

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.12-008.313.2-07:615.22.015.4

Попова Е.П.¹, Богова О.Т.², Пузин С.Н.², Мацокин И.С.³, Гаджимагомедова А.А.²,
Сычев Д.А.², Фисенко В.П.¹

ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», 127015, г. Москва, Россия

Использование спектрального анализа вариабельности сердечного ритма для оценки эффективности терапии привлекает большое внимание исследователей и врачей. Этот метод позволяет получить представление о влиянии автономной нервной системы на деятельность сердца при использовании антиаритмических препаратов. В данном исследовании было изучено влияние антиаритмических препаратов III класса – амиодарона и соталола – на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. На фоне амиодарона и соталола наблюдается преобладание медленных колебаний (LF). Это свидетельствует о том, что при введении амиодарона и соталола преимущественное влияние на сердце оказывает симпатическая нервная система.

Ключевые слова: спектральный анализ вариабельности ритма сердца; антиаритмические препараты III класса; амиодарон; соталол; пациенты; фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н., Мацокин И.С., Гаджимагомедова А.А., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Влияние антиаритмических препаратов на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018; 21 (1–2): 101–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-101-104>

Для корреспонденции: Попова Екатерина Петровна, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии. E-mail: kispo-pharm@mail.ru

Popova E.P.¹, Bogova O.T.², Puzin S.N.², Matsokin I.S.³, Gadzhimagomedova A.A.², Sychev D.A.², Fisenko V.P.¹

INFLUENCE OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS ON THE SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russian Federation;

³Municipal Clinical Hospital № 24, Moscow, 127015, Russian Federation

The use of the spectral analysis of the heart rate variability to assess the effectiveness of therapy is of great attention of researchers and doctors. This method allows you to get knowledge of the influence of the autonomic nervous system on the heart activity, which is an important factor for the manifestation of the effects of antiarrhythmic drugs. In this study, we studied the effect of antiarrhythmic drugs of class III amiodarone and sotalol on spectral indices of the heart rate variability in patients with atrial fibrillation. The power of slow frequencies prevailed in the structure of the spectrum with the introduction of amiodarone and sotalol. This suggests that the sympathetic nervous system have a predominant influence on the heart.

Key words: spectral analysis of heart rate variability; antiarrhythmic drugs class III; amiodarone; sotalol; patients; atrial fibrillation.

For citation: Popova E.P., Bogova O.T., Puzin S.N., Matsokin I.S., Gadzhimagomedova A.A., Sychev D.A., Fisenko V.P. Influence of antiarrhythmic drugs on the spectral analysis of heart rate variability in patients with atrial fibrillation. *Mediko-sotsyal'naya ekspertiza i reabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2018; 21 (1–2): 101–104. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-101-104>

For correspondence: Ekaterina P. Popova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Moscow, 119435, Russian Federation. E-mail: kispo-pharm@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 30 January 2018

Accepted 27 February 2018

Привлекает возможность использования анализа спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) при подборе терапии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как нарушения сердечного ритма и артериальной гипертензии в клинической практике. Метод оценки ВСР позволяет с использованием математического анализа временных и частотных характеристик изменчивости сердечного

ритма получать представление об активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, участии гуморальных механизмов в регуляции деятельности сердца, а также чувствительности барорецепторов и уровня метаболических процессов. ВСР отражает медленные колебательные процессы, которые постоянно протекают в организме и имеют свойства автоволн [1–4].

Фибрилляция предсердий (ФП) вызывает большой интерес исследователей в области кардиологии. В отличие от других наджелудочковых аритмий, которые не опасны для жизни, ФП может стать причиной гибели пациента из-за тромбоэмболических осложнений [5]. ФП встречается у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет). Доля ФП составляет около 2% от общего количества пациентов с нарушениями ритма, и её лечение требует больших материально-экономических затрат. У определенной категории трудоспособного населения – пилотов самолетов, водителей общественного транспорта – развитие ФП становится серьезной социально-юридической проблемой.

В настоящее время принято считать, что электрофизиологический механизм ФП связан с повторным входом волны возбуждения (re-entry) в функционально обусловленных структурах без «возбудимого промежутка». Выделяют три основных типа re-entry при ФП. Re-entry при ФП может носить характер «ведущего цикла», либо «спиральной волны», либо быть связан с анизотропией миокарда предсердий. При «анизотропном» варианте re-entry может включать «возбудимый» промежуток в цепи циркулирующего возбуждения [6].

Установлено, что у пациентов при ФП одновременно могут существовать несколько цепей re-entry по типу «ведущего цикла». Они могут влиять друг на друга, что приводит к постоянно изменяющейся картине [6]. Другой особенностью циркуляции возбуждения при ФП, приводящей к постоянным изменениям, является то, что цепи re-entry сами по себе непрерывно изменяют свои размеры, конфигурацию и локализацию (random re-entry).

Современные исследования показали, что в некоторых случаях ФП обусловлена нарушением триггерной активности, являющейся следствием нарушения функции автоматизма [7].

Имеется большое число научных работ, посвященных изучению возможности использования метода оценки ВСР как достаточно простого, но информативного способа, позволяющего подбирать адекватные лекарственные средства при артериальной гипертензии, нарушениях сердечного ритма [8, 9]. Этот метод используется при исследовании патогенеза различных тяжелых состояний, таких как острый коронарный синдром, различные виды стенокардии, нарушения мозгового кровообращения, ФП.

Материал и методы

В нашем исследовании мы изучали спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма в группах пациентов с ФП. В качестве антиаритмической терапии были применены амиодарон (600 мг внутривенно капельно), соталол (40 мг 2 раза в день *per os*). Обследовано 50 больных с пароксизмальной формой ФП. В обследование были включены пациенты как с впервые выявленной ФП, так и имеющие давность заболевания от 6 мес до 8 лет. У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания была гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. У четырех пациентов имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения, а также инфаркт миокарда в анамнезе, у трех – сахарный диабет 2-го типа (СД), двух – бронхиальная астма (БА). Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию.

ВСР изучалась с помощью компьютерного комплек-

са «Astrocard» (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [8] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели ВСР [9]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN означает ряд нормальных интервалов «normal to normal» с исключением экстрасистол);
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс;
- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, т.е. отношение общего числа интервалов RR к их максимуму), характеризует общую вариабельность сердечных циклов;
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04–0,003 Гц (25–333 с), мс²;
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с), мс²;
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с), мс²;
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF – симпато-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали статистическими методами с помощью *t*-критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты

Из литературы известно, что в спектре здорового человека мощность HF (30–35%) преобладает над мощностью LF (5–15%). Коэффициент LF/HF составляет 0,3–0,4. Значительную долю, которая превышает доли всех остальных составляющих спектра, занимают VLF 60–70% [10].

В нашем исследовании были получены следующие результаты: на фоне лечения ФП амиодароном в структуре спектра преобладали очень низкие частоты (VLF), их доля составляла более половины (58–66%), что свидетельствует о выраженном влиянии гуморальных механизмов в регуляции сердечного ритма. Мощность низких частот (LF), отражающих влияние симпатической нервной системы, в большинстве случаев превышала мощность высоких колебаний. Доля LF составляла 23–57%, а доля HF – 7–19%. Коэффициент LF/HF составлял 2,0–5,3. Таким образом, на фоне амиодарона в регуляции работы сердца значительно преобладали симпатические влияния (рис. 1).

У пациентов с СД мощность VLF в большинстве случаев была выше, чем у пациентов без СД, доля VLF составляла 69–76%. Следует отметить, что спектрограммы пациентов с СД и без значительно различались по выраженности VLF, которые, как считают некоторые исследователи [11], отражают нейрогуморальные механизмы в регуляции деятельности сердца. Полученные данные свидетельствуют в пользу данного положения, поскольку у пациентов с СД, несомненно, изменены

Абсолютные значения мощности
VLF 1739 мс²; LF 609 мс²; HF 304 мс²

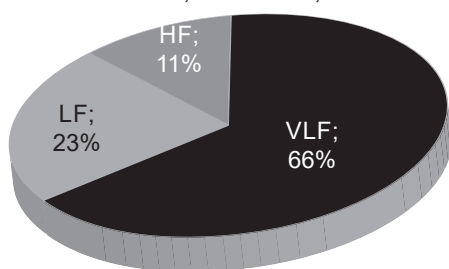


Рис. 1. Спектрограмма variability сердечного ритма пациента, у которого приступ ФП был купирован амиодароном (600 мг внутривенно, капельно).

Абсолютные значения мощности
VLF 520 мс²; LF 1238 мс²; HF 412 мс²

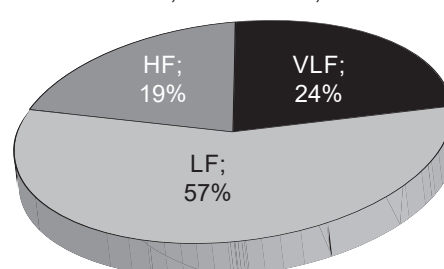


Рис. 3. Спектрограмма variability сердечного ритма пациента, имеющего нарушение проведения, у которого приступ ФП был купирован амиодароном (600 мг внутривенно, капельно).

Абсолютные значения мощности
VLF 201 мс²; LF 33 мс²; HF 29 мс²

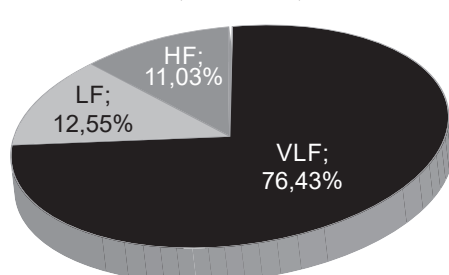


Рис. 2. Спектрограмма variability сердечного ритма пациента, имеющего в качестве сопутствующего заболевания СД, у которого приступ ФП был купирован амиодароном (600 мг внутривенно, капельно).

Абсолютные значения мощности
VLF 534 мс²; LF 89 мс²; HF 21 мс²

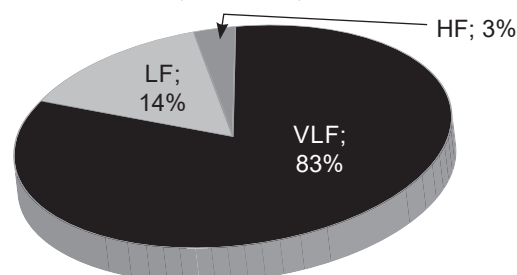


Рис. 4. Спектрограмма variability сердечного ритма пациента с ФП, получающего соталол (40 мг 2 раза в день, *per os*).

нейрогуморальные влияния на сердце. При этом сохранялось превышение низких частот над высокими. Отношение LF/HF в этой группе пациентов составляло 1,12–5,3. Доля HF не превышала 11% (рис. 2.).

У пациентов, имеющих нарушения проведения в спектре преобладали медленные частоты. Доля LF составляла 57%, при этом из-за выраженного снижения мощности VLF до 24% доля HF была достаточно высокой – 19%. Однако отношение LF/HF было равно трём, что свидетельствует о выраженном преобладании влияния симпатической нервной системы на частоту сердечных сокращений (рис. 3.).

Результаты по статистическим и геометрическим показателям обследуемых пациентов на фоне лечения ФП амиодароном (600 мг внутривенно, капельно) или соталолом (40 мг в день, *per os*) представлены в таблице.

На фоне лечения ФП соталолом в структуре спектра преобладали VLF. Их доля достигала 55–83%, что гораздо выше, чем на фоне амиодарона. Мощность LF значительно превосходила мощность HF. Доля LF была сопоставима с этим показателем на фоне амиодарона и составляла 27–37%, а быстрых – 2–11%, что ниже, чем при введении амиодарона. Значение симпто-вагального коэффициента также свидетельствует о значительном преобладании влияния симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца и составляло 4,21–7,29. Этот показатель на фоне лечения соталолом был гораздо выше, чем на фоне лечения амиодароном, несмотря на то что соталол проявляет β-адреноблокирующие свойства (рис. 4.).

Следует отметить, что не было обнаружено прямой зависимости между длиной сердечного цикла и мощностью спектра. Таким образом, спектральные харак-

Статистические и геометрические показатели variability сердечного ритма на фоне амиодарона и соталола у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Препарат	NN	SDNN	HRV
Амиодарон	988,8 ± 56,3	45,7 ± 4,3	0,1181 ± 0,0127
Соталол	1027,8 ± 63,7	32,2 ± 5,06	0,1341 ± 0,0236

Примечание. NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс; SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс; HRV – триангулярный индекс.

теристики, возможно, отражают механизмы регуляции деятельности сердца и не зависят от частоты сердечного ритма, в отличие от статистических показателей, например, стандартного отклонения интервалов RR SDNN [9]. В этом случае наблюдалось чёткая зависимость variability сердечного ритма от его частоты: чем меньше частота сокращений сердца, тем выше variability.

Обсуждение

Принято считать, что механизм ФП заключается в циркуляции волны возбуждения, или re-entry [5, 6]. Установлено, что важную роль в возникновении и поддержании ФП играет повышенный тонус блуждающих нервов [12]. Поскольку одной из причин возникновения пароксизмальной ФП является изменение влияния на сердце автономной нервной системы, это условие нужно учитывать при лекарственной терапии [13]. Приступы пароксизмальной ФП чаще возникают ночью, когда возрастает влияние блуждающего нерва на сердце [14]. Это противоречит общему мнению о том, что повышение тонуса симпатической нервной систе-

мы провоцирует большую часть сердечно-сосудистых нарушений. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при терапии и профилактике ФП.

В заключении Рабочей группы экспертов, занимающихся изучением механизмов аритмий и их медикаментозного лечения (Sicilian Gambit), именно рефрактерный период предсердий определяется как «уязвимый» параметр у больных с ФП [8]. Кроме того, большое значение имеют дисперсия рефрактерности и нарушение проведения возбуждения по предсердиям. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий развивается при повышении тонуса как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Однако повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что и приводит к возникновению ФП. Удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий с помощью антиаритмических препаратов III класса лежит в основе их эффективности при ФП. Таким образом, лечение ФП в настоящее время является серьёзной проблемой. Наиболее предпочтительным является подбор антиаритмических препаратов с учётом индивидуальной клинической формы ФП и конкретных патогенетических факторов [15–17]. Для оценки состояния вегетативной нервной системы и её роли в регуляции деятельности сердца, несомненно, полезно будет использование спектрального анализа вариабельности сердечного ритма.

Выводы

1. На фоне амиодарона у пациентов с фибрилляцией предсердий при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма в структуре спектра преобладают очень низкие колебания, при этом мощность низких частот превышает мощность высоких частот, что свидетельствует о преимущественном влиянии симпатической нервной системы на хронотропную функцию сердца, а также о значительной роли нейрогуморальных механизмов.
2. На фоне соталола симпатические и нейрогуморальные механизмы регуляции деятельности сердца были более выражены, чем на фоне амиодарона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. *Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе*. М.: Наука; 1984.
2. Кринский В.И., Михайлов А.С. *Автоволны*. М.; Знание; 1984.
3. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. *Обзор. Кардиология*. 1997; (2): 61–9.
4. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B., Snidman N.C., Shannon D.C., Cohen R.J. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 249: 867–75.
5. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J., Benninger G., Blomstrom-Lundqvist C., Boriani G. et al., A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2016; 18(1): 37–50.
6. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ. Res.* 1992; 71(2): 271–87.
7. Jaïs P., Haïssaguerre M., Shah D.C., Chouairi S., Gencel L., Hocini M. et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95(3): 572–6.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability.

- Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–65.
9. Баевский Р.М., Иванов И.И., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*, 2001; (24): 65–87.
10. Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. *Тер. архив*. 2001; (12): 33–9.
11. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basis studies. In: *Heart Rate Variability*. Eds M.Malik, A.J.Camm.- Armonk. N.-Y. Futura Publish-ity. Comp.Inc. 1995, 147–63.
12. Lok N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1998, 21(2): 386–95.
13. Gal P., Elvan A., Rossi P., Schauer P., Blomström-Lundqvist C., Sciaraffia E. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. *Int. J. Cardiol.* 2016, 205: 83–5.
14. Искендеров Б.Г., Рахматулло Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Тер. архив*. 2001, 12: 52–6.
15. Hohendanner F., Heinzel F. R., Blaschke F., Pieske B. M., Haverkamp1 W., Boldt H. L. et al Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018; 23(1): 27–36.
16. Patel P.A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M.H. Management strategies for atrial fibrillation. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2017; 110(1): 13–22.
17. Hanley C.M., Robinson V.M., Peter R. Kowey P. R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016; 9(3):1–9.

REFERENCES

1. Baevskiy R. M., Kirillov O. I., Kletskin S. Z. Mathematical analysis of cardiac rhythm changes under stress. Moscow: Nauka, 1984. (in Russian).
2. Krinsky, V. I., Mikhailov A. S. *Autowaves*. Moscow: Znanie, 1984. (in Russian).
3. Iavelov I. S., Graciansky N. A., Plovers Y. A. Heart rate variability in acute coronary syndromes: implications for assessment of prognosis. Review. *Cardiology*. 1997, 2: 61–9. (in Russian).
4. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B., Snidman N.C., Shannon D.C., Cohen R.J. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 249: 867–75.
5. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J., Benninger G., Blomstrom-Lundqvist C., Boriani G. et al., A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2016; 18(1): 37–50.
6. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ. Res.* 1992; 71(2): 271–87.
7. Jaïs P., Haïssaguerre M., Shah D.C., Chouairi S., Gencel L., Hocini M. et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95(3): 572–6.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–65.
9. Baevsky R. M., Ivanov I. I., Characin L. V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines). *Vestnik Aritmologii*, 2001, 24: 65–87. (in Russian).
10. Fleishman A. N., Filimonov S. N., Klimina N. V. A new method of selection of drugs for the treatment of arterial hypertension on the basis of spectral analysis of heart rate variability. *Terapevticheskij arkhiv*. 2001;(12): 33–9. (in Russian).
11. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basis studies. In: *Heart Rate Variability*. Eds M.Malik, A.J.Camm.- Armonk. N.-Y. Futura Publish-ity. Comp.Inc. 1995, 147–63.
12. Lok N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1998, 21(2): 386–95.
13. Gal P., Elvan A., Rossi P., Schauer P., Blomström-Lundqvist C., Sciaraffia E. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. *Int. J. Cardiol.* 2016, 205: 83–5.
14. Iskenderov B. G., Rahmatullo F. K. Structural and electrophysiological parameters of cardiac function in paroxysmal atrial fibrillation. *Terapevticheskij arkhiv*. 2001; (12): 52–6. (in Russian).
15. Hohendanner F., Heinzel F. R., Blaschke F., Pieske B. M., Haverkamp1 W., Boldt H. L. et al Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018; 23(1): 27–36.
16. Patel P.A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M.H. Management strategies for atrial fibrillation. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2017; 110(1): 13–22.
17. Hanley C.M., Robinson V.M., Peter R. Kowey P. R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016;9(3): 1–9.

Поступила 30.01.18
 Принята к печати 27.02.18