

Противоаритмическая активность аминокислотосодержащих производных нибентана на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий

С. М. Напалкова✉, О. В. Буюклинская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Напалкова Светлана Михайловна. E-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ORCID: С. М. Напалкова – <https://orcid.org/0000-0002-9216-8673>; О. В. Буюклинская – <https://orcid.org/0000-0002-4453-1079>.

Статья поступила: 04.04.2023

Статья принята в печать: 03.08.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

Резюме

Введение. Фармакотерапия нарушений сердечного ритма является одной из актуальных проблем современной медицины. Наличие серьезных побочных эффектов, в частности аритмогенного действия, ограничивает применение антиаритмических средств в клинической практике. Одним из путей снижения токсичности фармакологических агентов является использование их в виде комплексных соединений с аминокислотами.

Цель. Изучение влияния производных нибентана, содержащих в качестве аниона магниевою соль L-аспарагиновой кислоты и глицин, на течение ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий.

Материалы и методы. Аминокислотосодержащие производные нибентана были изучены на моделях окклюзионных и реперфузионных аритмий у крыс. Активность препаратов оценивали по частоте возникновения желудочковых экстрасистол (ЖЭС), желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ), по длительности данных нарушений ритма, латентному периоду, средней длительности ЖТ и по количеству ЖЭС на 1 животное.

Результаты и обсуждение. Производные нибентана на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий не уступали по противоаритмической активности лидокаину и нибентану по способности предупреждать нарушения сердечного ритма. Производное нибентана, содержащее в составе магниевою соль L-аспарагиновой кислоты (соединение ЛХТ-53-91), на модели окклюзионных аритмий в дозе, составляющей 2 % ЛД₅₀, полностью предупреждало нарушения сердечного ритма у подопытных животных. Производное нибентана, содержащее в составе глицин (соединение ЛХТ-20-92), в дозе 1 % ЛД₅₀ достоверно уменьшало число случаев возникновения ЖЭС, предупреждало возникновение желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков в 100 % случаев. На модели реперфузионных аритмий ЛХТ-53-91 в дозе 1 % ЛД₅₀ предупреждало развитие фибрилляции желудочков и пароксизмов желудочковой тахикардии и снижало риск развития желудочковой экстрасистолы ($p < 0,05$). Повышение дозы до 2 % ЛД₅₀ привело к увеличению активности вещества, что выразилось в предупреждении нарушения сердечного ритма у 100 % животных. ЛХТ-20-92 в дозе 1 % ЛД₅₀ на данной модели нарушений сердечного ритма статистически достоверно снижало появление ЖЭС и пароксизмов ЖТ и полностью предупреждало возникновение ФЖ ($p < 0,05$).

Заключение. Включение в структуру нибентана аминокислот, экранирующих генотоксичную группировку и снижающих потенциальную тератогенность и мутагенность, не привело к уменьшению противоаритмической и противофибрилляторной активности на изученных моделях нарушений ритма.

Ключевые слова: аритмии, нибентан, аспарагиновая кислота, глицин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. С. М. Напалкова и О. В. Буюклинская придумали и разработали эксперимент, провели экспериментальную работу и статистическую обработку результатов, а также участвовали в обсуждении результатов исследования, подготовке текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Благодарность. Работа выполнена при методологической поддержке кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Для цитирования: Напалкова С. М., Буюклинская О. В. Противоаритмическая активность аминокислотосодержащих производных нибентана на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(3):212–217. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-212-217>

Antiarrhythmic Activity of Amino Acids Containing Nibentan Derivatives in Case of Symptoms of Occlusive and Reperfusion Arrhythmias

Svetlana M. Napalkova✉, Olga V. Buyuclinskaya

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ Corresponding author: Svetlana M. Napalkova. E-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

ORCID: Svetlana M. Napalkova – <https://orcid.org/0000-0002-9216-8673>; Olga V. Buyuclinskaya – <https://orcid.org/0000-0002-4453-1079>.

Received: 04.04.2023

Revised: 03.08.2023

Published: 25.08.2023

© Напалкова С. М., Буюклинская О. В., 2023

© Napalkova S. M., Buyuclinskaya O. V., 2023

Abstract

Introduction. Pharmacotherapy of cardiac arrhythmias is one of the urgent problems of modern medicine. The presence of serious side effects, in particular proarrhythmic action, limits the use of known antiarrhythmics in clinical practice. One way to reduce the toxicity of pharmacological agents is to use them as complex compounds with amino acids.

Aim. Studying the effect of nibentan derivatives containing magnesium salt of L-aspartic acid and glycine as anions on the course of early occlusive and reperfusion arrhythmias.

Materials and methods. Amino acid derivatives of nibentan have been studied in models of occlusive and reperfusion arrhythmias in rats. The activity of the drugs was assessed by the incidence of ventricular extrasystoles (VEC), ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF), by the latent period and duration of arrhythmias, the average duration of VT, and by the number of VEC per 1 animal.

Results and discussion. Nibentan derivatives in models of early occlusive and reperfusion arrhythmias were not inferior in antiarrhythmic activity to lidocaine and nibentan in their ability to prevent cardiac arrhythmias. The nibentan derivative containing the magnesium salt of L-aspartic acid (compound LHT-53-91) in the model of occlusive arrhythmias at a dose of 2 % LD₅₀ completely prevented cardiac arrhythmias in experimental animals. A nibentan derivative containing glycine (compound LHT-20-92) at a dose of 1 % LD₅₀ significantly reduced the number of cases of PVCs, prevented the occurrence of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in 100 % of cases. In the model of reperfusion arrhythmias, LHT-53-91 at a dose of 1 % LD₅₀ prevented the development of ventricular fibrillation and paroxysms of ventricular tachycardia and reduced the risk of developing ventricular extrasystole ($p < 0.05$). Increasing the dose to 2 % LD₅₀ led to an increase in the activity of the substance, which was expressed in the prevention of cardiac arrhythmias in 100 % of the animals. LHT-20-92 at a dose of 1 % LD₅₀ in this model of cardiac arrhythmias statistically significantly reduced the occurrence of VES and VT paroxysms and completely prevented the occurrence of VF ($p < 0.05$).

Conclusion. The inclusion of nibentan amino acids in the structure, which shielded genotoxic grouping and reduced potential teratogenicity and mutagenicity, had not led to a reduction in the antiarrhythmic and antifibril-torn activity on the studied models of rhythm disorders.

Keywords: arrhythmias, nibentan, aspartic acid, glycine

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Svetlana M. Napalkova and Olga V. Buyuclinskaya – conceptualization, methodology. Svetlana M. Napalkova and Olga V. Buyuclinskaya – experimental work and statistical processing of the results. Svetlana M. Napalkova and Olga V. Buyuclinskaya – discussion of research results, preparation of the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

Acknowledgment. This work was carried out with the methodological support of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University.

For citation: Napalkova S.M., Buyuclinskaya O.V. Antiarrhythmic activity of amino acids containing nibentan derivatives in case of symptoms of occlusive and reperfusion arrhythmias. *Drug development & registration*. 2023;12(3):212–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-212-217>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма являются симптомами многих заболеваний сердца. Наиболее неблагоприятны аритмии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), провоцируемые ухудшением коронарного кровотока. Реперфузия ишемизированного миокарда также часто связана с возникновением жизнеугрожающих желудочковых аритмий [1, 2].

Действие антиаритмических препаратов на ионные каналы кардиомиоцитов изменяет их электрофизиологические свойства, что нередко сопровождается развитием проаритмогенного эффекта [3–8].

Нибентан – антиаритмическое средство III класса, разработанное АО «ВНЦ БАВ» под руководством академика М. Д. Машковского [9, 10]. Наличие аритмогенного эффекта и мутагенной активности препятствует широкому использованию соединения в клинической практике [11, 12], но, учитывая высокую

эффективность нибентана, продолжается поиск безопасных антиаритмиков среди его производных.

Одним из путей снижения токсичности фармакологических агентов является использование их в виде комплексных соединений с глицином и аспарагиновой кислотой. Будучи естественными метаболитами организма, аминокислоты малотоксичны, не вызывают аллергических реакций, оказывают выраженное терапевтическое действие [13]. В ВНЦ БАВ (пос. С. Купавна, Московская обл.) под руководством профессора С. Я. Скачиловой были синтезированы производные нибентана путем включения в его структуру аминокислот с целью экранирования генотоксичной группировки и предупреждения потенциальной мутагенности и тератогенности [14].

Цель работы заключалась в изучении влияния производных нибентана, содержащих в качестве аниона магниевую соль L-аспарагиновой кислоты или глицин, на течение ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на половозрелых крысах линии Wistar обоего пола массой 210–260 г, полученных из ПЛЖ «Пушино» (Московская обл.), прошедших необходимый карантин и содержавшихся в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде и корму.

Исследование выполнено в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 81). Все манипуляции, причиняющие животным боль, проводили под общим обезболиванием этаминалом натрия (40 мг/кг, внутривенно).

Методом рандомизации животные были разделены на 5 групп:

- 1-я группа – патология + раствор натрия хлорида изотонический (группа контроля);
- 2-я группа – патология + лидокаин (препарат сравнения – антиаритмическое средство I B класса);
- 3-я группа – патология + нибентан;
- 4-я группа – патология + производное нибентана, содержащее в качестве аниона магниевою соль L-аспарагиновой кислоты (соединение с лабораторным шифром ЛХТ-53-91);
- 5-я группа – патология + производное нибентана, содержащее в качестве аниона глицин (соединение с лабораторным шифром ЛХТ-20-92).

Моделирование патологии осуществляли после интубации трахеи и перевода крыс на искусственное дыхание с помощью аппарата ИВЛ «Вита-1» (ЗАО «ВНИИМП-ВИТА», Россия). Для этого вскрывали грудную клетку в четвертом межреберье слева и перевязывали нисходящую ветвь левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия. Через 10 мин после окклюзии восстанавливали кровообращение и продолжали наблюдение в течение 5 мин. Электрокардиограмму регистрировали с помощью электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 «АКСИОН» во II стандартном отведении на протяжении всего эксперимента.

Изучаемые соединения вводили в бедренную вену за 5 мин до окклюзии коронарной артерии в объеме 0,5 мл. Контрольная группа получала эквивалентные количества 0,9%-го раствора хлорида натрия. Препараты сравнения – лидокаин – применяли в виде 2%-го раствора (АО «Ай Си Эн Полифарм», Россия).

Исследование противоаритмической активности лидокаина, нибентана и его производных как на моделях ранних окклюзионных, так и реперфузионных нарушений сердечного ритма у крыс начинали с дозы, составляющей 1 % LD₅₀. В зависимости от полу-

ченных результатов дозу увеличивали или снижали. Изучаемые дозы и количество животных в серии представлены в таблицах 1 и 2.

На модели реперфузионных нарушений сердечного ритма противоаритмическую активность соединений оценивали после внутривенного введения за 5 мин до перекрытия коронарного кровотока в тех же дозах, что и на модели ранних окклюзионных аритмий.

Активность фармакологических агентов оценивали по частоте возникновения желудочковых экстрасистол (ЖЭС), желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ), по длительности данных нарушений ритма, латентному периоду, средней длительности ЖТ и по количеству ЖЭС на 1 животное.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения STATA (StataCorp LLC, США). Проверяли нормальность распределения количественных признаков с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Далее оценивали значимость различий: при нормальном распределении количественных признаков – с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Числовые данные приведены в таблицах как среднее арифметическое (M) ± ошибка среднего (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При постановке контрольной серии экспериментов у животных во всех опытах через 273 ± 26 с после окклюзии коронарной артерии наблюдали развитие желудочковых нарушений ритма по типу экстрасистол и пароксизмов желудочковой тахикардии продолжительностью 78 ± 23 с. В 5 опытах из 12, что составило 42 %, возникла фибрилляция желудочков (см. таблицу 1).

Противоаритмическую активность препарата сравнения лидокаина изучали в двух дозах. Введение препарата в дозе 2,5 мг/кг привело к статистически значимому снижению частоты возникновения ЖТ (33 % против 100 % в контрольной серии опытов). При увеличении дозы лидокаина до 5,0 мг/кг отмечалось повышение антиаритмической активности, которое выражалось в статистически значимом уменьшении случаев возникновения ЖТ (16 %) и ЖЭС (67 %) и предупреждении развития ФЖ.

Нибентан в дозе 1 мг/кг статистически значимо снижал количество и длительность пароксизмов желудочковой тахикардии, увеличивал латентный период возникновения аритмий ($p < 0,05$) и полностью предупреждал появление фибрилляции желудочков. При повышении дозы до 2 % LD₅₀ активность препарата повышалась.

Таблица 1. Антиаритмическая активность некоторых аминокислотосодержащих производных нибентана на модели ранних окклюзионных нарушений ритма у крыс

Table 1. Antiarrhythmic activity of some amino acid-containing nibentane derivatives on a model of early occlusive rhythm disturbances in rats

Испытуемое соединение Test compound	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	% ЛД ₅₀ % LD ₅₀	Количество животных Number of animals			Латентный период, с Latency period, sec	Количество ЖЭС на 1 животное Quantity VES for 1 animal	Средняя длительность ЖТ на 1 животное, с Average duration of VT per 1 animal	
			В опыте In the experience	С нарушениями сердечного ритма With heart rhythm disorders					
				ЖЭС VES	ЖТ VT				ФЖ VF
Контроль Control	–	–	12	12 (100 %)	12 (100 %)	5 (42 %)	72 ± 26	73 ± 16	78 ± 23
Лидокаин Lidocaine	2,50	1,4	6	5 (83 %)	2* (33 %)	1* (16 %)	413 ± 96	68 ± 13	1,2 ± 0,2*
	5,00	2,8	6	4* (67 %)	1* (16 %)	0*(0 %)	371 ± 78	44 ± 18	0,3 ± 0,1*
Нибентан Nibentan	1,00	1,0	6	5 (83 %)	1* (16 %)	0* (0 %)	426 ± 25*	17 ± 11*	0,3 ± 0,3*
	2,00	2,0	6	2* (33 %)	1* (16 %)	0* (0 %)	50–495	14 ± 9*	0,3 ± 0,3*
ЛХТ-53-91 LHT-53-91	0,50	0,4	6	4* (67 %)	2* (33 %)	0* (0 %)	495 ± 31*	32 ± 28	1,3 ± 1,0*
	1,26	1,0	6	3* (50 %)	0* (0 %)	0* (0 %)	458 ± 40*	14 ± 6*	–
	2,52	2,0	6	0* (0 %)	0* (0 %)	0* (0 %)	–	–	–
ЛХТ-20-92 LHT-20-92	1,00	0,9	6	5 (83 %)	1* (16 %)	0* (0 %)	384 ± 53	61 ± 26	0,3 ± 0,3*
	1,12	1,0	6	3* (50 %)	0* (0 %)	0* (0 %)	336 ± 12	22 ± 7	–

Примечание. * Статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$).

Note. * Statistically significant differences with the control ($p < 0.05$).

Таблица 2. Антиаритмическая активность некоторых аминокислотосодержащих производных нибентана на модели реперфузионных нарушений ритма у крыс

Table 2. Antiarrhythmic activity of some amino acid-containing nibentane derivatives on a model of reperfusion rhythm disturbances in rats

Испытуемое соединение Test compound	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	% ЛД ₅₀ % LD ₅₀	Количество животных Number of animals			Количество ЖЭС на 1 животное Quantity VES for 1 animal	Средняя длительность аритмий, с Average duration of arrhythmias, sec	Средняя длительность ЖТ на 1 животное, с Average duration of VT per 1 animal	
			В опыте In the experience	С нарушениями сердечного ритма With heart rhythm disorders					
				ЖЭС VES	ЖТ VT	ФЖ VF			
Контроль Control	–	–	12	12 (100 %)	12 (100 %)	10 (83 %)	33 ± 6	191 ± 27	118 ± 26
Лидокаин Lidocaine	2,50	1,4	6	6 (100 %)	3* (50 %)	2 (33 %)	32 ± 2	124 ± 28	5 ± 3*
	5,00	2,8	6	3* (50 %)	1* (16 %)	0* (0 %)	5 ± 2*	45 ± 12*	1 ± 1*
Нибентан Nibentan	1,00	1,0	6	5 (83 %)	2* (33 %)	0* (0 %)	7 ± 4*	16 ± 9*	2 ± 2*
	2,00	2,0	6	3* (50 %)	2* (33 %)	0* (0 %)	33 ± 28	170 ± 82	3 ± 2*
ЛХТ-53-91 LHT-53-91	0,50	0,4	6	6 (100 %)	4* (67 %)	0* (0 %)	16 ± 8	56 ± 13*	8 ± 3*
	1,26	1,0	6	1* (16 %)	0* (0 %)	0* (0 %)	0,5	1,5	–
	2,52	2,0	6	0* (0 %)	0* (0 %)	0* (0 %)	–	–	–
ЛХТ-20-92 LHT-20-92	1,00	0,9	6	6 (100 %)	3* (50 %)	0* (0 %)	20 ± 6	120 ± 33	27 ± 20*
	1,12	1,0	6	3* (50 %)	2* (33 %)	0* (0 %)	13 ± 11	55 ± 8*	6 -18

Примечание. * Статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$).

Note. * Statistically significant differences with the control ($p < 0.05$).

Производное нибентана, содержащее в составе магниевую соль L-аспарагиновой кислоты (соединение ЛХТ-53-91), на данной модели нарушений ритма было более активно, чем предшественник, так как в дозе, составляющей 2 % ЛД₅₀, полностью предупреждало нарушения сердечного ритма у подопытных животных.

Производное нибентана, содержащее в составе глицин (соединение ЛХТ-20-92), в дозе 1 % ЛД₅₀ обладало высокой антиаритмической активностью, статистически значимо уменьшая число случаев возникновения ЖЭС, предупреждало возникновение желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков в 100 % случаев.

Реперфузия коронарного кровотока в контрольной серии опытов привела к появлению желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии во всех случаях ($n = 12$), а фибрилляция желудочков возникла в 83 % случаев. Нарушения ритма сердечной деятельности сохранялись на протяжении 191 ± 27 с (см. таблицу 2).

Лидокаин в дозе 2,5 мг/кг проявил значительный противоаритмический эффект, достоверно снижая частоту развития пароксизмов желудочковой тахикардии и уменьшая их длительность, снижая по сравнению с контролем риск развития фибрилляции желудочков ($p < 0,05$). При повышении дозы до 5,0 мг/кг активность соединения возрастала, и препарат полностью предупреждал возникновение фибрилляции желудочков ($p < 0,05$).

Нибентан в дозе 1 % ЛД₅₀ проявил высокую противоаритмическую активность, статистически достоверно снижая риск развития ЖТ (33 % против 100 % в контроле) и предупреждая возникновение ФЖ у 100 % животных. Повышение дозы препарата до 2 % ЛД₅₀ приводило к увеличению противоаритмической активности.

Соединение ЛХТ-53-91 в дозе 1 % ЛД₅₀ обладало выраженной противоаритмической активностью, полностью предупреждая развитие фибрилляции желудочков и пароксизмов желудочковой тахикардии и снижая риск развития желудочковой экстрасистолии ($p < 0,05$). Повышение дозы до 2 % ЛД₅₀ привело к увеличению активности вещества, которое полностью предупредило нарушения сердечного ритма. При снижении дозы до 0,4 % ЛД₅₀ активность препарата снизилась, но оставалась статистически достоверной по сравнению с контролем (см. таблицу 2).

ЛХТ-20-92 в дозе 1 % ЛД₅₀ на данной модели нарушений сердечного ритма проявило высокую противоаритмическую активность, статистически достоверно снижая появление ЖЭС и пароксизмов ЖТ и полностью предупреждая возникновение ФЖ ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производные нибентана, содержащие в качестве аниона магниевую соль L-аспарагиновой кислоты или глицин, на моделях ранних окклюзионных и ре-

перфузионных аритмий не уступали лидокаину и нибентану по способности предупреждать нарушения сердечного ритма.

Таким образом, включение в структуру нибентана аминокислот, экранирующих генотоксичную группировку и снижающих потенциальную тератогенность и мутагенность, не привело к уменьшению противоаритмической и противофибрилляторной активности на изученных моделях нарушений ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминуций Н. М., Голухова Е. З., Бабокин В. Е., Березницкая В. В., Васичкина Е. С., Гарькина С. В., Голицын С. П., Давтян К. В., Дупляков Д. В., Заклязьминская Е. В., Зенин С. А., Иваницкий Э. А., Ильдарова Р. А., Комолятова В. Н., Костарева А. А., Кучинская Е. А., Лайович (Нестеренко) Л. Ю., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Макаров Л. М., Мамчур С. Е., Медведев М. М., Миронов Н. Ю., Митрофанова Л. Б., Попов С. В., Ревшвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Романов А. Б., Татарский Р. Б., Термосесов С. А., Уцумева М. Д., Харлап М. С., Царегородцев Д. А., Школьников М. А., Шлевков Н. Б., Шляхто Е. В., Шубик Ю. В., Яшин С. М. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
2. Sampson M. Antiarrhythmic drugs. Part 1: an overview. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2019;14(9):1–10.
3. Sampson M. Antiarrhythmic drugs part 2: rhythm-control drugs. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2019;14(10):1–11.
4. Shenasa M., Shenasa M. A., Smith M. Class I Antiarrhythmic Drugs: Na⁺ Channel Blockers. *Antiarrhythmic Drugs*. 2020:31–105.
5. Nanasi P. P., Pueyo E., Virag L. Perspectives of Antiarrhythmic Drug Therapy: Disappointing Past, Current Efforts, and Faint Hopes. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:1116.
6. Fischer A. J., Diller G. P., Uebing A., Nürnberg J., Hebe J. Antiarrhythmic drugs – safety and efficacy during pregnancy. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2021;32(2):145–151.
7. Jones B., Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2021;22(5):319–323.
8. Миллер О. Н., Сыров А. В., Дошниц В. Л., Павлова Т. В., Тарасов А. В. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):43–50. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190328.
9. Скачилова С. Я., Ермакова Г. А., Желтухин Н. К., Зуева Э. Ф., Давыдова Н. К. Лекарственные препараты, разработанные АО «ВНЦ БАВ» под руководством академика М. Д. Машковского (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(1):7–13. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-7-13.
10. Davydova N. K. Development of Drug Substances of the Original Class III Antiarrhythmic Drugs Nibentan and Niferidyl. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(9):792–796.
11. Золотарева Г. Н., Акаева Э. А., Исхакова Э. И. Сравнительное изучение мутагенной активности ряда гипотензивных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 1988;3:19–22.
12. Меркулова И. Н., Тарарак А. Э., Коткин К. Л., Голицын С. П., Розенштраух Л. В., Руда М. Я., Чазов Е. И. Клиническое изучение нибентана – новый антиаритмический препарат III класса. Сообщение 3: Эффективность нибентана у больных с желудочковыми нарушениями ритма, аритмогенные эффекты. *Кардиология*. 1997;4:4–15.
13. Мараховский Ю. Х. Клиническая оценка аминокислот как лекарственных средств: отдельные систематизированные аналитические зарисовки. *Реценз.* 2012;4(84):124–140.

14. Малахова Л. Н., Напалкова С. М., Золотарева Г. Н., Скачилова С. Я., Костин Я. В., Золотарева Г. Н. Роль генетического скрининга в направленном синтезе новых синтетических лекарственных средств. Тезисы докладов Российской научной конференции «Создание лекарственных средств». Москва. 1992. 231–232.

REFERENCES

1. Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Neminschiy N. M., Golukhova E. Z., Babokin V. E., Bereznitskaya V. V., Vasichkina E. S., Garkina S. V., Golitsyn S. P., Davtyan K. V., Duplyakov D. V., Zaklyazminskaya E. V., Zenin S. A., Ivaniitsky E. A., Ildarova R. A., Komolyatova V. N., Kostareva A. A., Kuchinskaya E. A., Lajovich (Nesterenko) L. Yu., Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Makarov L. M., Mamchur S. E., Medvedev M. M., Mironov N. Yu., Mitrofanova L. B., Popov S. V., Revishvili A. S., Rzaev F. G., Romanov A. B., Tatarsky R. B., Termosesov S. A., Utsumueva M. D., Kharlap M. S., Tsaregorodtsev D. A., Shkolnikova M. A., Shlevkov N. B., Shlyakhto E. V., Shubik Yu. V., Yashin S. M. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600.
2. Sampson M. Antiarrhythmic drugs. Part 1: an overview. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2019;14(9):1–10.
3. Sampson M. Antiarrhythmic drugs part 2: rhythm-control drugs. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2019;14(10):1–11.
4. Shenasa M., Shenasa M. A., Smith M. Class I Antiarrhythmic Drugs: Na⁺ Channel Blockers. *Antiarrhythmic Drugs*. 2020:31–105.
5. Nanasi P. P., Pueyo E., Virag L. Perspectives of Antiarrhythmic Drug Therapy: Disappointing Past, Current Efforts, and Faint Hopes. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:1116.
6. Fischer A. J., Diller G. P., Uebing A., Nürnberg J., Hebe J. Antiarrhythmic drugs – safety and efficacy during pregnancy. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2021;32(2):145–151.
7. Jones B., Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2021;22(5):319–323.
8. Miller O. N., Syrov A. V., Doshchitsin V. L., Pavlova T. V., Tarasov A. V. Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):43–50. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190328.
9. Skachilova S. Ya., Ermakova G. A., Zheltukhin N. K., Zueva E. F., Davydova N. K. Drugs developed AT «ARC BASS» with M. D. Mashkovskii lead (review). *Drug development & registration*. 2019;8(1):7–13. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-7-13.
10. Davydova N. K. Development of Drug Substances of the Original Class III Antiarrhythmic Drugs Nibentan and Niferidyl. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(9):792–796.
11. Zolotareva G. N., Akayeva E. A., Iskhakova E. I. Comparative study of the mutagenic activity of a number of antihypertensive drugs. *Chem.-farm. magazine*. 1988; 3:19–22.
12. Merkulova I. N., Tararak A. E., Kotkin K. L., Golitsyn S. P., Rozenshtaukh L. V., Ruda M. Ya., Chazov E. I. Clinical study of nibentan – a new class III antiarrhythmic drug. Message 3: Efficacy of nibentan in patients with ventricular arrhythmias, arrhythmogenic effects. *Cardiology*. 1997;4:4–15. (In Russ.)
13. Marakhovsky Yu. Kh. Clinical evaluation of amino acids as drugs: separate systematized analytical sketches. *Recipe*. 2012;4(84): 124–140. (In Russ.)
14. Malakhova L. N., Napalkova S. M., Zolotareva G. N., Skachilova S. Ya., Kostin Ya. V. The role of genetic screening in targeted synthesis of new synthetic drugs (abstracts) abstracts reports of the Russian scientific conference «Creation of medicines». Moscow. 1992. P. 231–232. (In Russ.)