

© Л.А. БОКЕРИЯ, Т.Н. КАНАМЕТОВ, 2016

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2016

УДК 616.12-008.313.2:615.729]-089.168

DOI: 10.15275/annaritmol.2016.1.2

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ДОСТАВКИ АМИОДАРОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Тип статьи: обзорная статья

Л.А. Бокерия, Т.Н. Канаметов

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

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор;
Канаметов Теймураз Нартшаевич, аспирант, кардиолог, e-mail: tima586@mail.ru

Фибрилляция предсердий – это распространенное и нежелательное осложнение после оперативных вмешательств на сердце, которое увеличивает смертность пациентов и экономические затраты на лечение. Фибрилляция предсердий осложняет 27,6% случаев после операций аортокоронарного шунтирования, 48,8% случаев после замены митрального клапана, 32,9% случаев после замены аортального клапана и значительно чаще возникает после комбинированных операций. В настоящее время вопрос профилактики фибрилляции предсердий не решен. Применение препаратов системного действия не обладает высокой эффективностью, что было продемонстрировано во многих проведенных исследованиях.

Амиодарон – антиаритмический препарат III класса – наиболее эффективен для профилактики и лечения послеоперационной фибрилляции предсердий. Однако амиодарон имеет ряд недостатков, включая необходимость достижения насыщающей дозы, взаимодействие со многими другими препаратами и, самое главное, наличие значимых экстракардиальных побочных эффектов, таких как дисфункция щитовидной железы, пульмонотоксичность и гепатотоксичность. Данные побочные эффекты частично обусловлены необходимостью системного введения препарата.

Хорошие результаты в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий показали некоторые противовоспалительные средства, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикоиды и статины. Методика применения дисков с антиаритмическими препаратами ограничена временем экспозиции препарата, что уменьшает длительность антиаритмического эффекта.

Эпикардальная аппликация адгезивного гидрогеля с амиодароном – это менее инвазивный, хорошо переносимый, быстро выполняемый и эффективный терапевтический метод для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий. Результаты исследований указывают на то, что данный метод является более многообещающим для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий с более низким риском желудочковых и системных побочных эффектов по сравнению с внутривенным и пероральным применением амиодарона.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий; фибрилляция предсердий; перикардит; воспаление; кардиохирургия; биомаркеры.

ALTERNATIVE METHODS OF LOCAL AMIODARONE DELIVERY FOR ATRIAL FIBRILLATION PREVENTION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

L.A. Bockeria, T.N. Canametov

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Leo Antonovich, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS and RAMS, Director;
Canametov Teymuraz Nartshaovich, MD, Postgraduate, Cardiologist, e-mail: tima586@mail.ru

Atrial fibrillation is the most common complication after open heart surgery leading to the increased morbidity and economic cost. It occurs in 27.6% after coronary artery bypass grafting, 48.8% after mitral valve surgery, 32.9% after aortic valve surgery, and more often in concomitant surgery.

Atrial fibrillation prevention still remains unresolved issue. Oral medication therapy strategy is not high effectiveness according to the results of clinical trials.

Amiodarone – an antiarrhythmic III class drug – is the most effective agent in the postoperative atrial fibrillation (AF) prevention. Clinical studies have shown good efficacy of oral and parenteral amiodarone use. However, there are some limitations of the drug use, including loading dose achievement necessity, drug-to-drug interactions, extracardial side effects such as thyroid lung and hepatic dysfunction. They are partly due to the need for systemic drug use.

Some anti-inflammatory agents have shown good results in postoperative AF prevention, including such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, Colchicine, glucocorticoids and statins. The method of using of epicardial patches with antiarrhythmic drugs is limited with short drug exposition duration time.

Epicardial application of the adhesive hydrogel with amiodarone is less invasive, safe, technically simple and effective method of atrial fibrillation prevention. The results of preclinical and known clinical trials have shown the possibility of this method using for AF prevention with lower risk of systemic and local adverse effects of amiodarone in comparison with oral and systemic use.

Keywords: postoperative atrial fibrillation; atrial fibrillation; pericarditis; inflammation; cardiac surgery; biomarkers.

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – это наиболее частое осложнение после вмешательств на открытом сердце. По данным разных авторов, ПОФП была зарегистрирована у 10–65% кардиохирургических пациентов в зависимости от их исходного состояния, типа хирургического вмешательства, тщательности мониторинга. По результатам метаанализа с включением 24 клинических исследований, частота возникновения данного осложнения составляет 30%. Развитие предсердных аритмий ассоциируется с повышенным риском смертности, удлинением сроков госпитализации, увеличением случаев повторных госпитализаций в отделениях интенсивной терапии и повышением стоимости лечения [1].

Наиболее значимыми факторами риска развития ПОФП являются: пожилой возраст, клапанные пороки сердца, ревматизм, хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия, пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе, застойная сердечная недостаточность и длительная искусственная вентиляция (более 24 ч) [2–5].

К факторам, способствующим развитию ПОФП, относятся: травма, ишемия, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса и перикардит [6, 7]. С недавних пор роль воспалительного процесса в патогенезе ПОФП стала более очевидной. Возникновение синдрома системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций, особенно после операций аортокоронарного шунтирования (АКШ), имеет высокую частоту. Развитие воспалительной реакции характеризуется повышением уровней молекул адгезии и различных цитокинов в результате активации системы комплемента.

Несмотря на то что эпизоды ФП после операций АКШ, как правило, являются непродолжительными, их наличие повышает риск возникновения желудочковых аритмий, тромбоэмболических осложнений, острой сердечной недостаточности, а также увеличивает длительность пребывания пациентов в стационаре и экономические затраты на лечение больных [8].

Фибрилляция предсердий повышает риск развития инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемическое нарушение мозгового кровообращения у больных с ФП часто заканчивается смертью и, по сравнению с инсультами другой этиологии, приводит к наиболее выраженной инвалидизации, а также чаще рецидивирует. Соответственно, риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. У большинства пациентов пароксизмальная ФП неуклонно перерастает в длительно персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с прогрессированием основной патологии [9].

В связи с этим особую актуальность приобретает своевременная и эффективная профилактика данного вида нарушения ритма сердца.

Для предупреждения ПОФП применяют антиаритмические препараты (ААП) I и III классов, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, дигоксин, колхицин, статины.

Дигоксин и антагонисты кальция. Результаты проведенных клинических исследований показывают, что профилактическое назначение дигоксина не превосходит по эффективности плацебо. Более того, сообщается о возможном увеличении частоты случаев наджелудочковых аритмий и ФП у пациентов, получавших дигоксин. Убедительных данных об эффективности

применения антагонистов кальция в предотвращении ПОФП также не представлено [10].

Антиаритмические препараты I класса. К сожалению, достоверной эффективности ААП I класса в профилактике ПОФП не отмечено. По некоторым данным, частота развития ПОФП при использовании хинидина и пропафенона была сопоставима с таковой при применении плацебо, в то время как новокаинамид несколько уменьшал риск развития ПОФП. Тем не менее эффективность ААП I класса у больных, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, широко не изучалась ввиду их отрицательного влияния на выживаемость у пациентов с органическими заболеваниями сердца и наличием серьезных проаритмогенных эффектов [10].

Амиодарон — антиаритмический препарат III класса — наиболее эффективен для профилактики и лечения ПОФП. Клинические исследования показали успешные результаты его перорального и внутривенного применения в этих целях. Но, несмотря на более высокую эффективность в профилактике ПОФП, амиодарон имеет ряд недостатков, включая необходимость достижения насыщающей дозы, взаимодействие со многими другими препаратами и, самое главное, наличие значимых экстракардиальных побочных эффектов, таких как дисфункция щитовидной железы, пульмонотоксичность и гепатотоксичность. Данные побочные эффекты частично обусловлены необходимостью системного введения препарата [11, 12].

Некоторые противовоспалительные средства показали многообещающие результаты в профилактике ПОФП, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикоиды и статины.

Колхицин — один из старейших лекарственных препаратов, используемых в современной медицине, — традиционно применяется для лечения и профилактики подагры. По недавним данным, колхицин является безопасным и перспективным средством медикаментозной профилактики ПОФП. Он обладает хорошим профилем безопасности, но имеются ограниченные данные о его применении в кардиохирургии. Несмотря на то что использование колхицина у данной группы пациентов недостаточно хорошо изучено, результаты некоторых клинических исследований являются многообещающими. Для прояснения роли колхицина в профилактике ПОФП было инициировано

проведение нескольких клинических исследований [13], которые, вероятно, смогут подтвердить преимущества назначения колхицина в качестве профилактического средства при данном осложнении. Результаты будущих исследований, изучающих эффективность предоперационного назначения колхицина, а также оптимальную длительность его использования для профилактики ПОФП, могли бы быть весьма полезными [9, 14].

Группой авторов из Хартфордского госпиталя в 2008 г. были получены достоверные данные, подтверждающие, что применение *статинов* у пациентов с высоким риском развития ПОФП помогает значительно уменьшать число послеоперационных аритмических осложнений. Были проанализированы 555 пациентов после различных операций на открытом сердце, 331 из которых получали статины (224 пациента их не получали). Средний возраст больных составил $67,8 \pm 8,6$ года, 77,1% были мужчинами, 6,1% пациентов имели ФП в анамнезе. Коррекция клапанной патологии была проведена в 14,6% случаев, 84% больных принимали β -адреноблокаторы после операции, 44,1% — амиодарон. В результате у 174 (31,4%) пациентов была зарегистрирована ПОФП. Согласно результатам мультивариантного анализа, статинотерапия ассоциировалась со снижением частоты ПОФП (ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,99). У пациентов, получавших β -адреноблокаторы и кордарон, статинотерапия дополнительно снижала частоту развития ФП на 40% [15–17].

С учетом малой эффективности использования пероральных и парентеральных лекарственных препаратов (низкая биодоступность, высокая частота побочных эффектов) в настоящее время все большую распространенность получает методика местного применения лекарственных препаратов (система локальной доставки), в частности локальная доставка амиодарона.

Нефармакологические методы терапии также обладают эффективностью, однако на настоящий момент фармакотерапия остается основой лечения ФП [18, 19]. Существует множество публикаций по использованию пероральных и парентеральных лекарственных препаратов для профилактики ФП после операций АКШ. В данной статье мы подробнее остановимся на методиках местного применения амиодарона.

Амиодарон — высоколипофильный блокатор мультиионных каналов — является сегодня наиболее часто используемым препаратом для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП.

По сравнению с другими современными антиаритмическими препаратами он сочетает в себе высокую эффективность с низким риском возникновения желудочковых аритмий. Однако побочные эффекты амиодарона включают в себя множественные системные реакции, в том числе нарушения функции щитовидной железы, пульмонотоксичность, гепатотоксичность, дерматотоксичность, а также неудобный фармакокинетический профиль, а именно медленное и обширное накопление в тканях и очень длительный период полувыведения. Чтобы повысить эффективность препарата и снизить его системную токсичность, были разработаны три альтернативных эпикардиальных пути доставки амиодарона: интраперикардиальная инфузия раствора амиодарона, эпикардиальное распыление адгезивных гидрогелей с амиодароном *in situ* и двухслойные полоски или диски, содержащие амиодарон и пришиваемые к эпикарду. Был проведен ряд исследований, изучающих местную доставку антиаритмических препаратов, включая лидокаин, дигоксин, амиодарон, β -блокаторы, прокаинамид, ибутилид, соталол и флекаинид, и продемонстрированы фармакокинетические преимущества метода и выраженное воздействие на параметры предсердий.

Интраперикардиальная инфузия амиодарона идеально подходит пациентам с интактной перикардиальной сумкой, не переносившим операцию на сердце. Таким образом создается натуральный резервуар и обеспечивается пространство для доставки препарата. Последние исследования показали, что интраперикардиальная доставка таких препаратов, как ибутилид, соталол, амиодарон, не влияет на развитие ФП и увеличивает риск возникновения инфекции, локального фиброзирования миокарда и желудочковых аритмий. Частично это обусловлено влиянием амиодарона на электрофизиологические параметры желудочков. Двухслойные эпикардиальные диски или полоски, содержащие амиодарон, обеспечивают более локализованную доставку препарата, минимизируют его отток в перикардиальную жидкость, что способствует сохранению электрофизиологических параметров желудочков и обуславливает более продолжительное поступление препарата посредством биоразлагаемого материала. Тем не менее применение эпикардиальных полосок считается сложным методом, требующим больших временных затрат. К тому же существует ограничение по возможности их использова-

ния на стенке левого предсердия ввиду ее анатомических особенностей.

T. Takeda et al. [20] провели исследование применения эпикардиальных полосок с участием 79 пациентов, которым выполнялась операция АКШ. Результаты показали, что концентрация амиодарона в крови была ниже уровня чувствительности используемого метода (менее 0,05 пг/мл). В то же время концентрация дезэтиламиодарона в правом предсердии, левом предсердии, основании правого желудочка и верхушке правого желудочка составила $11,0 \pm 6,4$, $3,4 \pm 3,5$, $0,9 \pm 0,5$ и $0,7 \pm 0,3$ г/г соответственно. Концентрация дезэтиламиодарона в левом желудочке, легких, щитовидной железе и крови была ниже определяемых уровней. Концентрация дезэтиламиодарона в правом предсердии была значительно выше, чем в левом предсердии, основании и верхушке правого желудочка ($p < 0,05$). При использовании амиодарона отмечалось увеличение эффективного рефрактерного периода миокарда левого предсердия по сравнению со значениями в контрольной группе ($53,9 \pm 8,9$ мс в группе амиодарона против $43,9 \pm 9,5$ мс в контрольной группе, $p = 0,035$). Применение биодиска, содержащего амиодарон, приводило к значительному увеличению порога индукции ФП ($6,9 \pm 4,6$ мА в амиодароновой группе по сравнению с порогом в контрольной группе, составившим $0,5 \pm 0,6$ мА, $p < 0,01$). Однако частота стимуляции, приводившая к инициации пароксизма ФП, была ниже в группе, где использовался амиодарон, по сравнению с ее значением в контрольной группе (4% против 22% соответственно, $p < 0,01$).

Основным результатом данного исследования можно считать вывод о том, что при расположении декстранового биодеградируемого диска с амиодароном на предсердиях значимо увеличивается концентрация препарата в ткани без повышения его содержания в крови. Кроме того, концентрация амиодарона в ткани предсердия была значительно выше, чем в других тканях и органах, и достигла электрофизиологически эффективного значения для профилактики ФП путем снижения частоты стимуляции, приводящей к инициации ФП, повышения порога индукции ФП и удлинения эффективного рефрактерного периода.

Можно выделить некоторые преимущества данного метода по сравнению с традиционным внутривенным назначением амиодарона. Во-первых, он прост в использовании. Возможно

удобное и надежное закрепление диска с амиодароном на поверхности предсердия. Во-вторых, декстран и ϵ -поли (L-лизин), являющиеся основой биодисков, – это саморазлагаемые полимеры с управляемой скоростью биодеградации. В-третьих, применение данного метода приводит к повышению концентрации амиодарона исключительно в ткани предсердия и улучшению его локальной эффективности. Предсердная концентрация амиодарона была значительно выше по сравнению с концентрацией препарата в остальных органах, а содержание амиодарона в крови было существенно ниже порога чувствительности метода определения. Значения порога индукции ФП и эффективного рефрактерного периода поддерживались в пределах терапевтического диапазона путем локальной аппликации декстранового диска с амиодароном, что снижало вероятность инициации ФП [20–24] (рис. 1).

Группа авторов под руководством W. Wang предложила интересную методику – биатриальное эпикардиальное применение лекарственного гидрогеля, которое демонстрирует более локализованную (таргетную) доставку лекарственного препарата [25]. При данной системе локальной доставки концентрация амиодарона в области миокарда обоих предсердий остается очень высокой. Эпикардиальный гидрогель с амиодароном на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), который использовался в данном исследовании, распыляется на эпикард *in situ*. Он представляет собой биоразлагаемый материал, содержащий амиодарон и обладающий способностью к адгезии к эпикарду, обеспечивающей терапевтическую концентрацию амиодарона в миокарде.

Исследование проводилось с января 2012 г. по июль 2013 г. Случайным образом были отоб-

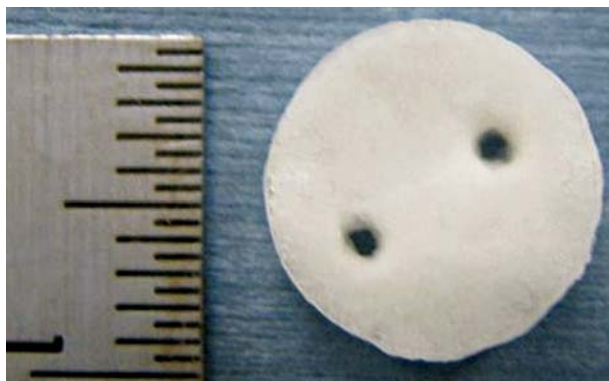


Рис. 1. Биодegradуемый диск [20]

раны 100 пациентов, перенесших АКШ. Были исключены больные с имплантированными электрокардиостимуляторами и те, у кого отмечалось развитие критических ситуаций в предоперационном периоде (кардиогенный шок, желудочковые тахиаритмии). А 60 мужчин и 40 женщин в возрасте 52 ± 9 лет, перенесшие АКШ с искусственным кровообращением, были распределены в две равные группы: группа наблюдения (с диффузным распылением гидрогеля с амиодароном на эпикардиальную поверхность обоих предсердий) и контрольная группа (без нанесения геля).

Распыляемый полимерный материал CoSeal® Surgical Sealant был получен от фирмы Baxter Healthcare. Набор состоял из двух синтетических ПЭГ, раствора хлороводорода в качестве растворителя и раствора фосфата или карбоната натрия. Порошок гидрохлорида амиодарона (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США) из расчета 1 мг/кг массы тела был добавлен в ПЭГ и смешан с растворами до полного растворения. Данные компоненты формируют гидрогель. Все пациенты перенесли АКШ с искусственным кровообращением, 5 больных с диагнозом «пароксизмальная фибрилляция предсердий» перенесли радиочастотную циркулярную изоляцию легочных вен (3 – в группе наблюдения, 2 – в контрольной группе). Всем пациентам в конце операции были установлены временные эпикардиальные предсердные и желудочковые электроды. До закрытия грудины на область правой латеральной предсердной стенки, левого ушка предсердия и поперечного синуса с помощью специального устройства был диффузно распылен гидрогель. На 3-й день после операции под рентгенологическим контролем был получен образец венозной крови миокарда из коронарного венозного синуса. Кроме того, из областей, прилежащих к овальной ямке, была проведена эндомиокардиальная биопсия правого предсердия для измерения уровня амиодарона в миокарде, а также получен биоптат абдоминальной экстраперитонеальной жировой ткани с места расположения плевральной дренажной трубки во время ее удаления (3-й день после операции). Концентрация амиодарона в периферической крови была измерена на 2-й и 5-й дни после операции. Определение уровней амиодарона и дезэтиламиодарона проводилось стандартным методом жидкостной хроматографии высокого разрешения (HP-Series 1090, Hewlett Packard).

Измерение уровня кардиотропных ферментов проводилось на 1-й, 3-й и 5-й дни после операции и до наличия признаков локального повреждения миокарда предсердий. Длительная телеметрия применялась для контроля ПОФП. Ежедневно до 14-го дня после операции фиксировались ЭКГ-параметры (*RR*, *PQ*, *QT*, ширина *P* и *QRS*). При возникновении ФП после операции пациенты контрольной группы получали амиодарон (перорально и внутривенно). Всем больным с нарушениями синусового ритма перед выпиской из стационара была проведена электрическая кардиоверсия.

Осложнений, связанных с использованием гидрогеля с амиодароном, выявлено не было. Максимальное повышение уровня тропонина Т наблюдалось у 2 (2%) пациентов с острым инфарктом миокарда в группе наблюдения. У 7 (7%) больных из группы наблюдения возникла транзиторная брадикардия, которая требовала временной стимуляции. Общая госпитальная летальность составила 1%. У 1 (1%) больного произошел инсульт, 5 (5%) пациентов перенесли повторную операцию по поводу кровотечения. Среднее время наблюдения составило 6 ± 9 (1–14) мес. В группе наблюдения выявлено значительно меньше случаев послеоперационной ФП: 4 (8%) из 50 пациентов по сравнению с 13 (26%) из 50 больных в контрольной группе ($p < 0,01$). В группе наблюдения концентрация амиодарона в образце крови из коронарного венозного синуса составила $10,09 \pm 3,6$ мкг/мл, что намного выше, чем в периферической плазме ($1,43 \pm 1,6$ мкг/мл) ($p < 0,01$). Концентрация амиодарона и дезэтиламиодарона в плазме на протяжении 14 дней наблюдения находилась ниже предела обнаружения (менее 8 мкг/мл). Концентрация дезэтиламиодарона в миокарде правого предсердия составила $12,06 \pm 3,1$ мкг/г, что значительно выше, чем в абдоминальной жировой ткани ($1,32 \pm 0,0$ мкг/г) ($p < 0,01$). Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в группе наблюдения составила 76 ± 29 уд/мин на протяжении 7-дневного периода по сравнению с ЧСС в контрольной группе – 93 ± 18 уд/мин ($p < 0,01$). Наблюдалось увеличение *QT*-интервала с 401 ± 44 мс до использования гидрогеля с амиодароном до 412 ± 53 мс после терапии амиодароном, увеличение интервала *QT*, скорректированного относительно частоты сердечных сокращений (*QTc*), с 452 ± 43 до 463 ± 37 мс соответственно ($p = 0,06$). Основным выводом проведенного исследования является то, что нанесение гидрогеля с амиодаро-

ном на эпикардальную поверхность обоих предсердий является эффективным способом профилактики и снижения случаев ПОФП. Лечение хорошо переносилось, было безопасным, постоянно наблюдалась более высокая концентрация препарата в предсердиях по сравнению с внесердечными тканями. Данный метод лечения легок в использовании, демонстрирует биоразлагаемость, с одной стороны, и моментальную адгезию – с другой, что обуславливает более локализованную доставку препарата.

Рассмотренные исследования впервые клинически продемонстрировали, что аппликация гидрогеля с амиодароном на поверхность эпикарда обоих предсердий сокращает случаи появления ФП по сравнению с контрольной группой. Наблюдается увеличение концентрации амиодарона в тканях предсердий, что оказывает локальный эффект на предсердия. Концентрация амиодарона в тканях предсердий была значительно выше, чем в других органах, а в крови – ниже определяемого порога.

R.W. Bolderman et al. сообщают, что аппликация гидрогеля с амиодароном на поверхность предсердий обуславливает в 10 раз большую эпикардальную концентрацию препарата, чем концентрация в эндокарде в аналогичных исследованиях на животных [21]. Кроме того, по результатам их исследования наблюдаются минимизирование оттока препарата в перикардальную жидкость и, как следствие, сохранение электрофизиологических параметров желудочков, а также более длительная доставка препарата. Не выявлено пролонгации интервалов *QT/QTc* и клинически значимых эпизодов брадикардии.

Гидрогель на основе ПЭГ, который использовался в данном исследовании, демонстрирует свойства биоразлагаемого материала, но в то же время и способность к моментальной адгезии *in situ*, что обеспечивает более локализованную доставку препарата. Нагрузка амиодароном не повлияла на переносимость гидрогеля в этом исследовании. Экстравазация амиодарона редко встречается при внутривенных инфузиях и потенциально может вызывать серьезные повреждения тканей. Наблюдается токсический эффект из-за низкого pH раствора (между 3,5 и 4,5) и наличия добавок полисорбата и бензилового спирта. Аналогичные исследования на животных *in vivo* показали, что местное применение амиодарона не оказывает прямого токсического воздействия на миокард предсердий, однако

о структурных и функциональных нарушениях миокарда предсердий после эпикардиальной аппликации амиодарона у людей известно мало [26]. В последнем исследовании не наблюдалось значительного отличия в повышении уровня тропонина Т в наблюдаемой и контрольной группах, а также более частых эпизодов предсердных тахиаритмий в наблюдаемой группе. Эти клинические данные позволяют заключить, что эпикардиальное использование амиодарона сопряжено с очень низким риском прямого повреждения тканей. Кроме того, гидрогель, использованный в данном исследовании, снижал воспалительный процесс в эпикарде, что указывает на его эффективность в качестве профилактики адгезии после операций на сердце (рис. 2).

Относительно данного исследования существует ряд оговорок. Во-первых, не оценивали эффект дозы длительного высвобождения амиодарона из адгезивного гидрогеля и кинетику амиодарона после его высвобождения. J.T. Darsinos et al. предполагают «внутрисердечное движение» как вероятный механизм абсорбции перикардиальной аппликации амиодарона в ткани сердца [27]. Мы предполагаем, что похожий механизм играет важную роль в повышении тканевой концентрации амиодарона в предсердиях, хотя он не был в точности рассмотрен в исследовании.

Во-вторых, для приготовления нагруженных препаратом гидрогелей были использованы только одна дозировка порошка гидрохлорида амиодарона и один тип гидрогеля. Различные вариации в технологии приготовления гидроге-

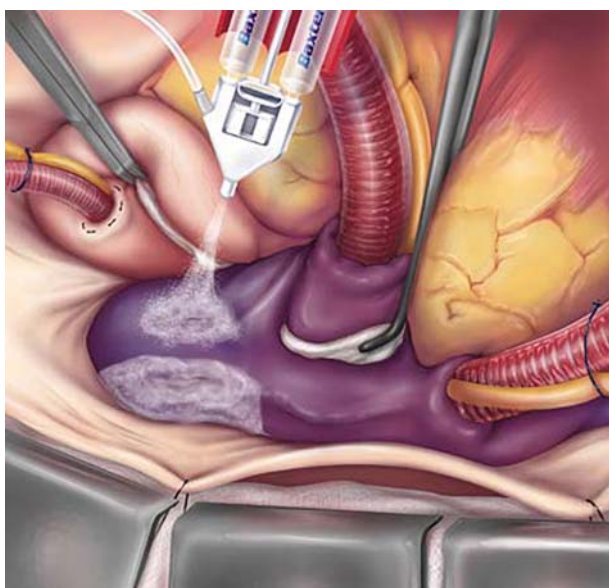


Рис. 2. Локальное эпикардиальное применение амиодарона [25]

лей посредством изменения полимеров или дозировки препаратов, а также добавление эпикардиальных стероидов могут иметь другие характеристики высвобождения.

Таким образом, ФП является распространенным и нежелательным осложнением после оперативных вмешательств на сердце, которое увеличивает смертность пациентов и экономические затраты на лечение больных. ФП осложняет 27,6% случаев после АКШ, 48,8% случаев после замены митрального клапана, 32,9% случаев после замены аортального клапана и значительно чаще возникает после комбинированных операций.

Безусловно, в настоящее время вопрос профилактики ФП не решен. Применение препаратов системного действия не обладает высокой эффективностью, что продемонстрировано во многих проведенных исследованиях, и имеет ряд недостатков, которые, как правило, утяжеляют ведение пациентов с развитием ФП в послеоперационном периоде. Методика применения интраперикардиальной инфузии препарата сопряжена с техническими сложностями и большим количеством осложнений, что требует тщательной подготовки кардиохирурга к проведению процедуры и дополнительного контроля после ее проведения. Методика применения дисков с антиаритмическими препаратами ограничена временем экспозиции препарата, тем самым уменьшая длительность антиаритмического эффекта.

Эпикардиальная аппликация адгезивного гидрогеля с амиодароном – это менее инвазивный, хорошо переносимый, быстро выполняемый и эффективный терапевтический метод для профилактики ПОФП. Полученные результаты указывают на то, что данный метод является более многообещающим для профилактики ПОФП, он демонстрирует более низкий риск желудочковых и системных побочных эффектов по сравнению с внутривенным и пероральным применением амиодарона.

Несмотря на преимущества и недостатки каждого из методов, оптимальный способ локальной адресной доставки препаратов к сердцу в настоящее время не разработан. Существующие методики требуют более тщательного и масштабного исследования для установления объективных характеристик каждой из них и определения наиболее универсальной, эффективной и безопасной.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

- 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: 749, 274e–318e.
- 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.
- 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.
- Шорохова И.В. Предикторы фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тюмень; 2009.
- Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Дорожкин П.Л. и др. Послеоперационная фибрилляция предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Клиническая физиология сердца*. 2005; 2: 41–6.
- 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.
- Kiselev A.R., Gridnev V.I., Posnenkova O.M., Shvartz V.A., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Bezruchko B.P. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-hz rhythms in cardiovascular system. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2012; 17 (3): 204–13.
- Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16: 5–13.
- Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results from the Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome Atrial Fibrillation (COPPS-POAF) substudy. *Circulation*. 2011; 124: 2290–5.
- 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.
- Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007; 298: 1312–22.
- Camm A.J. Safety considerations in the pharmacological management of atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 299–306.
- Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluijn J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44: 402–28.
- Imazio M., Trincheri R., Brucato A. et al. Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2749–54.
- Lertsburapa K. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135 (2): 405–11.
- 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; 4: CD008493.
- Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (3): 160–9.
- Ayers G.M., Rho T.H., Ben-David J., Besch H.R., Zipes D.P. Amiodarone instilled into the canine pericardial sac migrates transmurally to produce electrophysiologic effects and suppress atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7: 713–21.
- Darsinos J.T., Karli J.N., Samouilidou E.C., Krumbholz B., Pistevo A.C., Levis G.M. Distribution of amiodarone in heart tissues following intrapericardial administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37: 301–6.
- 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.
- Bolderman R.W., Hermans J.B., Rademakers L.M., De Jong M.M., Bruin P., Dias A.A. et al. Epicardial application of an amiodarone-releasing hydrogel to suppress atrial tachyarrhythmias. *Int. J. Cardiol.* 2011; 149 (3): 341–6.
- Nakajima N., Sugai H., Tsutsumi S., Hyon S.H. Selfdegradable bioadhesive. *Key Eng. Mater.* 2007; 342–343: 713–6.
- Araki M., Tao H., Nakajima N. et al. Development of new biodegradable hydrogel glue for preventing alveolar air leakage. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 134: 1241–8.
- Hogue C.W. Jr, Hyder M.L. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 300–6.
- 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.
- Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *JACC*. 2008; 51 (8): 793–801.
- Darsinos J.T., Karli J.N., Samouilidou E.C., Krumbholz B., Pistevo A.C., Levis G.M. Distribution of amiodarone in heart tissues following intrapericardial administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37: 301–6.

References

- 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: 749, 274e–318e.
- 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.
- 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. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2015; 70 (3): 273–8 (in Russ.). DOI:10.15690/vramn.v70i3.1322.
- Shorokhova I.V. Predictors of atrial fibrillation in the early postoperative period of surgical myocardial revascularization. Theses of diss. ... cand. med. sci. Tyumen'; 2009 (in Russ.).
- Bockeria L.A., Alshibaya M.M., Dorozhkin P.L. et al. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Klinicheskaya fiziologiya serdtsa*. 2005; 2: 41–6 (in Russ.).
- 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.
- Kiselev A.R., Gridnev V.I., Posnenkova O.M., Shvartz V.A., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Bezruchko B.P. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-hz rhythms in cardiovascular system. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2012; 17 (3): 204–13.
- Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16: 5–13.
- Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results from the Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome Atrial

- Fibrillation (COPPS-POAF) substudy. *Circulation*. 2011; 124: 2290–5.
10. 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.
 11. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007; 298: 1312–22.
 12. Camm A.J. Safety considerations in the pharmacological management of atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 299–306.
 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: 402–28.
 14. Imazio M., Trincheri R., Brucato A. et al. Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2749–54.
 15. Lertsburapa K. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135 (2): 405–11.
 16. Liakopoulos O.J., Kuhn E.W., Slotosch I., Wassmer G., Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD008493.
 17. Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Shvarts V.A., Akhobekov A.A. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annaly aritmologii*. 2014; 11 (3): 160–9 (in Russ.).
 18. Ayers G.M., Rho T.H., Ben-David J., Besch H.R., Zipes D.P. Amiodarone instilled into the canine pericardial sac migrates transmurally to produce electrophysiologic effects and suppress atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7: 713–21.
 19. Darsinos J.T., Karli J.N., Samouilidou E.C., Krumbholz B., Pistevos A.C., Levis G.M. Distribution of amiodarone in heart tissues following intrapericardial administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37: 301–6.
 20. 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.
 21. Bolderman R.W., Hermans J.B., Rademakers L.M., De Jong M.M., Bruin P., Dias A.A. et al. Epicardial application of an amiodarone-releasing hydrogel to suppress atrial tachyarrhythmias. *Int. J. Cardiol.* 2011; 149 (3): 341–6.
 22. Nakajima N., Sugai H., Tsutsumi S., Hyon S.H. Selfdegradable bioadhesive. *Key Eng. Mater.* 2007; 342–343: 713–6.
 23. Araki M., Tao H., Nakajima N. et al. Development of new biodegradable hydrogel glue for preventing alveolar air leakage. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 134: 1241–8.
 24. Hogue C.W. Jr, Hyder M.L. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 300–6.
 25. 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.
 26. Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *JACC*. 2008; 51 (8): 793–801.
 27. Darsinos J.T., Karli J.N., Samouilidou E.C., Krumbholz B., Pistevos A.C., Levis G.M. Distribution of amiodarone in heart tissues following intrapericardial administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37: 301–6.

Поступила 29.01.2016

Принята к печати 12.02.2016