

# Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

М.А. Халикова<sup>✉</sup>, Д.А. Царегородцев, М.М. Берая, А.В. Седов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Антиаритмические препараты (ААП) IC класса рекомендованы в качестве терапии 1-й линии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) без структурной патологии сердца наряду с катетерной изоляцией устьев легочных вен. Несмотря на предпринимавшиеся ранее попытки выявления предикторов эффективности, выбор между ААП IC класса чаще всего осуществляется эмпирически.

**Цель.** Найти предикторы эффективности ААП IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца.

**Материалы и методы.** В исследование включены 74 пациента (22 мужчины, 52 женщины, средний возраст 65 [57; 70] лет). Средняя частота пароксизмов ФП – в среднем 2 [0,4; 6,25] в месяц. Пациентам назначены ААП IC класса: лаптаконитина гидробромид (Ал – Аллапинин в дозировке 75 мг/сут или Аллафорте 50–100 мг/сут) назначен 26 пациентам, пропafenон (П) в дозировке 450–600 мг/сут – 25 пациентам, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (этацизин – Э) в дозе 150 мг/сут – 23 пациентам. Пациенты разделены на группы в зависимости от эффективности терапии.

**Результаты.** В течение 12 мес на фоне приема ААП IC класса ФП не рецидивировала у 28 (37,8%) пациентов (группа Эфф+), у 46 (62,2%) больных антиаритмическая терапия оказалась неэффективна либо развились побочные эффекты, потребовавшие отмены ААП (группа Эфф-). Пороговое значение мощности замедления (DC), большее или равное 5 мс, с 79% чувствительностью и 77% специфичностью, предсказывало эффективность терапии ААП IC класса, отношение шансов – ОШ составило 12 (доверительный интервал – ДИ 3,07–49,5;  $p < 0,0001$ ). В группе Ал показатель DC выше порогового значения 5,25 мс позволял предсказать увеличение шанса эффективности терапии в 7 раз (95% ДИ [1,14; 43];  $p = 0,002$ ) с чувствительностью 86% и специфичностью 100%. В группе Э показатель DC характеризовался высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (85%) для порогового значения 5,9 мс. При показателях DC выше данного значения вероятность эффективности терапии Э увеличивалась в 22 раза: ОШ 22, 95% ДИ [1,5; 314];  $p = 0,009$ . В группе П средние показатели DC в группах Эфф+ и Эфф- достоверно не различались ( $p = 0,821$ ). Вместе с тем при низких значениях DC (менее 4 мс) П оказался наиболее эффективным из трех изучаемых ААП: его эффективность составила 50%, что оказалось достоверно выше по сравнению с Э (0%) и Ал (0%);  $p = 0,046$ .

**Заключение.** Определение уровня DC до начала терапии ААП IC класса позволяет облегчить выбор конкретного препарата из этой группы и улучшить результаты лечения: при  $DC > 5,2$  мс целесообразно использовать Ал, при  $DC \geq 6$  мс – Ал или Э, при  $DC < 4$  мс – П.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, аллапинин, пропafenон, этацизин, вариабельность ритма сердца, турбулентность ритма сердца, мощность замедления ритма, микровольтная альтернатива зубца

**Для цитирования:** Халикова М.А., Царегородцев Д.А., Берая М.М., Седов А.В. Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2023;25(10):661–667. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202218 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Несмотря на достоинства катетерной изоляции устьев легочных вен, медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) по-прежнему остается наиболее распространенным методом лечения больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Антиаритмические препараты (ААП) IC класса рекомендованы в качестве терапии 1-й линии у больных без структурной патологии

сердца [2, 3]. Их эффективность, по данным литературы, составляет от 30 до 90% в зависимости от длительности и методов наблюдения, использованных критериев контроля [4–6]. Несмотря на предпринимавшиеся ранее немногочисленные попытки выявления предикторов эффективности [7–9], в клинической практике выбор между одним из трех ААП IC класса, зарегистрированных в Российской Федерации, чаще всего осуществляется эмпирически, ис-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Халикова Манижа Абдухалиловна** – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-кардиолог. E-mail: manizhakh@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8324-6211

**Царегородцев Дмитрий Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0002-6049-7819

**Берая Мака Мурмановна** – канд. мед. наук, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1556-5560

**Седов Алексей Всеволодович** – канд. мед. наук, врач отделения кардиологии №2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4722-8136

<sup>✉</sup>**Manizha A. Khalikova** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: manizhakh@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8324-6211

**Dmitrii A. Tsaregorodtsev** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6049-7819

**Maka M. Beraya** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1556-5560

**Alexey V. Sedov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4722-8136

# Predictors of class IC antiarrhythmic drugs efficacy in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation

Manizha A. Khalikova✉, Dmitrii A. Tsaregorodtsev, Maka M. Beraya, Alexey V. Sedov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Class IC antiarrhythmic drugs (IC-AADs) are recommended as first-line therapy in treatment of lone paroxysmal atrial fibrillation (AF) along with catheter ablation of pulmonary veins. Despite previous attempts to identify predictors of IC-AADs' efficacy, the choice between IC-AADs agents is still most often carried out using empirical approach.

**Aim.** To determine the predictors of IC-AADs' efficacy in patients with paroxysmal AF in the absence of structural heart disease.

**Materials and methods.** Seventy four patients (22 men, 52 women, average age 65 [57; 70] years) were treated with IC-AADs: 26 patients were prescribed lappaconitine hydrobromide (AI) (allapinin at a dosage of 75 mg/day or allaforte 50–100 mg/day), 25 patients were prescribed propafenone (P) 450–600 mg/day, 23 patients – diethylaminopropionylethoxycarbonylaminothiazine hydrochloride (ethacizine, E) 150 mg/day. The average frequency of AF paroxysms was 2 [0.4; 6.25] per month. Patients were divided into 2 groups depending on the effect of AADs.

**Results.** Over a 12 months follow-up IC-AADs therapy was effective in 28 (37.8%) patients (Eff+ group), in the remaining 46 (62.2%) patients AF recurrences or side effects demanding AADs withdrawal were registered (Eff-group). A DC value greater or equal to 5 ms predicted the effectiveness of IC-AADs therapy with 79% sensitivity and 77% specificity (OR 12, 95% CI 3.07–49.5,  $p < 0.0001$ ). In the AI group the deceleration capacity (DC) value greater or equal to 5.25 ms allowed predicting therapy effectiveness with 86% sensitivity and 100% specificity (OR 7, 95% CI 1.14; 43;  $p = 0.002$ ). In the E group, the DC index was characterized by high sensitivity (80%) and specificity (85%) for a threshold value of 5.9 ms. In case of DC above this value, the probability of E therapy efficacy increased by 22-times (OR 22, 95% CI 1.5; 314;  $p = 0.009$ ). In group P, the DC medians in the Eff+ and Eff- groups did not differ significantly ( $p = 0.821$ ). However, at low DC values (less than 4 ms) P turned out to be the most effective compared to other two IC-AADs: its effectiveness was 50%, which was significantly higher compared to E (0%) and AI (0%) ( $p = 0.046$ ).

**Conclusion.** Estimation of the DC level before starting IC-AADs can make it easier to choose a specific drug from this group and improve treatment results: at DC above 5.2 ms, it is advisable to use AI, at DC  $\geq 6$  ms – AI or E, at DC less than 4 ms – P.

**Keywords:** atrial fibrillation, antiarrhythmic drug therapy, allapinin, propafenone, ethacizine, heart rhythm variability, heart rhythm turbulence, deceleration capacity, microvoltant T-wave alternation

**For citation:** Khalikova MA, Tsaregorodtsev DA, Beraya MM, Sedov AV. Predictors of class IC antiarrhythmic drugs efficacy in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):661–667. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202218

ходя из предпочтений и опыта врача. Безусловно, возможность предсказать эффективность того или иного препарата способствовала бы улучшению результатов лечения.

**Целью** нашего исследования являлся поиск предикторов эффективности ААП IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца.

## Материалы и методы

В проспективное исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с симптомными пароксизмами ФП, возникающими не реже 1 раза в 3 мес на протяжении как минимум последних 6 мес, подписавшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись:

- 1) наличие структурной патологии сердца (пороки сердца, ишемическая болезнь сердца – ИБС, инфильтративные поражения сердца (амилоидоз, саркоидоз), кардиомиопатии любого генеза, гипертрофия левого желудочка любого генеза более 13 мм, систолическая дисфункция левого желудочка), ранее выполненные любые вмешательства на сердце;
- 2) каналопатии, дополнительные предсердно-желудочковые соединения;
- 3) пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, трепетания предсердий, атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- 4) уровень гемоглобина крови менее 110 г/л, аутоиммунные заболевания, тиреотоксикоз, сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания легких, печени, почек, беременность, кормление грудью;
- 5) отказ от участия в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

С сентября 2019 по октябрь 2021 г. в исследование включены 74 пациента (22 мужчины, 52 женщины, средний возраст 65 [57; 70] лет). Средняя длительность аритмического анамнеза составила 3 [1; 5,75] года, частота пароксизмов

ФП – в среднем 2 [0,4; 6,25] в месяц. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводилось обследование на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), где с помощью инструментальных и лабораторных методов исключались структурная патология сердца и некардиальные причины ФП. Всем больным помимо сбора жалоб и анамнеза проводились общий и биохимический анализы крови, определение уровня тиреотропного гормона в крови, регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ), выполнялось эхокардиографическое исследование. У лиц с факторами риска ИБС или при наличии жалоб на боли в области сердца любого характера исключали ишемию миокарда и/или коронарный атеросклероз с помощью нагрузочных тестов у 11 (14,9%) пациентов, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий – у 16 (21,6%), коронарографии – у 15 (20,3%) человек. При включении в исследование допускалось наличие гипертонической болезни (диагностирована у 50 (67,6%) – пациентов) с толщиной стенки левого желудочка не более 13 мм.

До назначения ААП (у 73% пациентов) или после отмены ранее неэффективного ААП (у 27% больных) выполнялось холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ с помощью носимого регистратора CardioMem CM 3000 (General Electric, США). При анализе, выполняемом с помощью программного обеспечения Cardioday Getemed (General Electric, США), определяли минимальную, максимальную и среднюю частоту сердечных сокращений днем и ночью, динамику сегмента ST. Для оценки variability ритма сердца (BPC) определяли стандартное отклонение всех R–R-интервалов (SDNN). Турбулентность сердечного ритма рассчитывали с помощью автоматического программного метода, основанного на определении различий в продолжительности R–R-интервалов после желудочковой экстрасистолы. Определялись показатели начала турбулентности (turbulence onset, TO – величина учащения синусового ритма после

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование (n=74)

Пол, мужчины/женщины	22/52
Возраст, лет	65 [57; 70]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 [26; 32]
Риск тромбоемболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	2 [1; 3]
Гипертоническая болезнь, число пациентов (доля от числа пациентов группы), абс. (%)	50 (67,6)
Давность аритмического анамнеза, лет	3 [1; 5,75]
Частота пароксизмов ФП в месяц	2 [0,4; 6,25]
Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе), абс. (%)	IIa 8 (10,8%) IIb 34 (45,9%) III 32 (43,2%)
Опыт ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы), абс. (%)	Ал 6 (8,1%) П 1 (1,35%) Э 1 (1,35%) Ам 7 (9,4%) С 5 (6,8%) Без ААТ 54 (73%)
Число и доля пациентов, использующих портативный кардиомодуль, абс. (%)	34 (45,9)
ОЛП, мл	62 [54; 69]
ОЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	31 [28; 36]
Фракция выброса левого желудочка, %	60 [58; 63]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	10 [0,9; 11]
Толщина задней стенки левого желудочка, см	10 [0,9; 11]
Примечание. Ам – амиодарон, С – соталол, ОЛП/ППТ – отношение ОЛП к площади поверхности тела.	

желудочковой экстрасистолы) и наклона турбулентности (turbulence slope, TS – интенсивность замедления синусового ритма после его учащения в постэкстрасистолическом периоде). Микровольтную альтернацию зубца T (мАЗТ) рассчитывали по методу модифицированной скользящей средней [10] в 2 отведениях. Использовались факторы актуализации 1/8 и 1/32, отражающие количество комплексов QRS, для которых проводится усреднение. Оценивали максимальное значение мАЗТ в течение суток (мАЗТ<sub>макс</sub>) и в 05:00 ч (мАЗТ<sub>5:00</sub>). Суммарно для каждого пациента определялось 8 показателей мАЗТ [11]. Мощность замедления (DC) и ускорения ритма (AC) [12] рассчитывали с помощью автоматического программного метода, основанного на определении разницы соседних R–R-интервалов по методике, предложенной A. Bauer и соавт. [13].

После обследования пациентам назначены ААП IC класса: лаптаконитина гидробромид (Ал – Аллапинин в дозировке 75 мг/сут или Аллафорте 50–100 мг/сут) назначен 26 пациентам, пропafenон (П) в дозировке 450–600 мг/сут – 25 пациентам, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (этацизин – Э) в дозе 150 мг/сут – 23 пациентам. При этом у 66 (89,2%) пациентов с отсутствием предшествующего опыта приема ААП данной группы выбор препарата осуществлялся случайным образом, а у 8 (10,8%) больных, ранее принимавших то или иное средство IC класса, – с учетом предшествующего опыта ААТ. Пациентам проводилась профилактика тромбоемболических осложнений ФП в соответствии с действующими рекомендациями [2, 3].

После выписки из стационара наблюдение за больными осуществлялось в амбулаторном режиме в течение 12 мес. В каждой группе применено 2 вида планового контроля эффективности терапии. При первом способе контроля через 2, 6 и 12 мес после включения в исследование пациенты осуществляли плановые контрольные визиты в клинику с регистрацией ЭКГ и проведением ХМ. При втором способе контроля дополнительно к плановым визитам в клинику больные еженедельно самостоятельно регистрировали ЭКГ в амбулаторных условиях с помощью порта-

тивного кардиомонитора ECG Dongle («Нордавинд», РФ) по методике, описанной нами ранее [14]. Кроме того, всем пациентам в случае возникновения симптомов, подозрительных на ФП, рекомендована регистрация ЭКГ амбулаторно выездными бригадами скорой медицинской помощи, в поликлинике по месту жительства либо с помощью портативного кардиомонитора с дальнейшей внеочередной консультацией в нашем центре в случае подтверждения рецидива ФП. Лечение считалось эффективным при отсутствии пароксизмов ФП продолжительностью более 30 с, зарегистрированных на ЭКГ, или побочных эффектов, требовавших отмены препарата.

При анализе значимости различных показателей в прогнозировании эффективности ААП IC класса пациенты разделены на группы с эффективным (группа Эфф+) и неэффективным (группа Эфф-) лечением. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 23.0. Данные представлены в виде: медиана [25; 75-й процентиль] или процент от общего числа пациентов. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрических методов: критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, критерия  $\chi^2$ . Вероятность  $p < 0,05$  считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. Для оценки прогностической значимости различных факторов проводился ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (area under ROC curve – AUC), чувствительности и специфичности. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной логистической регрессии. Риск рецидива ФП в течение 12 мес оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия в отсутствии рецидивов ФП оценивали по методу Каплана–Мейера с использованием Лог-ранг-теста.

## Результаты

В течение 12 мес на фоне приема ААП IC класса ФП не рецидивировала у 28 (37,8%) пациентов, у 46 (62,2%) больных ААТ оказалась неэффективна либо развились побочные эффекты, потребовавшие отмены ААП. Эффективность Ал составила 42%, П – 44%, Э – 26% ( $p=0,373$ ).

При сравнении основных клинико-демографических, анамнестических, электрокардиографических и эхокардиографических параметров в группах с эффективным и неэффективным лечением пациенты из группы Эфф+ исходно отличались меньшей частотой пароксизмов ФП, более низким средним индексом массы тела (ИМТ) и объемом левого предсердия (ОЛП), более высоким средним значением DC и меньшими значениями AC (табл. 2).

Для определения прогностической значимости различных факторов риска проведены ROC-анализ (табл. 3), расчет ОШ и построение кривых выживаемости. Наибольшей силой характеризовалась математическая модель, использующая значение DC (AUC=0,742); см. табл. 3. Пороговое значение DC, большее или равное 5 мс, с 79% чувствительностью и 77% специфичностью предсказывало эффективность терапии ААП IC класса, ОШ составило 12 (ДИ 3,07–49,5);  $p < 0,0001$ ). Среди наших больных с DC выше 5 мс эффективность ААП IC класса наблюдалась в 68,2% случаев, а ниже 5 мс – лишь в 14,8%. При анализе эффективности терапии по методу Каплана–Мейера наблюдалось достоверное различие кривых ( $p < 0,0001$ ), отображающих возникновение рецидива ФП (рис. 1).

Несмотря на достоверные различия групп Эфф+ и Эфф- по средним значениям AC, ОЛП, ИМТ и частоты пароксизмов ФП в месяц, сила математических моделей, использующих эти показатели, являлась очень низкой, с невысокими показателями чувствительности и специфичности (см. табл. 3).

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта

Характеристика	Эфф+ (n=28)	Эфф- (n=46)	Достоверность различий, <i>p</i>	
Пол (мужчины/женщины), абс. (%)	10 (35,7)/18 (64,3)	12 (26,1)/34 (73,9)	0,741	
Возраст, лет	65 [54; 70]	65 [58; 71]	0,451	
Давность заболевания	3 [0,5; 7]	3 [2; 5]	0,231	
Частота пароксизмов ФП в месяц	1,5 [0,3; 3]	4,5 [1; 8]	<b>0,013</b>	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27 [23; 31]	29 [27; 32]	<b>0,036</b>	
Е/А	0,8 [0,6; 1,3]	1,0 [0,7; 1,1]	0,447	
ФВ, %	60 [57; 63]	60 [58; 63]	0,995	
ОЛП, мл	58 [47; 67]	64 [56; 74]	<b>0,039</b>	
ОЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	29,8 [25; 34]	32 [28; 39]	0,106	
SDNN, мс	149 [120; 176]	142 [110; 200]	0,692	
Абсолютное значение ТО	-0,02 [-0,03; 0,00]	-0,01 [-0,03; 0,03]	0,473	
Абсолютное значение TS, мс/R-R	5,33 [4,42; 8,34]	4,12 [3; 7,33]	<i>p</i> =0,097	
Абсолютное значение DC, мс	6,1 [5,1; 7]	4,25 [3,3; 5,1]	<b>0,005</b>	
Абсолютное значение AC, мс	-7,7 [-9,6; -6]	-5,1 [-7,35; -4,18]	<b>0,004</b>	
МАЗТ <sub>макс</sub>	1/8	17 [10; 27]	20 [12; 23]	0,851
	1/32	14 [9; 30]	15 [2; 29]	0,810
МАЗТ <sub>05:00</sub>	1/8	12 [8; 19]	6 [4; 14]	0,075
	1/32	4 [1; 7]	2 [0; 8]	0,351
МАЗТ <sub>макс</sub>	1/8	12 [9; 22]	14 [9; 23]	0,881
	1/32	11 [6; 20]	11 [4; 22]	0,941
МАЗТ <sub>05:00</sub>	1/8	9 [5; 14]	7 [1; 10]	0,111
	1/32	3 [1; 9]	1 [0; 4]	0,369

Примечание. ОЛП/ППТ – отношение ОЛП в площади поверхности тела, ФВ – фракция выброса.

Для выявления **независимых предикторов** эффективности терапии ААП IC в течение 12 мес в логистический анализ включены предикторы DC, AC, ИМТ, ОЛП и частота пароксизмов ФП в месяц (табл. 4). При многофакторном анализе, независимым предиктором эффективности ААТ являлся лишь показатель DC.

Проведен отдельный анализ возможности применения DC в прогнозировании эффективности лечения каждым из применяемых ААП IC класса.

**В группе Ал** средние показатели DC оказались достоверно выше у больных с положительным эффектом по сравнению с пациентами с рецидивами ФП (6,1 [5,4; 6,9] против 2,9 [0,4; 4,3]; *p*=0,003). По результатам проведенного ROC-анализа показатель DC характеризовался максимальной площадью под кривой (AUC 1,0; *p*=0,003), чувствительностью 86% и специфичностью 100% для порогового значения 5,25 мс, превышение которого позволяло предсказать увеличение шанса эффективности терапии в 7 раз (95% ДИ [1,14; 43]; *p*=0,002). При анализе по методу Каплана–Мейера (рис. 2) обнаружено достоверное различие кривых свободы от рецидивов ФП при DC больше и меньше 5,25 мс (*p*=0,003).

**В группе Э** абсолютные значения DC оказались достоверно выше в группе Эфф+. По результатам ROC-анализа (AUC 0,831; *p*=0,034) показатель DC характеризовался высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (85%) для порогового значения 5,9 мс. При значениях DC выше данного значения вероятность эффективности терапии Э увеличивалась в 22 раза (ОШ 22 (95% ДИ [1,5; 314]); *p*=0,009). При анализе по методу Каплана–Мейера достоверно различались кривые свободы от рецидивирования ФП у больных с DC выше и ниже порогового значения (рис. 3).

Таблица 3. Результаты ROC-анализа предикторов эффективности ААП IC класса в лечении ФП

Предиктор	AUC	Пограничное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	<i>p</i>
AC	0,257	-7,1	42	30	<b>0,004</b>
DC	0,742	5,05	<b>79</b>	<b>77</b>	<b>0,005</b>
ОЛП, мл	0,344	56	60	25	<b>0,040</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,354	26,6	57	22	0,036
Частота пароксизмов ФП в месяц	0,329	2,5	36	43	0,014

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа (множественная логистическая регрессия) предикторов эффективности ААП IC класса

Предиктор	$\beta \pm$ стандартная ошибка	Отношение рисков	95% ДИ		<i>P</i>
<b>DC<math>\geq</math>5,05</b>	<b>2,5<math>\pm</math>0,9</b>	<b>12</b>	<b>1,96</b>	<b>74</b>	<b>0,007</b>
AC $\leq$ 7,1	-0,16 $\pm$ 0,9	0,85	0,15	4,9	0,858
ИМТ $\geq$ 26,6	1,2 $\pm$ 0,88	3,4	0,6	19	0,168
ОЛП $\geq$ 56	0,98 $\pm$ 0,87	2,6	0,48	14,6	0,267
Частота пароксизмов ФП в месяц $\geq$ 2,5	0,38 $\pm$ 0,84	1,5	0,28	7,5	0,655
Константа	-2 $\pm$ 0,99	0,13			0,043

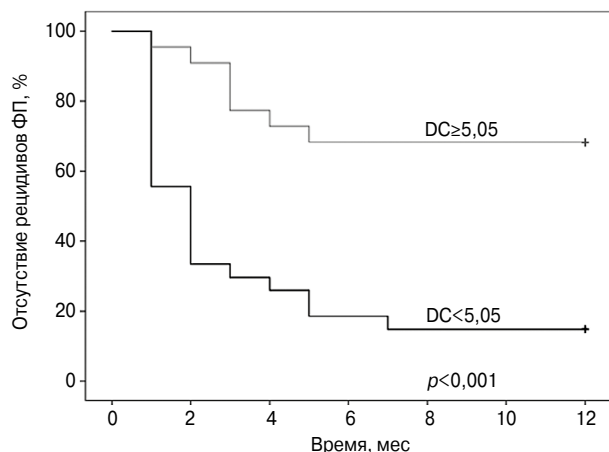
Примечание.  $\beta$  – регрессионный коэффициент для переменной в уравнении регрессии, *p* – уровень статистической достоверности.

**В группе П** средние показатели DC в группах Эфф+ и Эфф- достоверно не различались (*p*=0,821). При проведении ROC-анализа математическая модель, использовавшая показатель DC, не продемонстрировала статистической значимости (AUC 0,532; *p*=0,821). Не выявлено различий по кривым свободы от рецидивов ФП, построенным по методу Каплана–Мейера (рис. 4). Таким образом, исходные значения DC не влияли на эффективность П. Вместе с тем при низких значениях DC (менее 4 мс) П оказался наиболее эффективным из трех изучаемых ААП: его эффективность составила 50%, что достоверно выше по сравнению с Э (0%) и Ал (0%) (*p*=0,046).

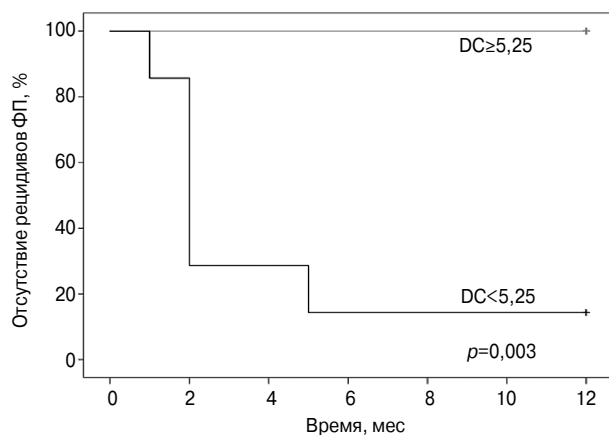
## Обсуждение

Попытки прогнозирования эффективности ААТ у больных с ФП ранее предпринимались неоднократно [7–9, 15–17]. В качестве предполагаемых предикторов анализировались как клинико-anamnestические, так и инструментальные показатели (преимущественно неинвазивные электрофизиологические и эхокардиографические). Так, в исследовании Р.Д. Курбанова и соавт. [8] пациенты, у которых прием П позволил уменьшить частоту рецидивов ФП более чем на 70%, оказались достоверно моложе, имели исходно меньшие значения кардиоторакального индекса, ОЛП и толщины межжелудочковой перегородки. В работе А.Л. Сыркина и соавт. [9] изучена возможность применения фильтрованного зубца *P* для прогнозирования эффективности ААП, в том числе Ал, у больных с пароксизмальной формой ФП. По результатам исследования, при значении фильтрованного зубца  $\geq$ 130 мс после восстановления ритма последующая ААТ оказывалась неэффективной с чувствительностью 84% и специфичностью 68%. В исследовании А.В. Трегубова [18] предиктором рецидива ФП на фоне ААТ явилась более высокая исходная частота эпизодов неустойчивой предсердной тахикардии по данным ХМ. Ф.К. Рахматуллоевым и соавт. предложено использование скорости восстановления механической систолы ЛПП после спонтанного купирования ФП. При отсроченном восстановлении, учитывая низкую

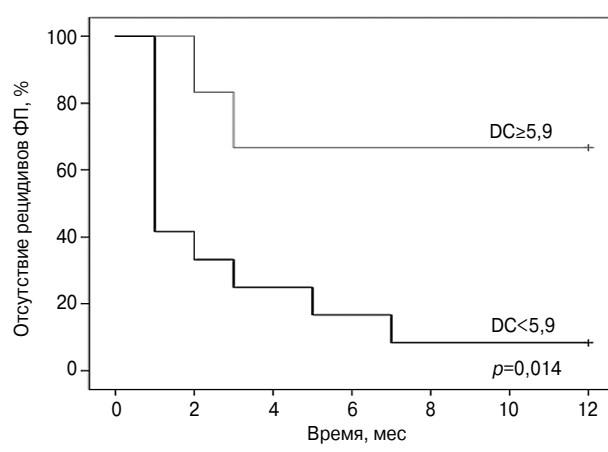
**Рис. 1.** Свобода от рецидивов ФП на фоне терапии ААП IC класса в течение 12 мес при DC выше и ниже 5,05 (метод Каплана–Мейера, статистический критерий Лог-ранг).



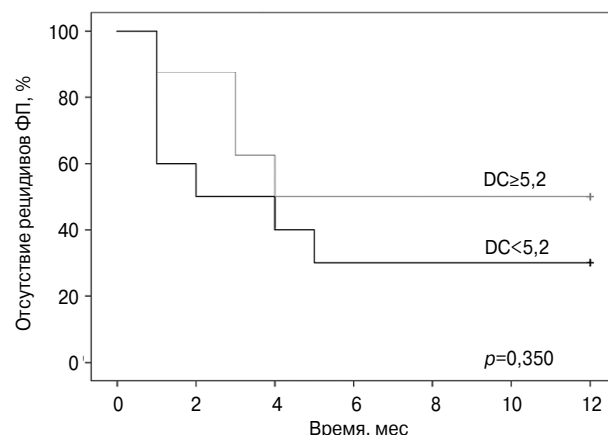
**Рис. 2.** Свобода от рецидивов ФП в группе Ал при DC выше и ниже 5,25 мс (кривые Каплана–Мейера, статистический метод Лог-ранг).



**Рис. 3.** Свобода от рецидивов ФП в группе Э при DC выше и ниже 5,9 мс (кривые Каплана–Мейера, статистический метод Лог-ранг).



**Рис. 4.** Свобода от рецидивов ФП в группе П при DC выше и ниже 5,2 мс (кривые Каплана–Мейера, статистический метод Лог-ранг).



эффективность монотерапии, авторы рекомендуют применение комбинаций соталола с Ал или П [19].

Однако наиболее часто внимание исследователей было обращено на показатели вегетативного баланса, что логично, во-первых, в связи с выделением «адренергической» и «вагусной» форм ФП [20], а во-вторых, учитывая разное влияние ААП на вегетативную нервную систему [17, 19]. Так, например, в исследовании Т.В. Сетьнь и соавт. [17], ваготония, диагностированная с помощью оценки пяти показателей ВРС, явилась предиктором рецидива ФП у больных с ИБС, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы. В то же время в работе И.В. Корнелюк и соавт. [15] получены по сути противоположные результаты в схожей группе больных: предиктором рецидива ФП явилось увеличение ВРС на фоне препаратов с  $\beta$ -блокирующим эффектом. Что касается ААП IC класса, то в данном исследовании предикторы их эффективности не выявлены в связи с небольшим числом пациентов, с успехом принимавших П или Э. Т.А. Рыбаковой и соавт. [7] обращено внимание на связь рецидивов ФП со снижением показателей ВРС в динамике на фоне приема Ал. При этом пациенты, которым данный препарат назначался, исходно характеризовались преобладанием тонууса парасимпатической нервной системы. В упомянутой работе Ф.К. Рахматуллова и соавт. [19] предложено при выборе между Ал и П учитывать характер изменений автоматической функции синусового узла и атриовентрикулярной проводимости при выполнении «медикаментозной денервации сердца» в рамках чреспищеводного электрофизиологического исследова-

ния. Таким образом, результаты ранее проведенных исследований весьма разнородны и противоречивы, получены на ограниченных выборках, включающих больных как со структурной патологией сердца, так и без таковой. Вероятно, поэтому они не нашли применения в клинической практике.

Отличиями нашего исследования от указанных работ явились строгое исключение структурной патологии сердца; достаточно «жесткие критерии» оценки эффективности ААП, предполагавшие полное устранение устойчивых пароксизмов ФП; период наблюдения, достаточный для суждения об эффективности или неэффективности ААП с учетом исходной частоты рецидивирования аритмии; изучение ААП, относящихся к одной фармакологической группе – блокаторам быстрых натриевых каналов со сходными электрофизиологическими эффектами. Таким образом, группа больных, включенных в исследование, характеризовалась большей однородностью. Вероятно, в связи с этим такие, казалось бы, очевидные предикторы эффективности лечения, как ИМТ и ОЛП, продемонстрировали низкую прогностическую значимость. Действительно, в исследовании ожирение выше I степени имели лишь 10,9% пациентов, отсутствовали больные со значительным увеличением ЛП. Различия в ОЛП в группах Эфф+ и Эфф- хотя и являлись достоверными, однако медианы абсолютных значений данного показателя различались незначительно. Вместе с тем показатель DC, явившийся независимым предиктором эффективности ААП IC класса, был использован нами для попытки про-

гнозирования результатов ААТ впервые. Методика оценки DC исходно предложена А. Вауер и соавт. для стратификации риска фатального исхода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [13]. Значение этого показателя менее 2,6 мс соответствовало высокому, а 2,6–4,5 мс – среднему риску общей смертности, а также сердечно-сосудистой и внезапной смерти в данной когорте больных [1, 21, 22]. В отличие от SDNN (показателем ВРС, имеющим наибольшую доказательную базу в исследованиях, посвященных стратификации риска фатальных событий и являющимся по сути интегральным показателем вегетативного баланса) DC/AC позволяют оценивать тонус парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы независимо. Возможно, поэтому в нашем исследовании именно DC оказался лучшим предиктором эффективности препаратов, обладающих вагolitическими свойствами (Ал и Э), так как позволял более точно выделять группу пациентов с исходной ваготонией. Интересно, что полученные нами значения cut-off для DC, соответствующие максимальным значениям чувствительности и специфичности в прогнозировании эффекта Ал и Э, оказались весьма близки условно «нормальным» (т.е. >4,5 мс) показателям DC в исследованиях А. Вауер и соавт. [13]. Таким образом, можно сделать вывод, что DC выше 4,5–5 мс действительно свидетельствует о преобладании парасимпатического тонуса, являющемся «защитным» для больных с ИБС, но вносящем свой вклад в рецидивирование ФП у части больных без структурной патологии. Доказательством триггерного значения вегетативного дисбаланса при пароксизмах ФП являются в том числе и результаты интересной (хотя и не ставшей стандартом хирургического лечения этой аритмии) методики радиочастотной абляции ганглионарных сплетений, предложенной ранее Е.А. Покушаловым и соавт. и позволяющей добиваться антиаритмического эффекта у части пациентов даже без достижения изоляции устьев легочных вен [23].

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют рекомендовать оценку DC с помощью ХМ перед началом терапии ААП IC класса: при DC выше 5,2 мс целесообразно использовать Ал, при DC ≥ 6 мс – Ал или Э. При более низких значениях DC, применение данных препаратов, скорее всего, будет малоэффективно. В такой ситуации имеет смысл рассмотреть назначение П – препарата с β-блокирующими свойствами, эффективность которого в нашем исследовании не зависела от исходной DC. Во всяком случае, при отсутствии явной ваготонии (особенно при DC менее 4,0 мс) лишь прием П позволяет надеяться на достижение эффекта хотя бы у 1/2 пациентов.

Безусловно, ограничением нашей работы является небольшая выборка пациентов. В дальнейшем необходимо проведение более крупных исследований с целью выявления предикторов эффективности терапии ААП IC класса и уточнения алгоритма выбора оптимальной ААТ.

## Заключение

Определение уровня DC до начала терапии ААП IC класса позволяет облегчить выбор конкретного препарата из этой группы и улучшить результаты лечения: при DC выше 5,2 мс целесообразно использовать Ал, при DC ≥ 6 мс – Ал или Э, при DC менее 4 мс – П. Необходимо проведение более крупных исследований с целью подтверждения выявленных закономерностей и уточнения их вклада в оптимизацию алгоритма выбора ААТ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все ав-

торы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), №16-19 от 04.12.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol №16-19 dated 04.12.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *Europace*. 2021;23(2):14-22. DOI:10.1093/europace/eaab426
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42:373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: новые результаты исследования «ПРОМЕТЕЙ». *Consilium Medicum*. 2006;8(11):82-5 [Fomina IG, Tarzimanova AI, Vertluzhskiy AV. Propafenon in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2006;8(11):82-5 (in Russian)].
- Сokolov С.А., Бомонина Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2015;3(6) [Sokolov SF, Bomonina EV. Comparative efficacy and safety of allapinine, ethacyzin and amiodarone: choice of optimal antiarrhythmic therapy for rhythm control in case of paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiologija: Novosti. Mnenia. Obucheniye*. 2015;3(6) (in Russian)].
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, et al. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94:1563-6.
- Рыбакова Т.А., Столярова В.В. Оценка эффективности антиаритмической монотерапии лапаконитином гидробромидом, метопрололом и амиодароном с учетом показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий исходно и через 1 год. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;4:119 [Rybakova TA, Stolyarova VV. Analysis of the Effectiveness of antiarrhythmic monotherapy with lappaconitine hydrobromide, metoprolol and amiodarone based on indicators of heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation at baseline and after 1 year. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;4:119 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.31954
- Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К., Раубжанов Х.М. Возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне длительного профилактического приема пропафенона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):655-60 [Kurbanov RD, Zakirov NU, Azizov SK, Raubzhanov KM. Possible predictors of atrial fibrillation recurrence

- in long term prophylactic propafenone therapy. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2012;8(5):655-60 (in Russian). DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-5-655-660
9. Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С., и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010;3(4):84-7 [Sirkin AL, Ivanov GG, Axel'rod AS et al. Prediction of antiarrhythmic support efficacy for paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaia khirurgiya*. 2010;3(4):84-7 (in Russian)].
  10. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol*. 2002;92(2):541-9.
  11. Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Возможности холтеровского мониторинга в оценке микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:59-70 [Okisheva EA, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Holter monitor capabilities in assessment of microvolt T-wave alternans and heart rate turbulence in patients after myocardial infarction. *Ul'trazvukovaia i funktsional'naia diagnostika*. 2011;3:59-70 (in Russian)].
  12. Царегородцев Д.А., Букия И.Р., Халикова М.А., Окишева Е.А. Мощность замедления и ускорения ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией: результаты пятилетнего проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):40-9 [Tsaregorodtsev DA, Bukia IR, Khalikova MA, Okisheva EA. Deceleration and acceleration capacities of heart rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a five-year prospective study. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2022;21(7):40-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3130
  13. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006;367(9523):1674-81.
  14. Халикова М.А., Царегородцев Д.А., Берая М.М., и др. Преимущества применения портативного кардиомонитора в амбулаторном наблюдении за пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):32-41 [Khalikova MA, Tsaregorodtsev DA, Beraia MM, et al. Advantages of using a portable cardiac monitor in outpatients with paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2022;21(6):32-41 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3225
  15. Корнелиук И.В., Никитин Я.Г., Коптюх Т.М., и др. Роль анализа параметров variability сердечного ритма для оценки эффекта дифференцированного антиаритмического лечения фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2004;36:18-22 [Kornelyuk IV, Nikitin YaG, Koptuykh TM, et al. Significance of heart rate variability assessment to evaluation of effectiveness of differentiated antiarrhythmic treatment of atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2004;36:18-22 (in Russian)].
  16. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной variability ритма сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(7):45-8 [Dedov DV, Ivanov AP, Elgardt IA. Recurrent atrial fibrillation predictors in patients with arterial hypertension: circadian heart rate variability analysis. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2011;10(7):45-8 (in Russian)].
  17. Сетьнь Т.В., Колпаков Е.В., Волов Н.А. Значение variability ритма сердца и результатов чреспищеводной стимуляции предсердий для определения риска возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2007;6(6):31-6 [Setny TV, Kolkpakov EV, Volov VN. Heart rate variability and trans-esophageal atrial stimulation data in predicting recurrent atrial fibrillation paroxysms. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2007;6(6):31-6 (in Russian)].
  18. Трегубов А.В. Предикторы эффективности сохранения синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. *Клиническая больница*. 2015;1(11):36-40 [Tregubov AV. Predictors of the effective retention of sinus rhythm in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Klinicheskaiia bol'nitsa*. 2015;1(11):36-40 (in Russian)].
  19. Рахматуллово Ф.К., Пчелинцева С.А., Рахматуллово А.Ф., и др. Антиаритмическая терапия изолированной фибрилляции предсердий. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. *Медицинские науки*. 2012;3(23):90-104 [Rakhmatullovo FK, Pchelintseva SA, Rakhmatullova AF, et al. Antyarrhythmic therapy of lone atrial fibrillation. *Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskii nauki*. 2012;3(23):90-104 (in Russian)].
  20. Rebecchi M, Panattoni G, Edoardo B, et al. Atrial fibrillation and autonomic nervous system: A translational approach to guide therapeutic goals. *J Arrhythm*. 2021;37(2):320-30. DOI:10.1002/joa3.12512
  21. Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, et al. Clinical utility of micro-volt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2012;9(8):1256-64.
  22. Сулимов В.А., Царегородцев Д.А., Окишева Е.А. Возможности использования новых независимых предикторов в комбинированной оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(4):164-77 [Sulimov VA, Tsaregorodtsev DA, Okisheva EA. Possibilities of using new non-invasive predictors in the combined risk assessment of the sudden cardiac death in patients with previous myocardial infarction. *Patologiya krovoobrashcheniia i kardiokhirurgiya*. 2014;18(4):164-77 (in Russian)]. DOI:10.21688/1681-3472-2014-4-164-177
  23. Покушалов Е.А., Широкова Н.В., Романов А.Б., и др. Клиническая оценка эффективности радиочастотной абляции ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2009;4:63-6 [Pokushalov EA, Shirokova NV, Romanov AB, et al. The clinical efficacy of the ganglionated plexi ablation in patients with atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniia i kardiokhirurgiya*. 2009;4:63-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU