

Лечение фибрилляции предсердий: место пропafenона в антиаритмической терапии

А.Н. СОЛОВЬЯН, к. мед. н.

/Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев/

Резюме

Лікування фібриляції передсердь: місце пропafenону в антиаритмічній терапії

Г.М. Солов'ян

У статті розглянуто лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь за допомогою пропafenону – антиаритмічного препарату, що належить до підкласу IC за класифікацією E. Vaughan Williams – B. Singh – D. Harrison, але має також властивості блокатора β-адренорецепторів та блокатора кальцієвих каналів. В Україні зареєстрований та користується популярністю препарат під назвою «Пропанорм®» (PRO.MED. CS Praha a.s., Чеська республіка).

Ключові слова: фібриляції передсердь, антиаритмічні препарати, пропafenон

Summary

Treating Atrial Fibrillation: Propafenone in Antiarrhythmic Therapy

A.N. Solovyan

The article deals with treatment of patients who suffer from atrial fibrillation with the use of propafenone. It is an antiarrhythmic agent, which belongs to IC subclass according to E. Vaughan Williams – B. Singh – D. Harrison classification, but also possesses the properties of beta blocking agent and calcium channel blocker. The drug Propanorm (PRO.MED. CS Praha a.s., Czech Republic) has been registered in Ukraine, and is rather widely used.

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic agents, propafenone

Нарушения сердечного ритма вносят значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Поэтому антиаритмическая терапия является одним из важнейших разделов практической кардиологии. Несмотря на успехи в разработке и применении новых антиаритмических препаратов (ААП), фармако-терапия нарушений ритма сердца остается сложной задачей. В значительной степени это обусловлено множеством разновидностей аритмий и их сочетаний, высокой агрессивностью антиаритмической терапии с возможностью развития тяжелых осложнений [4].

Антиаритмические препараты обычно классифицируют в соответствии с классификацией, которая первоначально была предложена E. Vaughan Williams (1970), а затем дополнена и модифицирована B. Singh (1972) и D. Harrison (1979) [1, 29]. В ее основу положен электрофизиологический принцип: принадлежность ААП к разным группам определяется в основном их влиянием на ионные каналы и токи, изменяющим трансмембранный потенциал действия (ПД) и электрофизиологические свойства интактного миокарда [29].

Классификация антиаритмических препаратов по E. Vaughan Williams – B. Singh – D. Harrison (1998)

Класс I (блокаторы быстрых натриевых каналов):

- подкласс IA – ААП, удлиняющие время реполяризации: хинидин, дизопирамид, прокаинамид, аймалин;
- подкласс IB – ААП, укорачивающие время реполяризации: лидокаин, мексилетин;
- подкласс IC – ААП, не влияющие на время реполяризации: флекаинид, энкаинид, пропafenон, этацинзин, этmozин.

Класс II (блокаторы β-адренорецепторов): пропранолол, бисопролол, карведилол, метопролол и др.

Класс III (препараты, удлиняющие реполяризацию): блокаторы калиевых каналов и/или активаторы медленных натриевых каналов: амиодарон, азимилид, дофетилид, дронедазон, ибутилид, нибентан, соталол (d-изомер).

Класс IV (препараты, замедляющие атриовентрикулярное проведение):

- подкласс IVA – блокаторы кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем;
- подкласс IVB – активаторы калиевых каналов: аденозин, аденозинтрифосфат (АТФ).

Большинство из препаратов, имеющих антиаритмическую активность, обладают способностью блокировать натриевые каналы и относятся к классу I. Анализ ряда исследований показал, что эффективные ААП нередко вызывают аритмогенные эффекты, а в отдельных случаях могут являться непосредственной причиной смерти. Так, в исследовании CAST I (1989) [18] оценивалась эффективность энкаинида и флекаинида в отношении подавления желудочковых аритмий (ЖА) у больных после инфаркта миокарда (ИМ). В исследовании CAST II (1991) [11] определяли эффективность морицизина у пациентов с фракцией выброса (ФВ) менее 40%, перенесших ИМ. Данные исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол, энкаинид, флекаинид и морицизин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти (ВС), особенно в первые три месяца после ИМ, и это объяснялось аритмогенным воздействием препаратов. Менее изучены фармакологические эффекты и клиническая эффективность пропafenона, который также относится к препаратам IC класса, однако обладает свойствами блокатора β-адренорецепторов и блокатора кальциевых кана-

лов. В Украине зарегистрирован и пользуется популярностью препарат под названием «Пропанорм®» (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика).

Фармакокинетика

Пропафенон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте – в течение 2–3 часов его концентрация в плазме крови достигает максимума. При первом прохождении через печень препарат в значительной степени метаболизируется, в результате чего его системная биодоступность колеблется от 5 до 31%, составляя в среднем 16%. Биодоступность пропафенона повышается с увеличением дозы препарата при длительном применении. Например, при повышении дозы пропафенона в 3 раза его плазменная концентрация возрастает в 10 раз [25]. В среднем период полувыведения составляет 6 часов, хотя его длительность может превышать 32 часа. Описаны 11 метаболитов препарата, однако интерес представляют только 5-гидроксипропафенон и N-депронилпропафенон. Окислительный метаболизм зависит от специфического цитохрома P450, находящегося в печени. Активность этого фермента генетически детерминирована. Цитохром P450 отвечает за процессы гидроксирования пропафенона в 5-гидроксипропафенон [2, 5, 25].

Электрофизиологические эффекты

Основным электрофизиологическим эффектом пропафенона является выраженное торможение трансмембранных быстрых натриевых каналов [29]. Как блокатор натриевых каналов он уменьшает максимальную скорость (V_{max}) быстрой деполяризации (фаза 0) ПД клеток миокарда предсердий и желудочков, а также волокон Пуркинье. Пропафенон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и трансмембранный потенциал покоя.

Вызываемая пропафеноном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Подавление V_{max} тем больше, чем выше частота сердечного ритма.

Наряду с блокадой натриевых каналов пропафенон обладает свойствами блокатора β -адренорецепторов и антагониста кальция. Иными словами, диапазон его электрофизиологических эффектов гораздо шире, чем у «чистых» ААП класса IC.

Пропафенон блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Брадикардическое действие пропафенона и его способность замедлять предсердно-желудочковую проводимость связаны с блокадой не только β -адренорецепторов, но и медленных кальциевых каналов синусового и атриовентрикулярного (АВ) узлов. Пропафенон может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов [29]. Как и другие ААП IC класса, пропафенон удлиняет эффективный рефрактерный период (ЭРП) миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток синусового узла. Изменения ЭРП обычно параллельны изменениям длительности ПД энантиомеров пропафенона. Они оказывают одинаковое влияние на ЭРП и длительность ПД желудочков [5].

Таким образом, наряду с блокадой натриевых каналов, пропафенон оказывает существенное влияние на активность β -адренорецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов. Иными словами, пропафенон, будучи ААП IC класса, обладает также свойствами ААП II, III и IV классов, т.е. частично является

блокатором β -адренорецепторов, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является наиболее распространенной устойчивой аритмией, встречающейся в клинической практике [16]. В отличие от желудочковых аритмий ФП не представляет непосредственной угрозы для жизни больного. Тем не менее, острые нарушения гемодинамики, вызываемые ФП, а также мозговой инсульт и другие тромбоэмболические осложнения часто являются причиной госпитализации больных и могут быть непосредственной причиной смерти. Так, в США на долю случаев ФП приходится больше дней госпитализаций, чем на все ЖА [19]. ФП является независимым предиктором смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [17]. Мозговой инсульт и другие тромбоэмболические осложнения также являются одной из частых причин инвалидизации, а нередко – и непосредственной причиной смерти больных с ФП.

Лечение

Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению ФП (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines) [20] существуют две принципиальные стратегии в лечении больных с ФП:

- восстановление синусового ритма и последующая профилактика рецидива ФП (контроль ритма);
- контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) в сочетании с антикоагулянтной или антиагрегантной терапией при сохраняющейся ФП (контроль частоты).

Независимо от применения тактики (контроля ЧЖС или синусового ритма) необходимо уделять внимание антитромботической терапии для профилактики тромбоэмболий. Оценке возможных преимуществ одной тактики по сравнению с другой были посвящены пять крупных международных исследований – PIAF, 2000; AFFIRM, 2002; RACE, 2002; STAF, 2003; HOT CAFE, 2004. Однако результаты этих исследований показали отсутствие преимуществ какой-либо из указанных тактик ведения пациентов с ФП в отношении уменьшения частоты таких первичных конечных точек, как количество тромбоэмболических осложнений, общая и сердечно-сосудистая смертность, прогрессирование СН [13, 21, 22, 24, 28, 30]. Следует обратить внимание на тот факт, что средний возраст пациентов с ФП в перечисленных исследованиях составлял 65 лет. Возможно, что у категории пациентов, не имеющих тяжелой сердечно-сосудистой патологии и высокого риска аритмогенных эффектов ААП, более оправдана терапия, направленная на поддержание синусового ритма. Выбор наиболее рациональной стратегии у каждого пациента зависит от многих факторов, и далеко не последнюю роль в этом играет форма ФП.

Следует выделять впервые возникший эпизод ФП. Если у пациента было два или более приступов, то ФП считают рецидивирующей. При этом она может быть:

- а) пароксизмальной – если аритмия купируется самостоятельно и эпизоды длятся менее двух дней включительно (большинство из них – менее 24 часов);
- б) персистирующей – если аритмия не заканчивается самостоятельно и длится более двух дней. В этом случае купирование аритмии в результате проведения медикаментозной терапии или электрической кардиоверсии не влияет на название.

Выделяют также длительную (long-standing) персистирующую ФП, сохраняющуюся более года, в связи с возможностью устранения аритмии с помощью инвазивного лечения (HRS/EHRA/ECAS, 2007). Если у пациента встречаются как пароксизмальные, так и персистирующие эпизоды ФП, в диагноз вносится та форма, которая проявляется у больного чаще. К постоянной ФП относятся случаи длительно существующей ФП (например, более одного года), при которых кардиоверсия была неэффективной или ее проведение сочли нецелесообразным. Термин «идиопатическая» ФП имеет много определений, но обычно используется при ФП, возникающей у лиц в возрасте моложе 60 лет, у которых отсутствуют клинические и эхокардиографические признаки сердечно-сосудистых заболеваний.

При ФП роль пропafenона в сохранении синусового ритма и вообще ААП IC класса до сих пор обсуждается. Несмотря на то, что результаты исследования CAST [18, 11] не могут быть перенесены на другую категорию пациентов и существуют важные различия между электрофизиологическими свойствами пропafenона и флекаинида, тем не менее, в последние годы наблюдалась общая тенденция, направленная на ограничение использования у больных с ЖА ААП IC класса. Однако существует достаточно большая группа пациентов с ФП, не переносящих ИМ, имеющих стабильную стенокардию, дисовариальную кардиомиопатию, артериальную гипертензию (АГ) и ХСН с ФВ >40%, которым отказывают в использовании ААП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты исследования CAST I и CAST II [3].

Поэтому нельзя сбрасывать со счетов ААП I класса, прежде всего – IC, так как на фармацевтическом рынке появились и с успехом применяются новые их представители, в частности пропafenон, у которого, как указывалось ранее, диапазон электрофизиологических свойств гораздо шире, чем у «чистых» антиаритмиков IC класса. Будучи ААП IC класса, пропafenон показал высокую антиаритмическую эффективность у больных с ФП на фоне АГ и ХСН в отношении сохранения синусового ритма, уменьшения частоты эпизодов ФП и их суммарной продолжительности при отсутствии ухудшения показателей гемодинамики [3, 6]. Применение пропafenона в сочетании с блокаторами β -адренорецепторов показывает хорошие результаты по предотвращению эпизодов ФП [7].

Альтернативной по отношению к длительной фармакологической профилактике ФП тактикой лечения может быть назначение нагрузочной дозы таблетированных ААП в случаях ее возникновения, что позволяет добиться восстановления ритма не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях – стратегия «таблетка в кармане». Эффективность однократного приема внутрь 450–600 мг пропafenона для купирования пароксизмальной ФП (при ФП длительностью менее 7 дней включительно) по данным плацебо-контролируемых исследований составляет от 56 до 83% [9, 10]. В исследованиях, в

которых сравнивали эффективность внутривенного введения пропafenона с однократным приемом внутрь, была показана более высокая эффективность внутривенного введения препарата в первые 2 часа. Однако через 6 часов эффективности обоих способов становилась сопоставимой [10, 26]. Результаты сравнительных исследований показывают, что разовый прием 600 мг пропafenона внутрь является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП. Пропafenон сравним по эффективности с такими мощными ААП, как хинидин, амиодарон и флекаинид, однако он быстрее восстанавливает синусовый ритм, чем хинидин и амиодарон [14]. Учитывая высокую эффективность пропafenона при восстановлении и удержании синусового ритма, а также согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ФП (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines) пропafenон относится к препаратам первого ряда для проведения фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП (класс I, уровень доказательности A) [20].

Для купирования персистирующей ФП с помощью пропafenона рекомендуются следующие схемы (внутри суточная доза 10 мг/кг в сутки).

Схема 1. 1-й прием – 300 мг внутрь; через 1 час (если нет эффекта) 2-й прием – 150 мг внутрь; через 4–6 часов (если нет эффекта) 3-й прием – 150 мг внутрь.

Схема 2. В равных дозах через каждые 8 часов.

Схема 3. Однократно 450–600 мг внутрь. Лечение можно продолжать через 24 часа до 4 суток с постепенным увеличением дозы до 900 мг в сутки. Если эпизод ФП не купировался, назначается амиодарон в таблетированной форме до общей дозы 10 г (длительность приема амиодарона составляет от 5–6 дней до 12–16 дней) [27].

Для больных без структурных изменений сердца или с минимальными структурными изменениями (рисунок) профилактическую антиаритмическую терапию следует начинать с антиаритмика IC класса пропafenона (можно использовать Пропанорм®). Лечение ФП у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и



Рисунок. Медикаментозная терапия антиаритмическими препаратами для поддержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines)

ХСН, как правило, ограничивается использованием амиодарона. Артериальная гипертензия, приводящая к гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличивает риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт (*torsades de pointes*). В связи с этим при отсутствии выраженной гипертрофии миокарда отдают предпочтение ААП ІС класса, в частности пропafenону, существенно не влияющему на продолжительность реполяризации и интервал QT.

Алгоритм фармакотерапии при ФП и АГ представляется следующим: если толщина задней стенки ЛЖ $\geq 1,4$ см – используется амиодарон; если гипертрофии миокарда ЛЖ нет или она менее 1,4 см – начинать лечение целесообразно с пропafenона, а при его неэффективности использовать амиодарон или соталол [20].

Наибольшую эффективность в профилактике рецидивов ФП пропafenон (Пропанорм®) демонстрирует в дозе 450–900 мг в сутки. По данным литературы его эффективность достигает 67–91% [10, 12, 15].

Пропafenон – один из немногих ААП, фармакологические свойства которого позволяют назначать его в нагрузочной дозе, не вызывая при этом побочных гемодинамических эффектов у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Это было отмечено во многих клинических исследованиях, в том числе в российском исследовании «ПРОМЕТЕЙ», где Пропанорм® применяли с целью восстановления и сохранения синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП [7, 8]. Эффективность и безопасность ААП ІС класса пропafenона у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП на фоне ХСН с сохраненной систолической функцией в настоящее время изучается в российском многоцентровом рандомизированном исследовании «ПРОСТОП». По предварительным выводам пропafenон не ухудшает показатели гемодинамики у пациентов с АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией, поэтому может использоваться при нарушениях сердечного ритма у таких больных [3]. Наибольшая антиаритмическая эффективность проявляется при сочетании пропafenона с блокаторами β -адренорецепторов.

Больным с частыми рецидивами ФП (более одного эпизода в месяц) показан длительный, практически постоянный прием ААП. Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинированной терапии уменьшенными дозами пропafenона и блокаторами β -адренорецепторов или блокаторами кальциевых каналов недигидропиридинового ряда. В отдельных случаях также может использоваться комбинация пропafenона с амиодароном [3, 23].

Абсолютными показаниями для назначения пропafenона являются дисфункция синусового узла, АВ блокада II–III ст., блокада ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, синдром Бругада, острый коронарный синдром и декомпенсированная ХСН. Относительными противопоказаниями для его назначения могут быть бронхиальная астма и тяжелые хронические обструктивные заболевания легких.

Литература

- Бойцов С.А. Мерцательная аритмия. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 335 с.
- Маренич А.В. Пропафенон в лечении сердечных аритмий // Рос. кардиол. журн. – 2001. – №2. – С. 62–67.
- Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда // Рос. кардиол. журн. – 2002. – №3. – С. 41–45.
- Недоступ А.В. Некоторые трудности и спорные вопросы лечения аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – №1. – С. 9–15.
- Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А. и др. Пропафенон: клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях // Рос. кардиол. журн. – 2001. – №4. – С. 93–98.
- Скибицкий В.В., Кудряшов В.А., Спиридопулос Н.А. Изучение эффективности пропафенона при пароксизмальной фибрилляции предсердий // Рос. кардиол. журн. – 2004. – №6. – С. 68–70.
- Фомина И.Г., Ветлужский А.В., Тарзимонова А.И., Абрамова А.А. Эффективность и безопасность пропафенона при восстановлении и поддержании синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий – результаты открытого проспективного плацебо-контролируемого исследования // Кардиоваскул. терапия и профилактика. – 2005. – №2. – С. 67–73.
- Фомина И.Г., Тарзимонова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в Российской Федерации (часть II) // Кардиоваскул. терапия и профилактика. – 2005. – №5. – С. 63–66.
- Baun O. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent onset atrial fibrillation: result of a randomized double-blind, controlled study // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 1649–1654.
- Boriani G., Biffi M., Capucci A. Oral propafenone to convert recent onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized controlled trial // Am. Intern. Med. – 1997. – Vol. 126. – P. 621–625.
- Brooks M.M., Gorkin L., Schron E.B. et al. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 227–233.
- Capucci A., Villiani G., Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study // Int. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 68. – P. 187–196.
- Carlsson J., Micetic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1690–1696.
- Chevalier Ph., Durand-Dubief A., Burri H. et al. Amiodarone versus Placebo and Class Ic Drugs for Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 255–262.
- Dogan A., Ergene O., Nasli S. 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. – Vol. 59. – P. 255–261.
- Donald M.L., Thomas J.W., Eric P.L. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. Framingham Heart Study // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1041–1046.
- Ehrlich J.R., Nattel S., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – P. 399–405.
- Epstein A.E., Bigger J.T., Wyse D.S. et al. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial investigators // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 406–412.
- Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary a Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2118–2150.
- Fuster V., Ryden L.E., Common D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.
- Hagens V.E., Rancho A.V., Van Sonderen T. et al. Effect of Rate or Rhythm Control on Quality of Life in Persistent Atrial Fibrillation. Results From the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 241–247.
- Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1789–1794.
- Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.I. et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone: both in low doses // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 377–383.
- Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 476–486.
- Reiffel J.A., Murray K.T., Prystovsky E.N. Propafenone. In: F.M. Messerli (ed.). Cardiovascular drug therapy. – Philadelphia, 1996. – P. 1349–1360.
- Reimolds S., Maisel W., Antman F. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 66N–71N.
- Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 913–920.
- Van Gelder I., Hagens V., Besker H. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1834–1840.
- Williams V. A classification on antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs // J. Clin. Pharmacol. – 1984. – Vol. 24. – P. 5151–5154.
- Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Investigators // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.