

Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.

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

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике. Ежегодно количество пациентов с ФП значительно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом патологии сердечно-сосудистой системы. Лечение ФП остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. В настоящее время в России доступны к применению лишь несколько антиаритмических препаратов, проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем противорецидивной эффективности и минимальными побочными эффектами. Накопленная информация позволяет предполагать, что тактика ведения больных с аритмиями будет направлена на совершенствование новых хирургических и интервенционных методов лечения с одновременным назначением антикоагулянтов и антиаритмических препаратов. Мультидисциплинарная группа специалистов по лечению ФП должна включать в себя кардиолога-эксперта в антиаритмической лекар-

ственной терапии, интервенционного электрофизиолога и кардиохирурга, владеющего технологиями для интервенционной или хирургической аблации аритмии. Эффективное взаимодействие специалистов различного уровня позволят улучшить результаты контроля ритма и профилактики осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, лечение, антиаритмическая терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-81-87>

Поступила 23/04-2019

Рецензия получена 30/04-2019

Принята к публикации 30/04-2019



Antiarrhythmic therapy in the treatment of atrial fibrillation: yesterday, today, tomorrow

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder encountered in clinical practice. Each year, the number of patients with AF significantly increases. It is associated with an increase of life expectancy and frequency of cardiovascular pathologies. Treatment of AF remains one of the most difficult tasks of modern cardiology. Currently, only a few antiarrhythmic drugs are available for use in Russia. More and more new attempts are being made to create a universal antiarrhythmic drug with a high level of anti-relapsing efficacy and adverse effects. The accumulated information suggests that the tactics of management of patients with arrhythmias will be intended to improving the new surgical and interventional treatment methods with use of anticoagulants and antiarrhythmic drugs. The multidisciplinary team of specialists on AF treatment should include an expert (cardiologist) in antiarrhythmic drug therapy, an interventional electrophysiologist, and a cardiac surgeon — master the technology of interventional or surgical

ablation. Effective interaction of specialists of various levels will improve the results of rhythm control and prevention of complications in patients with AF.

Key words: atrial fibrillation, treatment, antiarrhythmic therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):81–87
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-81-87>

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I. ORCID: 0000-0001-9536-8307.

Received: 23/04-2019 **Revision Received:** 30/04-2019 **Accepted:** 30/04-2019

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, синдром WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzimanova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 621-00-75

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И.* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307].

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике [1]. Ежегодно количество пациентов с ФП значительно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом патологии сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Распространенность ФП широко варьирует в разных странах: в Швейцарии составляет 0,88%, в США достигает 1,12%, в Португалии — 2,5%, в России — 3,2% на 1 тыс. человек [4, 5]. Во всех странах отмечается непрерывный рост распространенности ФП. Ежегодный прирост числа случаев аритмии на 1 тыс. человек в популяции у пациентов в возрасте 45–49 лет составляет 0,4, а у больных в возрасте 60–64 лет увеличивается в 2 раза [6].

ФП относят к прогностически неблагоприятным нарушениям ритма, т.к. появление этой аритмии значительно увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [7]. Рост смертности больных с ФП связан с развитием тромбоэмболических осложнений, причиной которых может быть тромбоз левого предсердия или его ушка [8, 9]. >20% ишемических инсультов возникают у пациентов с ФП, при этом одинаково часто при пароксизмальной, постоянной или персистирующей формах аритмии [10].

Наряду с увеличением инсультов при ФП наблюдается значительный рост деменции и снижение когнитивной функции, причем этот показатель не имеет зависимости от возраста пациентов и наличия сердечно-сосудистой патологии. Изменение когнитивной функции при ФП может быть связано с увеличением числа транзиторных ишемических атак в момент пароксизма аритмии [11, 12].

В последние годы значительно вырос интерес к вопросам экономической оценки эффективности лечения ФП, что связано с появлением дорогостоящих методов диагностики и лечения аритмий и увеличением числа госпитализаций. ФП лидирует среди причин госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. >20% больных с впервые выявленной аритмией нуждаются в повторной госпитализации через 1 мес. после выписки из стационара [13].

Возникновение ФП увеличивает в >2 раза затраты на медицинское обслуживание. К причинам увеличения стоимости лечения больных с ФП относят: многократные госпитализации этих пациентов в течение года, увеличение продолжительности пребывания больных в стационаре, профилактика тромбоэмболических осложнений, проведение электрофизиологических или хирургических методов лечения аритмии [14].

Лечение ФП остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. Существуют два основных медикаментозных направления

в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений. К преимуществам тактики контроля частоты желудочковых сокращений при ФП относятся хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов, недостатком считают сохранение симптомов аритмии [15].

Несмотря на то, что стратегия удержания синусового ритма является более сложной и не всегда безопасной, а эффективность антиаритмических препаратов достаточно низкая, тем не менее врачи в большинстве случаев стараются выбрать тактику контроля синусового ритма [16]. >50% врачей в мире и 63% в России выбирают стратегию контроля ритма как первоначальную в лечении пациентов с ФП [17]. Вместе с тем, стратегия сохранения синусового ритма имеет свои недостатки: большинство антиаритмических препаратов обладают нежелательными побочными эффектами, в ряде случаев их назначение может повысить риск общей смертности; эффективность длительного удержания синусового ритма на протяжении 5-летнего периода наблюдений составляет <50%.

В настоящее время в России доступны к применению лишь несколько антиаритмических препаратов. Лекарственные средства IA класса не применяются из-за высокого риска развития проаритмических побочных эффектов. Несмотря на их высокую популярность в прошлом веке, сегодня препараты этой группы практически не используют в лечении ФП. В современных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению ФП наряду с известными пропafenоном, соталолом и амиодароном присутствуют препараты: вернакалант, ибутилид, флекаинид и дронадарон [1, 17]. Перечисленные лекарственные средства не зарегистрированы в России, что значительно суживает арсенал антиаритмических препаратов, доступных для лечения ФП.

Медикаментозная кардиоверсия. При выборе тактики сохранения синусового ритма перед лечащим врачом возникают два вопроса: как купировать пароксизм ФП и какой антиаритмический препарат назначить для удержания синусового ритма?

Наиболее популярными препаратами для медикаментозной кардиоверсии в стране являются пропafenон и амиодарон. В современных рекомендациях пропafenон относится к препаратам выбора для купирования пароксизмов ФП у пациентов без тяжелой органической патологии сердца [17]. Новые возможности фармакологической кардиоверсии ФП возникли в России в 2016г с появлением инъекционной формы пропafenона. Внутривенное введение нагрузочной дозы препарата позволяет быстро и безопасно восстановить синусовый ритм. Основные показания к внутривенному введению

пропафенона: купирование пароксизмов ФП, трепетания предсердий, наджелудочковых тахикардий, в т.ч. при синдроме WPW (Вольфа-Паркинсона-Уайта), желудочковых тахикардий у пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Пропафенон противопоказан больным с низкой фракцией выброса ЛЖ (<40%) и при гипертрофии миокарда ЛЖ — толщина стенок ЛЖ $\geq 1,5$ см по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Препарат вводят внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин. При отсутствии терапевтического эффекта такую дозу можно ввести повторно через 90–120 мин. Восстановление синусового ритма в первый час после внутривенной инфузии пропафенона наблюдается у 32% пациентов, в первые 5 ч — у 50%, в первые 8 ч у 75% больных, что значительно выше при сравнении с терапией амиодароном [18]. Проведенные исследования эффективности и безопасности нагрузочной дозы пропафенона не обнаружили опасных побочных эффектов препарата [19–22]. При сравнении с новокаиномидом пропафенон имеет более высокую эффективность и лучший профиль безопасности [23], что позволяет рекомендовать его использование для купирования пароксизмов ФП на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Фармакодинамика пропафенона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом — стратегия лечения “таблетка в кармане”. Эффективность перорального приема нагрузочной дозы пропафенона по данным рандомизированных, клинических исследований составляет от 56% до 92% [19–22]. Преимущества стратегии “таблетка в кармане”: позволяет больному самостоятельно купировать приступ в кратчайшие сроки без госпитализации и вызова бригады скорой помощи; минимизирует нежелательные последствия пароксизма; снижает затраты на лечение; уменьшает нагрузку на кардиологическую службу скорой медицинской помощи и стационаров [23].

Препаратом выбора для медикаментозной кардиоверсии у пациентов со структурным поражением сердца является амиодарон, который относится к III классу антиаритмических препаратов [17]. Для купирования ФП амиодарон вводится внутривенно, рекомендованная суточная доза может достигать 1200 мг. После введения амиодарона быстрого восстановления синусового ритма не происходит. Максимальный эффект развивается через 12–24 ч, поэтому применение препарата для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно. Препарат замедляет синоатриальную, предсердную и атриовентрикулярную проводимость, что приводит к удлинению интервалов PQ и QT, уширению комплекса QRS. Допустимое удли-

нение интервала QT — не >500 мс или не > чем на 25% от исходной величины. Амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия.

Рефралон — новый отечественный анти-аритмический препарат III класса. Доказательная база рефралона ограничивается небольшим количеством исследований в России. Препарат обладает высокой эффективностью, однако с учетом потенциального риска развития проаритмических эффектов и особенностей фармакокинетики, рефралон может использоваться только в условиях специализированных палат интенсивного наблюдения с возможностью постоянного мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) в течение не <24 ч [24, 25]. Отсутствуют данные о применении рефралона у больных с тяжелым структурным заболеванием сердца и при сердечной недостаточности.

Длительный контроль синусового ритма. Эффективность и безопасность антиаритмических препаратов для сохранения синусового ритма при длительном лечении ФП была оценена в мета-анализе [26] (2012г). При анализе 113 публикаций обнаружено, что эффективность препаратов IC и III классов в предотвращении рецидивов ФП достаточно высокая, однако имеется небольшой процент проаритмического действия, что оказывает негативное влияние на качество жизни и прогноз пациентов [26].

При анализе 45 исследований, в который были включены >12 тыс. пациентов с ФП было показано, что эффективность удержания синусового ритма при лечении препаратами I и III классов составляет от 30% до 80%. В мета-анализе [27] (2012г) при изучении результатов 56 рандомизированных исследований, с включением 20771 пациента с ФП, было получено, что минимальное проаритмическое действие вызывают пропафенон и амиодарон [27, 28].

Остается предметом дискуссий вопрос о назначении антиаритмических препаратов у пациентов с ФП с коморбидными состояниями. Больным артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда ЛЖ <14 мм по данным ЭхоКГ, рекомендованы препараты IC класса, в первую очередь пропафенон. При выборе антиаритмической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) необходимо учитывать наличие рубцовых изменений миокарда и фракцию выброса ЛЖ. Препаратом выбора для лечения ФП у больных без тяжелой органической патологии сердца является пропафенон. В исследовании “ПРОСТОР” (Пропанорм — антиаритмическая эффективность и безопасность применения при фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией, ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией ЛЖ) (2009–2012) пропафенон (Пропанорм) продемонстрировал высокую эффективность в сохранении синусового ритма и лучший профиль безопасности по сравне-

нию с амиодароном. Применение пропафенона у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ не ухудшало показатели гемодинамики. Сохранение синусового ритма в течение 12 мес. оказывало кардиопротективное действие [29].

К лекарственным средствам первой линии для удержания синусового ритма у пациентов с ФП относят соталол, который обладает свойствами антиаритмических препаратов II и III классов. В исследовании SAFE-T (Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial) эффективность соталола и амиодарона в профилактике приступов ФП у больных ИБС была сопоставимой ($p=0,53$) [30]. Риск аритмогенного действия соталола повышен у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомagneмией, при брадикардии и желудочковых аритмиях [30].

Одним из эффективных антиаритмических препаратов, доступных на сегодняшний день в России, является амиодарон. В отличие от большинства других лекарственных средств, его можно назначать пациентам с тяжелыми органическими заболеваниями сердца и ХСН [31]. При длительном применении препарата часто наблюдаются экстракардиальные побочные эффекты. В большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата второй линии при неэффективности других антиаритмических средств.

К менее изученным антиаритмическим препаратам, зарегистрированным только в России, относят аллапинин и этацинин (IC класс). Оба лекарственных средства не включены в международные рекомендации, а отсутствие доказательной базы не позволяет в должной мере прогнозировать безопасность аллапинина и этацицина в различных клинических ситуациях, что делает их препаратами резерва [32].

Генетические исследования позволили объяснить возникновения различной эффективности антиаритмических препаратов при лечении пациентов с ФП. В исследовании [33] было показано, что эффективность удержания синусового ритма зависит от генотипических особенностей пациентов. При обследовании >500 больных с ФП различной этиологии авторы показали, что полиморфизм гена 4q25 (rs2200733 и rs10033464) определяет эффективность длительного приема антиаритмических препаратов. Носители аллеля rs10033464 имели достоверно более высокую эффективность удержания синусового ритма, чем носители аллеля rs2200733. Эффективность назначения антиаритмических препаратов I и III классов также имела генетические предпосылки. У пациентов, имеющих дикий аллель rs10033464, применение антиаритмических препаратов III класса было более эффективным ($p=0,02$), чем препаратов I класса. Возникающие генные

мутации могут изменять проницаемость ионных каналов и снижать эффективность антиаритмических препаратов, что указывает на возможность индивидуального подбора лечения с учетом генетического полиморфизма [34].

Одним из наиболее важных аспектов в лечении больных с ФП является безопасность антиаритмической терапии. К возможным причинам возникновения проаритмогенных эффектов при приеме нагрузочной дозы препарата относят выявление генетически детерминированной каналопатии [35, 36]. Бессимптомные носители мутантных генов, кодирующих натриевые или калиевые каналы, могут быть более чувствительными к препаратом, удлиняющим реполяризацию.

На протяжении последних лет предпринимаются все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем эффективности и минимальными побочными эффектами. В настоящее время ведутся исследования препаратов, ингибирующих ультрабыстрый калиевый поток и других ингибиторов атипичных ионных каналов [37-39].

Несмотря на большие достижения в применении хирургических и катетерных вмешательств при ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. Антиаритмическая терапия обычно назначается для уменьшения ранних рецидивов ФП в течение 8-12 нед. после абляции. Прием антиаритмических препаратов способствует увеличению положительного результата нефармакологической терапии, т.к. даже после выполнения катетерных вмешательств >80% пациентов с ФП получают, как минимум, один антиаритмический препарат. Лучшая клиническая эффективность для профилактики рецидивов ФП была подтверждена у пропафенона [40]. Антиаритмические препараты IC класса обладают прямым мембранстабилизирующим действием на кардиомиоциты, что позволяет предупреждать пароксизмы ФП воспалительного генеза, возникающие за счет термического повреждения предсердной ткани. Дополнительный β -адреноблокирующий эффект пропафенона позволяет уменьшить возбудимость миокарда в раннем послеоперационном периоде радиочастотной абляции.

Накопленные данные позволяют предполагать, что тактика ведения больных с аритмиями будет направлена на совершенствование новых хирургических и интервенционных методов лечения с одновременным назначением антикоагулянтов и антиаритмических препаратов. Мультидисциплинарная группа специалистов по лечению ФП должна включать в себя кардиолога-эксперта в антиаритмической лекарственной терапии, интервенционного электрофизиолога и кардиохирурга, владеющего технологиями для интервенционной или хирургической

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

пропафенона гидрохлорид

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ*

Реклама. ЛС-001169 от 29.04.2011



- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях*
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами*
- Имеет обширную доказательную базу в России:
 - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005-2007
 - ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование – 2009-2012
 - ПРОМЕТЕЙ-ИН(ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016-2018

* Рекомендации:
Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», ВНОА, РКО, АССХ, 2012;
Клинические рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии
«Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости», 2013;
Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS, 2016;
Клинические рекомендации «наджелудочковые тахикардии», ФГБУ НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2017;
Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018.

ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента).

При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

www.propanorm.ru

Представительство в Москве: тел./факс: (495) 665 61 03

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ческой аблации ФП. Эффективное взаимодействие специалистов различного уровня позволят улучшить результаты контроля ритма и профилактики осложнений у пациентов с ФП.

ФП имеет мультифакторную этиологию, и ассоциирована с рядом потенциальных предикторов, комбинированная или “гибридная” терапия контроля ритма в виде совместного назначения

антиаритмических препаратов и проведения радиочастотной аблации представляется наиболее перспективной и успешной тактикой лечения пациентов в будущем.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;Jan:1-64. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
- Darby A. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125:945-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935.
- Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options — a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork. *Europace*. 2012;14:8-27. doi:10.1093/europace/eur241. Epub 2011 Jul 26.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Outpatient registry of cardiovascular disease (RECVASA): prospective follow-up data, estimation of risks and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):470-80. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):470-80. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-470-480.
- Bonhorst D, Mendes M, Adragao P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(3):331-50.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8. Epub 2015 May 7.
- Apostolakis S, Lane DA, Buller H, et al. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. *Thromb Haemost*. 2013;110:1074-9. doi:10.1160/TH13-07-0552. Epub 2013 Sep 19.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
- Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):255-68. doi:10.1016/j.ccl.2015.12.002. Epub 2016.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410. doi:10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10. doi:10.1093/eurheartj/ehr488. Epub 2012 Jan 13.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731-8. doi:10.1161/STROKEAHA.110.590257. Epub 2010 Oct 21.
- Graifer IV, Reshet'ko OV, Furman NV. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in every day clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):177-84. (In Russ.) Грайфер И.В., Решетько О.В., Фурман Н.В. Фармакоэкономический анализ лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(2):177-84. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-2-177-184.
- Sculpher M. Subgroups and Heterogeneity in Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):799-806.
- Camm AJ, Breithardt G, Crijns H. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORD AF. *JACC*. 2011;58:493-501. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.034.
- De Vos CB, Limantoro I, Pisters R. The mechanical fibrillation pattern of the atrial myocardium is associated with acute and long-term success of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1514-21. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.029. Epub 2014 Apr 21.
- ESC guidelines for the treatment of patients with atrial fibrillation, developed in conjunction with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7-86. (In Russ.) Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P, et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace*. 2016;18(4):568-71. doi:10.1093/europace/euv195. Epub 2015 Jun 7.
- Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *JACC*. 2001;37(2):542-7.
- Heldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2013;47(Suppl.):2-10. doi:10.3109/14017431.2012.740572. Epub 2012 Nov 13.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Propafenone in the treatment of heart rhythm disorders. *Kardiologiia*. 2012;5:70-3. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца. Кардиология. 2012;5:70-3.
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99:1721-5. doi:10.1016/j.amjcard.2007.01.059.
- Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, et al. Clinical effectiveness of a systematic “pill-in-the-pocket” approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(1):9-16. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.002.
- Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of a new domestic anti-arrhythmic drug class III of nipheridel. Message I: electrophysiological effects of nipheridel in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Vestnic of Arrhythmology*. 2012;70:5-13. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. Вестник аритмологии. 2012;70:5-13.
- Mikov EB, Juricev YA, Mironov NYu, et al. Refralon (nipheridel) is a new antiarrhythmic class III drug for pharmacological cardioversion of persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Ter Arkh*. 2015;1:38-48. (In Russ.) Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю. и др. Рефралон (ниферидил) — новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. Тер архив. 2015;1:38-48. doi:10.17116/terarkh201587138-48.
- Sullivan SD. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2012;31:345-9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.070. Epub 2012 Apr 1.
- Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:5049-51. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub3.
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1216-31. doi:10.1053/ehuj.2000.2249.
- Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Efficacy and safety of propafenone (propanorm) and amiodarone (cordarone) in atrial fibrillation patients with arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;4(4):56-72. (In Russ.) Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропафенона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2010;4(4):56-72.
- Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-72.

31. Gwag HB, Chun KJ, Hwang JK, et al. Which antiarrhythmic drug to choose after electrical cardioversion: A study on non-valvular atrial fibrillation patients. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197352. doi:10.1371/journal.pone.0197352.
32. Nedostup AV, Blagova OV. Etatsizin: a place in the treatment of arrhythmias. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2009;4:62-8. (In Russ.) Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;4:62-8.
33. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, et al. Symptomatic Responseto Antiarrhythmic Drug Therapy Is Modulated by a Common Single Nucleotide Polymorphismin Atrial Fibrillation. *JACC*. 2012;60(6):539-45. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.070.
34. Lunshof JE, and Gurwitz D. Pharmacogenomic testing: knowing more, doing better. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:387-9. doi:10.1038/clpt.2011.339.
35. Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, et al. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 2009;41:879-81. doi:10.1038/ng.416.
36. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2010;42:240-4. doi:10.1038/ng.537.
37. Burashnikov A Barajas-Martinez H. Atrial-selective prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:539-46. doi:10.1097/FJC.0b013e31824e1b93.
38. Ford J, Milnes J, Wettwer E. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/IKur inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61:408-15. doi:10.1097/FJC.0b013e31828780eb.
39. Loose S, Mueller J, Wettwer E. Effects of IKur blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation. *Front Pharmacol*. 2014;5:26. doi:10.3389/fphar.2014.00026. eCollection 2014.
40. Tarasov AV, Davtyan KV, Shatakhtsyan VS. Effectiveness of antiarrhythmic therapy for different types of atrial tachyarrhythmias relapses in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of pulmonary veins. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017;2:70-7. (In Russ.) Тарасов А.В., Давтян К.В., Шатахян В.С. Эффективность антиаритмической терапии для разных типов рецидивов предсердных тахикардий в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;2:70-7. doi:10.17116/kardio201710270-77.