

Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности

Николай Юрьевич Миронов*, Владислав Владимирович Влодзяновский, Юлия Александровна Юричева, Сергей Федорович Соколов, Сергей Павлович Голицын, Леонид Валентинович Розенштраух, Евгений Иванович Чазов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. Сравнить эффективность и безопасность медикаментозной кардиоверсии новым антиаритмическим препаратом Рефралон с электрической кардиоверсией у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП)

Материал и методы. 60 больных с персистирующей формой ФП были рандомизированы в группы электрической (ЭКВ; n=30) и медикаментозной кардиоверсии (МКВ; n=30). Статистически значимые различия по основным клиническим характеристикам между группами отсутствовали. После предварительного обследования, исключившего противопоказания, в условиях блока интенсивной терапии проводилась попытка восстановления синусового ритма (СР). В группе ЭКВ применяли бифазные синхронизированные разряды 150 Дж и 170 Дж. В группе МКВ производилось внутривенное введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг, в случае сохранения ФП введение повторяли через 15 мин (максимальная доза составляла 30 мкг/кг). Наблюдение за больными продолжали в течение 24 ч.

Результаты. Восстановление СР (первичный критерий эффективности) отмечено у 27 из 30 больных (90%) в группе ЭКВ и у 28 из 30 больных (93,3%) в группе МКВ; 95% доверительный интервал (ДИ) составил [-0,1 – 0,16]. В группе ЭКВ после восстановления СР у одного больного отмечен рецидив ФП. В группе МКВ рецидивы ФП не отмечались. Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч СР сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%); в группе МКВ – у 28 из 30 больных (93,3%). При этом 95%ДИ для вторичного критерия эффективности (сохранение СР через 24 ч) составил [-0,07 – 0,19].

Заключение. МКВ с использованием Рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг по первичным и вторичным критериям эффективности не уступает ЭКВ, которая на протяжении длительного времени считалась «методом выбора» в восстановлении СР у больных персистирующей ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрическая кардиоверсия, медикаментозная кардиоверсия, эффективность, безопасность, Рефралон.

Для цитирования: Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. 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):664-669. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669

Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation.

Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness

Nikolay Yu. Mironov*, Vladislav V. Vlodzyanovskiy, Yulia A. Yuricheva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn, Leonid V. Rosenstraukh, Eugeny I. Chazov
National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya ul. 15a. Moscow. 121552, Russia

Aim. We aimed to compare effectiveness of new class III antiarrhythmic drug Refralon with direct current cardioversion (DCC) in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. 60 patients with persistent AF were randomized to groups of DCC (n=30) and pharmacologic conversion (PCV; n=30). There were no differences in age, sex, AF duration, concomitant cardiovascular diseases, CHA₂DS₂-VASC score and echocardiographic parameters between the groups compared. Initial assessment excluded contraindications to restore sinus rhythm (SR). In DCC group two attempts using biphasic synchronized shocks of 150 J and 170 J were performed. In PCV group patients received up to three subsequent intravenous injections of Refralon 10 µg/kg (maximal dose 30 µg/kg).

Results. SR was restored in 27 of 30 patients (90%) in DCC group and in 28 of 30 patients (93.3%) in PCV group. 95% confidence interval (CI) for primary effectiveness criterion was [-0.1 – 0.16]. AF recurred in 1 patient after successful DCC. There were no AF recurrences in PCV group. 26 of 30 patients (86.7%) in DCC group and 28 of 30 patients (93.3%) in PCV group remained in SR 24 hours after cardioversion. 95%CI for secondary effectiveness criterion was [-0.07 – 0.19].

Conclusion. Effectiveness of Refralon is noninferior to DCC in patients with persistent AF.

Keywords: atrial fibrillation, direct current cardioversion, pharmacological cardioversion, effectiveness, safety, Refralon.

For citation: Mironov N.Y., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. 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):664-669. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669

Received / Поступила: 16.08.2018
Accepted / Принята в печать: 26.09.2018

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

В настоящее время существуют 2 способа восстановления синусового ритма (СР) у больных фибрилляцией предсердий (ФП) – электрическая (ЭКВ) и медикаментозная кардиоверсия (МКВ) [1]. Оба метода имеют свои преимущества и свои недостатки. Достоинствами ЭКВ являются высокая эффективность и «мгновенное» восстановление СР. К недостаткам можно отнести необходимость подготовки больного (процедуру выполняют натощак), оказание анестезиологического пособия, риск повреждающего действия электрического разряда (т.е., электрической травмы сердца) и зависимость эффективности от конституциональных особенностей пациента. МКВ этих недостатков лишена, однако процедура занимает больше времени и сопровождается риском побочных эффектов применяемого антиаритмического препарата (ААП). Кроме того, необходимо отметить, что большинство ААП позволяют восстановить СР лишь у больных с недавно возникшей ФП. При сохранении аритмии больше 48 ч эффективность их существенно снижается, а при персистирующей форме ФП практически отсутствует [2-3].

В большинстве публикаций эффективностью ЭКВ называют сам факт восстановления СР электрическим разрядом. Вместе с тем, от 5% до 25% случаев успешного восстановления СР сопровождаются ранним рецидивом ФП. В случае МКВ риск рецидива потенциально меньше, поскольку использованный ААП обладает не только купирующим, но и предупреждающим аритмию действием [1-2].

Работы, проведенные в Центре химии лекарственных средств под руководством академика Р.Г. Глушкова, привели к синтезу нового химического соединения 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида, обладающего свойствами ААП III класса [4]. Новое соединение проходило доклинические исследования под названием РГ-2; эти работы были выполнены под руководством академика Л.В. Розенштрауха [5]. В клинических испытаниях оно значилось под названиями фениридин и ниферидил, и прошло в 2014 г. государственную регистрацию как новый ААП под торговым названием Рефралон. В ходе клинических исследований была проведена оценка эффективности и безопасности препарата при персистирующей ФП. При использовании в дозах от 10 до 30 мг/кг отмечено восстановление СР у 88% больных, а риск желудочкового аритмогенного действия – индукции коротких пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (TdP) – составил 1% [6]. Таким образом, эффективность Рефралона при персистирующей ФП оказалась сопоставимой с ЭКВ, по сути, являющейся «золотым стандартом» лечения этой категории больных. Однако подтверждение сопоставимой эффективности

и безопасности требовало прямого сравнения двух методов в ходе проспективного рандомизированного исследования, что и стало целью нашей работы.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное исследование отсутствия меньшей эффективности (non-inferiority) препарата Рефралон по сравнению с ЭКВ у больных персистирующей формой ФП.

Расчет необходимого объема выборки

Определение необходимого объема выборки осуществлено на основании методических рекомендаций проведения клинических исследований отсутствия меньшей эффективности [7].

Для определения необходимого объема выборки использована формула:

$$N=(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 \times S^2 / \Delta^2$$

Допуская вероятность ошибки 1-го рода 5% и вероятность ошибки 2-го рода 15%, из таблиц критических значений получаем $Z_{\alpha}=1,64$ и $Z_{\beta}=1,04$, таким образом:

$$(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2=(1,64+1,04)^2=7,18.$$

Учитывая сведения о том, что эффективность электроимпульсной терапии (ЭИТ) у больных ФП составляет от 75% ($p_1=0,75$) до 95% ($p_2=0,95$) [1], и сведения об эффективности Рефралона (88%, что укладывается в интервал от 75% до 95%) [6], рассчитываем вариацию различий:

$$S^2=p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)=0,75(1-0,75)+0,95(1-0,95)=0,19+0,05=0,24.$$

Поскольку различия в эффективности ЭКВ по данным разных исследований достигают 20% [1], принимаем величину 25% как показатель клинической значимости обнаруживаемых в исследовании различий:

$$\Delta^2=(0,25)^2=0,063$$

Таким образом:

$$N=7,18 \times 0,24 / 0,063=27,3.$$

Поскольку в исследовании участвуют 2 группы сравнения, число N удваивается, и минимальное достаточное количество включенных больных составляет 55 больных.

Включение больных в исследование

В исследование включены 63 больных персистирующей ФП, в возрасте 18 лет и старше, имевшие показания к восстановлению СР и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Методом конвертной рандомизации включенные в исследование больные распределялись в группы ЭКВ и МКВ. В целях равномерного распределения рандомизация осуществлялась группами по 6 пациентов (3 – ЭКВ и 3 – МКВ).

После включения в исследование все пациенты проходили предварительное обследование, и, при отсутствии противопоказаний, им выполнялась ЭКВ или МКВ.

В качестве критериев исключения из исследования были приняты:

- клинически значимые повышения активности печеночных трансаминаз и содержания креатинина в биохимическом анализе крови; гипокалемия и/или гипомagnesия;
- признаки активного инфекционно-воспалительного процесса;
- гипертиреоз или гипотиреоз;
- длительность комплекса QRS > 120 мс;
- зарегистрированное на ЭКГ удлинение интервала QT > 440 мс;
- брадисистолическая форма ФП при средней частоте сердечных сокращений менее 60 уд/мин в дневное время или паузы > 3 с в ночное время по данным холтеровского мониторирования ЭКГ;
- атриомегалия (переднезадний размер левого предсердия более 5,5 см, либо объем левого предсердия более 110 мл по данным ЭХОКГ);
- фракция выброса левого желудочка < 40% по данным ЭХОКГ;
- обнаружение тромбов в полостях или ушках предсердий, либо спонтанного эхоконтрастирования III-IV степени при чреспищеводной ЭХОКГ;
- развитие состояний, требующих неотложной медицинской помощи;
- отказ пациента от продолжения участия в исследовании на любом из его этапов.

Протоколом исследования подразумевалось замещение исключенных больных вновь включенными пациентами.

Процедуры исследования

Все пациенты, рандомизированные в группу МКВ, прекращали прием антиаритмической и/или урежающей ритм-терапии не менее чем за 48 ч до планируемого введения Рефралона.

Для МКВ использовали три последовательных внутривенных введения Рефралона в дозе 10 мкг/кг каждое. Введение производили в течение 3-х мин; интервал между введениями составлял 15 мин. Последующие введения проводили только тем больным, у которых восстановления СР не происходило. Введение препарата прекращали при восстановлении СР; при снижении частоты сердечных сокращений < 50 уд/мин на фоне ФП; при увеличении длительности интервала QT > 500 мс; при развитии проаритмических эффектов препарата; в случае любых изменений в состоянии пациента, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Все пациенты находились в палате интенсивного наблюдения не менее 6 ч с последующим продолжением мониторингирования ЭКГ с использованием системы телеметрического контроля в течение 24 ч. Далее проводилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях, участие пациента в исследовании завершалось. Поддерживающая антиаритмическая терапия этим больным в ходе исследования не назначалась.

Процедуру ЭКВ выполняли в палате интенсивной терапии под общей анестезией. Проводился мониторинг показателей гемодинамики, SpO₂, частоты дыхательных движений. Выполнялась инсуфляция кислорода через лицевую маску со скоростью 5-6 л/мин. Посредством внутривенного введения пропофола достигали клинических признаков общей анестезии. Электроды бифазного дефибриллятора устанавливали на грудную клетку в переднебоковую позицию (анод – над верхушкой сердца, катод – справа от грудины, сразу под ключицей) и наносили синхронизированный разряд 150 Дж. При неэффективности первой попытки кардиоверсии проводилась повторная попытка разрядом 170 Дж, после чего под контролем показателей гемодинамики ожидали пробуждения пациента.

Все пациенты после ЭКВ находились в палате интенсивного наблюдения не менее 2 ч. Назначение ААП IC класса осуществлялось сразу после восстановления СР и прихода пациента в сознание. Если в качестве поддерживающей антиаритмической терапии планировалось использование соталола, то препарат назначался за 24-48 ч до проведения ЭКВ. Через 24 ч после ЭКВ производилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях. Участие пациента в исследовании завершалось.

Критерии эффективности проводившегося лечения

В качестве первичного критерия эффективности был принят факт восстановления СР в течение 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона.

В качестве вторичных критериев эффективности были приняты:

1. Сохранение СР через 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона.
2. Отсутствие устойчивых рецидивов ФП после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после ЭКВ или начала введения Рефралона.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий между величинами с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (Student's

t-test), а для оценки различий между величинами с ненормальным распределением – U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для оценки статистической значимости различий между качественными показателями были использованы метод Хи-квадрат (Chi-square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точный тест Фишера (Fisher's exact test). Критерием статистической достоверности принимали значение $p < 0,05$.

Для подтверждения отсутствия меньшей эффективности и меньшей безопасности Рефралона по сравнению с методом ЭИТ были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата значимо реже отмечаются первичные и вторичные критерии эффективности и значимо чаще отмечаются первичные и вторичные критерии безопасности. Вероятность возникновения критериев эффективности и безопасности оценивалась в обеих исследуемых группах, после чего производился расчет 95% доверительных интервалов (ДИ) по каждому из исследуемых критериев. В случае если 95%ДИ включал как отрицательные, так и положительные значения («пересекал» 0), это указывало на отсутствие статистически достоверных различий между группами, т.е., позволяло сделать заключение об отсутствии меньшей эффективности Рефралона по сравнению с ЭИТ.

Ограничения исследования

Цель исследования – подтверждение или опровержение отсутствия меньшей эффективности МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ. Его мощность недостаточна для подтверждения большей эффективности того или иного способа восстановления СР. В исследование не включены больные с тяжелой сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом, в настоящее время применение Рефралона у этих пациентов не изучено. Следует отметить, что в исследование включали больных с персистирующей формой ФП, интерпретация результатов исследования на всех больных ФП должна производиться с осторожностью. В целях исключения взаимодействия Рефралона с другими ААП в группе МКВ после успешного восстановления СР поддерживающая антиаритмическая терапия не назначалась, что могло способствовать большей вероятности раннего рецидива ФП в этой группе больных. Также в исследовании учитывались только ранние рецидивы ФП, участие больных в исследовании завершалось через 24 ч после проведения кардиоверсии.

Результаты

Клиническая характеристика больных

В исследование включены 63 пациента. После проведения рандомизации 32 больных распределены в

группу МКВ и 31 больной – в группу ЭКВ. По результатам предварительного обследования критерии исключения были выявлены у 1-го больного из группы ЭКВ и у 2-х больных из группы МКВ. Таким образом, численность обеих групп составила 30 больных. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимые различия по основным анализируемым параметрам между двумя группами больных выявлены не были.

Анализ эффективности

В группе ЭКВ с первой попытки (разряд 150 Дж) СР был восстановлен 23 больным (77,7%). У 7 больных сохранялась фибрилляция предсердий (ФП), им был нанесен второй разряд 170 Дж, после которого отмечено восстановление СР еще у 4 больных. Таким образом, СР в группе ЭКВ был восстановлен у 27 из 30 больных (90%).

В группе МКВ всем 30 больным произведено первое введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг. В течение 15 мин (в среднем, спустя $8,6 \pm 3$ мин после начала введения препарата) отмечено восстановление СР у 19 больных (63,3%). Этим больным дополнительные введения Рефралона не производились.

11 пациентам, у которых сохранялась ФП, произведено второе введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза составила 20 мкг/кг). В течение 15 мин наблюдения отмечено восстановление СР еще у 2 больных (всего – 21 больной [суммарная эффективность 2-х введений – 70%]).

9 пациентам, у которых через 15 мин после повторного введения препарата сохранялась ФП, произведено третье введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза составила 30 мкг/кг). В ходе последующего наблюдения в течение 24 ч восстановление СР отмечено еще у 7 больных. Таким образом, СР был восстановлен у 28 из 30 пациентов (суммарная эффективность 3-х введений – 93,3%). При этом 95%ДИ для первичного критерия эффективности (восстановление СР) составил $[-0,1 - 0,16]$.

У 1 из 27 пациентов (3,7%) после восстановления СР с помощью ЭКВ через 25 мин возник рецидив устойчивой ФП, сохранявшийся до завершения исследования. В группе МКВ рецидивы ФП после восстановления СР не отмечались. При этом 95%ДИ для вторичного критерия эффективности (отсутствие устойчивых рецидивов ФП) составил $[-0,02 - 0,06]$.

Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч СР сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%); в группе МКВ – у 28 из 30 больных (93,3%). При этом 95%ДИ для вторичного критерия эффективности (сохранение СР через 24 ч) составил $[-0,07 - 0,19]$.

Следовательно, статистически достоверных различий по первичным и вторичным критериям эффек-

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Характеристика	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	p
Длительность текущего эпизода ФП, мес	3 (1; 6)	2,5 (1; 4)	0,09 ^a
Давность анамнеза ФП, мес	9 (2,5; 52)	12 (4,5; 91)	0,24 ^a
Мужчины, n (%)	20 (66,7)	19 (64,5)	0,7 ^b
Женщины, n (%)	10 (33,3)	11 (35,5)	0,7 ^b
Возраст, лет	60,1±13,6	64,6±10,3	0,08 ^c
Индекс массы тела, кг/м ²	30,74±4,95	31,52±5,93	0,24 ^c
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,55 ^b
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (66,7)	25 (83,3)	0,13 ^b
ИБС, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,55 ^b
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)	0,7 ^b
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (3,3)	0	1 ^d
Синдром обструктивного апноэ сна, n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,55 ^b
Радиочастотная абляция кава-трикуспидального истмуса в анамнезе, n (%)	0	2 (6,7)	0,5 ^d
Изоляция устьев легочных вен в анамнезе, n (%)	1 (3,3)	0	1 ^d
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,13 ^a
Передне-задний размер левого предсердия, см	4,32±0,36	4,36±0,43	0,36 ^c
Объем левого предсердия, мл	86,28±22,99	88,97±25,02	0,33 ^c
Фракция выброса левого желудочка, %	55,69±8,04	55,13±8,37	0,4 ^c
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD, если не указано иное			
^a По данным U-критерия Манна-Уитни; ^b по данным теста Хи-квадрат; ^c по данным t-теста Стьюдента; ^d по данным точного теста Фишера			
ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия			

Table 2. The results of the study

Таблица 2. Результаты исследования

Сравниваемый критерий	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	ДИ
Первичный критерий эффективности – восстановление СР в течение 24 ч	27 из 30 (90%)	28 из 30 (93,3%)	[-0,1–0,16]
Вторичные критерии эффективности:			
Сохранение СР через 24 ч	26 из 30 (86,7%)	28 из 30 (93,3%)	[-0,07–0,19]
Отсутствие устойчивых рецидивов ФП в течение 24 ч	1 из 30 (3,3%)	0 из 30	[-0,02–0,06]
ФП – фибрилляция предсердий, СР – синусовый ритм, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ДИ – доверительный интервал			

тивности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено (табл. 2).

Обсуждение

Большинство антиаритмических препаратов позволяют восстановить СР лишь у больных с недавно возникшей ФП. При сохранении аритмии больше 48 ч эффективность их существенно снижается, а при персистирующей форме ФП практически равна нулю, вот почему именно ЭКВ в течение длительного времени рассматривалась в качестве единственного эффективного метода восстановления СР у больных с персистирующей ФП.

Отсутствие статистически значимых различий по первичным и вторичным критериям эффективности,

выявленное в ходе данного исследования, свидетельствует о том, что МКВ с использованием Рефралона не уступает ЭКВ у больных с персистирующей формой ФП.

В группе МКВ после восстановления СР не было зарегистрировано ни одного устойчивого рецидива ФП. Это может быть объяснено тем, что Рефралон обладает не только купирующим, но и предупреждающим аритмию действием.

Заключение

По результатам проведенного рандомизированного исследования МКВ с использованием Рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг по первичным и вторичным критериям эффективности не уступает ЭКВ, которая

на протяжении длительного времени считалась «методом выбора» в восстановлении СР у больных с персистирующей ФП. Рефралон обладает не только купирующим, но и предупреждающим повторное возникновение ФП действием – в ходе исследования не зарегистрировано ни одного устойчивого рецидива ФП у больных после восстановления СР.

References / Литература

1. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A. et al. Clinical practice guidelines on diagnosis and management of atrial fibrillation. Moscow: Russian society of arrhythmology; 2017. (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017].
2. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al. for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117:1518-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723866.
3. Grönberg T., Hartikainen J.E., Nuotio I. et al. Can we predict the failure of electrical cardioversion of acute atrial fibrillation? The FinCV study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(3):368-75. doi:10.1111/pace.12561.
4. Glushkov R.G., Yuzhakov S.D., Lvov A.I. et al. New group of class III antiarrhythmic drugs - derivations of piperidil-4-ethane. *Journal of Pharmaceutical Chemistry*. 2011;45(2):3-12 (In Russ.) [Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Львов А.И. и соавт. Новая группа антиаритмических средств III класса – производных пиперидил-4-этана. *Химико-фармацевтический Журнал*. 2011;45(2):3-12].

About the Authors:

Nikolay Yu. Mironov – MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology
Vladislav V. Vlodzyanovskiy – MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Yulia A. Yuricheva – MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey F. Sokolov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey P. Golitsyn – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Leonid V. Rosenstraukh – PhD (Biology), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Cardiac Electrophysiology, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Eugeny I. Chazov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary Director, National Medical Research Center of Cardiology

Конфликт интересов. Авторы статьи работают в учреждении, выпускающем исследуемый препарат и проводившем его клинические испытания. Последнее не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. The authors of the article work in the institution that produces the study drug and conducts its clinical trials. This did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

5. Rosenstraukh L.V., Fedorov V.V., Reznik A.V. et al. Assessment of electrophysiologic effects of class III antiarrhythmic drug RG-2 in experimental study. *Kardiologiya* 2003;9:56-64 (In Russ.) [Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В. и др. Экспериментальное исследование препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003;9:56-64].

6. Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. et al. Conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm using novel class III antiarrhythmic drug Niferidil. *Journal of Arrhythmology*. 2012;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;70:32-43].

7. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol*. 2007;46(5):947-54. doi:10.1016/j.jhep.2007.02.015.

Сведения об авторах:

Миронов Николай Юрьевич – к.м.н., н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Влодзяновский Владислав Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Юричева Юлия Александровна – к.м.н., н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Соколов Сергей Федорович – к.м.н., в.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Голицын Сергей Павлович – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Розенштраух Леонид Валентинович – д.б.н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории электрофизиологии сердца, Институт экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии

Чазов Евгений Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, почетный директор, НМИЦ кардиологии