

# Исторические аспекты применения антиаритмических препаратов в клинической практике

Дощицин В.Л.<sup>1\*</sup>, Тарзиманова А.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Нарушения ритма сердца остаются одной из наиболее актуальных проблем в кардиологии. С середины XVIII века в научной литературе стали появляться первые сообщения о возможности применения лекарственных средств при лечении нарушений сердечного ритма. Это направление получило развитие со второй половины XX века, когда на практике стали использовать ряд новых антиаритмических средств. Появление новых лекарственных средств и современных методов лечения аритмий позволило значительно улучшить прогноз и качество жизни больных. Комбинированная антиаритмическая терапия в виде совместного назначения антиаритмических средств и проведения радиочастотной абляции представляется наиболее перспективной и успешной тактикой лечения пациентов в будущем. В данной работе представлен исторический обзор литературы, посвященный клиническому применению антиаритмических средств как в прошлые годы, так и в настоящее время.

**Ключевые слова:** антиаритмические препараты, медикаментозное лечение аритмий сердца, исторические аспекты.

**Для цитирования:** Дощицин В.Л., Тарзиманова А.И. Исторические аспекты применения антиаритмических препаратов в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):350-358. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-07.

## Historical Aspects of the Use of Antiarrhythmic Drugs in Clinical Practice

Doshchitsin V.L.<sup>1\*</sup>, Tarzimanova A.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Heart rhythm disorders are one of the most urgent problems in cardiology. The first reports on the possibility of using drugs in the treatment of cardiac arrhythmias began to appear in the scientific literature from the middle of the 18th century. This pharmacotherapeutic direction has been developed since the second half of the 20th century, when new antiarrhythmic drugs began to be used in clinical practice. The introduction of new drugs and modern methods of treating arrhythmias into clinical practice has significantly improved the prognosis and quality of life of patients. Combination antiarrhythmic therapy, including antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation, seems to be the most promising and successful tactic for treating patients in the future. A historical review of the literature on the clinical use of antiarrhythmic drugs both in past years and at present is presented in the article.

**Key words:** antiarrhythmic drugs, drug treatment of cardiac arrhythmias, historical aspects.

**For citation:** Doshchitsin V.L., Tarzimanova A.I. Historical Aspects of the Use of Antiarrhythmic Drugs in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):350-358. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-07.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vlad.dos@mail.ru

## Введение

О важности нарушений ритма сердца как признака его заболеваний отмечалось еще в античные времена. Упоминания об этом имеются и в отечественной литературе начала XX века [1]. Тогда же появились систематизированные данные об аритмиях, основанные на регистрации артериального и венозного пульса [2,3], а затем на применении электрокардиографии [4,5]. Первые сообщения о лекарственном воздействии на ритм сердца можно отнести к середине и концу XVIII века, когда J.B. de Sénac в 1749 г. применил экстракт коры хинного дерева для устранения неритмичного сердцебиения [6], а в 1785 г. W. Withering сообщил об урежающем сердечный ритм влиянии травы на-

перстянки (*Digitalis*), которая ранее использовалась как рвотное и мочегонное средство [7]. В конце XIX – начале XX веков появились данные о действии на сердечный ритм не только наперстянки, но и гликозидов олеандра [8], горицвета [9], представителей рода *Strophanthus* [10], ландыша, морского лука и др. Эти препараты, которые объединены под названием «сердечные гликозиды» в течение длительного времени находили широкое применение при лечении наджелудочковых аритмий и сердечной недостаточности [11-13]. Важно заметить, что рекомендованный ранее способ быстрого насыщения сердечными гликозидами [14] в настоящее время не используется в связи с опасностью аритмогенного действия. Из сердечных гликозидов в настоящее время практическое применение находит лишь дигоксин, который является одним из основных средств для урежения ритма желудочков

Received/Поступила: 26.05.2022

Accepted/Принята в печать: 31.05.2022

у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) преимущественно при наличии сердечной недостаточности. При этом очень важно соблюдение осторожности во избежание побочных эффектов этого препарата. Современные сведения о возможной связи между использованием дигоксина и повышением смертности противоречивы и не имеют убедительного подтверждения [15].

### **Создание первых антиаритмических препаратов**

В начале XX века наблюдения К. Wenckebach (1914) и W. Frey (1918) показали способность хинина и его правовращающего изомера хинидина восстанавливать нормальный ритм у пациентов с ФП [16]. Затем эти сведения были подтверждены и дополнены исследованиями В.Ф. Зеленина [11], Г.Ф. Ланга [17], М.Я. Арьева [18], а также многих других отечественных и зарубежных авторов. Антиаритмический эффект хинидина обусловлен блокадой натриевых каналов и замедлением скорости деполяризации потенциала действия. Несмотря на высокую токсичность и большое число побочных действий, главным образом на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт, этот препарат в течение длительного времени был основным средством восстановления синусового ритма у больных ФП. В настоящее время хинидин практически не используется в связи с появлением не менее эффективных, но более безопасных антиаритмических средств.

С начала 1950-х годов в клиническую практику начал входить прокаинамид, который оказался эффективен при желудочковых и суправентрикулярных аритмиях [19-22]. В отличие от хинидина, этот препарат имеет не только таблетированную, но и ампульную форму. Механизм антиаритмического действия прокаинамида сходен с таковым у хинидина.

В течение многих лет прокаинамид оставался основным лекарством для купирования эктопических тахикардий, несмотря на наличие существенных побочных эффектов. К наиболее частым побочным действиям препарата относятся артериальная гипотензия при внутривенном введении и желудочно-кишечные расстройства при пероральном приеме. В последние годы роль прокаинамида уменьшилась в связи с появлением более безопасных препаратов, хотя он включен в современные рекомендации по ведению пациентов с ФП, а также с желудочковой и суправентрикулярной тахикардиями.

Одним из крупных достижений фармакологии XX века явилось открытие и внедрение в клиническую практику блокаторов адренергических бета-адренорецепторов. Первым препаратом этого класса, нашедшим широкое клиническое применение, был пропра-

нолол. Первые сообщения об эффективности этого препарата у пациентов с аритмиями сердца появились в середине 60-х годов прошлого века [23-28]. В дальнейшем появились другие представители данного класса, нашедшие применение при лечении аритмий сердца, в частности, атенолол, метопролол, бисопролол, надолол, эсмолол и др. [29]. Высокая значимость бета-адреноблокаторов и их широкое распространение обусловлены тем, что они эффективны не только при аритмиях, но и оказывают гипотензивное, антиангинальное действие, являются важнейшим классом препаратов при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, снижают риск внезапной аритмической смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [30,31]. В качестве антиаритмических препаратов бета-адреноблокаторы используют главным образом при лечении наджелудочковых аритмий, в частности предсердной и атриовентрикулярной тахикардий (для купирования и профилактики), тахисистолической ФП и синусовой тахикардии (для урежения сердечного ритма), а также для предупреждения желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (чаще в сочетании с амиодароном).

В начале-середине 60-х гг. прошлого века в литературе появились экспериментальные и клинические данные о коронарорасширяющем и антиаритмическом действии верапамила [32-35]. Изначально предполагалось, что действие этого препарата обусловлено блокадой бета-адренорецепторов, однако позже было показано, что оно связано главным образом с блокадой медленных кальциевых каналов [36]. В качестве антиаритмика верапамил используется главным образом для лечения наджелудочковых аритмий, в частности для купирования и предупреждения атак атриовентрикулярной реципрокной и предсердной тахикардии, для урежения ритма желудочков при фибрилляции и трепетании предсердий, а также для лечения суправентрикулярной экстрасистолии. Этот препарат обладает помимо антиаритмического, антиангинальным, гипотензивным, антиатерогенным действием, имеет хорошую переносимость и поэтому широко используется практическими врачами. Основными противопоказаниями к назначению верапамила служат артериальная гипотония, систолическая дисфункция левого желудочка, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III ст., ФП при синдроме Wolff-Parkinson-White (WPW) [37].

С начала 1950-х гг. в качестве антиаритмического средства начали использовать местноанестезирующий препарат лидокаин. В клинике этот препарат был впервые применен в 1950-м г. у больной с фибрилляцией желудочков, возникшей во время катетеризации сердца. Многократная электрическая дефибрилляция не дала результата и только после внутрисердечного введения

лидокаина и повторного разряда дефибриллятора удалось восстановить сердечную деятельность [38]. В дальнейшем появились сообщения об успешном применении препарата для устранения желудочковых аритмий при операциях на сердце [39], а также при ишемической болезни сердца (ИБС) [40-43]. Лидокаин стабилизирует клеточные мембраны сердечной мышцы, блокируя медленный ток ионов натрия, подавляя повышенный автоматизм эктопических очагов. В настоящее время этот препарат является одним из основных для купирования желудочковой тахикардии, хотя более предпочтительным считается внутривенное введение амиодарона в связи с менее выраженным отрицательным инотропным действием последнего. Применение лидокаина для лечения желудочковой экстрасистолии у пациентов с инфарктом миокарда, хотя и может значительно уменьшать число экстрасистол, но не способствует снижению летальности [44].

Основными противопоказаниями к назначению лидокаина являются атриовентрикулярная блокада II-III ст. и синдром слабости синусового узла. Из возможных, хотя и редких побочных действий следует назвать снижение артериального давления, синоатриальную или атриовентрикулярную блокаду вплоть до асистолии желудочков, тошноту, головную боль, парестезии, мышечные подергивания, судороги.

### **«Новая эра» антиаритмических препаратов**

В конце 1950 – начале 1970-х гг. в медицинской литературе появились сведения об успешном использовании для лечения больных с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями алкалоида раувольфии (*Rauvolfia*) аймалина, который выпускался как в ампулах, так и в таблетках. Механизм антиаритмического действия аймалина сходен с таковым у прокаинамида. Этот препарат эффективен при купировании пароксизмов ФП, суправентрикулярной тахикардии (в том числе при синдроме WPW), желудочковой тахикардии, а также при лечении экстрасистолии [45-48]. Аймалин в настоящее время в России не зарегистрирован.

Длительное время для лечения аритмий использовался дизопирамид. По электрофизиологическому действию этот препарат близок к хинидину и прокаинамиду. Первая клиническая работа о применении дизопирамида у больных с аритмиями была опубликована в 1963 г. [49]. Более широкое изучение препарата было предпринято в конце 60 – начале 70-х гг. прошлого века [50-53], когда была доказана его эффективность при предупреждении пароксизмов ФП и других тахиаритмий, а также при лечении экстрасистолии. Побочные эффекты дизопирамида связаны главным образом с его кардиодепрессивным и антихолинергическим действием. В России этот препарат

в настоящее время не используется.

В начале 1980-х годов появился и начал входить в практику созданный в СССР препарат этмозин, являющийся производным фенотиазина. По электрофизиологическим свойствам этмозин близок к хинидину и прокаинамиду. В отечественных работах было показано, что этот препарат эффективен при лечении суправентрикулярных и желудочковых аритмий [54,55]. На основании результатов рандомизированного исследования CAST-II (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) этмозин считается противопоказанным больным ИБС, особенно острыми формами, и больным с выраженной сердечной недостаточностью, в связи с чем используется ограниченно.

Вслед за этмозином в Институте фармакологии Академии медицинских наук СССР был создан диэтиламиновый аналог этмозина этацизин. По силе антиаритмического действия этот препарат значительно превосходит этмозин [56]. В настоящее время этацизин остается одним из эффективных средств для лечения больных экстрасистолией (особенно желудочковой) [57], а также применяется для профилактики пароксизмов ФП [58]. Эффективен для предупреждения пароксизмов тахиаритмий при синдроме WPW. Одним из важных преимуществ этацизина перед другими антиаритмическими является возможность его использования для лечения так называемых вагусных аритмий, развившихся на фоне брадикардии. Основными ограничениями для применения этого препарата являются синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II-III ст., блокада ветвей пучка Гиса, выраженная сердечная недостаточность, острые формы ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

В начале 1970-х годов для лечения аритмий начали использовать амиодарон [59-62], который изначально изучался как антиангинальное средство. Амиодарон имеет сложные механизмы антиаритмического действия [63,64]. Его основной электрофизиологический эффект заключается в удлинении потенциала действия и рефрактерного периода вследствие блокады калиевых каналов. Кроме того, этот препарат может блокировать натриевые и медленные кальциевые каналы в мембранах кардиомиоцитов и является неконкурентным антагонистом альфа- и бета-адренорецепторов. Помимо этого, данный препарат влияет на активность тиреоидных гормонов. Амиодарон является одним из самых эффективных препаратов при лечении различных аритмий. При внутривенном введении он купирует пароксизмы суправентрикулярных тахикардий [65], трепетания и фибрилляции предсердий [66], а также желудочковой тахикардии [67]. При приеме внутрь амиодарон – одно из самых эффективных средств для предупреждения рецидивов суправентрикулярных тахиаритмий [68]. Значение имеет спо-

способность амиодарона (особенно в сочетании с бета-адреноблокаторами) предупреждать рецидивы желудочковой тахикардии и снижать риск внезапной смерти от фибрилляции желудочков у постинфарктных больных, что было показано в ряде рандомизированных исследований и мета-анализе АТМА (Amiodarone Trials Meta-Analysis) [69]. Однако, в проведенном затем крупном рандомизированном исследовании SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure trial) [70] лечение амиодароном не приводило к снижению общей смертности по сравнению с группой плацебо.

Важным преимуществом амиодарона перед другими антиаритмиками является малая выраженность его гипотензивного и отрицательного инотропного эффектов. В то же время препарат имеет многочисленные побочные действия, которые при длительном приеме развиваются приблизительно у 50% больных, причем у значительной части из них амиодарон приходится отменять [29]. К наиболее частым экстракардиальным побочным эффектам амиодарона, ограничивающим его применение, относятся нарушение функции щитовидной железы (чаще гипотиреоз), повышение активности печеночных ферментов, нарушения зрения, проявления периферической полинейропатии, пигментация кожи. Редким, но наиболее опасным побочным эффектом является интерстициальный или альвеолярный пневмонит, который может приводить к легочному фиброзу. Из сердечных побочных действий чаще наблюдается синусовая брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада, удлинение интервала QT, иногда приводящее к «пируэтной» желудочковой тахикардии. Существует мнение, что в связи с частыми и значимыми побочными действиями амиодарон следует считать «препаратом резерва», который целесообразно назначать только для лечения злокачественных и потенциально опасных аритмий, резистентных к другим антиаритмическим средствам [71, 72].

В конце 70-х гг. прошлого века появились данные об антиаритмическом действии соталола, представляющего собой смесь право (D)- и лево (L)-вращающего изомеров, который, обладая свойствами неселективного бета-адреноблокатора, изначально использовался как гипотензивное средство. Позже была выявлена способность этого препарата замедлять потенциал действия и эффективный рефрактерный период миокарда предсердий и желудочков, что определяет его более выраженные антиаритмические свойства [73, 74]. Основной целью применения соталола является профилактика пароксизмов желудочковой тахикардии и ФП у больных без выраженных структурных изменений сердца [75, 76]. Основные побочные эффекты соталола связаны с его неселективным бета-адреноблокирующим действием и проявляются брадикардией, артериальной гипотензией, бронхоспаз-

мом, усугублением проявлений ХСН, а кроме того, удлинением интервала QT с риском развития «пируэтной» желудочковой тахикардии.

С конца 80-х годов XX века в клиническую практику вошел пропafenон, антиаритмическое действие которого обусловлено, главным образом, блокадой натриевых каналов. В дополнение к этому препарат обладает умеренно выраженной способностью блокировать бета-адренорецепторы и кальциевые каналы. При внутривенном введении и пероральном приеме пропafenон способен купировать эпизоды ФП [77-79]. Многими клиническими исследованиями доказана высокая эффективность этого препарата при профилактике пароксизмов ФП и суправентрикулярной тахикардии [80-83]. Отмечена сопоставимая эффективность и лучшая переносимость пропafenона по сравнению с амиодароном [82] и соталолом [80], эффективность этого препарата продемонстрирована у больных с синдромом предвозбуждения желудочков [84]. Пропafenон эффективен при лечении больных без выраженной структурной патологии сердца с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, позволяя существенно улучшить показатели качества жизни [85]. Важным преимуществом пропafenона перед другими антиаритмиками является его хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов.

В конце 80-х годов прошлого века появился антиаритмический препарат аллапинин, представляющий собой гидробромид лаппаконитина, выделяемого из растения Борца белоустого (*Aconitum leucostomum*), произрастающего в Средней Азии. Антиаритмический эффект препарата связан с блокадой натриевых каналов, замедлением проведения импульса в предсердиях, атриоventрикулярном соединении и системе Гиса-Пуркинье. Аллапинин способен незначительно ускорять синусовый ритм и снижать артериальное давление [86]. Крупных многоцентровых рандомизированных исследований по использованию этого препарата пока не проводилось. В немногочисленных клинических работах показана антиаритмическая эффективность препарата при лечении желудочковой экстрасистолии и при профилактике рецидивов ФП у больных без выраженных органических изменений сердца [87-88]. Препарат может быть использован при профилактике тахиаритмий у больных с синдромом WPW, а также с умеренной брадикардией. Наиболее частыми побочными эффектами аллапинина являются головокружение, головная боль, диплопия, атаксия. Развитие побочных эффектов приблизительно в 25% случаев не позволяет достичь терапевтической дозы препарата [89].

В начале 2000-х годов для лечения больных с ФП был выпущен структурный аналог амиодарона дронедарон, не содержащий молекул йода. Этот препарат,

обладающий меньшими по сравнению с амиодароном побочными действиями, был эффективен для предупреждения рецидивирующих форм ФП [90]. Однако, другие исследования показали увеличение риска смерти при лечении дронедароном больных с перманентной формой аритмии [91] и пациентов с ХСН [92]. В связи с этим в настоящее время дронедарон используется ограниченно.

В последние годы появились сообщения о новом отечественном антиаритмическом препарате под названием Рефралон. Основным механизмом его действия является подавление входящего калиевого тока, приводящего к удлинению реполяризации и рефрактерных периодов миокарда [93]. Этот препарат при использовании его с целью восстановления синусового ритма у больных с персистирующей ФП по эффективности не уступает электроимпульсной терапии [94,95]. Рефралон применяется внутривенно. В связи с возможностью расширения комплекса QRS и удлинения интервала QT введение должно производиться под контролем ЭКГ в условиях блока интенсивной терапии.

### **Спорные вопросы медикаментозной терапии аритмий**

Эффективность многих из препаратов, предлагавшихся ранее для базовой терапии аритмий, не нашла подтверждения. Это касается, в частности, кокарбоксилазы, рибоксина, оротата калия и некоторых других средств. Однако, работы по изучению антиаритмического действия цитопротекторов проводятся и в последние годы. Имеются данные об антиаритмической эффективности глюкокортикоидов при лечении и профилактике ФП и желудочковой экстрасистолии у больных с воспалительными процессами в сердце [96]. В исследованиях средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), было отмечено снижение риска внезапной сердечной смерти и улучшение прогноза жизни в группах пациентов с ХСН и перенесших инфаркт миокарда, леченных данными препаратами. Поэтому ингибиторы РААС включены в современные рекомендации по профилактике внезапной смерти у этих пациентов [97,98]. Противоречивые результаты получены при изучении антиаритмического действия статинов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот.

В целом появляется все больше данных о том, что возникновение и прогрессирование аритмий связаны главным образом с основной патологией сердца [99]. Вопрос об эффективности базовой терапии больных с аритмиями требует дальнейшего изучения.

Одним из актуальных вопросов современной аритмологии является необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией или

трепетанием предсердий. Антикоагулянтная терапия при данных аритмиях эффективно снижает смертность от тромбоэмболических осложнений. Однако при ее использовании не следует забывать о геморрагических рисках, поэтому так быстро приоритетным классом препаратов стали пероральные антикоагулянты прямого действия (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан, дабигатран), потеснившие с ведущих позиций варфарин, в первую очередь, за счет большей безопасности.

Наиболее частыми побочными эффектами антикоагулянтной терапии являются желудочно-кишечные кровотечения, для профилактики которых могут быть использованы гастро-энтеропротекторы. К наиболее современным препаратам можно отнести ребамипид (Ребагит) – гастро- и энтеропротектор, основное фармакологическое действие которого связано с повышением синтеза эндогенных простагландинов и факторов роста в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, антиоксидантным эффектом, подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [100]. Ребамипид предупреждает повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, тем самым профилактизирует развитие как желудочных, так и кишечных кровотечений и может применяться длительно в комбинации с антикоагулянтами и антиаритмическими препаратами (ААП) [101].

Остается предметом дискуссий вопрос о возможности применения ААП класса IC для лечения аритмий у больных с органической патологией сердца. В начале 90-х годов прошлого века на основании результатов исследований CAST [102], CAST-II [103] и мета-анализа [104] сложилось мнение об опасности использования любых препаратов I класса у больных с любой органической патологией сердца. Эта концепция находит отражение и в современных рекомендациях по лечению аритмий. Между тем, результаты последующих исследований и анализов внесли существенные коррективы в эти представления. Отмечено, что сочетанное использование ААП класса IC и бета-адреноблокаторов снижает риск смертельного исхода [105]. «Легкое» устранение аритмий малыми и средними дозами ААП класса IC также уменьшает риск внезапной аритмической смерти [106]. Применение препарата класса IC пропafenона для профилактики рецидивов ФП у больных с умеренно выраженной сердечной патологией по эффективности не уступало амиодарону, но существенно отличалось в лучшую сторону по переносимости [82].

Одним из спорных вопросов, часто возникающих при лечении больных с аритмиями, является рекомендуемая длительность приема антиаритмических средств. Не подлежит сомнению, что непрерывная антиаритмическая терапия необходима при аритмиях, угрожающих жизни, отягощающих прогноз и нару-

шающих гемодинамику. В работах, посвященных лечению больных с экстрасистолией [89] и ФП [108,109] имеются указания о целесообразности длительного непрерывного приема эффективного антиаритмика, однако, приводятся данные о сопоставимых результатах курсового лечения [110]. По нашему опыту, учитывая вероятность развития побочных эффектов и привыкания, следует по возможности избегать длительного непрерывного приема какого-либо одного препарата. Этого можно добиться, подобрав два или три эффективных препарата и чередуя их. Нередко течение аритмии позволяет делать перерывы в лечении. Это возможно, в частности, при экстрасистолии, рецидивирующих пароксизмах суправентрикулярной тахикардии и ФП. Такую возможность следует стремиться использовать, назначая антиаритмические средства курсами при наличии явной необходимости. При этом желательно использовать минимальные эффективные дозы антиаритмиков. Такая тактика может быть оправдана в тех нередких случаях, когда основной целью лечения является не устранение аритмии, а улучшение качества жизни. При этом оправдана «пошаговая» методика, начиная с менее рискованных способов лечения с использованием более безопасных средств и малых доз с последующим переходом при необходимости к более активной терапии, оценивая отношение пользы к риску [29].

Один из недостаточно изученных вопросов аритмологии – комбинированное использование ААП. В работах, посвященных изучению этого вопроса [96] отмечается, что при сочетанном применении различных ААП можно добиться более выраженного антиаритмического эффекта, по сравнению с монотерапией, однако при этом возрастает вероятность побочных действий, что требует соблюдения осторожности и более тщательного контроля. В частности, нежелательно совместное назначение препаратов одного класса по классификации E. Vaughan Williams, препаратов с однонаправленным влиянием на гемодинамические параметры, внутрижелудочковую проводимость, продолжительность интервала QT. ААП следует назначать последовательно в дозах меньших, чем при монотерапии. Наиболее изученными и целесообразными в настоящее время считаются комбинации ААП I и II классов, а также II класса с амиодароном.

В последние годы в практику лечения аритмий все шире входят радиочастотные, криогенные, лазерные, электрические и другие методы воздействия на сердце. Эти методы доказали свою ведущую роль при лечении

пароксизмальной тахикардии у больных с WPW-синдромом и с атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией. Что касается желудочковых аритмий и ФП, то медикаментозные средства составляет значимую конкуренцию и весомое дополнение к интервенционной терапии. В современных рекомендациях по ведению больных с различными аритмиями, в частности с ФП, подчеркивается, что интервенционные методы следует использовать лишь при аритмиях, резистентных к медикаментозной терапии, т.е. последняя должна являться средством начального выбора [107,109]. После проведения радиочастотной аблации больным с ФП в подавляющем большинстве случаев приходится назначать в качестве базисной терапии бета-адреноблокаторы, а при наличии рецидивов для их профилактики назначаются амиодарон, соталол или ААП класса IC, в частности пропафенон [111]. Это особенно касается пожилых пациентов с коморбидными состояниями [112].

Говоря о выборе лечения для пациентов с ФП уместно вспомнить о возможности «пассивной» стратегии, т.е. об отказе от попыток восстановления и удержания синусового ритма, при эффективном контроле частоты сердечных сокращений. Не подлежит сомнению, что синусовый ритм лучше, чем ФП, однако очень важно, насколько эффективно и какой ценой можно добиться его сохранения. Вопрос о выборе стратегии лечения всегда решается индивидуально с учетом многих объективных и субъективных факторов, но если попытки восстановления и удержания синусового ритма сопряжены с высоким риском осложнений или недостаточно эффективны, то более простая и доступная «пассивная» стратегия становится более предпочтительной [113]. Эти соображения можно отнести не только к ФП, но и к другим, кроме жизнеугрожающих, видам аритмий.

## **Заключение**

Таким образом, появление новых лекарственных препаратов и современных методов лечения аритмий позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни больных. Комбинированная или «гибридная» терапия в виде совместного назначения ААП и проведения радиочастотной аблации представляется наиболее перспективной и успешной тактикой лечения пациентов в будущем.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

1. Pletnev DD. Experimental research on the origin of arrhythmias. Dissertation of the Doctor of Medicine. Moscow, 1906 (In Russ.) [Плетнев Д.Д. Экспериментальные исследования по вопросу о происхождении аритмий. Диссертация доктора медицины. Москва, 1906].
2. Wenckebach KF. Zur Analyse des unregelmässigen Pulses. Zeitschrift Für Klinische Medizin. 1899;(36):181-99.
3. Mackenzie J. The study of the pulse arterial, venous and hepatic and of the movements of the heart. London: Young J. Pentland; 1902.
4. Einthoven W. Ein neues galvanometer. Ann Der Physik. 1903;(12):1059-71.
5. Samoilov AF. Electrocardiograms. Russian Doctor. 1908;7(33):1089-94 (In Russ.) [Самойлов А.Ф. Электrokardiограммы. Русский Врач. 1908;7(33):1089-94].
6. Karamanou M, Tsoucalas G, Gialafos E, et al. Jean-Baptiste de Sénac's (1693-1770) Important Work on Cardiology and Valvular Disorders. Curr Pharm Des. 2016;22(13):1853-6. DOI:10.2174/1381612822666151208120832.
7. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. London: The Broomsleigh Press; 1785
8. Pelikan EV. The experience of applying modern physico-chemical research to the doctrine of poisons. St. Petersburg: Typography Ya. Treya; 1855 (In Russ.) [Пекликан Е.В. Опыт приложения современных физико-химических исследований к учению о ядах. СПб: Типография Я.Трея; 1855].
9. Bubnov NA. On the physiological and therapeutic effect of the plant Adonis vernalis on blood circulation. Dissertation of the Doctor of Medicine. St. Petersburg, 1880 (In Russ.) [Бубнов Н.А. О физиологическом и терапевтическом действии растения Adonis vernalis на кровообращение. Диссертация доктора медицины. СПб, 1880].
10. Strazhesko ND. Strofantin as a therapeutic agent. Kiev: Typography S.V. Kulzhenko; 1910 (In Russ.) [Стражеско Н.Д. Строфантин как лечебное средство. Киев: Типография С.В.Кульженко; 1910].
11. Zelenin VF. Diseases of the cardiovascular system. Moscow: Medgiz; 1956 (In Russ.) [Зеленин В.Ф. Болезни сердечно-сосудистой системы. М.: Медгиз; 1956].
12. Sigal AM. Rhythms of cardiac activity and their disorders. Moscow: Medgiz; 1958 (In Russ.) [Сигал А.М. Ритмы сердечной деятельности и их нарушения. М.: Медгиз; 1958].
13. Chazov EI, Bogolyubov VM. Cardiac arrhythmias. Moscow: Medicine; 1972 (In Russ.) [Чазов Е.И., Боголюбов В.М. Нарушения ритма сердца. М.: Медицина; 1972].
14. Votchal BE, Slutsky ME. Cardiac glycosides. Moscow: Medicine; 1973 (In Russ.) [Вотчал Б.Е., Слуцкий М.Е. Сердечные гликозиды. М.: Медицина; 1973].
15. Gheorghiadé M, Fonarog GC, Veldhuisen DG, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur Heart J. 2013;34(20):1489-97. DOI:10.1093/eurheartj/eh120.
16. Frey W. Über Vorhofsfimmern bei Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berl Klin Wschr. 1918;(55):417-50.
17. Lang GF. On the treatment of atrial fibrillation with quinidine. In: Collection of scientific papers in honor of the 50th anniversary of A.A. Nechaev, Petrograd: Department of Public Health Petrograd Consil of Workers' and Soldier's Deputies; 1922, p.33-43 (In Russ.) [Ланг Г.Ф. О лечении мерцательной аритмии хинидином. В: Сборник научных трудов в честь 50-летия А.А. Нечаева, Петроград: Отделение здравоохранения Петрограда Совета рабочих и солдатских депутатов; 1922. с.33-43].
18. Ar'v M.Ya. Atrial fibrillation and its treatment. Leningrad: A.F. Mark; 1922 (In Russ.) [Арьев М.Я. мерцательная аритмия и ее лечение Ленинград: А.Ф. Марк; 1922].
19. Berry K, Garlett EL, Bellet S, Gefter WI. Use of pronestyl in the treatment of ectopic rhythms; treatment of 98 episodes in 78 patients. Am J Med. 1951;11(4):431-41. DOI:10.1016/0002-9343(51)90178-7.
20. Kayden HJ, Steele JM, Mark LC, Brodie BB. The use of procaine amide in cardiac arrhythmias. Circulation. 1951;4(1):13-22. DOI:10.1161/01.cir.4.1.13.
21. Vinogradov AV. On the treatment of certain cardiac arrhythmias with novocainamide. Ter Arkhiv. 1957;(12):20-7 (In Russ.) [Виноградов А.В. О лечении некоторых нарушений сердечного ритма новокаиномидом. Терапевтический Архив. 1957;(12):20-7].
22. Krasovsky II. Experience in the use of novocainamide (procainamide) in various cardiac arrhythmias. Clinical Medicine. 1957;(8):125-30 (In Russ.) [Красовский И.И. Опыт применения новокаиnamида (прокаинамида) при различных нарушениях сердечного ритма. Клиническая Медицина. 1957;(8):125-30].
23. Besterman EM, Friedlander DH. Clinical experiences with propranolol. Postgrad Med J. 1965;41(479):526-35. DOI:10.1136/pgmj.41.479.526.
24. Harrison DC, Griffin JR, Fiene TJ. Effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with atrial arrhythmias. N Engl J Med. 1965;273:410-5. DOI:10.1056/NEJM196508192730802.
25. Rowlands DJ, Howitt G, Markman P. Propranolol (inalderal) in disturbances of cardiac rhythm. Br Med J. 1965;1(5439):891-4. DOI:10.1136/bmj.1.5439.891.
26. Doshchitsin VL. The use of adrenergic beta-receptor blockers in coronary insufficiency and cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1966;(5):65-9 (In Russ.) [Дошциин В.Л. Применение блокатора адренергических бета-рецепторов при коронарной недостаточности и нарушениях сердечного ритма. Кардиология. 1966;(5):65-9].
27. Anshelovich YuV, Goldberg TO, Beer ET. On the use of a beta-adrenergic receptor blocker in patients with coronary insufficiency and cardiac arrhythmias. Ter Arkhiv. 1967;(9):98-100 (In Russ.) [Аншелевич Ю.В., Гольдберг Т.О., Беер Е.Т. К применению блокатора бета-адренорецепторов у больных с коронарной недостаточностью и нарушениями ритма сердца. Терапевтический Архив. 1967;(9):98-100].
28. Moiseev SG, Ustinova EZ. The use of propranolol in cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1967;(8):98-101 (In Russ.) [Моисеев С.Г., Устинова Е.З. Применение пропранолола при нарушениях сердечного ритма. Кардиология. 1967;(8):98-101].
29. Fogoros RN. Antiarrhythmic Drugs: A Practical Guide, 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2007.
30. Kostis JB, De Felice EA, eds. Beta blockers in the treatment of cardiovascular disease. New York: Raven Press; 1984.
31. Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. Beta-blockers. Moscow: JSC "Informatik"; 1996 (In Russ.) [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. Москва: АОЗТ «Информатик»; 1996].
32. Haas H. Zum wirkungsmechanismus des alpha-isopropyl-alpha- [(On the mechanism of action of alpha-isopropyl-alpha-((n-methyl-n-homoveratryl)-gamma-aminopropyl)-3,4-dimethoxyphenylacetoneitrile, a substance with coronary vasodilator properties]. Arzneimittelforschung. 1964;(14):461-8 (In German).
33. Melville KI, Shister HE, Huq S. Iproveratril: experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action. Can Med Assoc J. 1964;90(13):761-70.
34. Hofbauer K. Zur Behandlung stenokardischer Beschwerden mit Iproveratril [On the therapy of stenocardiac complaints with Iproveratril]. Wien Med Wochenschr. 1966;116(52):1155-6 (In German).
35. Doshchitsin VL, Arshakuni RO, Zharov EI. The use of isoptin in thoracic toad and cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1967;(8):2-40 (In Russ.) [Дошциин В.Л., Аршакуни Р.О., Жаров Е.И. Применение изоптина при грудной жабе и нарушениях ритма сердца. Кардиология. 1967;(8):2-40].
36. Fleckenstein A, Kammermeier H, Döring HJ, Freund HJ. Zum Wirkungsmechanismus neuerartiger Koronardilatatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. 2[On the method of action of new types of coronary dilators with simultaneous oxygen-saving myocardial effects, prenylamine and iproveratril. 2] Z Kreislaufforsch. 1967;56(8):839-58. (In German).
37. Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. Calcium antagonists. Moscow: JSC "Informatik"; 1997 (In Russ.) [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. Москва: АОЗТ «Информатик»; 1997].
38. Southworth JL, McKusick VA, Pierce EC 2nd, Rawson FL Jr. Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization; complete recovery of the patient after 45 minutes. J Am Med Assoc. 1950;143(8):717-20. DOI:10.1001/jama.1950.02910430009003.
39. Likoff W. Cardiac arrhythmias complicating surgery. Am J Cardiol. 1959;3(4):427-9. DOI:10.1016/0002-9149(59)90362-5.
40. Bedynek JL Jr, Weinstein KN, Kah RE, Minton PR. Ventricular tachycardia. Control by intermittent, intravenous administration of lidocaine hydrochloride. JAMA. 1966;198(5):553-5. DOI:10.1001/jama.198.5.553.
41. Gianelly R, von der Groeben JO, Spivack AP, Harrison DC. Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. N Engl J Med. 1967;277(23):1215-9. DOI:10.1056/NEJM196712072772301.
42. Lown B, Fakhro AM, Hood WB Jr, Thorn GW. The coronary care unit. New perspectives and directions. JAMA. 1967;199(3):188-98.
43. Doshchitsin VL. The use of lidocaine for the treatment of patients with cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1970;9:80-6 (In Russ.) [Дошциин В.Л. Применение лидокаина для лечения больных с нарушениями сердечного ритма. Кардиология. 1970;(9):80-6].
44. MacMahon S, Collins R, Peto R, et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. JAMA. 1988;260(13):1910-6.
45. Kleinsorge H. Klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin bei Herzrhythmusstörungen, insbesondere der Extrasystolie [Clinical studies on the mechanism of action of the Rauwolfia alkaloid ajmaline in cardiac rhythm disorders especially extrasystole]. Med Klin. 1959;54(10):409-16. (In German).
46. Slama R, Foucault JP, Bouvrain Y. Le traitement d'urgence des troubles du rythme cardiaque par l'ajmaline intraveineuse [Emergency treatment of cardiac rhythm disorders with intravenous ajmaline]. Presse Med (1893). 1963;(71):2250-2 (In French).
47. Bianchi C, Beccari E. L'ajmalina nella terapia delle aritmie cardiache. Min Med. 1966;57(29):1273.
48. Doshchitsin VL. Treatment of cardiac arrhythmias with giluritmal (ajmalin). Kardiologia. 1968;(2):109-16 (In Russ.) [Дошциин В.Л. Лечение нарушений сердечного ритма гилуритмалом (аймалином). Кардиология. 1968;(2):109-16].
49. Katz MJ, Meyer CE, El-etr A, Slodki SJ. Clinical evaluation of a new anti-arrhythmic agent, SC-7031. Curr Ther Res Clin Exp. 1963;(5):343-50.
50. Desruelles J, Gerard A, Ducatillon P, Herbaux A. Nos premiers essais cliniques du disopyramide (H 3292) dans les troubles du rythme cardiaque [Our first clinical test of disopyramide (H 3292) on cardiac rhythm disorders]. Therapie. 1967;22(4):937-44 (In French).
51. Granier J. Un nouvel antiarythmique: le disopyramide [A new antiarrhythmic agent: disopyramide]. Presse Med (1893). 1968;76(32):1605-6 (In French).
52. Puech P. Le traitement des arrythmies cardiaques par le disopyramide. J Med Montpellier. 1969;4(3):132-40.
53. Doshchitsin VL, Golovina TN, Osipova TN. Prevention and treatment of cardiac arrhythmias with Ritmodan (Disopyramide). Kardiologia. 1973;(3):97-101 (In Russ.) [Дошциин В.Л., Головина Т. Н., Осипова Т.Н. Профилактика и лечение аритмий сердца Ритмоданом (Дизопирамидом). Кардиология. 1973;(3):97-101].
54. Mazur NA, Lyakishev AA, Kurbanov RD. Experience of clinical use of etmosine in various cardiac arrhythmias. Kardiologia. 1980;(7):44-9 (In Russ.) [Мазур Н.А., Лякишев А.А., Курбанов Р.Д. Опыт клинического применения этмозина при различных нарушениях ритма сердца. Кардиология. 1980;(7):44-9].
55. Shugushev HH, Smetnev AS, Rosenstraukh LV. The effect of etmosine on patients with paroxysmal atrioventricular nodular tachycardia. Kardiologia. 1982;(11):72-8 (In Russ.) [Шугушев Х.Х., Сметнев А.С., Розенштраух Л.В. Действие этмозина на больных с пароксизмальными атриовентри-

- кулярными узловыми тахикардиями. Кардиология. 1982;(11):72-8].
56. Kaverina NV, Lyskovtsev VV, Senova ZP, et al. Etacizine: pharmacological properties and prospects for clinical use. *Kardiologija*. 1984;(5):52-7 (In Russ.) [Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П., и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения. Кардиология. 1984;(5):52-7].
57. Smetnev AS, Ponomarenko EL, Koltunova LI, etc. Comparative study of etacizine, etimosine and rhythmilene in patients with ventricular arrhythmias. *Kardiologija*. 1987;(5):24-7 (In Russ.) [Сметнев А.С., Пonomаренко Е.Л., Колтунова Л.И., и др. Сравнительное изучение этацизина, этимозина и ритмилена у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Кардиология. 1987;(5):24-7].
58. Lozinsky LG, Zamotaev IP, Kerimova RE. Results of treatment of paroxysmal atrial fibrillation with etacizine. *Kardiologija*. 1989;(7):37-9 (In Russ.) [Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином. Кардиология. 1989;(7):37-9].
59. Vastesaegeer MM, Gillot PH, van der Straeten P. L'effet anti-arythmique de l'amiodarone (L.3428) [Anti-arrhythmic effect of amiodarone (L3428)]. *BruX Med*. 1971;51(2):99-104 (In French).
60. Coumel P, Bouvrain Y. Etude Clinique des effets pharmacodynamiques et antiarythmiques de lamiodarone. *J Agreges*. 1973;(6):69-81.
61. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol*. 1976;38(7):934-44. DOI:10.1016/0002-9149(76)90807-9.
62. Preobrazhensky DV, Ryndina MG, Bliznyak GV. Clinical use of cordarone. *Kardiologija*. 1979;(1):107-12 (In Russ.) [Преображенский Д.В., Рындина М.Г., Близняк Г.В. Клиническое применение кордарона. Кардиология. 1979;(1):107-12].
63. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med*. 1987;316(8):455-66. DOI:10.1056/NEJM198702193160807.
64. Nattel S, Talajic M, Ferrini B, et al. Amiodarone: pharmacology, clinical actions, and relationship between them. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;3(3):266-80. DOI:10.1111/j.1540-8167.1992.tb00972.x.
65. Wellens HJ, Brugada P, Abdollah H. Effect of amiodarone in paroxysmal supraventricular tachycardia with or without Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 2):876-80. DOI:10.1016/0002-8703(83)90010-8.
66. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;89(2-3):239-48. DOI:10.1016/s0167-5273(02)00477-1.
67. Scheinman MM, Levine JH, Cannon DS, et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation*. 1995;92(11):3264-72. DOI:10.1161/01.cir.92.11.3264.
68. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):e27-e115. DOI:10.1161/JCIR.0000000000000310.
69. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators*. *Lancet*. 1997;350(9089):1417-24.
70. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. DOI:10.1056/NEJMoa043399.
71. Kushakovskiy MS, Grishkin YuN. Cardiac arrhythmias. A guide for doctors. 4th ed. St. Petersburg: LLC Foliant Publishing House; 2014 (In Russ.) [Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Руководство для врачей. 4-е изд. СПб: ООО Издательство Фолиант; 2014].
72. Arutyunov GP, Arutyunov AG, Boldueva SA, et al. Drug prevention of sudden cardiac death in ischemic heart disease. In: Shlyakhto E.V., ed. Sudden cardiac death. Moscow: Publishing house Medpraktika-M; 2015. p. 139-182 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Болдужева С.А., и др. Медикаментозная профилактика внезапной сердечной смерти при ишемической болезни сердца. В: Шляхто Е.В., ред. Внезапная сердечная смерть. М.: ИД Медпрактика-М; 2015. с. 139-182].
73. Edwardsson N, Hirsch I, Emanuelsson H, et al. Sotalol-induced delayed ventricular repolarization in man. *Eur Heart J*. 1980;1(5):335-43. DOI:10.1093/eurheartj/1.5.335.
74. Echt DS, Berte LE, Clusin WT, et al. Prolongation of the human cardiac monophasic action potential by sotalol. *Am J Cardiol*. 1982;50(5):1082-6. DOI:10.1016/0002-9149(82)90421-0.
75. Mironov NYu, Lajovich Lyu, Golitsyn SP. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Moscow: LLC Medical Information Agency; 2018 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Голицын С.П. Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть. М.: Медицинское информационное агентство; 2018].
76. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub2.
77. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. *Am J Cardiol*. 1989;64(5):335-8. DOI:10.1016/0002-9149(89)90530-4.
78. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-7. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01116-5.
79. Tarasov AV, Kosykh SA, Bushueva EV, et al. Comparison of the effectiveness of injectable forms of antiarrhythmic drugs propafenone and amiodarone during pharmacological conversion of atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6 (In Russ.) [Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В., и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической конверсии фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6].
80. Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):66N-71N. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00587-6.
81. Dogan A, Ergene O, Nazli C, et al. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Cardiol*. 2004;59(3):255-61. DOI:10.2143/AC.59.3.2005179.
82. Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Efficacy and safety of propafenone (propanorm) and amiodarone (cordarone) in patients with atrial fibrillation on the background of arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;84(4):56-72 (In Russ.) [Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М., и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский Кардиологический Журнал*. 2010;84(4):56-72].
83. Bunin YuA. Diagnosis and treatment of cardiac tachyarrhythmias. Moscow: Publishing house Medpraktika-M; 2011 (In Russ.) [Бунин Ю.А. Диагностика и лечение тахикардий сердца. М.: ИД Медпрактика-М; 2011].
84. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(6):1357-63. DOI:10.1016/s0735-1097(87)80478-3.
85. Doshchitsin VL, Kramynina OA, Chernova EV, et al. Propafenone – therapeutic effect and impact on the quality of life of patients with extrasystole. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(6):54-7 (In Russ.) [Дощичин В.Л., Крамынина О.А., Чернова Е.В., и др. Пропафенон – терапевтический эффект и влияние на качество жизни больных с экстрасистолией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2006;(6):54-7].
86. Sokolov SF, Golitsyn SP, Malakhov VI, et al. The effect of allapinin on the function of the atrioventricular conduction system of the heart. *Kardiologija*. 1988;(11):90-5 (In Russ.) [Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И., и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца. Кардиология. 1988;(11):90-5].
87. Sokolov SF, Jahangirov FN. Antiarrhythmic drug allapinin: a review of the results of a clinical study. *Kardiologija*. 2002;(7):96-102 (In Russ.) [Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения. Кардиология. 2002;(7):96-102].
88. Syrkin AL, Ivanov GG, Axelrod AS, et al. Predicting the effectiveness of supportive antiarrhythmic therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2010;(4):84-7 (In Russ.) [Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С., и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. *Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия*. 2010;(4):84-7].
89. Sulimov V.A., ed. Medical treatment of cardiac arrhythmias. M.: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.) [Сулимов В.А., ред. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2011].
90. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eckels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668-78. DOI:10.1056/NEJMoa0803778.
91. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2268-76. DOI:10.1056/NEJMoa1109867.
92. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-87. DOI:10.1056/NEJMoa0800456.
93. Rosenstrauch LV, Fedorov VV, Reznik AV, et al. Experimental study of a class III drug RG-2. *Kardiologija*. 2003;(9):56-64 (In Russ.) [Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В., и др. Экспериментальное исследование препарата III класса PF-2. Кардиология, 2003;(9):56-64].
94. Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A new class III antiarrhythmic drug niferidil as a means of restoring sinus rhythm in a persistent form of atrial fibrillation. *Bulletin 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 средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник Аритмологии*. 2012;(70):32-43].
95. Mironov NY, Vlodzhanovskiy VV, Yuricheva YA, 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., Влодзьяновский В.В., Юричева Ю.А., и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):664-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
96. Nedostup AV, Blagova OV. How to treat arrhythmias. Rhythm and conduction disorders in clinical practice. 9th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2019 (In Russ.) [Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Нарушения ритма и проводимости в клинической практике. 9-е изд. М.: МЕД-пресс-информ; 2019].
97. Nesterenko Lyu, Kharlap MS, Golitsyn SP. Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs. In: Chazov EI, Golitsyn SP, eds. Guidelines on heart rhythm disorders. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 102-146 (In Russ) [Нестеренко Л.Ю., Харлап М.С., Голицын С.П. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов. В: Чазов Е.И., Голицын С.П., ред. Руководство по нарушениям ритма сердца. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008. с. 102-146].

98. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91-e220. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.054
99. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines for risk determination and prevention of sudden cardiac death [cited 2022 Apr 20]. Available from: [https://scardio.ru/content/images/recommendation/vss\\_rekomendacii.pdf](https://scardio.ru/content/images/recommendation/vss_rekomendacii.pdf) (In Russ.) [Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [цитировано 20.04.2022]. Доступно из: [https://scardio.ru/content/images/recommendation/vss\\_rekomendacii.pdf](https://scardio.ru/content/images/recommendation/vss_rekomendacii.pdf)]
100. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci.* 2005;50 Suppl 1:S3-S11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9.
101. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T, et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2014;30(6):478-84. DOI:10.1016/j.joa.2014.02.011.
102. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Current Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(2):149-58 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(2):149-158]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158.
103. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321(6):406-12. DOI:10.1056/NEJM198908103210629.
104. Greene HL, Roden DM, Katz RJ, et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(5):894-8. DOI:10.1016/0735-1097(92)90267-q.
105. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA.* 1993;270(13):1589-95.
106. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al. Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol.* 1994;74(7):674-80. DOI:10.1016/0002-9149(94)90308-5.
107. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R, et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. *Circulation.* 1995;91(1):79-83. DOI:10.1161/01.cir.91.1.79.
108. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
109. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
110. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasileva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
111. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet.* 2012;380(9838):238-46. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60570-4.
112. Tarasov AV, Davtyan KV, Shatakhtsyan VS. Comparison of propafenone and sotalol in the prevention of early postoperative arrhythmias in patients with atrial fibrillation after catheter isolation of the mouth of the pulmonary veins. *Clinical Gerontology.* 2016;(22):7-8 (In Russ.) [Тарасов А.В., Давтян К.В., Шатахцян В.С. Сравнение пропafenона и соталола в профилактике ранних послеоперационных аритмий у пациентов с фибрилляцией предсердий после катетерной изоляции устьев легочных вен. Клиническая Геронтология. 2016;(22):7-8]
113. Fedorova MH, Doshchitsin VL, Chapurnykh AV. Tactics of Antiarrhythmic Therapy in Comorbid Elderly and Senile Patients with Paroxysmal and Recurrent Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):670-7 (In Russ.) [Федорова М.Х., Дощицин В.Л., Чапурных А.В. Тактика антиаритмической терапии коморбидных больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):670-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-670-677.

*About the Authors / Сведения об Авторах:*

**Дощицин Владимир Леонидович** (Vladimir L. Doshchitsin)  
ORCID 0000-0001-8874-4108

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** (Aida I. Tarzimanova)  
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307