

**Рубрика: хирургическая аритмология**

© Л.А. БОКЕРИЯ, О.Л. БОКЕРИЯ, Т.Н. КАНАМЕТОВ, В.А. ШВАРЦ, 2018

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.132.2-089.843:616.12-008.313.2]-089.168.1-06:615.224

DOI: 10.15275/annaritmol.2018.4.1

**РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОГЕЛЯ С АМИОДАРОНОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ***Тип статьи: оригинальная статья***Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.Н. Канаметов, В.А. Шварц**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор Центра;

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр.;

Канаметов Теймураз Нартшаевич, кардиолог, E-mail: tima586@mail.ru;

Шварц Владимир Александрович, канд. мед. наук, науч. сотр., кардиолог

**Введение.** Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – наиболее частое осложнение после открытых операций на сердце. В нашей предыдущей работе по изучению локального эпикардального применения амиодарона в эксперименте у животных была показана техническая возможность и безопасность предложенного способа.

**Цель.** Оценка безопасности и эффективности в профилактике ПОФП локального эпикардального применения гидрогелевого материала с амиодароном у пациентов при операции аортокоронарного шунтирования.

**Материал и методы.** Открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование. Рандомизация в 2 группы: исследуемая группа ( $n = 30$ , с аппликацией гидрогеля амиодарона) и контрольная ( $n = 30$ , без аппликации). Доза амиодарона в гидрогелевом материале составляла 60 мг для всех пациентов. Контроль ритма проводился в течение 5 сут.

**Результаты.** Исследование завершилось согласно протоколу, в него вошли 60 пациентов (47 мужчин, 13 женщин), средний возраст составил  $62 \pm 8,5$  года. Исходные клинические и лабораторно-инструментальные параметры в группах не имели значимых различий. Также не было получено статистически значимых различий по интраоперационным данным. Статистически значимые различия между группами обнаружены по частоте развития ПОФП: в исследуемой группе ФП была определена у 1 (3,3%) пациента, в контрольной группе частота ПОФП была 37% ( $p < 0,001$ ). При анализе электрокардиограммы (ЭКГ) на 5-е сутки были выявлены статистически значимые различия длительности интервала P–Q: в исследуемой группе 0,14 (0,12; 0,16) против 0,12 (0,12; 0,14) в контрольной ( $p = 0,002$ ). Значимых изменений длительности интервалов QRS и Q–T не отмечено. При анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 5-е сутки после операции в исследуемой группе составила 59 (52; 60) против 69 (65; 75) уд/мин в контрольной группе, что имело статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Также значимые различия имелись и по минимальной ЧСС за сутки: в исследуемой группе она составила 50 (49; 55) уд/мин, в контрольной – 55 (50; 58) уд/мин ( $p = 0,008$ ). Значимым оказалось время пребывания пациентов в стационаре: койко-день в исследуемой группе составил 6 (6; 7) против 8 (8; 9) в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Риск возникновения ПОФП был рассчитан с помощью регрессионной модели Кокса. Параметры с высокой интеркорреляцией ( $r > 0,7$ ) были исключены. Из всех клинических, лабораторных и инструментальных параметров статистическую значимость показали возраст ( $p = 0,009$ ) и процедура аппликации геля с амиодароном ( $p = 0,011$ ).

**Выводы.** Методика локальной эпикардальной доставки амиодарона в виде гидрогелевого материала безопасна. Данных, свидетельствующих об инфекционной патогенности, получено не было. Гидрогель с амиодароном в дозе 60 мг эффективен в профилактике ПОФП у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Возраст и процедура аппликации геля с амиодароном значимо ( $p = 0,009$  и  $p = 0,011$  соответственно) были связаны с ПОФП.

**Ключевые слова:** гидрогель амиодарона; аортокоронарное шунтирование; послеоперационная фибрилляция предсердий; профилактика; клиническое исследование.

## THE RANDOMIZED STUDY OF EPICARDIAL APPLICATION OF HYDROGEL WITH AMIODARONE FOR PREVENTION OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

L.A. Bockeria, O.L. Bockeria, T.N. Kanametov, V.A. Shvartz

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Director of the Center;

Ol'ga L. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Correspondent Member of RAS, Chief Researcher;

Teymuraz N. Kanametov, Cardiologist, E-mail: tima586@mail.ru;

Vladimir A. Shvartz, Cand. Med. Sc., Researcher, Cardiologist

**Introduction.** Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most frequent complication after open heart surgery. In our previous experimental animal study of local epicardial amiodarone use, the technical ability and safety of the proposed method was demonstrated.

**Objective.** To assess the safety and efficacy of local epicardial application of amiodarone-releasing hydrogel material in the prevention of POAF in patients after coronary artery bypass surgery (CABG).

**Material and methods.** We performed an open-label randomized prospective clinical study. Patients were randomized in two groups: study group ( $n = 30$ , with the application of amiodarone-releasing hydrogel), and control group ( $n = 30$ , without application). The dose of amiodarone in hydrogel material was 60 mg for all patients (with dose calculation 1 mg/kg body weight). Heart rhythm control lasted for 5 days after surgery.

**Results.** The research was completed according to the protocol. The study included 60 patients (47 male, 13 female), mean age of  $62 \pm 8.5$ . Baseline clinical, laboratory and instrumental parameters in groups did not have significant differences. Intraoperative data did not have statistically significant differences too. The incidence of POAF development between two groups was statistically significant: in the study group, AF was diagnosed in one patient, which was 3.3%, while in the control group, the POAF frequency was 37%, ( $p < 0.001$ ). ECG analysis in 5 days revealed statistically significant difference of the P–Q intervals duration: in the study group the P–Q interval was 0.14 (0.12; 0.16) while in the control group P–Q duration was 0.12 (0.12; 0.14) ( $p = 0.002$ ). Significant changes between QRS and Q–T intervals were not detected. According to the Holter ECG monitoring data in 5 days, the average heart rate in the study group was 59 (52; 60) beats per min., while in control group 69 (65; 75) beats per min., which was statistically significant ( $p < 0.001$ ). Minimum heart rate per day was also significantly different in two groups: in the study group minimum heart rate was 50 (49; 55) beats per min., vs. in the control group 55 (50; 58) beats per min., ( $p = 0.008$ ). The length of stay of patients in two groups was also different: 6 (6; 7) bed-days in study group vs. 8 (8; 9) days in control group ( $p < 0.001$ ). The risk of POAF incidences was calculated using the Cox regression model. Parameters with high intercorrelation ( $r > 0.7$ ) were excluded. Among all the clinical, laboratory and instrumental parameters, the age ( $p = 0.009$ ) and the procedure of amiodarone-releasing hydrogel applying ( $p = 0.011$ ) were statistically significant.

**Conclusion.** The local epicardial amiodarone delivery by using of amiodarone-releasing hydrogel material is a safe option. There were no any cases of infection processes registered. Amiodarone-releasing (60 mg) hydrogel is an effective treatment for the prevention of postoperative AF in patients after coronary artery bypass graft surgery in comparison with control group ( $p < 0.001$ ). The age ( $p = 0.009$ ) and the procedure of amiodarone-releasing hydrogel applying ( $p = 0.011$ ) were statistically significant for POAF incidences development.

**Keywords:** amiodarone-releasing hydrogel; coronary artery bypass surgery; postoperative atrial fibrillation; prevention; clinical study.

### Введение

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – наиболее частое осложнение после открытых операций на сердце [1]. Доказано, что пароксизмы ПОФП повышают риск возникновения желудочковых аритмий, острой сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, а также увеличивают длительность пребывания пациентов в стационаре и экономические затраты на их лечение [2].

Наиболее эффективным антиаритмическим препаратом для коррекции ПОФП является амиодарон [3]. Однако применение амиодарона в клинической практике зачастую лимитирова-

но его ассоциацией с высокой частотой внесердечных побочных эффектов. Как правило, они обусловлены эффектами системного насыщения организма лекарственным препаратом [4].

В настоящее время в литературе все большую популярность приобретают методы локального применения лекарственных препаратов, в том числе есть несколько работ по локальному использованию амиодарона [5]. Используются следующие альтернативные пути доставки амиодарона в сердце: 1) эпикардальное распыление адгезивных гидрогелей с амиодароном *in situ*; 2) интраперикардальная инфузия раствора амиодарона; 3) двухслойные полоски или диски с амиодароном, пришиваемые к эпикарду [6].

Основными сдерживающими факторами местной доставки препаратов является токсичность, сохранение терапевтического эффекта препарата, длительность действия, путь элиминации. Особой сложностью эти вопросы обладают именно в сердечно-сосудистой хирургии, поскольку любые токсические воздействия на сердце могут привести к инфекционно-септическим состояниям, констриктивным изменениям миокарда, экссудативным перикардитами и т. д.

В нашей предыдущей работе по изучению локального эпикардиального применения амиодарона в эксперименте у животных была показана техническая возможность и безопасность предложенного способа [7]. Выполнение процедуры аппликации гидрогеля с амиодароном занимало всего несколько минут. Это значит, что данная процедура не будет существенно увеличивать длительность основного этапа оперативного вмешательства при ее использовании в дополнение к операции на сердце в клинике. При таком способе доставки минимизируются системные побочные эффекты на фоне должного профиля эффективности. Был сделан вывод, что гидрогель не является агрессивным инфекционным агентом, несмотря на его непосредственное нанесение на эпикард: по данным гистологического исследования не выявлено воспалительных структурных изменений миокарда.

Результаты этого экспериментального исследования подтвердили эффективность локального эпикардиального применения гидрогеля с амиодароном в снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС). Выявлено, что наиболее оптимальной дозировкой амиодарона в гидрогеле при его локальном применении является доза 1 мг/кг/массы тела — при такой концентрации действующего вещества можно избежать эпизодов нарушения внутрисердечной и предсердно-желудочковой проводимости.

Трансляция результатов в клинической практике, полученных в эксперименте, согласована на этическом комитете НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева. Был одобрен протокол первой фазы клинического исследования — протокол № 2 от 29.03.2018 г.

Таким образом, целью данного исследования являлась оценка безопасности и эффективности в профилактике ПОФП локального эпикардиального применения гидрогелевого материала с амиодароном у пациентов при операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

## Материал и методы

Характер исследования — открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование. Выполнено в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева.

Рандомизация в 2 группы: исследуемая группа (с аппликацией гидрогеля амиодарона) и контрольная (без аппликации). Метод — ограниченная рандомизация, метод конвертов. Планируемое общее число пациентов — 60 человек. Доза амиодарона в гидрогелевом материале составляла 60 мг для всех пациентов.

Критерием включения в исследование являлось планируемое изолированное АКШ.

Критерии исключения:

— сочетанные с АКШ вмешательства: АКШ и коррекция клапанного аппарата; АКШ и коррекция структурных дефектов миокарда (аневризма левого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки и т. п.);

— предшествующая ФП (наличие в анамнезе эпизодов ФП, документально подтвержденных результатами электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровского мониторирования, выпиской из медучреждения и т. п.);

— злокачественные новообразования;

— тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Cockcroft—Gault менее 50 мл/мин);

— тяжелая хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка менее 35%);

— органические поражения центральной нервной системы;

— любые психические заболевания;

— любые гормональные заболевания;

— гипер- или гипопункция щитовидной железы;

— прием иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии пациентами по поводу сопутствующей патологии.

Всем пациентам проводилась как стандартная диагностика (лабораторные и инструментальные методы), так и более углубленный анализ некоторых параметров (например, оценка длительности интервалов ЭКГ в динамике, расширенный анализ крови).

Для суточного мониторинга ЭКГ по методу Холтера были использованы портативные 3-канальные системы «Холтер-ДМС». По протоколу исследования мониторинг ЭКГ по методу

Холтера проводилось непрерывно первые 72 ч после оперативного вмешательства. После этого ритм сердца контролировался посредством ЭКГ при возникновении жалоб на неритмичное сердцебиение, а также плановым ежедневным контролем. На 5-е сутки после оперативного вмешательства проводилось дополнительное суточное (24 ч) мониторирование ЭКГ по методу Холтера всем пациентам. Факт развития ПОФП был определен как эпизод ФП продолжительностью более 5 мин.

Общий анализ крови с определением уровня форменных элементов и лейкоформулы по протоколу исследования был выполнен до операции, на 1-е и 5-е сутки после оперативного вмешательства. Проводили оценку токсического и инфекционного воздействия гидрогеля посредством анализа уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, а также анализ их уровня в связи с пароксизмами ФП [8].

#### *Протокол оперативного вмешательства*

Доступ к операционному полю осуществлялся через срединную стернотомию. Вскрытие перикарда проводили продольным Т-образным путем. Стандартная раздельная канюляция аорты, раздельная канюляция верхней и нижней полых вен. Искусственное кровообращение проводили в условиях нормотермии. Далее выполняли основной этап операции АКШ, после чего всем больным подшивались временные эпикардиальные электроды: к правому желудочку и к правому предсердию. Далее окончание искусственного кровообращения, деканюляция полых вен и аорты. Следующим этапом проводили биатриальную эпикардиальную аппликацию гидрогеля амиодарона. Аппликацию осуществляли с помощью распылителя лекарственных

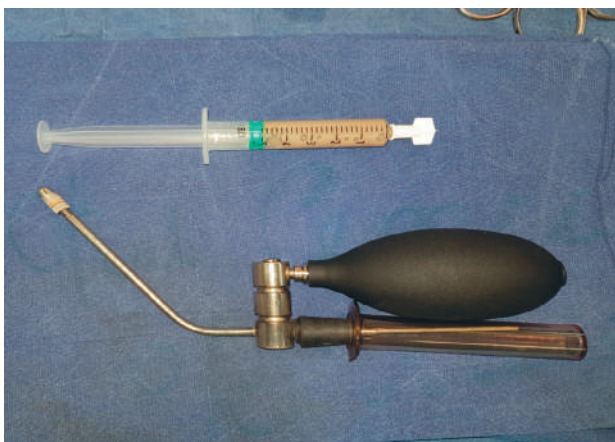


Рис. 1. Распылитель лекарственных средств

ных средств (рис. 1) в объеме 4 мл (в 1 концентрации 60 мг) на поверхность обоих предсердий (рис. 2). Послойное ушивание раны. Окончание операции.

Временные предсердные электроды планировали использовать в случае возникновения выраженной синусовой брадикардии или значимых нарушений атриовентрикулярной проводимости. Однако, забегая вперед, скажем, что необходимости в использовании предсердной стимуляции не было; эпизодов нарушений внутрисердечной проводимости не отмечено.

#### *Послеоперационный этап*

В раннем послеоперационном периоде все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию согласно принятым международным рекомендациям. Профилактическая антиаритмическая терапия после операции не назначалась.

#### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Исходно все данные проверялись на нормальность распределения (тест Шапиро–Уилка). При нормальном распределении данные показаны в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при распределении, отличающемся от нормального, — в виде медианы и интерквартильного диапазона — Me (Q1; Q3). Соответственно каждому распределению мы использовали методы либо параметрической, либо непараметрической статистики.

Для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический Т-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для оценки риска возникновения

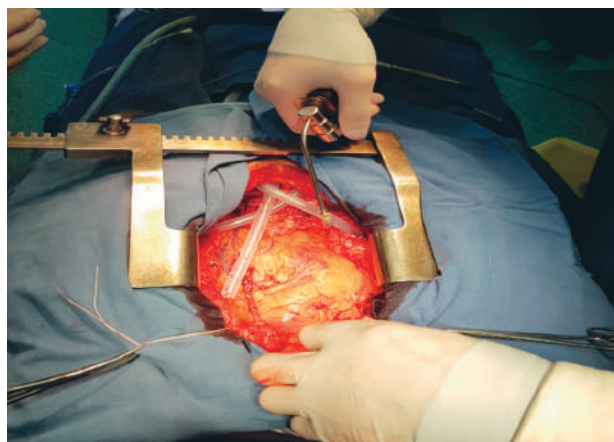


Рис. 2. Аппликация гидрогеля с амиодароном

Таблица 1

## Клинико-инструментальные параметры сравниваемых групп

Параметр	Исследуемая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
<i>Клинические данные</i>			
Возраст, лет	61 ± 8,2	63 ± 8,8	0,264
Мужчины, %	90	77	0,375
Индекс массы тела, ед.	27,6 ± 3,5	29 ± 4,1	0,139
Перенесенный ИМ, %	53	56	0,824
Давность ИМ, мес	7 (4; 18)	12 (7; 36)	0,117
Стенокардия, ФК	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0,505
ОНМК, %	0	6	0,657
АГ, %	93	93	0,999
Курение, %	27	20	0,657
Диабет, %	30	10	0,183
ХОБЛ, %	23	13	0,505
<i>Медикаментозная терапия</i>			
Ингибиторы АПФ, %	97	100	0,824
АСК, %	100	100	0,999
Статины, %	100	100	0,999
БАБ, %	100	100	0,997
БКК, %	20	26	0,657
<i>Инструментальные данные</i>			
КДО, мл	111 (102; 129)	118 (107; 126)	0,584
КСО, мл	48 (41; 58)	47 (37; 58)	0,468
КДР, см	5 (4,8; 5,2)	5 (4,9; 5,4)	0,217
ФВ ЛЖ, %	57 (56; 58)	58 (56; 59)	0,355
Объем ЛП, мл	79 (77; 80)	77 (69; 79)	0,019*
Средняя ЧСС (Холтер), уд/мин	68 (64; 70)	61 (59; 68)	0,060
P-Q, мс	0,12 (0,12; 0,14)	0,12 (0,12; 0,14)	0,554
Q-T, мс	0,34 (0,32; 0,38)	0,34 (0,32; 0,36)	0,888
<i>Лабораторные данные</i>			
Креатинин, мкмоль/л	74 (70; 90)	84 (73; 102)	0,103
Глюкоза, ммоль/л	5 (4,6; 6)	5 (4,5; 6)	0,778
Лейкоциты, $n \times 10^9$ /мл	7 (6,3; 8,4)	7,6 (6; 8,3)	0,841
Фибриноген, г/л	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,180

Примечание: АГ – артериальная гипертония; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АСК – ацетилсалициловая кислота; БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокатор кальциевых каналов; ИМ – инфаркт миокарда; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; ЛП – левое предсердие; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.; ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

\*  $p < 0,05$  – различия статистически достоверны.

послеоперационной ФП использовали регрессионную модель Кокса.

### Результаты

Исследование завершилось согласно протоколу: в него вошли 60 пациентов (47 мужчин, 13 женщин), средний возраст составил  $62 \pm 8,5$  года.

Исходные клинические и лабораторно-инструментальные параметры в группах практически не имели значимых различий. Всего один параметр – объем левого предсердия – значимо отличался. Однако отличие было в сторону «утяжеления» в вероятности развития ФП в исследу-

емой группе (объем левого предсердия был больше в группе с аппликацией геля с амиодароном), а не в контрольной. Поэтому мы были уверены, что это не будет влиять на формирование результатов исследования и предполагали, что группы относительно гомогенны и дальнейшее их сравнение правомочно (табл. 1). Также не было получено статистически значимых различий по интраоперационным данным (табл. 2).

Статистически значимые различия между группами обнаружены по частоте развития ПОФП: в исследуемой группе ФП была определена у 1 (3,3%) пациента, в контрольной группе частота ПОФП была 37% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2

## Лабораторные и инструментальные параметры во время и после оперативного вмешательства

Параметр	Исследуемая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
<i>Интраоперационные данные</i>			
Время операции, ч	3,9 ± 0,99	3,5 ± 0,85	0,379
Время ИК, мин	84 (65; 105)	75 (60; 97)	0,437
Количество шунтов, n	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,657
Лактат (конец операции), ммоль/л	1,4 (1,2; 1,9)	1,5 (1,3; 2)	0,689
Глюкоза (конец операции), ммоль/л	7,3 (6,9; 9,4)	7 (6; 9,6)	0,610
<i>Послеоперационные данные</i>			
Время ИВЛ, ч	14 (12; 16)	16 (14; 16)	0,255
Лейкоциты, 1-е сутки, тыс./л	112 (10; 14)	13 (9; 13)	0,344
ФП после операции, %	3,3	37	< 0,001
Лактат, 5-е сутки, ммоль/л	0,6 (0; 1)	0,5 (0; 1)	0,898
Лейкоциты, 5-е сутки, тыс./л	11 (8,8; 12)	11 (9; 13)	0,270
Глюкоза, 5-е сутки, ммоль/л	5 (4,9; 6)	5 (4,7; 5,7)	0,614
Креатинин, 5-е сутки мкмоль/л	78 (70; 89)	79 (72; 110)	0,128
Q–T, 5-е сутки, мс	0,34 (0,32; 0,36)	0,34 (0,32; 0,36)	0,851
P–Q, 5-е сутки, мс	0,14 (0,12; 0,16)	0,12 (0,12; 0,14)	0,002
Средняя ЧСС (Холтер), 5-е сутки, уд/мин	59 (52; 60)	69 (65; 75)	< 0,001
Минимальная ЧСС (Холтер), 5-е сутки, уд/мин	50 (49; 55)	55 (50; 58)	0,008
Койко-дни	6 (6; 7)	8 (8; 9)	< 0,001

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Уровень лейкоцитов в 1-е сутки после операции в обеих группах был сопоставим и значимо не отличался – в исследуемой группе: 12 (10; 14) × 10<sup>9</sup>/мл, в контрольной: 13 (9; 17) × 10<sup>9</sup>/мл, p=0,34. Также не отмечено статистически значимых различий на 5-е сутки всех лабораторных показателей: уровня лейкоцитов, глюкозы, лактата, креатинина (см. табл. 2).

При анализе ЭКГ на 5-е сутки были выявлены статистически значимые различия длительности интервала P–Q: в исследуемой группе интервал P–Q составил 0,14 (0,12; 0,16) против 0,12 (0,12; 0,14) в контрольной (p=0,002). Значимых изменений длительности интервалов QRS и Q–T не отмечено.

При анализе данных холтеровского мониторинга ЭКГ средняя ЧСС на 5-е сутки после операции в исследуемой группе составила 59 (52; 60) уд/мин против 69 (65; 75) уд/мин в контрольной группе, что имело статистическую значимость (p<0,001). Также значимые различия имелись и по минимальной ЧСС за сутки, которая в исследуемой группе составила 50 (49; 55) уд/мин, в контрольной – 55 (50; 58) уд/мин (p=0,008).

Значимым оказалось время пребывания пациентов в стационаре: койко-день в исследуемой группе составил 6 (6; 7) против 8 (8; 9) в контрольной группе (p<0,001).

Риск возникновения ПОФП был рассчитан с помощью регрессионной модели Кокса. Параметры с высокой интеркорреляцией (r>0,7) были исключены: например, такие параметры, как конечный диастолический объем (КДО), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический объем (КСО), имели корреляцию r>0,7, поэтому был выбран показатель КДО.

Из всех клинических, лабораторных и инструментальных параметров статистическую значимость показали возраст (p=0,009) и процедура аппликации геля (p=0,011). При этом индекс риска в модели Кокса процедуры аппликации гидрогеля составил 18,9, то есть использование геля с амиодароном снижает вероятность развития ПОФП почти в 19 раз (табл. 3).

### Обсуждение

Многочисленные исследования по изучению генеза ПОФП после кардиохирургических вмешательств не дают однозначного ответа на вопрос о причинах ее возникновения. Безусловно, ФП после операции на открытом сердце формируют многочисленные факторы, как исходные клинические, так и операционные: возраст, гипертензия, сахарный диабет, ожирение, расширение левого предсердия, кардиоплегия,

Клиническая характеристика регрессионной модели Кокса для оценки риска развития фибрилляции предсердий у больных после аортокоронарного шунтирования ( $\chi^2 = 23,4$ ;  $p = 0,0014$ )

Параметр	Коэффициент регрессии $\beta$	Стандартная ошибка	Экспонента бета (Risk index Exp, B)	Критерий Вальда	$p$
Возраст	0,164	0,063	1,178	6,716	0,009
Аппликация геля с амиодароном	-2,939	1,168	18,914	6,329	0,011
Время ИК, мин	0,021	0,011	1,020	2,995	0,835
ФВ ЛЖ, %	-0,111	0,075	0,894	2,178	0,139
Число шунтов	-1,307	0,926	0,270	1,989	0,158
КДО	-0,009	0,014	0,991	0,348	0,554
Пол	-0,481	0,818	0,618	0,345	0,557

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем.

хирургические травмы сердца, дисбаланс электролитов в послеоперационном периоде и т. д.

В данном исследовании была получена статистически значимая разница развития ПОФП при локальном использовании амиодарона при операциях АКШ. В группе его применения ПОФП возникла лишь у 1 (3,3%) пациента. В группе контроля – частота ПОФП составила 37%.

В целом частота ПОФП в описанном исследовании согласуется с данными мировой литературы [9], хотя в нашей предыдущей работе значения этого показателя были несколько ниже [10]. Возможно, это было обусловлено ретроспективностью того исследования и высказыванием непродолжительных асимптомных пароксизмов ФП.

Механизм антиаритмического эффекта амиодарона при локальном применении абсолютно такой же, как и при системном: он увеличивает продолжительность потенциала действия (III фазу) и эффективный рефрактерный период, снижает возбудимость миокарда. Проникновение амиодарона, содержащегося в гидрогеле, в клетку обусловлено механизмами диффузии [11]. Сам гидрогель не оказывает ни про-, ни противовоспалительного действия на миокард. Это подтверждается отсутствием каких-либо лабораторных сдвигов уровня лейкоцитов (их уровень был сопоставим в обеих группах) на всех контрольных точках исследования. Механизм элиминации гелевого вещества из полости перикарда связывают с процессами лимфодренирования [12].

Многофакторный регрессионный анализ показал, что из всех клинических, лабораторных и инструментальных параметров статистичес-

кую значимость имели: возраст ( $p = 0,009$ ) и аппликация геля с амиодароном ( $p = 0,011$ ). Это доказывает многофакторность возникновения ПОФП: безусловно, возраст – фактор, который ассоциируется с ФП во многих исследованиях [13].

В литературе имеются работы, где показано, что уровень лейкоцитов и нейтрофилов является специфическим независимым предиктором ПОФП [14]. Эти работы демонстрировали воспалительный характер в генезе ПОФП, в частности, изучали использование противовоспалительного действия статинов в профилактике ПОФП [15]. В нашем исследовании исходно медикаментозная терапия была абсолютно одинаковой. Возможно, этим и обусловлено отсутствие значимого влияния принимаемой лекарственной терапии на результаты исследования.

При анализе ЭКГ было выявлено, что интервал  $P-Q$  на 5-е сутки значимо отличался от значения такового в контрольной группе ( $p = 0,002$ ). Увеличение длительности интервала  $P-Q$  мы связываем также с воздействием амиодарона на миокард предсердий. Различий длительности интервалов  $QRS$  и  $Q-T$  не отмечено в группах, что может свидетельствовать об отсутствии влияния исследуемого материала на миокард желудочков.

Эффектами амиодарона объясняются и различия в параметрах средней ЧСС и минимальной ЧСС на 5-е сутки после операции, в исследуемой и контрольной группах. Несмотря на снижение ЧСС в исследуемой группе, мы не зафиксировали эпизодов нарушений внутрипредсердной и внутривентрикулярной проводимости. Данные результаты, вероятно, связаны с тем, что в нашем предыдущем исследовании мы

адекватно определили безопасную и эффективную дозировку действующего вещества (амиодарона) в гидрогеле [7].

Еще одним значимым результатом работы явилось то, что применение гидрогеля амиодарона в виде профилактического средства пароксизмов ФП привело к уменьшению койко-дней в стационаре. Это логично, поскольку время, затраченное на восстановление ритма, увеличивает общий срок госпитализации пациента. В данном исследовании ПОФП продолжалась в среднем 6 ч, с максимальным значением 14 ч.

В ходе анализа послеоперационных параметров (мониторинг температуры, анализы крови, показатели инструментальных исследований) данных, свидетельствующих об инфекционной патогенности, получено не было. Учитывая эти изменения, методику локального эпикардального применения гидрогеля амиодарона можно признать безопасной.

### Выводы

Методика локальной эпикардальной доставки амиодарона в виде гидрогелевого материала безопасна. Данных, свидетельствующих об инфекционной патогенности, получено не было.

Гидрогель с амиодароном в дозе 60 мг эффективен в профилактике послеоперационной ФП у пациентов после операций АКШ в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Данная доза также и безопасна, поскольку мы не зафиксировали эпизодов нарушений внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости.

Возраст пациента и процедура аппликации геля с амиодароном статистически значимо ( $p = 0,009$  и  $p = 0,011$  соответственно) были связаны с возникающей в послеоперационном периоде ФП. Использование гидрогеля с амиодароном снижало вероятность развития ПОФП в 18,9 раза.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список [References]

1. Davis E.M., Packard K.A., Hilleman D.E. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (7): 274e–318e. DOI: 10.1592/phco.30.7.749
2. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F

3. Allesie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103: 769–77.
4. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: 104–23. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4
5. Mitchell L.B. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol*. 2011; 27: 91–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2010.11.005
6. Бокерия Л.А., Канаметов Т.Н. Альтернативные методы доставки амиодарона в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии*. 2016; 13 (1): 14–22. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.1.2  
[Bockeria L.A., Kanametov T.N. Alternative methods of local amiodarone delivery for atrial fibrillation prevention in patients after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology* (Annals of Arrhythmology). 2016; 13 (1): 14–22. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.1.2 (in Russ.)]
7. Канаметов Т.Н., Городков А.Ю., Цыганков Ю.А., Шварц В.А., Бокерия О.Л. Локальное эпикардальное применение гидрогеля с амиодароном «Колегель» в эксперименте. *Анналы аритмологии*. 2017; 14 (4): 234–44. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.4.7  
[Kanametov T.N., Gorodkov A.Yu., Tsygankov Yu.A., Shvartz V.A., Bockeria O.L. Local epicardial application of hydrogel: experimental study. *Annals of Arrhythmology* (Annals of Arrhythmology). 2017; 14 (4): 234–44. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.4.7 (in Russ.)]
8. Imazio M., Trincherо R., COPPS Investigators. COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 2749–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq319
9. Imazio M., Brucato A. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur. Heart J*. 2009; 30: 532–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn608
10. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322  
[Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322 (in Russ.)]
11. Liakopoulos O.J., Kuhn E.W., Slottosch I., Wassmer G., Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; 18; (4): CD008493. DOI: 10.1002/14651858.CD008493.pub2
12. Wang W., Feng X.D., Wang X.N., Yuan X.H., Effectiveness of biatrial epicardial application of amiodarone releasing adhesive hydrogel to prevent postoperative atrial fibrillation *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014; 148 (3): 939–43. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.049
13. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluin J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44 (4): 402–28. DOI: 10.1111/eci.12237
14. Takeda T., Shimamoto T., Marui A., Saito N., Uehara K., Minakata K. et al. Topical application of a biodegradable disc with amiodarone for atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg*. 2011; 91: 734–39. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.022
15. Canbaz S., Erbas H., Huseyin S., Duran E. The role of inflammation in atrial fibrillation following open heart surgery. *J. Int. Med. Res*. 2008; 36: 1070–6. DOI: 10.1177/147323000803600526

Поступила 11.12.2018  
Принята к печати 19.12.2018