

На правах рукописи

Канаметов Теймураз Нартшаевич

**«Локальное эпикардальное применение гидрогелевого материала
«Колегель» с амиодароном у пациентов после операций аортокоронарного
шунтирования»**

Кардиология - 14.01.05

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения России

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,

Член-корр. РАН

Бокерия Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Гиляревский Сергей Руджерович - доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сергиенко Игорь Владимирович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «23» октября 2020 года в «14-00» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ ССХ им А.Н. Бакулева» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России - www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан « 21» сентября 2020 года.

Ученый секретарь

**Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук**

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность.

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) - частое осложнение после операций на открытом сердце. ПОФП по данным литературы встречается у 30-65% кардиохирургических пациентов. Возникновение нарушений ритма после вмешательств на открытом сердце зависит от исходной тяжести состояния пациента, типа хирургического вмешательства, тщательности мониторинга и определения, что же считать послеоперационной аритмией. ПОФП также может быть вызвана рядом причин, среди которых: травмы сердца, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса, перикардит. В последнее время роль воспалительного процесса в патогенезе ПОФП стала более очевидной. Развитие синдрома системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций имеет высокую частоту.

Несмотря на то, что эпизоды ПОФП, как правило, являются короткими, их возникновение повышает риск возникновения у пациента тромбоэмболических осложнений, острой сердечной недостаточности (ОСН), а также увеличивает сроки пребывания пациентов в стационаре и стоимость лечения. У большинства больных ПОФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или длительно-персистирующую формы ФП. В связи с этим особую актуальность приобретает своевременная и эффективная профилактика этой аритмии в ранние сроки после вмешательства.

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

Дигоксин, антагонисты кальция и ААП I класса убедительных доказательств эффективности применения в предотвращении ПОФП не показали. Колхицин и статины могут быть использованы для профилактики ПОФП - они продемонстрировали хорошую эффективность и приемлемый профиль безопасности.

Амиодарон является одним из наиболее эффективных антиаритмических препаратов. Однако, применение его в клинической практике ограничено в связи с высокой частотой экстракардиальных побочных эффектов (дисфункция щитовидной железы, пульмоно- и гепатотоксичность). Частично они обусловлены необходимостью системного введения препарата, в связи с чем, в настоящее время большую распространенность получают методы местного применения лекарственных препаратов, в частности, локальная доставка амиодарона.

В настоящее время используют следующие альтернативные пути доставки амиодарона в сердце: 1) интраперикардальная инфузия раствора амиодарона; 2) эпикардальное распыление адгезивных гидрогелей с амиодароном *in-situ*; 3) двухслойные полоски или диски, содержащие амиодарон, пришиваемые к эпикарду.

Интраперикардальная инфузия амиодарона идеально подходит для пациентов с интактной перикардальной сумкой. Таким образом, создается натуральный резервуар и обеспечивается пространство для доставки препарата. Однако последние исследования показали, что интраперикардальная доставка ибутилида, соталола, амиодарона не приводит к более высокой конверсии ФП и увеличивает риск возникновения инфекции, локального фиброзирования миокарда и желудочковых аритмий. Частично это обусловлено влиянием амиодарона на электрофизиологические особенности желудочков сердца.

T. Takeda и соавторы показали, что двухслойные эпикардимальные диски или полоски, содержащие амиодарон, обеспечивают более локальную доставку препарата, минимизируют отток препарата в перикардимальную жидкость, что способствует сохранению электрофизиологических особенностей работы желудочков и обуславливают более продолжительное поступление препарата посредством биоразлагаемого материала. Тем не менее, эпикардимальные полоски расценивают как сложный метод, требующий затрат большого количества времени с ограниченной возможностью использования на стенке левого предсердия.

Группа ученых под руководством W. Wang применили новую методику локального применения амиодарона в виде гидрогеля. Эпикардимальная аппликация адгезивного гидрогеля с амиодароном это менее инвазивный, хорошо переносимый, быстро выполняемый и эффективный метод для профилактики ПОФП. Эти результаты указывают, что данный метод является многообещающим с более низким риском развития желудочковых и системных побочных эффектов, по сравнению с внутривенным и пероральным применением амиодарона. В связи с вышеизложенным сформулирована цель исследования.

Цель работы.

Оценить безопасность и эффективность локального эпикардимального применения гидрогелевого материала «Колегель» с амиодароном у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования.

Задачи.

1. Разработать и апробировать методику локального эпикардимального применения амиодарона в виде гидрогелевого материала.

2. Оценить безопасность применения гидрогелевого материала с амиодароном в разных дозировках (1 группа - 1 мг, 2 группа - 3 мг, 3 группа - 6 мг) по сравнению с контрольной группой и группой с внутривенным введением амиодарона у беспородных кроликов.
3. Оценить влияние гидрогелевого материала с амиодароном в разных дозировках по сравнению с контрольной группой (применение гидрогеля без амиодарона) на частоту сердечных сокращений у беспородных кроликов.
4. Оценить безопасность локального эпикардального применения амиодарона у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования.
5. Оценить эффективность локального эпикардального применения амиодарона в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования.

Научно-практическая новизна.

Впервые на кроликах проведена локальная эпикардальная аппликация гидрогелевого материала с амиодароном.

Гидрогелевые материалы с амиодароном, применяемые непосредственно на эпикард, снижают системную токсичность препарата за счет выделения препарата в малых дозах на миокард предсердий.

В эксперименте на животных продемонстрировано, что гидрогелевые материалы с амиодароном обладают достаточной безопасностью при локальной доставке препарата.

При данном виде применения препарата минимизируются системные побочные действия, с должным профилем эффективности.

Гидрогель амиодарона эффективен в снижении частоты сердечных

сокращений у беспородных кроликов в сравнении с контрольной группой и группой с внутривенным введением препарата ($p < 0,001$).

По результатам проведенного эксперимента с применением гидрогелевых материалов с амиодароном позволили выбрать оптимальную дозировку лекарственного препарата при локальном эпикардальном применении. Наиболее оптимальной дозировкой Амиодарона в гидрогеле при локальном применении является 3 мг. В этом случае, возможно нивелирование эпизодов нарушений внутрипредсердной и предсердно-желудочковой проводимости.

В группах с применением гидрогеля наблюдалось снижение воспалительной реакции, проявляющейся скудной или очаговой клеточной инфильтрацией с преобладанием клеток фибробластического ряда, лимфогистиоцитарных и макрофагальных очагов.

Учитывая эффективность гидрогеля амиодарона в эксперименте, запланирован клинический этап исследования. Разработан распылитель лекарственного препарата от производителя. Создан дизайн клинического исследования и получено одобрение этического комитета. Исследование выполнено в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева.

В рамках клинического исследования аппликация гидрогеля амиодарона выполнена 30 пациентам после операций аортокоронарного шунтирования в сравнении с контрольной группой (30 пациентов). Биатриальную аппликацию проводили после окончания основного этапа операции перед ушиванием грудины.

Методика локальной эпикардальной доставки амиодарона в виде гидрогелевого материала безопасна у пациентов. Гидрогель

амиодарона в дозе 60 мг эффективен в профилактике послеоперационной ФП у пациентов после операций АКШ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Оптимальной дозой амиодарона в гидрогеле является 60 мг.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработана и апробирована методика локального эпикардимального применения амиодарона в виде гидрогелевого материала (оригинальный состав препарата) в разных дозировках (1 группа - 1 мг, 2 группа - 3 мг, 3 группа - 6 мг). Лекарственный носитель представляет собой гидрогелевый материал на основе биополимера альгината натрия с лекарственным препаратом (вязкость полимерной композиции – 4500 сП при скорости 20 об/мин, показатель консистенции – 27310 сП, предел текучести – 110,5 дин/см²).
2. В эксперименте на животных продемонстрировано, что гидрогелевые материалы, обладают достаточной безопасностью при локальной доставке препарата, что позволяет минимизировать системные побочные эффекты препарата. По данным патоморфологического исследования мы не наблюдали воспалительных, поствоспалительных изменений в миокарде после применения гидрогеля с амиодароном. Миокард после аппликации структурен, в сравнении с начальными данными прогрессирования фиброза не отмечено.
3. Гидрогель амиодарона в дозе 1мг/кг массы тела эффективен в снижении частоты сердечных сокращений у беспородных кроликов в сравнении с контрольной группой и группой с внутривенным введением препарата. При такой концентрации препарата происходило значимое снижение средней ЧСС без развития

внутрипредсердной и предсердно-желудочковых блокад. При увеличении концентрации амиодарона до 2 мг/кг массы тела мы отмечали значимый рост количества случаев нарушения проводимости сердца (до 70%), а при уменьшении дозировки амиодарона до 1 мг и вовсе не наблюдали эффекта амиодарона в снижении ЧСС. Сам гидрогель воздействия на проводящую систему не оказывает.

4. Гидрогель амиодарона в дозе 1 мг/кг массы тела безопасен при локальном ее применении у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования. Мы не зафиксировали эпизодов нарушений внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости в исследуемой группе. 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 эпикардимального применения гидрогеля амиодарона можно признать безопасной.

5. Гидрогель с амиодароном в дозе 1 мг/кг массы эффективен в профилактике послеоперационной ФП у пациентов после операций АКШ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). 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.

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования разработана методика локального эпикардимального применения гидрогеля амиодарона в

Лаборатории моделирования и изучения патологии сердца и сосудов экспериментального отдела НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрав России. Целесообразно применение гидрогеля амиодарона в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий. Также установлено, что гидрогель амиодарона обладает противовоспалительным эффектом, что может быть использовано в качестве профилактики перикардальных спаек.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXII ежегодной сессии ФГБУ НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, 18-20 мая, 2017 г.; на европейском конгрессе кардиологов в г. Барселона 2017г.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 13 таблиц, 31 рисунков. Указатель литературы включает 13 отечественных и 101 зарубежных источников.

Реализация результатов работы. Планируется использование результатов исследования в клинической практике при хирургическом лечении в условиях ИК в ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ. Так же могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиохирургических и кардиологических центров Российской Федерации.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXII ежегодной сессии ФГБУ НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, 18-20 мая, 2017 г.; на европейском конгрессе кардиологов в г. Барселона 2017г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характер исследования – открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование. Выполнено в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ.

Рандомизация в 2 группы: исследуемая группа (с аппликацией гидрогеля амиодарона), и контрольная (без аппликации). Метод рандомизации – ограниченная, методом конвертов. Планируемое общее число включенных пациентов – 60 человек.

Доза амиодарона в гидрогелевом материале составляла 60 мг для всех пациентов (с расчетом ≈ 1 мг/кг/массы тела).

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 ЛЖ, ДМЖП и т.п.);
- предшествующая фибрилляция предсердий (наличие в анамнезе эпизодов ФП, документально подтвержденных результатами ЭКГ, холтеровского мониторирования, выпиской из медучреждения и т.п.);
- злокачественные новообразования;

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Cockcroft-Gault < 50 мл/мин);
- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ФВ ЛЖ $< 35\%$);
- органические поражения центральной нервной системы;
- любые психические заболевания;
- любые гормональные заболевания;
- гипер- или гипофункция щитовидной железы;
- прием иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии пациентами по поводу сопутствующей патологии.

Всем пациентам проводились как стандартные методы диагностики (лабораторные и инструментальные), 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 проводился непрерывно первые 72 часа после оперативного вмешательства. После этого, ритм сердца контролировался по средством ЭКГ, при возникновении жалоб на неритмичное сердцебиение, а также плановым ежедневным контролем. На 5 сутки после оперативного вмешательства проводилось дополнительное суточное (24 часа) мониторинг ЭКГ по методу Холтера всем пациентам. Факт развития ПОФП был определен, как эпизод ФП продолжительностью более 5 минут.

Общий анализ крови с определением уровня форменных элементов и лейкоформулы, по протоколу исследования, был выполнен: до операции, на 1 и 5 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 фибрилляции предсердий [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 полой вены и нижней полой веной. Искусственное кровообращение проводилось в условиях нормотермии. В последующем выполняли основной этап операции аортокоронарного шунтирования. После окончания основного этапа операции всем больным подшивались временные эпикардальные электроды: к правому желудочку и к правому предсердию. Далее окончание искусственного кровообращения, деканюляция полых вен и аорты. Следующим этапом проводили биатриальную эпикардальную аппликацию гидрогеля амиодарона. Аппликация осуществлялась с помощью распылителя лекарственных средств (рисунок 1А) в объеме 4 мл (в 1 концентрации - 60 мг) на поверхность обоих предсердий (рисунок 1Б). Послойное ушивание раны. Окончание операции.

Временные предсердные электроды планировалось использовать в случае возникновения выраженной синусовой брадикардии или значимых нарушений АВ-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, USA). 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 Student или непараметрический U-критерий Mann-Whitney. Для оценки риска возникновения послеоперационной ФП использовали регрессионную модель Кокса.

Результаты

Исследование завершилось согласно протоколу – в него вошло 60 пациентов (47 мужчин, 13 женщин), среднего возраста $62 \pm 8,5$ лет.

Исходные клинические и лабораторно-инструментальные параметры в группах практически не имели значимых отличий. Всего один параметр – «объем ЛП» значимо отличался. Однако отличие было в сторону «утяжеления» в вероятности развития ФП исследуемой группы (объем ЛП был больше в группе с аппликацией геля с амиодароном), а не контрольной. Поэтому мы уверены, что это не будет влиять на формирование результатов исследования и предполагает, что группы относительно гомогенны, и дальнейшее их сравнение правомочно (таблица 1).

Таблица 17. Клинико-инструментальные параметры сравниваемых групп

Параметры	Исследуемая группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Клинические данные			
Возраст, лет	61 ± 8,2	63 ± 8,8	0,264
Мужчин, %	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
Медикаментозная терапия			
Инг 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
Инструментальные данные			
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
ФВЛЖ, %	57(56;58)	58(56;59)	0,355
Объем ЛП, мл	79(77;80)	77(69;79)	0,019
Средняя ЧСС (Холтер), п/мин	68(64;70)	61(59;68)	0,060
PQ, мс	0,12(0,12;0,14)	0,12(0,12;0,14)	0,554
QT, мс	0,34(0,32;0,38)	0,34(0,32;0,36)	0,888
Лабораторные данные			

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: ИМ – Инфаркт миокарда; ФК- Функциональный класс; ОНМК- Острое нарушение мозгового кровообращения; АГ – Артериальная гипертензия; ХОБЛ- Хроническая обструктивная болезнь легких; АСК- Ацетилсалициловая кислота; БАБ-Бета-адреноблокаторы; ЛП-Левое предсердие;

Также не было получено статистически значимых отличий по интраоперационным данным (таблица 2).

Таблица 2. Лабораторные и инструментальные параметры во время и после оперативного вмешательства

Параметры	Исследуемая группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Интраоперационные данные			
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)	1,4(1,2;1,9)	1,5(1,3;2)	0,689
Глюкоза (конец операции)	7,3(6,9;9,4)	7(6;9,6)	0,610
Послеоперационные данные			
Время ИВЛ, ч	14(12;16)	16(14;16)	0,255
Лейкоциты 1 сутки	112(10;14)	13(9;13)	0,344
ФП после операции, %	3,3	37	<0,001
Лактат 5 сутки	0,6 (0;1)	0,5 (0;1)	0,898
Лейкоциты 5 сутки	11(8,8;12)	11(9;13)	0,270
Глюкоза 5 сутки	5(4,9;6)	5(4,7;5,7)	0,614
Креатинин 5 сутки	78(70;89)	79(72;110)	0,128
QT 5 сутки, мс	0,34(0,32;0,36)	0,34(0,32;0,36)	0,851

PQ 5 сутки, мс	0,14(0,12;0,16)	0,12(0,12;0,14)	0,002
Средняя ЧСС (Холтер) 5 сутки, п/мин	59(52;60)	69(65;75)	<0,001
Мин ЧСС (Холтер) 5 сутки, п/мин	50(49;55)	55(50;58)	0,008
Койко дни	6(6;7)	8(8;9)	<0,001

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

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

Уровень лейкоцитов в первые сутки после операции в обеих группах был сопоставим и значимо не отличался – в исследуемой группе: $12(10;14) \times 10^9/\text{мл}$, в контрольной: $13(9;17) \times 10^9/\text{мл}$, $p=0,34$. Также не отмечено статистически значимых отличий на 5 сутки всех лабораторных показателей: уровня лейкоцитов, глюкозы, лактата, креатинина (таблица 2).

При анализе ЭКГ на 5 сутки, были выявлены статистически значимые отличия длительности интервала PQ: в исследуемой группе интервал PQ 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 QT не отмечено.

При анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ средняя ЧСС на 5 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 – в исследуемой группе min ЧСС составила 50(49;55) уд/мин, в контрольной группе 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 «КДО», «КДР», «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 ($p = 0,011$). Причем 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.

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

Параметр	Коэффициент регрессии β	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	0,021	0,011	1,020	2,995	0,835
ФВЛЖ	-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
и др					

Примечание: ИК – Искусственное кровообращение; ФВЛЖ- Фракция выброса левого желудочка; КДО- Конечный диастолический объем;

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, 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 одного пациента (в 3,3% случаев). В группе контроля - частота ПОФП составила 37%.

В целом частота ПОФП в данном исследовании согласуется с данными мировой литературы [9], хотя в предыдущей нашей работе мы имели значения этого показателя несколько ниже. Возможно это было обусловлено ретроспективностью того исследования, и выскальзыванием 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. Сам гидрогель не оказывает не про-, не противовоспалительного действия на миокард. Это подтверждается отсутствием каких-либо лабораторных сдвигов

уровня лейкоцитов (уровень их был сопоставим в обеих группах) на всех контрольных точках исследования. Механизм элиминации гелевого вещества из полости перикарда связывают с процессами лимфодренирования.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что из всех клинических, лабораторных и инструментальных параметров статистическую 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 противовоспалительное действие статинов в профилактике ПОФП. В нашем исследовании исходно медикаментозная терапия была абсолютно одинаковая. Возможно этим и обусловлено отсутствие значимого влияния принимаемой лекарственной терапии на результаты в данном исследовании.

При анализе ЭКГ было получено, что интервал PQ на 5 сутки значимо отличался от значения такового в контрольной группе ($p=0,002$). Увеличение длительности интервала PQ мы связываем также с воздействием амиодарона на миокард предсердий. Различий длительности интервалов QRS и QT 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 сутки после операции, в

исследуемой и контрольной группах. Несмотря на снижение ЧСС в исследуемой группе, мы не зафиксировали эпизодов нарушений внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости. Данные результаты вероятно связаны с тем, что в предыдущем нашем исследовании мы адекватно определили безопасную и эффективную дозировку действующего вещества (амиодарона) в гидрогеле.

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

В ходе анализа послеоперационных параметров (мониторинг температуры, анализы крови, показатели инструментальных исследований) данных за инфекционную патогенность не было получено. Учитывая эти данные, методику локального эпикардального применения гидрогеля амиодарона можно признать безопасной.

Выводы

1. Разработана и апробирована методика локального эпикардального применения амиодарона в виде гидрогелевого материала (оригинальный состав препарата) в разных дозировках (1 группа - 1 мг, 2 группа - 3 мг, 3 группа - 6 мг). Лекарственный носитель представляет собой гидрогелевый материал на основе биополимера альгината натрия с лекарственным препаратом (вязкость полимерной композиции – 4500 сП при скорости 20 об/мин, показатель консистенции – 27310 сП, предел текучести – 110,5 дин/см²).

2. В эксперименте на животных продемонстрировано, что гидрогелевые материалы, обладают достаточной безопасностью при локальной доставке препарата, что позволяет минимизировать системные побочные эффекты препарата. По данным патоморфологического исследования мы не наблюдали воспалительных, поствоспалительных изменений в миокарде после применения гидрогеля с амиодароном. Миокард после аппликации структурен, в сравнении с начальными данными прогрессирования фиброза не отмечено.
3. Гидрогель амиодарона в дозе 1 мг/кг массы тела эффективен в снижении частоты сердечных сокращений у беспородных кроликов в сравнении с контрольной группой и группой с внутривенным введением препарата. При такой концентрации препарата происходило значимое снижение средней ЧСС без развития внутрипредсердной и предсердно-желудочковых блокад. При увеличении концентрации амиодарона до 2 мг/кг массы тела мы отмечали значимый рост количества случаев нарушения проводимости сердца (до 70%), а при уменьшении дозировки амиодарона до 1 мг и вовсе не наблюдали эффекта амиодарона в снижении ЧСС. Сам гидрогель воздействия на проводящую систему не оказывает.
4. Гидрогель амиодарона в дозе 1 мг/кг массы тела безопасен при локальном ее применении у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования. Мы не зафиксировали эпизодов нарушений внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости в исследуемой группе. 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.

5. Гидрогель с амиодароном в дозе 1 мг/кг массы эффективен в профилактике послеоперационной ФП у пациентов после операций АКШ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). 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.

Практические рекомендации.

1. Для более равномерной аппликации гидрогеля рекомендуется использование специального распылителя лекарственных средств. Аппликация гидрогеля рекомендуется в объеме 4 мл (концентрация амиодарона в геле составляла 15 мг/мл) на поверхность обоих предсердий.
2. При применении гидрогеля амиодарона рекомендуется подшивать временные эпикардиальные электроды: к правому желудочку и к правому предсердию. Это необходимо выполнять с профилактической целью при развитии нарушений проводимости сердца.
3. Аппликация гидрогеля с амиодароном рекомендуется после завершения основного этапа для того, чтобы избежать механического удаления гидрогеля с поверхности миокарда предсердий.
4. Гидрогелевый материал «Колекс» с амиодароном может рассматриваться в качестве средства профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий.
5. После аппликации гидрогеля с амиодароном рекомендуется контроль ритма и проводимости в течение первых 6 суток после операции.

Список опубликованных работ

1. О.Л. Бокерия; Т.Н. Канаметов. Послеоперационная фибрилляция предсердий: Роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического средства. «Анналы аритмологии»; 2015; 12 (3): 141-151.
2. Л.А. Бокерия; Т.Н. Канаметов. Альтернативные методы доставки амиодарона в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования. «Анналы аритмологии»; 2016; 13 (1): 14-22.
3. Т.Н. Канаметов, А.Ю. Городков, Ю.М. Цыганков, В.А. Шварц, О.Л. Бокерия. Локальное эпикардальное применение амиодарона в виде гидрогеля в эксперименте. «Анналы аритмологии». 2017; 14 (4): 234-244.
4. Л.А. Бокерия; О.Л. Бокерия; Т.Н. Канаметов; В.А. Шварц. Рандомизированное исследование эпикардального применения с амиодароном для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. «Анналы аритмологии». 2018; 15 (4): 196-203.