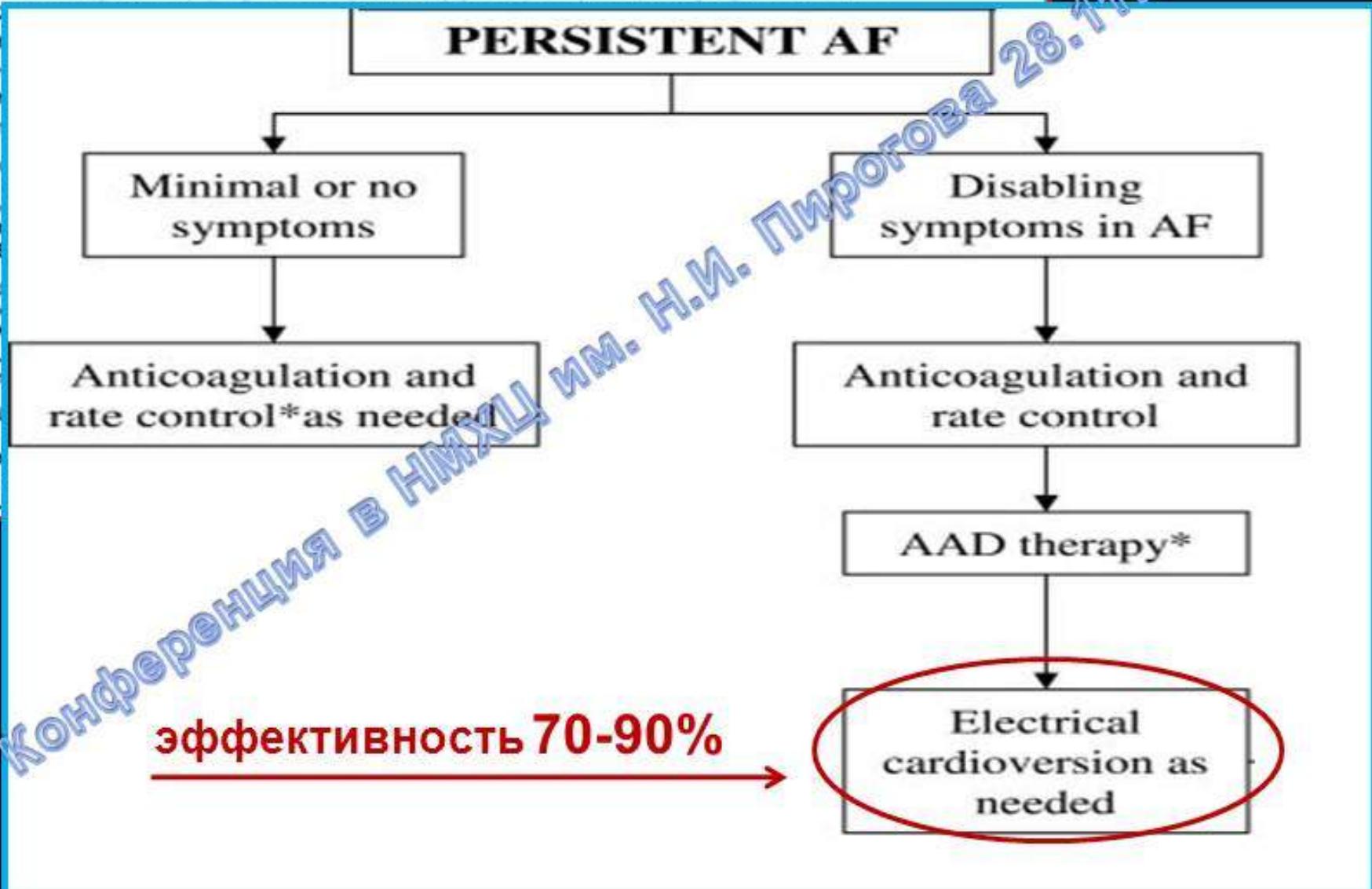
A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice

Guide
Patient
Development
the H

Author
FAHA,
Kenne
MD, FA
MD, F

ESC
G
Andrzej
Janusz

John L.
Ady Cr
ACC/A
FACC,
MD, FA
FAHA;



...проведение
лекарственной
кардиоверсии
представляется
наиболее
эффективным в
пределах 7 дней
от начала ФП...



European Heart Journal (2006) 27, 1979–2020
doi:10.1093/euheartj/ehn376

ACC/AHA/ESC Guidelines

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary

A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation)

Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society

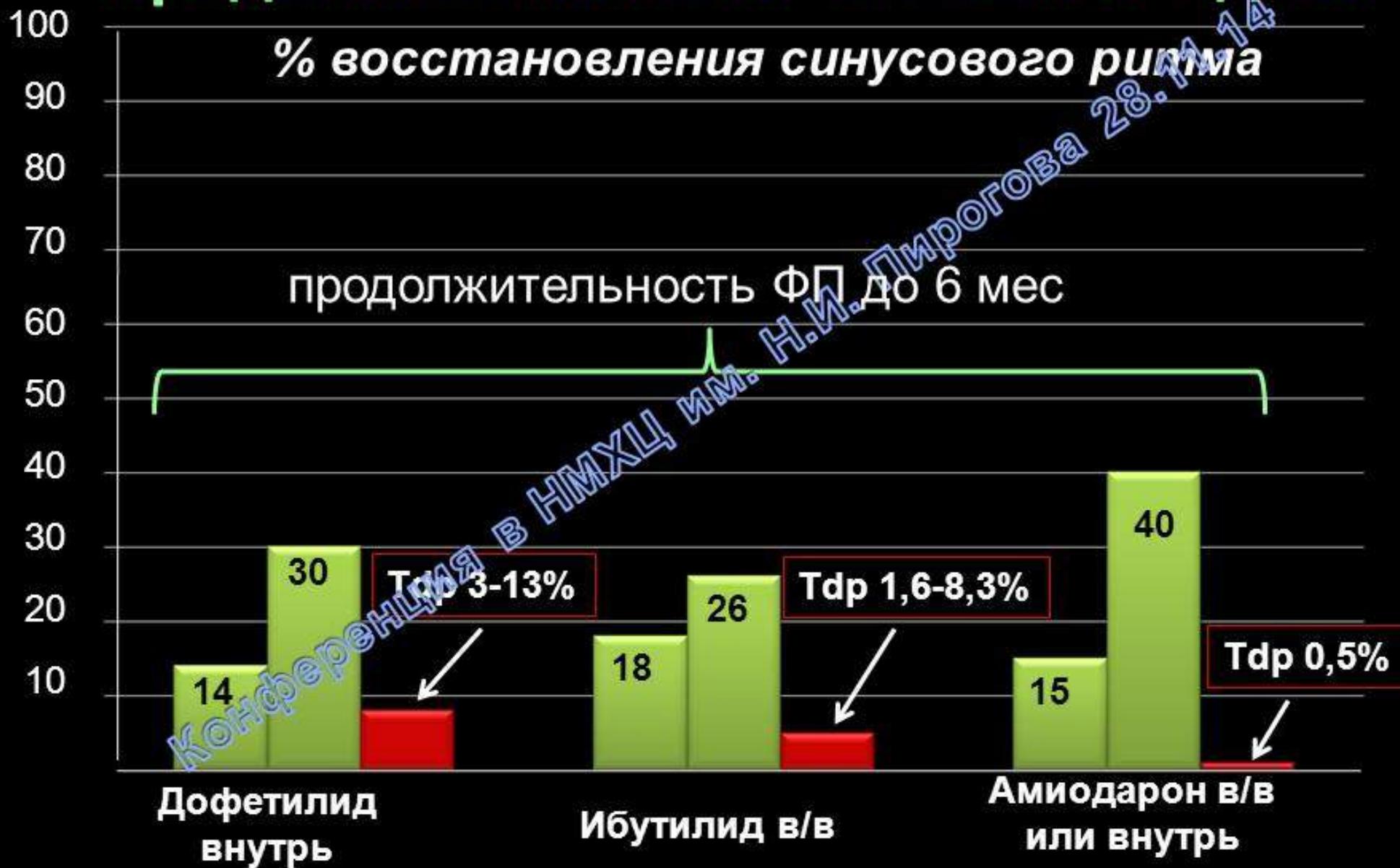
TABLE 17. Recommendations for Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation Present for More Than 7 d

Drug*	Route of Administration	Recommendation Class	Level of Evidence	References
Agents with proven efficacy				
Dofetilide	Oral	I	A	498–503
Amiodarone	Oral or intravenous	IIa	A	496, 504, 516, 527–534
Ibutilide	Intravenous	IIa	A	510–515
Less effective or incompletely studied agents				
Disopyramide	Intravenous	IIb	B	544
Flecainide	Oral	IIb	B	489–491, 493, 504–509
Procainamide	Intravenous	IIb	C	510, 512, 536, 557
Propafenone	Oral or intravenous	IIb	B	494, 495, 505, 509, 516–526
Quinidine	Oral	IIb	B	489, 494, 524, 529, 537–539, 698
Should not be administered				
Digoxin	Oral or intravenous	III	B	375, 494, 505, 526, 530, 542
Sotalol	Oral or intravenous	III	B	513, 538–540, 543

Наиболее эффективные средства лекарственной кардиоверсии при продолжительности ФП более 7 дней



Наиболее эффективные средства лекарственной кардиоверсии при продолжительности ФП более 7 дней



Vernakalant Hydrochloride for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation

A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Denis Roy, MD; Craig M. Pratt, MD; Christian Torp-Pedersen, MD; Dr. George Wyse, MD, PhD;



Vernakalant Hydrochloride for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation

A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Denis Roy, MD; Craig M. Pratt, MD; Christian Torp-Pedersen, MD; D. George Wyse, MD, PhD;





Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof

2010

Лекарственная кардиоверсия при персистирующей ФП
не упоминается!!!

Table 12 Drugs and doses for pharmacological conversion of (recent-onset) AF = менее 48 часов

Drug	Dose	Follow-up dose	Risks
Amiodarone	5 mg/kg i.v. over 1 h	50 mg/h	Phlebitis, hypotension. Will slow the ventricular rate. Delayed AF conversion to sinus rhythm.
Flecainide	2 mg/kg i.v. over 10 min, or 200–300 mg p.o.	N/A	Not suitable for patients with marked structural heart disease; may prolong QRS duration, and hence the QT interval; and may inadvertently increase the ventricular rate due to conversion to atrial flutter and 1:1 conduction to the ventricles.
Ibutilide	1 mg i.v. over 10 min	1 mg i.v. over 10 min after waiting for 10 min	Can cause prolongation of the QT interval and torsades de pointes; watch for abnormal T-U waves or QT prolongation. Will slow the ventricular rate.
Propafenone	2 mg/kg i.v. over 10 min, or 450–600 mg p.o.		Not suitable for patients with marked structural heart disease; may prolong QRS duration; will slightly slow the ventricular rate, but may inadvertently increase the ventricular rate due to conversion to atrial flutter and 1:1 conduction to the ventricles.
Vernakalant	3 mg/kg i.v. over 10 min	Second infusion of 2 mg/kg i.v. over 10 min after 15 min rest	So far only evaluated in clinical trials; recently approved. ^{68–70*}

Экспериментальные электрофизиологические исследования нибентана и ниферидила (руководитель лаборатории - академик Л.В.Розенштраух)

Анюховский Е.П., Белошапко Г.Г., Богданов К.Ю.,
Виноградова Т.М., Глухов А.В., Захаров С.И.,
Иванова А.И., Нестеренко В.В., Резник А.В.,
Федоров В.В., Шарифов Щ.Ф., Юшманова А.В.

Основные электрофизиологические эффекты нибентана и ниферидила по данным экспериментальных исследований⁽¹⁾.¹⁴

- Препараты дозо-зависимо увеличивают потенциал действия за счет замедления конечной фазы реполяризации.
- Препараты дозо-зависимо подавляют калиевый ток задержанного выпрямления (I_K). Ниферидил вызывает замедление входящего кальциевого тока большой проводимости (I_{CaL}).
- Препараты дозо-зависимо увеличивают рефрактерные периоды предсердий (в большей степени) и желудочков (в меньшей степени). Разница в приросте рефрактерностей предсердий и желудочков более выражена у ниферидила.
- Препараты вызывают умеренное угнетение пейсмейкерной активности синусового узла.

Основные электрофизиологические эффекты нибентана и ниферидила по данным экспериментальных исследований (2).¹⁴

- Препараты не влияют на скорости проведения по тканям сердца.
- Препараты обладают холинолитической активностью.
- Препараты высоко эффективны в прекращении и предотвращении ваготонической фибрилляции предсердий.
- Антиаритмический активность препаратов связана с их способностью увеличивать рефрактерные периоды за счет удлинения фаз реполяризации, что характерно для противоаритмических средств III класса.
- Ниферидил проявляет свою активность в дозах на порядок меньших чем у нивентана.

Эффекты нибентана и ниферицила по результатам внутрисердечных ЭФИ, выполненных в условиях клиники

НИБЕНТАН	ПОКАЗАТЕЛЬ	НИФЕРИДИЛ
↑+	ССЦ	↑+
0	PQ	0
0	QRS	0
↑↑++++	QT/QTс	↑+++
0	Предс. проводимость	0
0	AH	0
0	HV	0
↑↑++++	ЭРП предсердий	↑↑++++
+++	ФРП АВ-узла	↑++
↑+++	ЭРП желудочков	↑++

Лекарственная кардиоверсия с применением нибентана (n=64) и ниферидила (n=132) у больных с персистирующей формой течения фибрилляции и трепетания предсердий

Цели исследований:

Изучить эффективность и безопасность внутривенного введения нибентана, в дозах 0,065 и 0,125 мг/кг, и ниферидила, в дозах 10, 20 и 30 мкг/кг для восстановления синусового ритма у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий(ТП)

Критерии включения:

- ФП или ТП длительностью более 7 суток
- Возраст от 18 лет – мужчины и женщины (недетородного возраста или после прохождения теста на беременность)
- Антикоагулянтная подготовка в соответствии с требованиями
- Подписание информированного согласия на участие в исследовании

Критерии исключения(1):

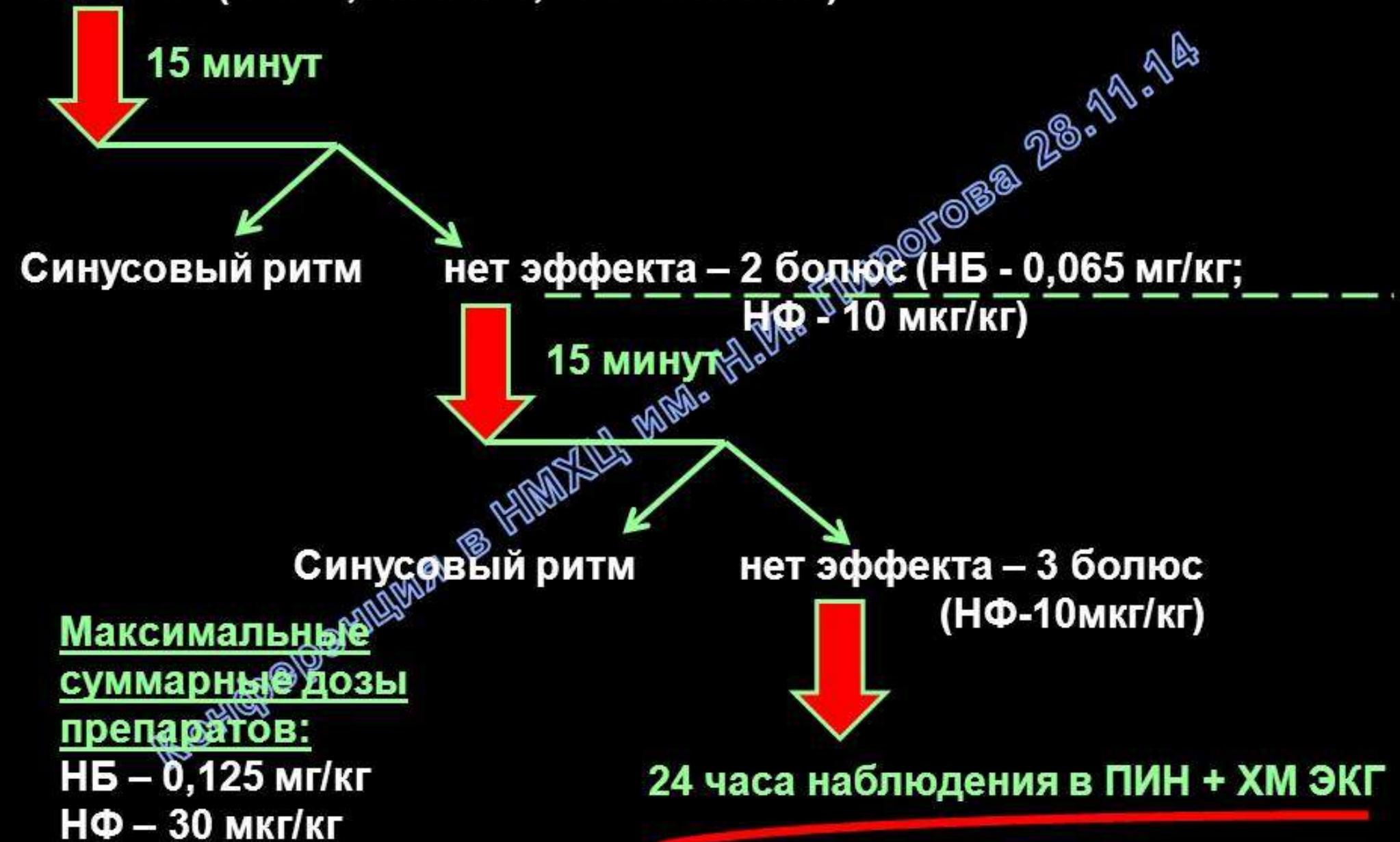
- ХСН III-IV ФК по NYHA или ФВ ЛЖ <40% по данным ЭХОКГ
- острый коронарный синдром
- проаритмическое действие какого-либо ААП в анамнезе
- документированная ЖТ или ФЖ в анамнезе
- синкопе в анамнезе
- имплантированный ЭКС
- семейный анамнез синдрома удлинённого интервала QT
- дисфункция СУ (синусовая брадикардия с ЧСС <50 уд. в минуту, СА-блокады) на фоне синусового ритма

Критерии исключения(2):

- нарушения АВ проводимости на фоне синусового ритма
- $QRS > 120\text{мс}$, $QT > 440\text{мс}$
- бради- форма ФП или ТП при средней ЧСС $< 60\text{уд. в минуту}$ в дневное время или паузы > 3 сек в ночное время по данным ХМЭКГ
- тиреотоксикоз или гипотиреоз
- гипокалиемия и/или гипомагниемия
- клинически значимые повышения АЛТ, АСТ и креатинина в биохимическом анализе крови
- признаки активного инфекционно-воспалительного процесса
- бронхиальная астма

Схема кардиоверсии с применением **нибентана (НБ)** и **ниферидила (НФ)** у больных с персистирующей ФП/ТП

1 болюс – (НБ - 0,065 мг/кг; НФ - 10 мкг/кг)



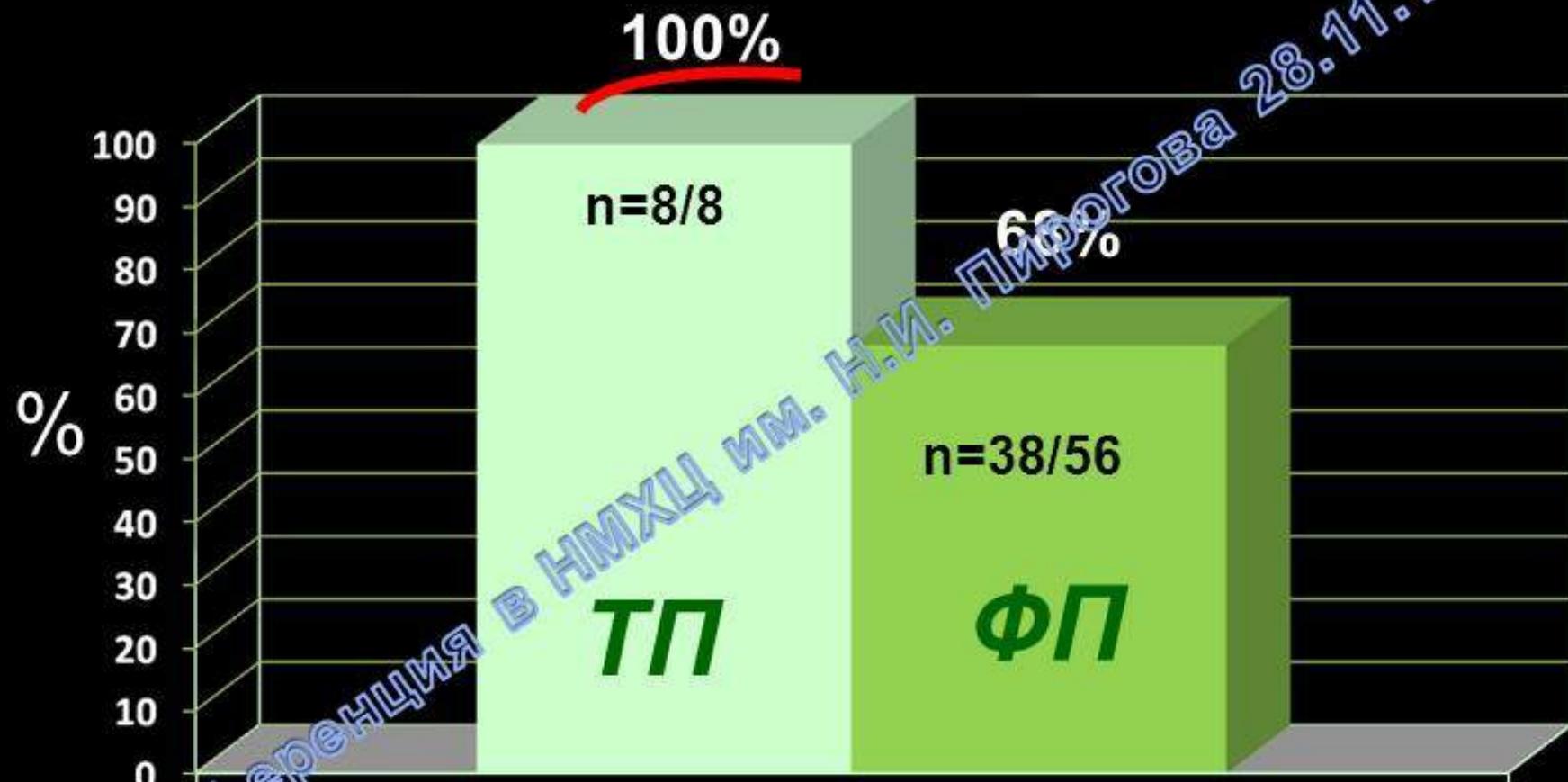
Условия прекращения введения препаратов на любом из этапов:

- восстановление синусового ритма;
- снижение ЧСС <50 ударов/мин
- увеличение длительности интервала QT>500 мс
- развитие проаритмических эффектов
- любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств

Эффективность НБ в дозах до 0,125 мг/кг в зависимости от продолжительности текущего эпизода ФП/ТП



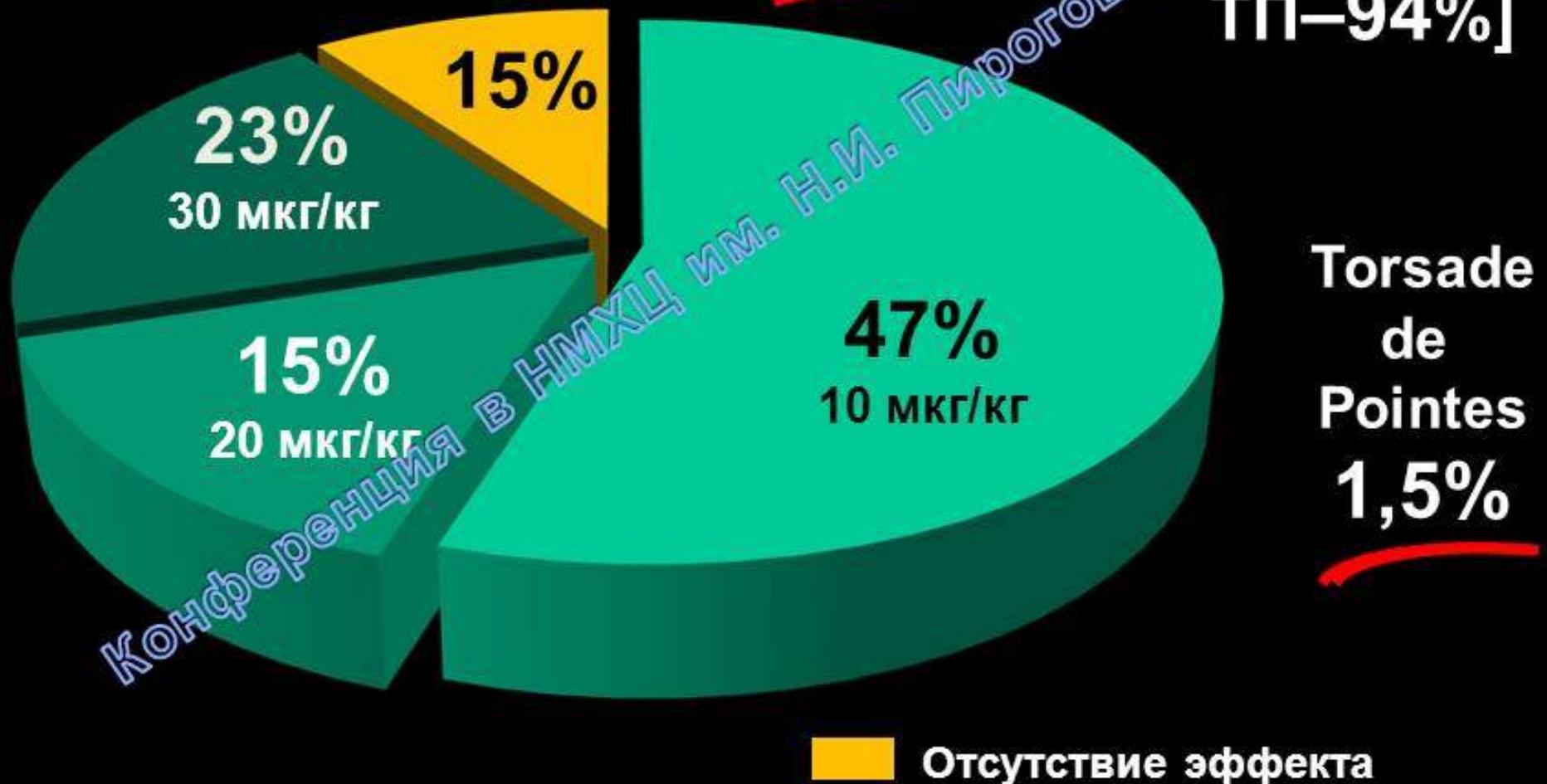
**Частота восстановления синусового ритма
после применения НБ в дозах до 0,125 мг/кг
при персистирующем течении ФП и ТП**



"Torsade de pointes": 0,065мг/кг – 0; до 0,125 мг/кг – 3,1 %

Частота восстановления синусового ритма после применения НФ в дозах 10, 20 и 30 мкг/кг у больных с персистирующим течением ФП/ТП

Суммарная эффективность = **112(132)-85% [ФП-82%
ТП–94%]**



Частота восстановления синусового ритма после применения НФ в дозах 10, 20 и 30 мкг/кг у больных с персистирующим течением ФП/ТП



Эффективность кардиоверсии нифедицилом в зависимости от продолжительности ФП



Трансформация ФП в ТП после введения НФ (10 мкг/кг в/в) перед восстановлением синусового ритма (ХМ ЭКГ 12 каналов)

А



До введения

Б



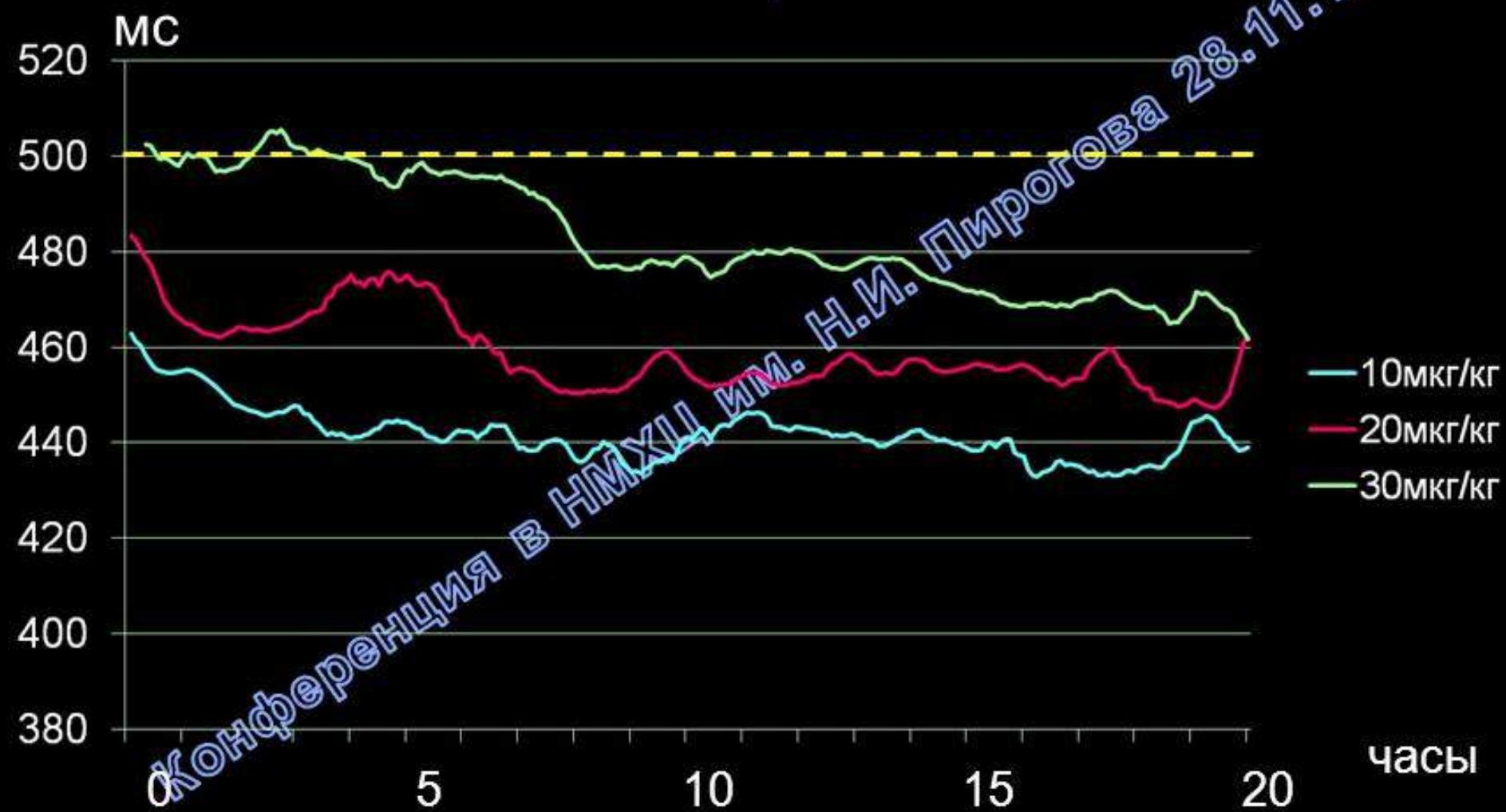
5 мин после введения

В

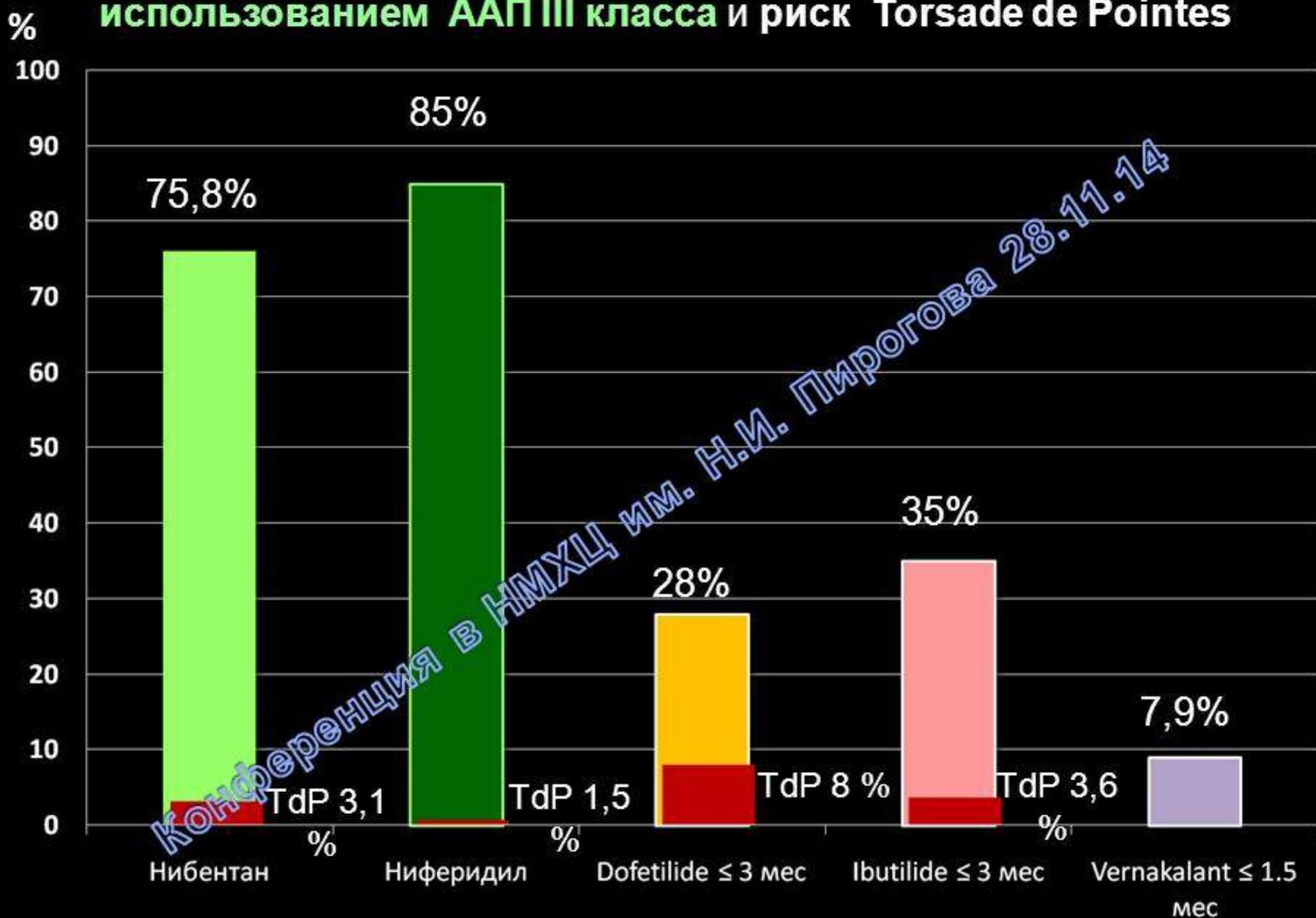


7 мин - СР

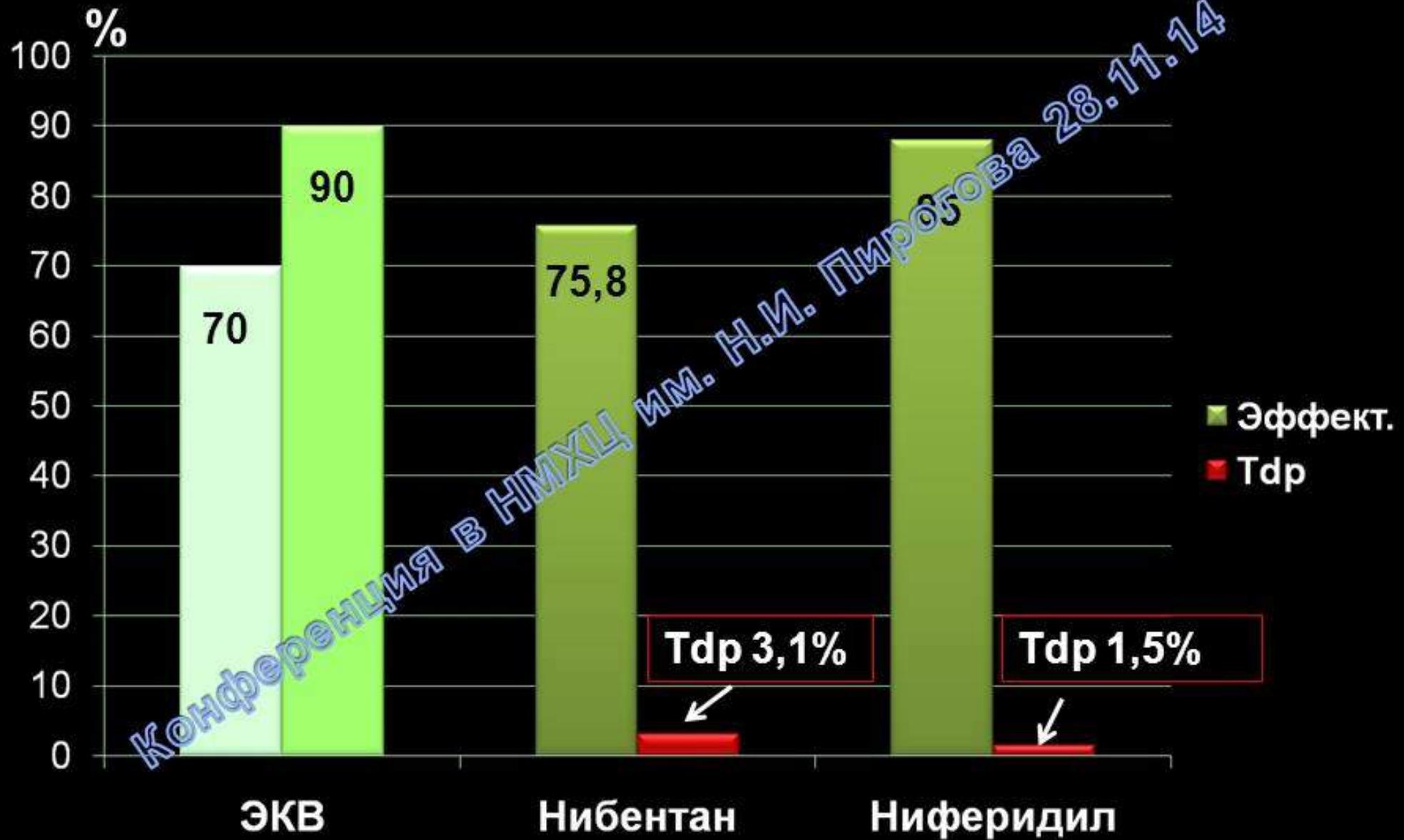
**Средние значения интервала QTc после
восстановления синусового ритма НФ в дозах
10, 20 и 30 мкг/кг (данныем ХМ ЭКГ)**



Эффективность медикаментозной кардиоверсии МА с использованием ААП III класса и риск Torsade de Pointes



Эффективность электрической кардиоверсии (ЭКВ), НБ и НФ в восстановлении синусового ритма при персистирующем течении ФП/ТП

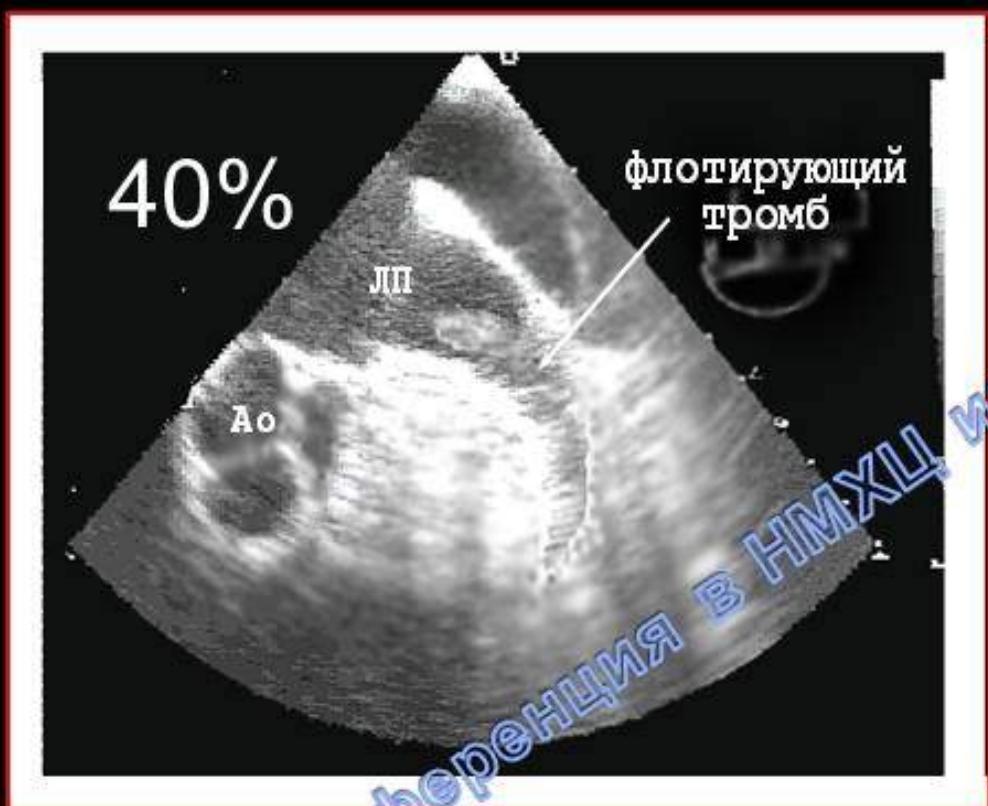


1970-е
ГОДЫ

В.А.Богословский
И.М.Двоскина
А.А.Крамер

Диффузный захват ^{99m}Tc -пироfosфата
тканями сердца после электрической
кардиоверсии по поводу
персистирующей ФП (во всех случаях)

Возможности чреспищеводной ЭХО КГ в оценке состояния внутрипредсердной гемодинамики при восстановлении синусового ритма у больных с мерцательной аритмией (Быкова Е.С.)



2002

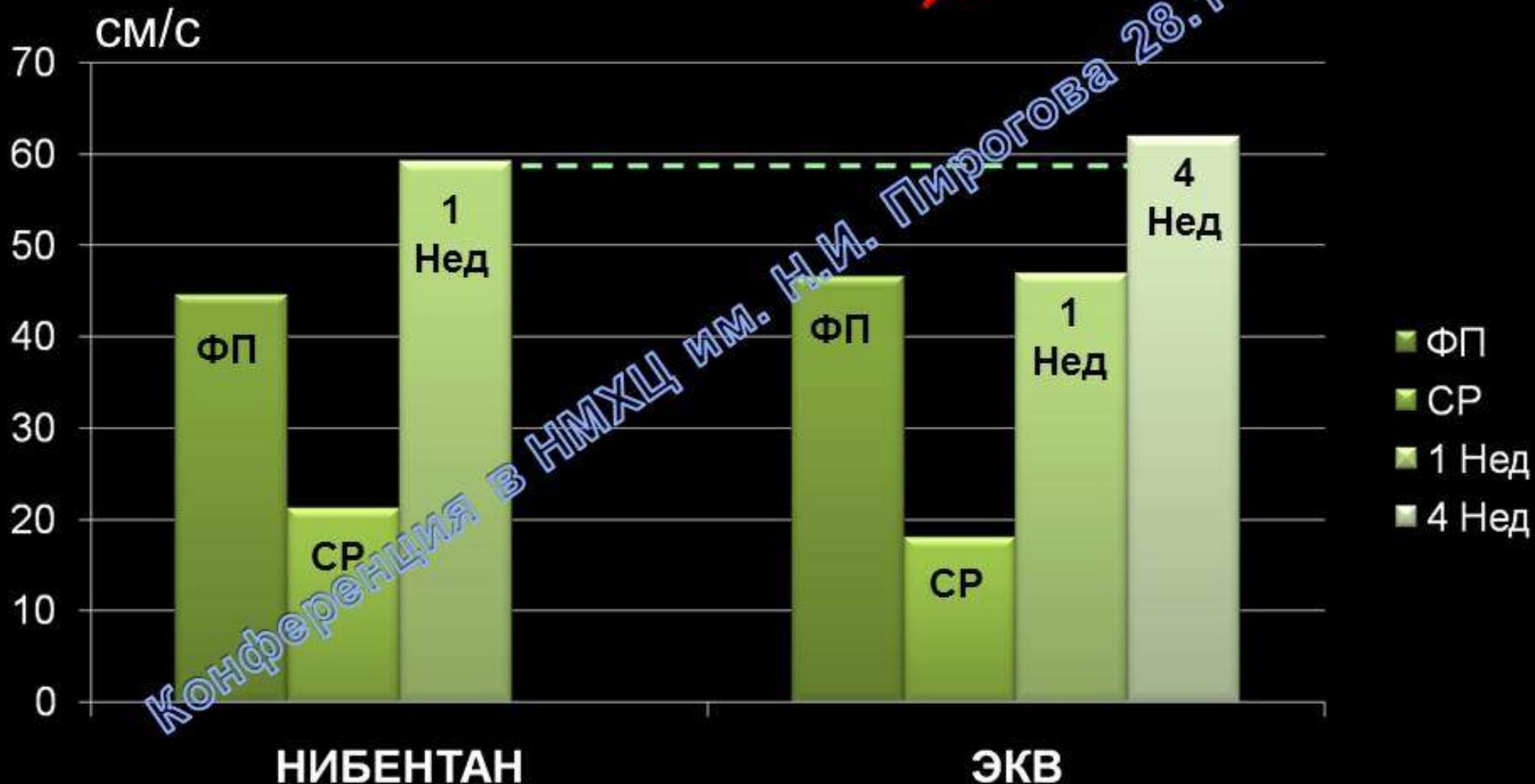
Конференция в НМХЦ им. Н.Н. Пирогова 08.11.14

...восстановление синусового ритма, независимо от способа кардиоверсии, сопровождается резким снижением сократительной способности ушка левого предсердия, снижением показателей гемодинамики в левом предсердии и его ушке, что сопровождается образованием "свежих" тромбов...

"atrial stunning"

Динамика ССО/СПСО УЛП после кардиоверсии с применением НИБЕНТАНА и ЭКВ у больных с персистирующей ФП

Быкова Е.С. 2002



... ампул по 2 мл

РЕФРАЛОН™

ПИПЕРИДИЛНИТРОБЕНЗАМИДА ГИДРОХЛОРИД
концентрат для приготовления
раствора для внутривенного
введения 1 мг/мл

1 ампула содержит 2 мг пиперидилнитробензамида
гидрохлорида, натрия ацетат, лимонную кислоту,
твин-80, воду для инъекций

ЛП -

СТЕМЦИЛЬНО



ФГБУ "Российский кардиологический
научно-производственный комплекс"
Минздрава России -

экспериментальное производство
медико-биологических препаратов
121552 г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15 А
Тел/факс : (499) 149-02-13

Владелец регистрационного удостоверения
ФГБУ "РЮНПК" Минздрава России
121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15 А
Патент РФ №
Свидетельство на товарный знак №

Конференция в НИИХИМиН.И. Пирогова 28.11.14

Клинические испытания нибентана и ниферидила

Бакалов С.А., Быкова Е.С., Брегвадзе И.Н.,
Затейщиков Д. А., Зотова И. В., Крутанов И.Б.,
Майков Е.Б., Малахов В.И., Меркулова И.Н.,
Миронов Н.Ю., Ривин А. Е., Руда М.Я.,
Соколов С.Ф., Таракаев А.Э., Шубик Ю. В.,
Юричева Ю.А.

Клинические испытания нибентана и ниферидила

Бакалов С.А., Быкова Е.С., Брегвадзе И.Н.,
Крутанов И.Б., Майков Е.Б., Малахов В.И.,
Меркулова И.Н., Миронов Н.Ю., Руда М.Я.,
Соколов С.Ф., Таракак А.Э., Юричева Ю.А.

Конференция в НИИПиР 28.11.14

Динамика ФВ УЛП после кардиоверсии с применением НИБЕНТАНА и ЭКВ у больных с персистирующей ФП

Быкова Е.С. 2002

