

Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения

Мионов Н.Ю.*, Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.В., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения препарата Рефралон в клинической практике.

Материал и методы. В ретроспективное многоцентровое когортное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата в дозе до 30 мкг/кг для купирования фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП) в период 24.06.2014 г. по 24.06.2019 г. включены 727 больных: 451 пациента первичного клинического центра и 276 больных других медицинских центров. Проведена оценка параметров безопасности лечения Рефралоном.

Результаты. Восстановление синусового ритма было достигнуто в 53,6% случаев после введения препарата в дозе 10 мкг/кг, в 73% – после увеличения дозы до 20 мкг/кг и в 91,6% – при наращивании дозы до максимальной разрешенной 30 мкг/кг. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного летального исхода, случая развития острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки. Асистолия продолжительностью > 3,0 сек была зарегистрирована у 35 из 727 больных (5%). У пациентов первичного центра асистолия была зарегистрирована в 5% случаев (24 из 451); у пациентов других медицинских центров – в 4% (11 из 276); 95% доверительный интервал (ДИ) [-0,09; 0,113]. Паузы > 5,0 сек зарегистрированы у 1,7% больных, у которых в дальнейшем отмечены клинические проявления синдрома слабости синусового узла, потребовавшие плановой имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Клинически значимые нарушения проводимости (представлены исключительно синусовой брадикардией) были отмечены в 7% случаев (53 из 727), в том числе, у 8% (37 из 451) больных, госпитализированных в первичный центр, и у 6% больных других медицинских центров (17 из 276); 95%ДИ: [-0,1; 0,15]. В 0,14% случаев синусовая брадикардия сопровождалась клиническими проявлениями, потребовавшими введения атропина. Клинически значимые желудочковые аритмии были зарегистрированы у 12 из 727 пациентов (1,7%). Среди пациентов первичного центра они отмечены у 9 из 451 больных (2%). Среди пациентов других медицинских центров – у 3 из 276 больных (1%). 95%ДИ составил [-0,06; 0,08]. Во всех случаях значимые желудочковые аритмии были представлены тахикардией типа Torsade de pointes, которая развивалась на фоне чрезмерного удлинения интервала QT. Увеличение продолжительности интервала QTc > 500 мс зарегистрировано у 138 из 727 больных (19%). Среди больных первичного центра – в 21% случаев (95 из 451). Среди пациентов других стационаров – в 16% случаев (43 из 276), 95%ДИ: [-0,13; 0,24].

Заключение. Применение Рефралона для купирования ФП и ТП в клинической практике относительно безопасно. Потенциальный риск желудочкового аритмогенного действия указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата. Показатели безопасности применения рефралона в других медицинских центрах не уступают результатам первичного клинического центра, обладающего наибольшим опытом использования препарата.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, лечение, кардиоверсия, восстановление ритма, контроль ритма, лекарственные препараты, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Мионов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.В., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):668-673. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-06.

Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial.

Part II: Assessment of Safety

Mironov N.Yu.*, Yuricheva Yu.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova Kh.M., Golitsyn S.P., Shubik Yu.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.V., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A.
National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. We aimed to assess safety and effectiveness of class III antiarrhythmic drug Refralon for conversion of atrial fibrillation (AFib) and flutter (AFI) in post-registration trial and to compare data of primary center (National medical research center in cardiology) with data of other hospitals.

Material and Methods. We performed retrospective cohort study in 727 patients (451 enrolled in primary center and 276 enrolled in other hospitals) admitted between June 24, 2014 and June 24, 2019. Refralon was administered for conversion of AFib and AFI in intense care units in escalating doses (10-30 micrograms/kg) intravenously.

Results. Conversion of AFib and AFI into sinus rhythm was achieved in 53,6% after administration of 10 mcg/kg dose, in 73% after administration of 20 mcg/kg dose and in 91,6% after administration of Refralon in dose up to 30 mcg/kg. No mortality and no major adverse cardiac events registered in our study. Asystole > 3.0 sec observed in 5% (35 of 727) of patients: in 5% (24 of 451) of patients enrolled in primary center and in 4% (11 of 276) of patients enrolled in other hospitals; 95% confidence interval (CI) [-0.09; 0.113]. Asystole > 5.0 s observed in 1.7% of patients

who further required non-urgent implantation of a permanent pacemaker due to manifestations of sinus node dysfunction. Cardiac conduction disturbances (exclusively sinus bradycardia) were registered in 7% (53 of 727) patients: in 8% (37 of 451) of patients enrolled in primary center and in 6% (17 of 276) of patients enrolled in other hospitals; 95% CI: [-0.1; 0.15]. Only 0.14% of patients had symptomatic sinus bradycardia that resolved after atropine injection. Ventricular arrhythmias (exclusively Torsade de pointes tachycardia in excessive QT interval prolongation) were registered in 1.7% (12 of 727) patients: in 2% (9 of 451) of patients in primary center and in 1% (3 of 276) of patients of other hospitals; 95% CI: [-0.06; 0.08]. QTc interval prolongation to values >500 ms documented in 19% (138 of 727) of patients: in 21% (95 of 451) of patients in primary center and in 16% (43 of 276) of patients in other hospitals; 95% CI: [-0.13; 0.24].

Conclusion: In post-registration multicenter trial Refralon demonstrated good safety profile in conversion of AFib and AFL. Potential risk of TdP tachycardia mandates precautions with the use of the drug. In other hospitals Refralon did not demonstrate lower safety than in primary medical center.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, management, cardioversion, restoration of sinus rhythm, rhythm control, antiarrhythmic drugs, safety, effectiveness.

For citation: Mironov N.Y., Yuricheva Y.A., Vlodzyanovskiy V.V., Sokolov S.F., Dzaurova K.M., Golitsyn S.P., Shubik Y.V., Berman M.V., Medvedev M.M., Rivin A.E., Parkhomchuk D.S., Barybin A.E., Balandin D.A., Batalov R.E., Terekhov D.V., Evstifeev I.V., Kildeev I. R., Pyataeva O.V., Zenin S.A. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):668-673. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nikmir.7ko@gmail.com

Received/Поступила: 11.05.2020

Accepted/Принята в печать: 16.06.2020

Введение

Фибрилляция (ФП) и трепетание (ТП) предсердий представляют собой две наиболее частые формы пароксизмальных нарушений ритма сердца во взрослой популяции. Обе эти аритмии во многих случаях сопровождаются выраженными клиническими проявлениями и являются частой причиной обращения за медицинской помощью и госпитализации больных [1-3].

Медикаментозная терапия с использованием антиаритмических препаратов (ААП) на сегодняшний день по-прежнему остается основным методом лечения ФП и ТП. Вместе с тем применение ААП для восстановления синусового ритма (СР) всегда сопряжено с риском нежелательных явлений, обусловленных электрофизиологическими эффектами препарата, основными из которых являются брадиаритмии, трансформация ФП в ТП с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и желудочковое аритмогенное действие [4-7].

В ходе клинических исследований 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида (торговое название Рефралон) было показано, что частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа *Torsade de pointes* (TdP) – опасного нежелательного эффекта, свойственного всем блокаторам калиевых каналов – не превышала 2%, что существенно ниже, чем при использовании других антиаритмических препаратов III класса (за исключением амиодарона) [8-11].

Данные результаты были получены на относительно небольшом количестве больных в условиях тщательно спланированного клинического исследования.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения препарата Рефралон в клинической практике.

Материал и методы

Информация о дизайне исследования, пациентах, принимавших в нем участие в медицинских центрах, критериях включения, невключения и исключения больных, правовых аспектах, способе получения необходимых данных, методике проведения медикаментозной кардиоверсии, методах статистической обработки данных и клинической характеристике включенных больных представлена в первой части данной статьи [12].

Оценка безопасности лечения проводилась в течение 24 ч после начала введения Рефралона. Если при введении Рефралона отмечалось возникновение нежелательных явлений, наблюдение за пациентом продолжалось до их разрешения.

В качестве первичных конечных точек безопасности были приняты:

1. Летальный исход или острое сердечно-сосудистое осложнение (инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака).
2. Возникновение асистолии продолжительностью >3,0 сек.
3. Регистрация клинически значимых желудочковых аритмий (частой желудочковой экстрасистолии, устойчивых и/или неустойчивых пробежек желудочковой тахикардии, тахикардии типа TdP, фибрилляции желудочков).

В качестве вторичных конечных точек безопасности были приняты:

1. Возникновение клинически значимых нарушений проводимости (снижение ЧСС < 50 уд/мин на фоне сохранения ФП/ТП, регистрация синусовой брадикардии, синоатриальных или атриовентрикулярных блокад, отсутствовавших ранее нарушений внутрижелудочковой проводимости в комплексах QRS синусового происхождения).
2. Увеличение продолжительности интервала QTc > 500 мс.
3. Трансформация ФП в ТП, сопровождавшаяся увеличением частоты желудочковых сокращений более, чем на 20 уд/мин.

Для подтверждения сопоставимости результатов использования Рефралона в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ как центра, обладающего наибольшим опытом его клинического применения (первичный клинический центр), и в других центрах было проведено сравнение клинической характеристики включенных больных и результатов использования препарата по первичным и вторичным конечным точкам безопасности. Для этого были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата в других центрах значимо чаще отмечаются первичные и вторичные конечные точки безопасности. В случае опровержения этих нулевых гипотез формировалось заключение о сопоставимой безопасности клинического применения Рефралона.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Нормальность распределения количественных переменных проверяли посредством критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий между величинами с нормальным распределением оценивали

критерием Стьюдента (Student's t-test), между величинами с ненормальным распределением – U-критерием Манна-Уитни (Mann-Whitney). Значимость различий между качественными показателями были оценены методом Хи-квадрат (Chi square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точным тестом Фишера (Fisher's exact test). Критерием статистической достоверности считали значение $p < 0,05$. Для подтверждения сопоставимой безопасности использования Рефралона в первичном клиническом центре и других клинических центрах были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата в других центрах значимо реже отмечаются первичные и вторичные конечные точки. Вероятность достижения конечных точек безопасности оценивалась в обеих исследуемых группах, после чего производился расчет 95% доверительных интервалов (ДИ) по каждому из исследуемых критериев. Включение нуля в значения 95% ДИ указывало на отсутствие статистически значимых различий между группами. В этом случае формулировалось заключение о сопоставимой безопасности клинического применения изучаемого препарата.

Результаты

Оценка безопасности лечения была проведена у 727 больных (в исследование включен 451 пациент из первичного клинического центра, 276 – из других медицинских центров). Восстановление синусового ритма было достигнуто в 53,6% случаев (391 из 727) после введения препарата в дозе 10 мкг/кг, в 73% (531 из 727 больных) – после увеличения дозы до 20 мкг/кг и в 91,6% (666 из 727) – при наращивании дозы до максимальной разрешенной 30 мкг/кг.

Результаты анализа безопасности применения препарата представлены в табл. 1.

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного летального исхода, случая развития острого инфаркта

Table 1. Analysis of the safety of treatment
Таблица 1. Анализ безопасности лечения

Параметр безопасности	Все пациенты (n=727)	Первичный клинический центр (n=451)	Другие центры (n=276)	95%ДИ
Первичные конечные точки, n (%)				
Острое сердечно-сосудистое осложнение или летальный исход;	0	0	0	-
Асистолия, длительностью > 3,0 сек	35 (4,8)	24 (5,3)	11 (4)	[-0,09; 0,11]
Клинически значимые желудочковые аритмии	12 (1,7)	9 (2)	3 (1,1)	[-0,06; 0,08]
Вторичные конечные точки, n (%)				
Клинически значимые нарушения проводимости	53 (7,4)	37 (8,2)	17 (6,1)	[-0,1; 0,15]
Удлинение интервала QTc > 500 мс;	138 (19)	95 (21,1)	43 (15,6)	[-0,13; 0,24]
Трансформация ФП в ТП с увеличением ЧСС более, чем на 20 уд/мин	22 (3)	16 (3,6)	6 (2,2)	[-0,07; 0,1]
ДИ – доверительный интервал, СР – синусовый ритм, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений				

миокарда, ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки.

Асистолия $> 3,0$ сек была зарегистрирована у 4,8% больных (5,3% – у пациентов первичного клинического центра, 4% – у пациентов других медицинских центров; 95%ДИ различий [-0,09-0,113]). Во всех случаях паузы были зарегистрированы непосредственно в момент купирования аритмии. Максимальная продолжительность асистолии составила 8,2 сек. У всех пациентов, имевших в момент восстановления синусового ритма (СР) паузы продолжительностью $> 5,0$ сек ($n=12$; 1,7%), в дальнейшем были выявлены клинические проявления синдрома слабости синусового узла, потребовавшие плановой имплантации электрокардиостимулятора.

Клинически значимые нарушения проводимости были отмечены в 7,4% случаев (8,2% – у больных первичного клинического центра и 6,1% – из других медицинских центров; 95%ДИ [-0,1-0,15]). Все эти случаи были представлены исключительно синусовой брадикардией. У одного пациента (0,14%) отмечена синусовая брадикардия 35 уд/мин, сопровождавшаяся жалобами на выраженную общую слабость и одышку, в связи с чем было произведено внутривенное введение атропина с последующим увеличением частоты синусового ритма до 55 уд/мин и купированием жалоб. Во всех остальных случаях синусовая брадикардия не сопровождалась клиническими проявлениями и потребностью в терапевтических вмешательствах. У 22 больных (3%) отмечалось сочетание синусовой брадикардии и асистолии, продолжительностью $> 3,0$ сек в момент купирования ФП/ТП.

Ни у кого из включенных в исследование больных не зарегистрировано нарушений атриовентрикулярной проводимости, а также нарушений внутрижелудочковой проводимости в комплексах QRS синусового ритма. У 521 из 727 больных (71,7%) после введения Рефралона отмечено появление комплексов QRS с абберацией внутрижелудочкового проведения по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП или ТП. После восстановления СР эти нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечались только при суправентрикулярной экстрасистолии, пробежках наджелудочковой тахикардии или рецидивах ФП/ТП.

Клинически значимые желудочковые аритмии были зарегистрированы у 1,7% пациентов (2% – у пациентов первичного клинического центра и 1,1% – в других медицинских центрах; 95%ДИ [-0,06-0,08]).

Во всех случаях значимые желудочковые аритмии были представлены тахикардией типа TdP, которая развивалась на фоне чрезмерного удлинения интервала QT. У 6 пациентов (0,6%) возникновению TdP предшествовало появление частой желудочковой экстрасисто-

лии. У 4 пациентов (0,5%) устойчивые гемодинамически значимые пароксизмы тахикардии типа TdP были купированы посредством электрической кардиоверсии. У 7 пациентов (0,9%) тахикардия типа TdP имела рецидивирующее течение. Для предупреждения рецидивов TdP всем пациентам производилось внутривенное введение сульфата магния. У 5 пациентов с сохранявшимися рецидивами TdP с целью укорочения интервала QT и предупреждения рецидивов аритмии производилась учащающая стимуляция сердца с более высокой частотой, которая у 4 больных осуществлялась посредством системы временной трансвенозной стимуляции сердца и у одного больного – с использованием имплантированного ранее электрокардиостимулятора.

Увеличение продолжительности интервала QTc > 500 мс как потенциального фактора формирования условий развития TdP после введения препарата в дозах 10 мкг/кг, 20 мкг/кг и 30 мкг/кг зарегистрировано в 8,9%, 14,0% и 19,0% больных соответственно. Среди больных первичного клинического центра увеличение длительности интервала QTc > 500 мс отмечено в 21,1% случаев, среди пациентов других стационаров – в 15,6% случаев, 95%ДИ [-0,13-0,24].

Трансформация ФП в ТП с увеличением ЧСС после введения Рефралона была зарегистрирована в 3% случаев (3,6% – среди пациентов первичного клинического центра и 2,2% – в других стационарах; 95%ДИ [-0,07-0,1]).

Трансформация ФП в ТП сопровождалась относительно незначительным увеличением ЧСС на фоне сохранения аритмии. Только у одного больного (0,14%) было зарегистрировано ТП с кратностью проведения на желудочки 1:1. ЧСС при этом составляла 172 уд/мин.

Обсуждение

Результаты анализа безопасности применения Рефралона по достижению использованных в данном многоцентровом исследовании первичных конечных точек указывают на то, что серьезные нежелательные явления при использовании препарата отмечаются редко. Так, частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа TdP, наиболее опасного побочного эффекта антиаритмических препаратов III класса, составила 1,7%, что существенно ниже, чем при использовании других препаратов этого класса с целью кардиоверсии [13]. При этом только у 0,5% эта форма тахикардии носила характер устойчивых пароксизмов, требовавших проведения электрической кардиоверсии.

Следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности интервала QTc > 500 мс, не сопровождавшееся желудочковым аритмогенным действием, было зарегистрировано у 19% пациентов. Этот факт еще

раз указывает на необходимость следования инструкции по медицинскому применению препарата, соблюдения мер предосторожности при использовании Рефралона (тщательное измерение интервала QT, исключения приема других лекарственных препаратов и прочих факторов, увеличивающих продолжительность интервала QT) [14,15]. Введение препарата Рефралон должно осуществляться исключительно в условиях блока интенсивной терапии с последующим наблюдением за пациентом до прекращения нарастания длительности интервала QT.

Отмеченные в ходе исследования клинически значимые нарушения проводимости после введения Рефралона были обусловлены проявлениями дисфункции синусового узла. Так, асистолия продолжительностью >3,0 сек в момент купирования аритмии была отмечена у 4,8% больных, синусовая брадикардия <50 уд/мин – у 7% больных, сочетание обоих проявлений – в 3% случаев. Учитывая, что во всех случаях проявления дисфункции синусового узла отмечались после купирования персистирующей формы ФП, наиболее вероятно, что их возникновение связано с угнетением автоматической функции основного водителя ритма под влиянием высокочастотной предсердной электрической импульсации (феномен *overdrive suppression*) в условиях длительно сохранявшихся эпизодов аритмии [16,17]. Нередко это явление наблюдается при проведении электрической кардиоверсии и может усугубляться предсуществующей дисфункцией синусового узла, что было обнаружено у 12 пациентов и потребовало плановой имплантации электрокардиостимулятора. Тем не менее, в рамках данного исследования невозможно полностью исключить прямого влияния изучаемого лекарственного препарата на функцию синусового узла.

У ряда пациентов после введения Рефралона отмечается так называемая «организация» хаотичной фибрилляторной активности в более регулярную форму, что может сопровождаться трансформацией ФП в ТП. Это может быть обусловлено описанным ранее увеличением длительности рефрактерных периодов атриовентрикулярного узла и системы Гиса-Пуркинье под действием препарата [18,19]. Данный феномен потенциально может иметь нежелательные последствия. Поскольку при ТП частота предсердной импульсации

существенно ниже, чем при ФП, количество импульсов, проведенных через атриовентрикулярный узел, и частота сокращений желудочков могут становиться выше [20,21]. Только у 3% пациентов трансформация ФП в ТП сопровождалась существенным (более, чем на 20 уд/мин) повышением ЧСС. Отсутствие выраженного увеличения ЧСС при трансформации ФП в ТП обусловлено электрофизиологическими эффектами препарата, а именно – увеличением длительности рефрактерных периодов атриовентрикулярного узла и системы Гиса-Пуркинье и закономерным снижением точки Венкебаха предсердно-желудочкового проведения [22,23].

Заключение

Сравнение результатов использования Рефралона в первичном клиническом центре и других медицинских центрах не выявило различий в вероятности достижения конечных точек безопасности. Эти результаты опровергают сформулированные нулевые гипотезы и указывают на то, что показатели безопасности клинического применения Рефралона в реальной клинической практике не уступают результатам его использования в медицинском центре, который организовывал и проводил клинические испытания, и который имеет на сегодняшний день наибольший опыт клинического применения данного препарата.

Отношения и Деятельность: Производителем лекарственного препарата Рефралон является подразделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Последнее не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, являющиеся авторами, финансового вознаграждения за подготовку статьи не получали.

Relationships and Activities: The National Medical Research Center of Cardiology is the manufacturer of the Refralon. This did not affect the results of the study and the authors' own opinions. The authors did not receive financial remuneration for the preparation of the article.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра кардиологии.

Funding: The study was performed with the support of the National Medical Research Center of Cardiology.

References / Литература

1. Bulanova NA, Stazhadze LL, Alekseeva LA, et al. Prevalence of atrial fibrillations among patients under observation by an outpatient clinic. *Kardiologia*. 2011;51(12):29-35 (In Russ.) [Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л., Алексеева Л.А., и др. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники. *Кардиология*. 2011;51(12):29-35].
2. Shkolnikova MA, Zhdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
3. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologia*. 2019;59(3):53-59. (In Russ.) [Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в россии на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59]. DOI:10.18087/cardio.2019.3.10242.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/eurpace/euw295.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):247-78. DOI:10.1161/CIR.0000000000000404.
6. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2019;(4):4-85 (In Russ.) [Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;(4):4-85].
7. Camm AJ. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol*. 2017;237:71-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.03.056.
8. Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):32-43 (In Russ.) [Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник Аритмологии*. 2012;70(70):32-43].
9. Maykov EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Ter Arkhiv*. 2015;87(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. *Терапевтический Архив*. 2015;87(1):38-48]. DOI: 10.17116/terarkh201587138-48.
10. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):664-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
11. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, et al. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part 2: assessment of safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):826-30 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):826-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830.
12. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):193-9 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):193-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-05.
13. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):329-45. DOI:10.1093/eurpace/euq450.
14. Trinkl KE, Page RL 2nd, Lien H, et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(12):1719-26. DOI:10.1185/03007995.2013.840568.
15. Akramova E.G. Dispersion of QT interval during Holter in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Clinical Medicine*. 2012;90(1):25-8 (In Russ.) [Акрамова Э.Г. Дисперсия интервала QT при холтеровском мониторировании у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Клиническая Медицина*. 2012;90(1):25-8.
16. Akramova E.G. Clinical role of cardiac examination in COPD patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(1):41-7 (In Russ.) [Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(1):41-7. DOI:10.15829/1560-4071-2012-1-41-47.
17. Kirchhof CJ, Allessie MA. Sinus node automaticity during atrial fibrillation in isolated rabbit hearts. *Circulation*. 1992;86(1):263-71. DOI:10.1161/01.CIR.86.1.263.
18. Abramochkin DV, Kuzmin VS, Rosenshtaukh LV. A new class III antiarrhythmic drug niferidil prolongs action potentials in guinea pig atrial myocardium via inhibition of rapid delayed rectifier. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(5-6):525-33. DOI:10.1007/s10557-017-6762-x.
19. Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological Effects and Antiarrhythmic Activity of Novel Domestic Class III Antiarrhythmic Drug Niferidil in Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(10):16-21 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., и др. Электрофизиологические эффекты и противоиаритмическая активность нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология*. 2012;75(10):16-21].
20. Mironova ES, Mironova NA, Sharf TV, et al. Autoantibodies to M2-cholinergic receptors as a potential development factor of arrhythmia in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Ter Arkhiv*. 2019;91(9):101-7 (In Russ.) [Миронова Е.С., Миронова Н.А., Шарф Т.В., и др. Аутоантитела к M2-холинорецепторам как потенциальный фактор развития аритмии у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Терапевтический Архив*. 2019;91(9):101-7]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000280.
21. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927.
22. Mironova ES, Mironov NY, Mironova NA, et al. Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension). *Kardiologia*. 2019;59(8):39-46 (In Russ.) [Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., и др. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоиаритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2019;59(8):39-46]. DOI:10.18087/cardio.2019.8.n644.
23. Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):779-86. DOI:10.1016/j.jacc.2007.08.066.

About the Authors/Информация об авторах

Миронов Николай Юрьевич [Nikolay Yu. Mironov]
eLibrary SPIN 3542-5572, ORCID 0000-0002-6086-6784
Юричева Юлия Александровна [Yulia A. Yuriceva]
eLibrary SPIN 8329-3595, ORCID 0000-0002-5532-6345
Влодзяновский Владислав Владимирович
[Vladislav V. Vlodzyanovskiy]
ORCID 0000-0002-8976-8539

Соколов Сергей Федорович [Sergey F. Sokolov]
eLibrary SPIN 5551-8391, ORCID 0000-0001-5418-7796
Дзаурова Хава Мусаевна [Khava M. Dzaurova]
eLibrary SPIN отсутствует, ORCID 0000-0003-4291-1040
Голицын Сергей Павлович [Sergey P. Golitsyn]
ORCID 0000-0001-9913-9974

Шубик Юрий Викторович [Yuriy V. Shubik]
eLibrary SPIN 6541-4328, ORCID 0000-0002-8736-1575
Берман Михаил Валерьевич [Mikhail V. Berman]
ORCID 000-0001-9554-5553

Медведев Михаил Маркович [Mikhail M. Medvedev]
eLibrary SPIN 4404-5907, ORCID 0000-0003-4903-5127

Ривин Алексей Евгеньевич [Alexey E. Rivin]
eLibrary SPIN 5218-7967, ORCID 0000-0001-5940-6492
Пархомчук Демьян Степанович [Demyan S. Parkhomchuk]
eLibrary SPIN 4636-1536, ORCID 0000-0003-2892-0047
Барыбин Артем Евгеньевич [Artyom E. Barybin]
ORCID 0000-0003-4480-437X
Баландин Дмитрий Андреевич [Dmitry A. Balandin]
ORCID 0000-0003-0083-1675
Баталов Роман Ефимович [Roman E. Batalov]
eLibrary SPIN 1371-4429, ORCID 0000-0003-1415-3932
Терехов Денис Сергеевич [Denis S. Terekhov]
eLibrary SPIN 1638-6136, ORCID 0000-0003-3625-0266
Евстифеев Иван Владимирович [Ivan V. Evstifeev]
ORCID 0000-0003-4080-7987
Кильдеев Ильгам Раисович [Ilham R. Kildeev]
ORCID 0000-0002-6132-0361
Пятаева Ольга Владимировна [Olga V. Pyataeva]
eLibrary SPIN 8357-9625, ORCID 0000-0001-8638-0937
Зенин Сергей Анатольевич [Sergey A. Zenin]
eLibrary SPIN 4546-3790, ORCID 0000-0002-1250-8799