Кардиологический вестник
2022, Т. 17, №4, с. 55–62
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704155

Russian Cardiology Bulletin
2022, Vol. 17, No. 4, pp. 55–62
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704155

Первые результаты клинического исследования таблетированной формы отечественного антиаритмического препарата III класса на здоровых добровольцах

© Ю.А. ЮРИЧЕВА[1], Н.Ю. МИРОНОВ[1], Х.М. ДЗАУРОВА[1], С.Ф. СОКОЛОВ[1], И.Р. АХМЕТОВ[2], А.Г. СУБОЧЕВ[2], С.П. ГОЛИЦЫН[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина» ФМБА России, Одинцово, Россия

Резюме

Цель исследования. Установить безопасность и переносимость отечественного антиаритмического препарата III класса в таблетированной форме при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами.

Материал и методы. Здоровые добровольцы мужского пола 18—45 лет были включены в 1 из 6 когорт: 1, 2, 4 и 6 мг однократного перорального приема препарата, 1 мг внутривенного введения (эти когорты состояли из 6 человек каждая) и 1 когорту из 11 добровольцев, принимавших 2 мг препарата ежедневно в течение 5 дней. В условиях стационара проводились прием/введение препарата, контроль анализов крови и мочи, отбор проб крови для фармакокинетического анализа, оценка жизненно-важных функций, регистрация электрокардиографии (ЭКГ) в установленные точки, мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Результаты. В исследование был включен 41 мужчина 32±7,6 года со средним весом 74,6±4,7 кг. Не отмечалось значимого изменения жизненно-важных показателей и анализов крови и мочи ни в одной из когорт. При однократном приеме исследуемого препарата стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc отмечается только при использовании максимальной дозы 6 мг. При многократном приеме препарата в дозе 2 мг зафиксировано достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc с максимальным приростом к 4—5-м суткам наблюдения.

Выводы. При пероральном однократном приеме всех исследуемых доз рефралона и многократном его приеме в дозе 2 мг в сутки величина интервалов QT/QTc остается в пределах референтных значений весь период наблюдения. Достоверное стойкое увеличение продолжительности интервалов QT/QTc отмечается только при приеме максимальной исследуемой дозы 6 мг однократно и при многократном дозировании 2 мг препарата.

Ключевые слова: *антиаритмический препарат III класса, рефралон, I фаза клинических испытаний, интервал QT.*

Информация об авторах:
Юричева Ю.А. — https://orcid.org/0000-0002-5532-6345
Миронов Н.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-6086-6784
Дзаурова Х.М. — https://orcid.org/0000-0003-4291-1040
Соколов С.Ф. — https://orcid.org/0000-0001-5418-7796
Ахметов И.Р. — e-mail: air42007@yandex.ru
Субочев А.Г. — e-mail: subochev-aleksejj@rambler.ru
Голицын С.П. — https://orcid.org/0000-0001-9913-9974
Автор, ответственный за переписку: Юричева Ю.А. — e-mail: yu-minkova@yandex.ru

Как цитировать:
Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Соколов С.Ф., Ахметов И.Р., Субочев А.Г., Голицын С.П. Первые результаты клинического исследования таблетированной формы отечественного антиаритмического препарата III класса на здоровых добровольцах. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):55–62. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704155

Clinical study of tablet form of domestic antiarrhythmic drug class III on healthy volunteers

© Y.A. YURICHEVA[1], N.Y. MIRONOV[1], K.M. DZAUROVA[1], S.F. SOKOLOV[1], I.R. AHMETOV[2], A.G. SUBOCHEV[2], S.P. GOLITSYN[1]

[1]Chazova National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
[2]Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine Federal Medical Biological Agency

Abstract

Objective. To evaluate safety and tolerance of single or repeated doses of domestic antiarrhythmic agent class III tablets in healthy volunteers.

Material and methods. Healthy men aged 18—45 years were divided into 6 cohorts: single oral dose 1, 2, 4 and 6 mg, 1 mg IV (6 ones in each cohort), 2 mg daily for 5 days (11 patients). Drug intake/injection, blood and urine tests, blood sampling for pharmacokinetic analysis, assessment of vital signs, ECG registration and 24-hour ECG monitoring were performed in a hospital.

Results. The study included 41 patients aged 32±7.6 years (mean weight 74.6±4.7 kg). No significant changes of blood and urine tests, as well as vital signs were registered in any cohort. Single oral dose 6 mg significantly increased QT and QTc intervals. Multiple intake of 2 mg significantly increased QT/QTc intervals with maximum increment after 4—5 days.

Conclusion. Single oral intake of various doses of Refralon and multiple intakes of 2 mg daily maintain QT/QTc intervals within the reference values throughout the entire follow-up period. Significant persistent prolongation of QT/QTc intervals is noted only when taking the maximum dose of 6 mg once and repeated doses of 2 mg.

Keywords: *class III antiarrhythmic drug, Refralon, I phase trial, QT interval.*

Information about the authors:
Yuricheva Yu.A. — https://orcid.org/0000-0002-5532-6345
Mironov N.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-6086-6784
Dzaurova Kh.M. — https://orcid.org/0000-0003-4291-1040
Sokolov S.F. — https://orcid.org/0000-0001-5418-7796
Akhmetov I.R. — e-mail: air42007@yandex.ru
Subochev A.G. — e-mail: subochev-aleksejj@rambler.ru
Golitsyn S.P. — https://orcid.org/0000-0001-9913-9974
Corresponding author: Yuricheva Y.A. — e-mail: yu-minkova@yandex.ru

To cite this article:
Yuricheva YA, Mironov NY, Dzaurova KM, Sokolov SF, Ahmetov IR, Subochev AG, Golitsyn SP. Clinical study of tablet form of domestic antiarrhythmic drug class III on healthy volunteers. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):55–62. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704155

Введение

Производное пиперидина 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид представляет собой лекарственное средство — оригинальный антиаритмический препарат III класса, разработанный в ФГУП «Центр по химии лекарственных средств», зарегистрированный для медицинского применения в России в 2014 г., торговое название препарата рефралон. Препарат в виде концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения применяется в клинике как антиаритмическое и антифибрилляторное средство для купирования пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП).

Основным механизмом действия препарата рефралон является подавление выходящего калиевого тока задержанного выпрямления, что приводит к удлинению фазы реполяризации потенциала действия и к удлинению рефрактерных периодов волокон сердца. Этот механизм антиаритмического действия характерен для препаратов III класса. Рефралон не оказывает существенного влияния на автоматизм синусового узла, не замедляет скорость проведения импульсов по проводящей системе сердца, в том числе в атриовентрикулярном узле [1].

На электрокардиограмме (ЭКГ) действие рефралона проявляется умеренным удлинением интервалов QT/QTc без значимого влияния на другие параметры.

Препарат рефралон при внутривенном введении с использованием трехэтапной схемы увеличения дозы от 10 до 30 мкг/кг демонстрирует беспрецедентно высокую антиаритмическую активность (до 91,6%) в восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП/ТП при умеренном риске аритмогенного действия (до 1,7%) [2, 3]. В настоящее время рефралон внесен в Клинические рекомендации Минздрава России по фибрилляции и ФП/ТП, Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП/ТП и в стандарт оказания медицинской помощи. Препарат широко используется для купирования данных аритмий, в том числе персистирующей и длительно персистирующей их форм [4, 5].

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России разработана и планируется к внедрению новая фармацевтическая форма (таблетки) этого оригинального лекарственного препарата.

В ходе доклинических испытаний препарата выявлено, что при многократном пероральном введении рефралона наблюдается статистически значимое дозозависимое увеличение длительности потенциалов действия в предсердной ткани и интервала QT на ЭКГ. Возникает накопление препарата, которое приводит к стабилизации его эффекта, но не к функциональной кумуляции и изменению электрофизиологических параметров. Не выявлено потенциальных проаритмических эффектов, связанных с влиянием на проведение возбуждения (Отчет о результатах доклинического исследования, 2011). Эффекты рефралона при пероральном введении развиваются медленнее, чем при внутривенном, продолжительность эффектов при пероральном введении больше, чем при внутривенном.

Показано, что в терапевтических дозах препарат не влияет на артериальное давление, не оказывает неблагоприятного воздействия на основные системы и функции организма. Он не вызывает аллергических реакций, не имеет мутагенных и тератогенных свойств, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическим действием. По острой токсичности препарат относится к умеренно токсичным соединениям. При хроническом введении рефралона в течение 2 нед не выявлено существенных изменений в гематологических, биохимических показателях крови.

Исследования терапевтического действия препарата на экспериментальных животных, приводящего к достаточным изменениям биоэлектрической активности предсердной ткани, способствующим предотвращению и/или прекращению ФП, позволяют в соответствии с пересчетом его клинических доз на человека обосновать минимальную терапевтическую дозу, равную 1 мг на пациента весом 70 кг, и предположить, что исследование максимальной дозы 6 мг будет проведено с минимальным риском для добровольцев.

Полученные в ходе доклинических испытаний данные позволили запланировать I фазу клинических испытаний препарата в таблетированной форме. Проведение исследования одобрено Минздравом России 09.08.21 (номер разрешения 435).

Цель исследования — установить безопасность и переносимость отечественного антиаритмического препарата III класса в таблетированной форме, при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами натощак. Дополнительной целью исследования было изучение фармакокинетических (ФК) параметров и абсолютной биодоступности препарата.

Материал и методы

Исследование проведено на здоровых добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет, некурящих, имеющих верифицированный диагноз: «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, индекс массы тела не выходил за пределы 18,5—30 кг/м^2, весом от 60 до 80 кг включительно, подписавших форму информированного согласия.

Данная работа — открытое одноцентровое проспективное исследование I фазы с последовательным включением добровольцев и эскалацией дозы, изучением ФК параметров и абсолютной биодоступности при однократном и многократном применении. Представляет собой классический дизайн для оценки безопасности и переносимости препарата, впервые применяющегося у человека.

Исследование состояло из двух этапов: — этап 1: однократный прием препарата рефралон (таблетки) в повышающихся дозах, натощак; оценка ФК параметров и абсолютной биодоступности препарата рефралон (таблетки); — этап 2: многократный (5 дней) прием препарата Рефралон (таблетки).

Пациенты были включены в 1 из 6 когорт **(рис. 1)**: когорта A: 1 мг препарата перорально однократно; когорта B1: 2 мг препарата перорально однократно; когорта B2: 1 мг препарата внутривенно однократно (для расчета абсолютной биодоступности препарата); когорта C: 4 мг препарата перорально однократно; когорта D: 6 мг препарата перорально однократно; когорта E: 2 мг препарата перорально ежедневно.

Когорты однократного приема препарата A—D состояли из 6 человек каждая. Когорта E состояла из 12 добровольцев, которые принимали препарат ежедневно перорально натощак в дозе 2 мг в течение 5 дней.

Добровольцам в условиях стационара (палаты интенсивной терапии) проводились прием/введение препарата, общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, отбор проб крови для ФК-анализа, оценка жизненно-важных функций, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях в установленные точки в течение 24 ч для когорт однократного приема и 5 сут для когорты многократного приема, а также суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) все сутки наблюдения для когорт A—D и на 5-е сут для когорты E. Через 7 сут после выписки из стационара был выполнен контрольный визит, в рамках которого проводились ЭКГ в 12 стандартных отведениях, клиническая оценка состояния здоровья, общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

Добровольцам при скрининге проводилось серологическое исследование крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты B и C, при скрининге и госпитализации: тест на наличие паров алкоголя в выдыхаемом воздухе, исследование

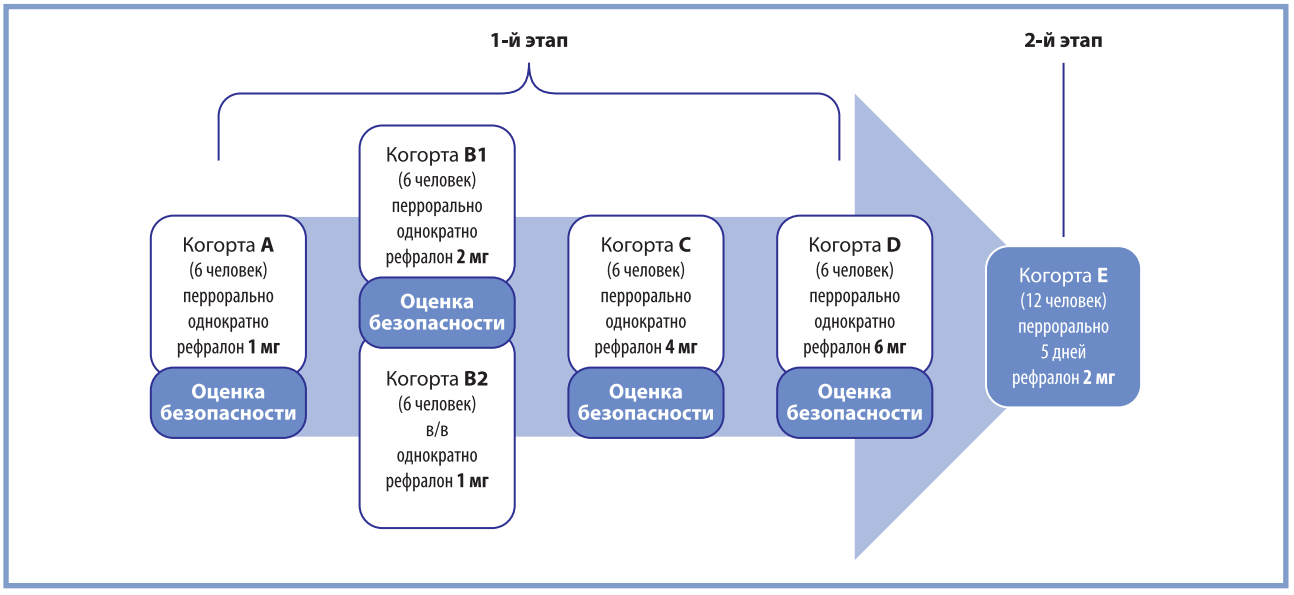

Рис. 1. **Дизайн исследования.**

Fig. 1. **Study design.**

мочи на запрещенные препараты (кокаин, опиаты, марихуану, барбитураты, амфетамины), анализ мочи на котинин, тест на коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР.

ЭКГ в 12 отведениях и измерение показателей жизненно важных функций на этапе 1 (когорты A—D) проводились в день дозирования перед установкой катетера до приема препарата и через 10 мин, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 и 24 ч после дозирования, на этапе 2 (когорта E) — через 10 мин, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 ч после каждого применения препарата, а также в День 6. Указанные фрагменты ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях при скорости движения бумаги 25 мм/с. По данным ЭКГ оценивались продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, QTc и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также частота развития атриовентрикулярной блокады II—III степени (в случае ее возникновения), потенциально возможного прироста длительности комплексов QRS синусового происхождения на 25%, потенциально возможного увеличения длительности интервала QTc до 500 мс и более, потенциально возможного снижения ЧСС ниже 50 уд/мин, потенциально возможного развития желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes. Оценка длительности интервала QT проводилась по методу E. Lepeschkin и B. Surawicz [6] в отведении, где данный интервал имел максимальное значение. Корригированный интервал QT (QTc) рассчитывался по формуле Bazett's при ЧСС от 60 до 100 уд/мин [7], если ЧСС была ниже 60 или выше 100 уд/мин, расчет QTc производился по формуле Framingham.

Статистический расчет числа добровольцев не осуществлялся. При определении размера выборки для этого экспериментального исследования количество 42 здоровых добровольцев было признано допустимым вследствие того, что это исследование носит описательный характер. Определение размера выборки не было основано на каких-либо формальных статистических допущениях. Включение добровольцев по 6 человек в когорту с последовательным повышением дозы является общепринятой практикой в оценке переносимости новых медицинских препаратов.

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v.2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия), Jamovi v.2.2 (The Jamovi project, Австралия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями.

Результаты

В исследование были включены 42 добровольца мужского пола: 30 человек в когорты A—D однократного приема рефралона в дозах 1—6 мг и 12 человек в когорту E многократного приема препарата в дозе 2 мг. Однако 1 доброволец из когорты E завершил исследование преждевременно в связи с семейными обстоятельствами. Средний возраст добровольцев составил 32±7,6 года, средний вес — 74,6±4,7 кг.

При оценке параметров безопасности не отмечалось значимого изменения жизненно-важных показателей и анализов крови и мочи после однократного приема препарата в дозах 1—6 мг, внутривенного введения 1 мг рефралона и многократного его приема в дозе 2 мг в течение 5 дней, а также на визите амбулаторного наблюдения.

При приеме препарата в дозе 1 мг однократно (когорта A) в течение 24 ч наблюдения не отмечено значимого изменения продолжительности интервалов QT и QTc. При однократном приеме 2 мг препарата (когорта B1) отмечалось достоверное увеличение продолжительности интервала QT к 3 ч наблюдения, при этом средняя разница с исходным значением составила 12,7 мс (p=0,025), а к 16 ч она достигла 22 мс (p=0,006). Достоверного увеличения длительности интервала QTc за весь период наблюдения не отмечено. При однократном приеме препарата в дозе 4 мг (когорта C) достоверного увеличения продолжительности QT не зарегистрировано. Отмечалось достоверное удлинение QTc. Средняя разница с исходным значением этого показателя составила 22 мс к 8 ч наблюдения (p=0,039). Увеличение продолжительности интервала QTc в остальные временные точки не достигло критериев достоверности **(рис. 2, 3)**.

При однократном приеме рефралона в дозе 6 мг достоверное увеличение продолжительности интервала QT со средней разницей с исходным значением (377±7 мс) в 13 мс (p=0,021) отмечается с 1 ч после приема, далее прирост остается достоверным до конца наблюдения, достигая 39 и 36 мс к 16 и 24 ч соответственно (в обоих случаях p<0,001). Продолжительность QT при этом составляет 416±11 и 413±17 мс соответственно. Достоверное удлинение продолжительности интервала QTc на 22,5 мс (p=0,042) по сравнению с исходным показателем (398±15 мс) отмечается с 3-го часа наблюдения, достигая 33 мс к 24 ч (p<0,001). Средняя продолжительность QTc при этом составляет 432±10 мс **(см. рис. 2, 3)**.

В когорте B2 внутривенного введения рефралона (1 мг) отмечается достоверное удлинение интервалов QT и QTc по сравнению с исходными в первые 10 мин после введения препарата. И это максимальные значения за сутки (483±30 и 497±29 мс соответственно), достоверно отличающиеся от исходных показателей (390±12 и 405±7 мс соответственно), средняя разница с которыми составляет 93 и 92 мс соответственно. Уже к первым 30 мин после введения препарата отмечается значимое снижение продолжительности интервалов QT и QTc по сравнению с максимальными значениями. Однако величина интервала QT вплоть до 8 ч, а продолжительность интервала QTc вплоть до 24 ч после введения препарата значимо превышают таковые до введения рефралона.

Значения QT превысили потенциально опасную величину 500 мс у двух человек когорты B2 через 10 мин после в/в введения препарата, составив 512 и 528 мс. В точке 30 мин QT продолжительностью 500 мс зарегистрирован у одного из них. Величина QTc превысила 500 мс у трех добровольцев когорты B2, составив 501, 517 и 539 мс. В точке 30 мин QTc у одного из них составил 515 мс, у остальных его величина была меньше 500 мс. К первому часу наблюдения значения QT и QTc у всех 6 пациентов имели показатель менее 480 мс, отмечалось их дальнейшее снижение до конца наблюдения **(рис. 4)**.

В когорте E многократного приема рефралона 2 мг исходное значение продолжительности интервала QT составило 379±10 мс, в течение первых 10 и 30 мин после его приема изменения продолжительности интервала не отмечено,

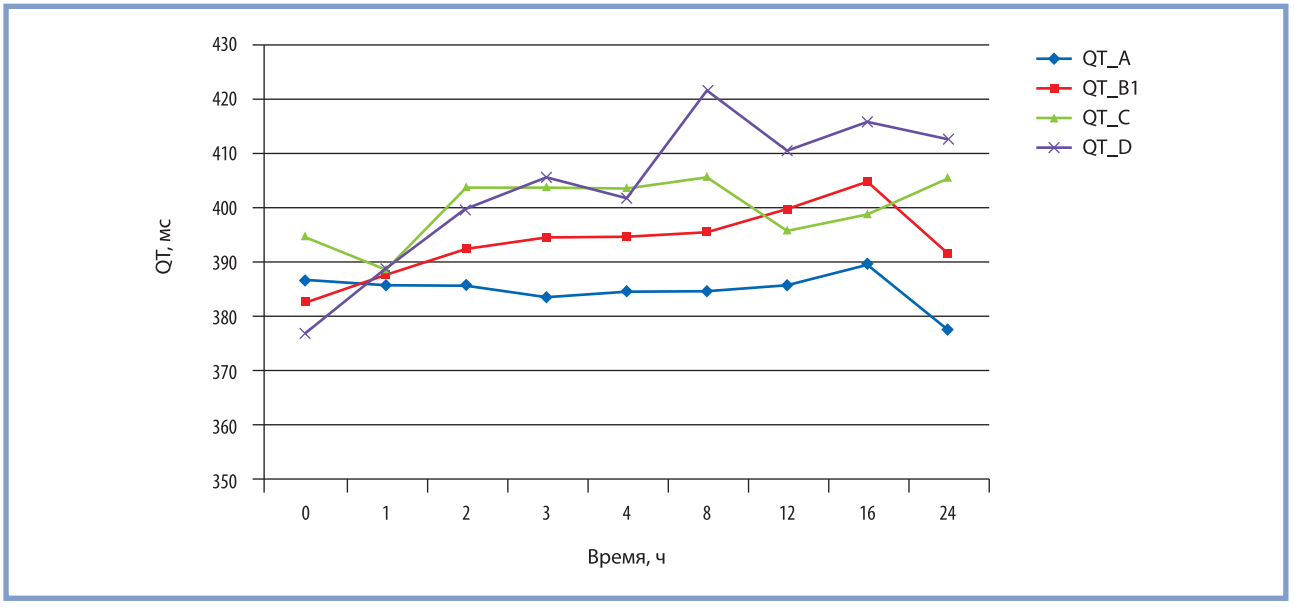

Рис. 2. **Динамика средних значений интервала QT в когортах A, B1, C и D.**
Когорта А — 1 мг рефралона; когорта В1— 2 мг рефралона; когорта С — 4 мг рефралона; когорта D — 6 мг рефралона.

Fig. 2. **Mean QT interval in cohorts A, B1, C and D.**
Cohort A — Refralon 1 mg, cohort B1 — Refralon 2 mg, Cohort C — Refralon 4 mg, cohort D — Refralon 6 mg.

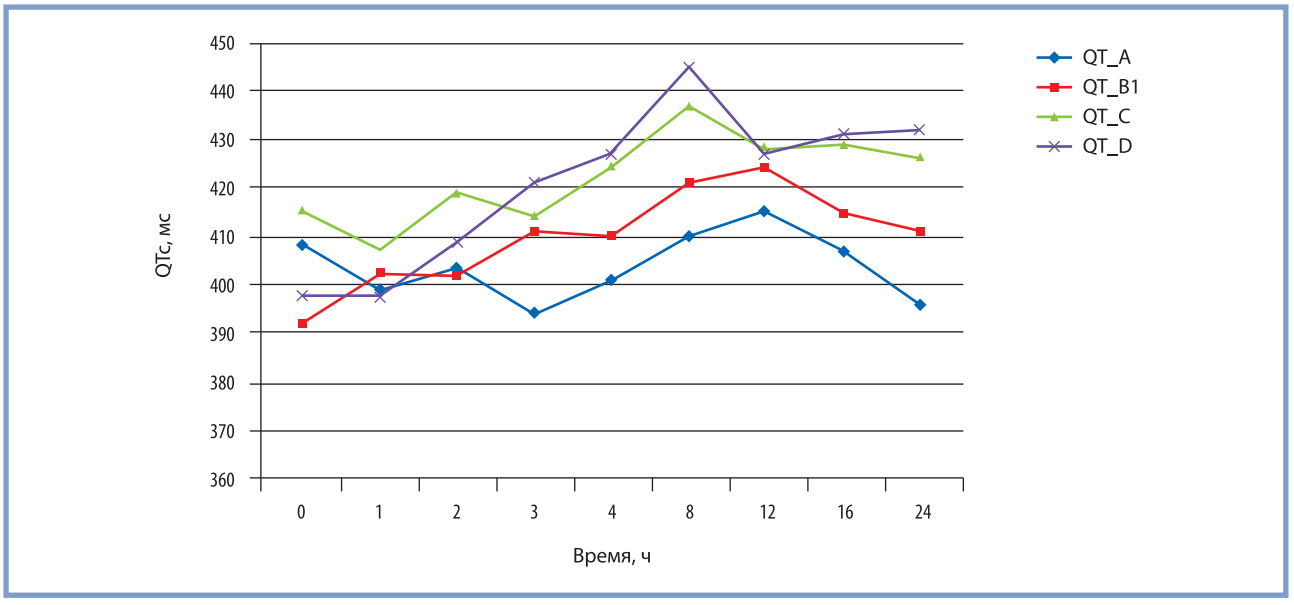

Рис. 3. **Динамика средних значений интервала QTc в когортах A, B1, C и D.**
Когорта А — 1 мг рефралона; когорта В1— 2 мг рефралона; когорта С — 4 мг рефралона; когорта D — 6 мг рефралона.

Fig. 3. **Mean QTc interval in cohorts A, B1, C and D.**
Cohort A — Refralon 1 mg, cohort B1 — Refralon 2 mg, Cohort C — Refralon 4 mg, cohort D — Refralon 6 mg.

однако уже с 1 ч после приема регистрируется небольшое, но достоверное увеличение длительности интервала QT на 5 мс (p=0,011). Далее на протяжении всего периода наблюдения средняя разница увеличивается, достигая 24 мс через 1 сут после приема (p<0,001), продолжительность QT при этом составляет 403±15 мс. Максимальный средний прирост продолжительности QT регистрируется на 4 сут, достигая 40 мс (p<0,001), средняя продолжительность QT при этом составляет 419±12 мс.

Что касается динамики интервала QTc, то его исходное значение составляет 397±8 мс. Постепенное увеличение его продолжительности образует достоверные различия с исходным значением к 3 ч после приема 2 мг рефралона, средняя разница различий при этом составляет 11 мс (p=0,001). Далее на протяжении всего периода наблюдения средняя разница увеличивается, достигая 25 мс через 2 сут после приема (p=0,004), продолжительность QTc при этом составляет 422±22 мс. Максимальный средний прирост

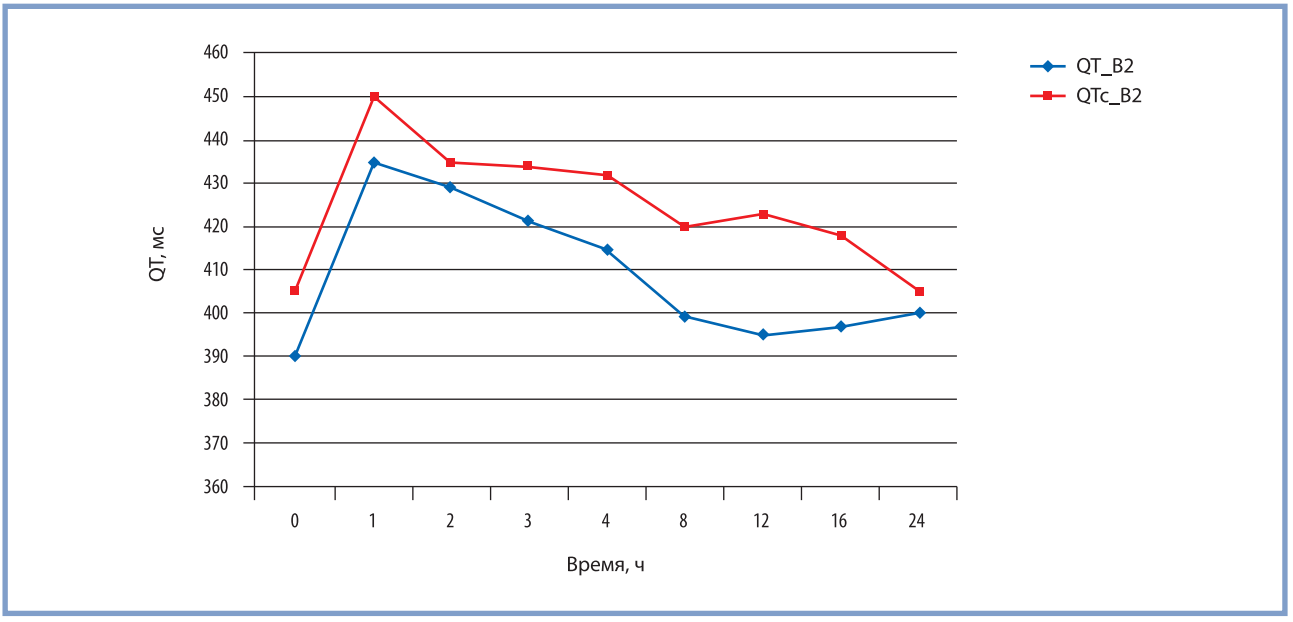

Рис. 4. **Динамика средних значений интервалов QT и QTc в когорте B2 — 1 мг рефралона внутривенно.**
Fig. 4. **Mean QT and QTc intervals in the B2 cohort — Refralon 1 mg IV.**

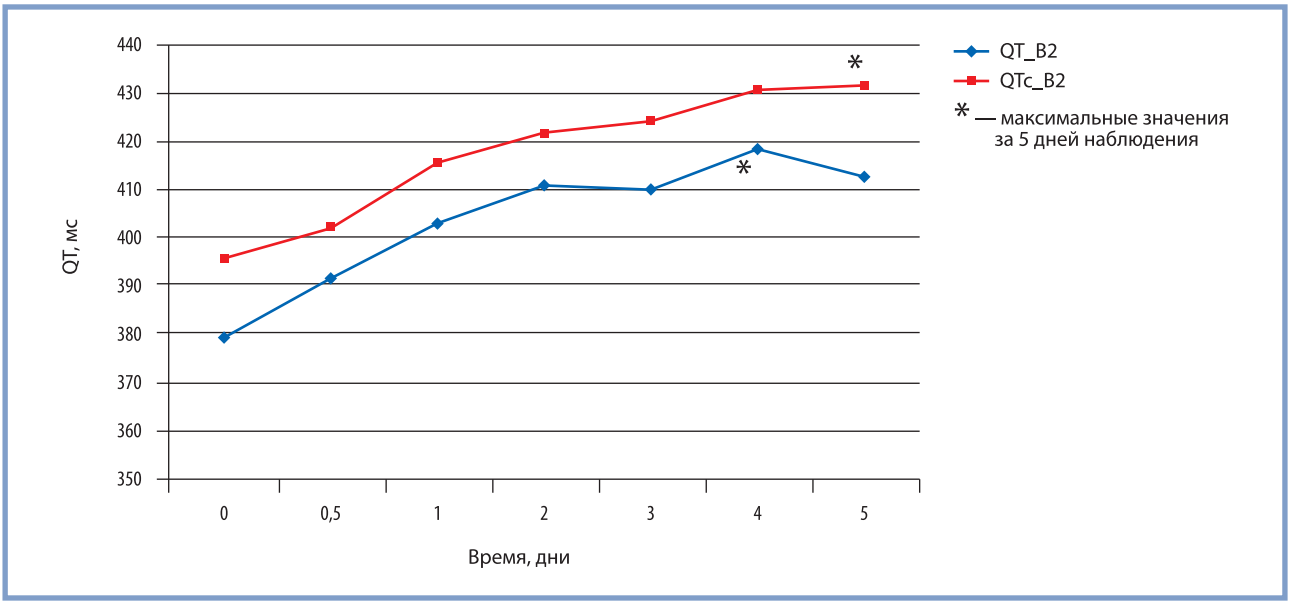

Рис. 5. **Динамика средних значений интервалов QT и QTc в когорте E.**
Когорта E — многократный прием рефралона в дозе 2 мг.
Fig. 5. **Mean QT and QTc intervals in the cohort E.**
Cohort E — multiple doses of Refralon 2 mg.

продолжительности QTc регистрируется на 5-е сут, достигая 35 мс (p<0,01), средняя длительность QTc при этом — 432±16 мс **(рис. 5)**.

Значения ЧСС во всех точках наблюдения в когорте E существенно не отличались от исходного.

Во всех когортах перорального приема рефралона величина интервалов QT и QTc оставалась в пределах референтных значений в течение всего периода наблюдения.

Ни у одного из пациентов, принимавших участие в исследовании в одной их 6 когорт, не было зарегистрировано эпизодов развития атриовентрикулярной блокады II—III степени, расширения комплексов QRS на 25% и более, патологической синусовой брадикардии, желудочковой тахикардии типа *Torsade de pointes*.

Обсуждение

Препарат рефралон при внутривенном введении с использованием трехэтапной (или при использовании

модифицированного протокола — четырехэтапной) схемы увеличения дозы от 5—10 до 30 мкг/кг показал крайне высокую эффективность при купировании персистирующей формы ФП/ТП, сопоставимую с электроимпульсной терапией при хорошем профиле безопасности [8, 9]. Таких показателей эффективности у данной категории больных не демонстрирует ни один другой доступный антиаритмический препарат. Помимо купирования ФП/ТП необходимость предотвращения ее эпизодов составляет второй ключевой момент лечения пациента в рамках стратегии «контроля ритма». Назначение профилактической антиаритмической терапии актуально и при интервенционном лечении ФП/ТП. Эффективность доступных антиаритмических препаратов в отношении предотвращения рецидивов мерцательной аритмии, в том числе после кардиоверсии, весьма невелика. Так, по данным метаанализа Cochrane 2021 г., рецидив аритмии после купирования ее персистирующей формы на фоне приема антиаритмических препаратов возникает в 44—67% случаев [10]. Антиаритмические препараты I класса при этом имеют достаточно высокий риск проаритмических побочных эффектов, их прием противопоказан пациентам с органической патологией сердца. Самый эффективный из антиаритмических препаратов амиодарон, разрешенный к приему у пациентов с органической патологией сердца, имеет высокий риск экстракардиальных, в том числе необратимых побочных эффектов, что делает его препаратом 2 линии для большинства пациентов с мерцательной аритмией. В связи с этим сложно переоценить актуальность разработки таблетированной формы антиаритмического препарата с перспективным профилем эффективности и безопасности.

В ходе проведенных доклинических исследований получены данные, свидетельствующие об эффективности рефралона при внутрижелудочном введении. На основании результатов фармакологического изучения можно считать, что он имеет существенные преимущества перед другими препаратами III класса.

Разовое пероральное введение препарата крысам в дозе 0,1 мг/кг приводило к незначительному увеличению длительности потенциалов действия, при этом отмечалось быстрое снижение концентрации рефралона в крови. При его многократном пероральном введении (пятикратно с интервалами 12 ч) наблюдалось статистически значимое дозозависимое увеличение длительности потенциалов действия на уровне 90% в предсердной ткани, что говорит в пользу накопления препарата в тканях. Вызванное рефралоном изменение рефрактерности и параметров ЭКГ наблюдалось в течение 3—3,5 ч, при этом увеличение функциональных рефрактерных периодов развивается до максимального в течение 1—2,5 ч. [11]. Эти данные подтверждаются динамикой интервалов QT/QTc, основных клинических показателей электрофизиологического эффекта антиаритмических препаратов III класса на ЭКГ здоровых добровольцев. При однократном приеме исследуемого препарата в дозах 1, 2, 4 и 6 мг стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc отмечается только при использовании максимальной дозы 6 мг, начиная с 1 и 3 ч исследования соответственно. При многократном приеме препарата в дозе 2 мг в течение 5 дней фиксируется достоверное увеличение интервалов QT и QTc, начиная с 1—3 ч после приема, максимальный прирост отмечается к 5—6 сут наблюдения.

В результате экспериментов с дополнительной перфузией препаратом в концентрации 30 мкг/л установлено, что для рефралона при многократном пероральном введении свойственно «насыщение», то есть дополнительное увеличение концентрации препарата не приводит к дополнительному росту эффекта [11]. При многократном приеме рефралона здоровыми добровольцами в течение 5 дней максимальные значения продолжительности интервалов QT/QTc отмечаются в последние 1—2 сут его приема, что, однако, не позволяет сделать вывод о достижении стадии устойчивого состояния (плато), при которой не будет наблюдаться дальнейшего увеличения рефрактерности миокарда и сопутствующего увеличения длительности QT/QTc при сохранении прежнего режима приема препарата. Максимальный средний прирост продолжительности QT составляет 40 мс на 4-е сут, а QTc — 35 мс на 5-е сут наблюдения. Эти изменения уже можно считать клинически значимыми. При этом указанные параметры остаются в пределах референтных значений весь период наблюдения. Превышение референтных параметров отмечалось только в когорте В2 внутривенного введения рефралона 1 мг в первые 10—30 мин после введения. Ожидаются результаты исследования ФК параметров препарата рефралон — таблетки в когортах однократного и многократного приема, которые в сочетании с динамикой показателей ЭКГ позволят выбрать его дозы, оптимальные с точки зрения переносимости, удобства приема и возможности достижения максимального клинического результата при проведении II фазы клинического исследования.

Выводы

1. Пероральный прием рефралона в дозах 1, 2, 4 и 6 мг однократно, в/в введение 1 мг препарата однократно и его прием в дозе 2 мг один раз в сутки в течение 5 дней не приводит к значимому изменению жизненно важных показателей и анализов крови и мочи.

2. При однократном приеме исследуемого препарата в дозах 1, 2 и 4 мг не отмечается стойкого значимого увеличения продолжительности интервалов QT и QTc на протяжении 24 ч наблюдения.

3. При однократном приеме рефралона 6 мг стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc наблюдается, начиная с 1 и 3 ч исследования соответственно, и сохраняется до конца 24 ч наблюдения.

4. При многократном приеме препарата в дозе 2 мг в течение 5 дней отмечается достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc, начиная с 1—3 ч после приема, максимальный прирост фиксируется к 4—5 сут наблюдения и составляет 40 мс на 4-е сут для интервала QT и 35 мс на 5-е сутки для интервала QTc, эти изменения могут быть расценены как клинически значимые.

5. При пероральном приеме рефралона 1, 2, 4 и 6 мг однократно и 2 мг в сутки в течение 5 дней продолжительность интервалов QT/QTc остается в пределах референтных значений весь период наблюдения.

6. В рамках проведенного исследования не зарегистрировано развития эпизодов нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости под действием рефралона, а также эпизодов аритмогенного действия препарата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В., Шарифов О.Ф., Белошапко Г.Г., Юшманова А.В., Голицын С.П., Руда М.Я., Чазов Е.И. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003;43(9):56-63.
Rozenshtrauh LV, Fedorov VV, Reznik AV, SHarifov OF, Beloshapko GG, YUshmanova AV, Golicyn SP, Ruda MYa, CHazov EI. Eksperimental'noe elektrofiziologicheskoe issledovanie preparata III klassa RG-2. *Kardiologiya*. 2003;43(9):56-64. (In Russ.).
2. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С.,Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):193-199.
Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Sokolov SF, Dzaurova KM, Golitsyn SP, Shubik YuV, Berman MV, Medvedev MM, Rivin AE, Parkhomchuk DS, Barybin AE, Balandin DA, Batalov RE, Terekhov DS, Evstifeev IV, Kildeev IR, Pyataeva OV, Zenin SA. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):193-199. (In Russ.).
https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05
3. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М.,Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С.,Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):668-673.
Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Sokolov SF, Dzaurova KM, Golitsyn SP, Shubik YuV, Berman MV, Medvedev MM, Rivin AE, Parkhomchuk DS, Barybin AE, Balandin DA, Batalov RE, Terekhov DV, Evstifeev IV, Kildeev IR, Pyataeva OV, Zenin SA. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):668-673. (In Russ.).
https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-06
4. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Ущумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594.
Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, Davtyan KV, Drapkina OM, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Lajovich LYu, Mironov NYu, Mishina IE, Panchenko EP, Revishvili AS, Rzayev FG, Tatarsky BA, Utsumueva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Galyavich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova NA, Popov SV, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YuV. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594
5. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;(4):4-85.
Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, Layovich LYu, Maikov EB, Mironov NYu, Shakhmatova OO. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;(4):4-85. (In Russ.).
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-4-85
6. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6:378-388.
https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378
7. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *American Journal of Cardiology*. 1993;72(6):17-22.
https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90035-b
8. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Миронова Н.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1052-1057.
Dzaurova KM, Mironov NY, Yuricheva YA, Vlodzyanovsky VV, Mironova NA, Laiovich LY, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya modifitsirovannogo protokola vvedeniya otechestvennogo antiaritmicheskogo preparata III klassa dlya kupirovaniya paroksizmal'noy formy fibrillyatsii predserdiy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(9):1052-1057. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201008
9. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664-669.
Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664-669. (In Russ.).
https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669
10. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database and Systematic Reviews*. 2019;9(9):CD005049.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub5
11. Государственный реестр лекарственных средств.
Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv.
https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=835ef610-6865-4347-aaf0-74b40099c62a&CIPermGUID=E6A9201E-E3B5-443C-8133-124661D22247

Поступила 14.10.2022
Received 14.10.2022
Принята к печати 24.10.2022
Accepted 24.10.2022