

Настоящее и будущее антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

А.И. Тарзиманова✉

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

Аннотация

Несмотря на появление и активное развитие интервенционных методов лечения аритмий, до настоящего времени применение антиаритмических препаратов для восстановления и удержания синусового ритма является наиболее значимым и востребованным у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП). Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение антиаритмической терапии для восстановления и удержания синусового ритма улучшает прогноз пациентов с ФП. В настоящее время наиболее эффективными и безопасными препаратами для купирования пароксизмов ФП и удержания синусового ритма являются препараты 1С и III класса по классификации Vaughan–Williams. Разработка новых антиаритмических препаратов дает надежды на появление эффективного и безопасного средства для купирования и профилактики ФП, что позволит значительно улучшить качество жизни пациентов и их прогноз.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, пропafenон, амиодарон

Для цитирования: Тарзиманова А.И. Настоящее и будущее антиаритмической терапии фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2024;26(10):656–660. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202902

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Present and future of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: A review

Aida I. Tarzimanova✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Despite the emergence and active development of interventional methods for the treatment of arrhythmias, to date, the use of antiarrhythmic drugs to recover and maintain sinus rhythm is the most significant and in demand in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation (AF). The results of multicenter randomized clinical studies show that early antiarrhythmic therapy to recover and maintain sinus rhythm improves the prognosis for patients with AF. Currently, the most effective and safe drugs to control AF paroxysms and maintain sinus rhythm are class 1C and III agents, according to the Vaughan–Williams classification. The development of new antiarrhythmic drugs brings hope for the emergence of an effective and safe means for the control and prevention of AF, which will significantly improve the quality of life of patients and their prognosis.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, propafenone, amiodarone

For citation: Tarzimanova A.I. Present and future of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: A review. Consilium Medicum. 2024;26(10):656–660. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202902

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике [1]. Во всех странах отмечается непрерывный рост заболеваемости ФП. Частота возникновения ФП возрастает с увеличением возраста населения, поэтому ее часто называют «аритмией дедушек» [2]. Популяционные исследования выявили, что распространенность заболевания составляет менее 1% у больных моложе 60 лет и более 6% у пациентов старше 60 лет [3]. В последние 10 лет значительно увеличилось число больных с рецидивирующим течением ФП, что связано с изменением этиологии данного нарушения сердечного ритма [4].

Несмотря на появление и активное развитие интервенционных методов лечения аритмий, до настоящего времени применение антиаритмических препаратов (ААП) для восстановления и удержания синусового ритма является наиболее значимым и востребованным у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. В боль-

шом ретроспективном исследовании Т. Markman и соавт. показано, что с 2004 по 2016 г. частота назначений ААП практически утроилась [5].

Увеличение потребности в ААП обусловлено как ростом заболеваемости ФП, так и улучшением диагностики аритмий [6]. С одной стороны, рост распространенности ФП можно частично объяснить старением населения, пандемией ожирения и увеличением числа коморбидных пациентов [7]. С другой стороны, все более широкое использование методов скрининга и улучшение выявления ФП с помощью мобильных медицинских устройств способствовали увеличению частоты постановки диагноза аритмий [8, 9].

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение антиаритмической терапии (ААТ) для восстановления и удержания синусового ритма улучшает прогноз пациентов с ФП [10–13]. Однако, несмотря на

Информация об авторе / Information about the author

✉Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tarzimanova@mail.ru

✉Aida I. Tarzimanova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

возросшую потребность в антиаритмических средствах, число новых ААП в последние годы было очень ограниченным.

В современных рекомендациях по лечению пациентов с ФП сформулированы следующие принципы медикаментозной ААТ:

- 1) целью ААТ является уменьшение симптомов ФП, а не улучшение прогноза здоровья и жизни;
- 2) эффективность ААТ, направленной на удержание синусового ритма, невысока;
- 3) эффективная ААТ приводит к уменьшению, а не к полному исчезновению рецидивов ФП;
- 4) если один ААП оказывается неэффективным, клинически приемлемый результат может быть достигнут при помощи другого препарата;
- 5) аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты ААП встречаются довольно часто;
- 6) безопасность, а не эффективность должна в первую очередь определять выбор ААП.

Для восстановления синусового ритма при пароксизмах ФП в настоящее время рекомендованы пропafenон, амиодарон, Рефралон и Новокаиномид. У пациентов без тяжелой органической патологии сердца препаратом выбора является пропafenон. Помимо свойств препаратов IC-класса по классификации Vaughan–Williams (1971 г.) пропafenон сочетает в себе еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов. Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является блокада трансмембранных натриевых каналов. Пропафенон вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации, угнетает фазу 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода в предсердиях [14].

Структурная организация молекулы пропafenона схожа с антагонистами β -адренорецепторов, в связи с чем он обладает легким β -блокирующим эффектом (соответствует примерно 1/40 части активности пропранолола). Кроме того, основные метаболиты пропafenона – 5-гидрокси-пропафенон и N-дипропилпропафенон оказывают умеренно блокирующее действие на кальциевые каналы. Для купирования пароксизма ФП пропafenон может применяться в виде внутривенной нагрузочной дозы из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин или в таблетированной форме в дозе 450–600 мг [1, 3].

Исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК посвящено изучению эффективности и безопасности пропafenона и амиодарона для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой ФП на догоспитальном этапе [15]. В данную работу включены 388 пациентов, которым для купирования пароксизма ФП вводился внутривенно струйно амиодарон (I группа) или пропafenон (Пропанорм) – II группа. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, показателям электрокардиограммы, аритмологическому анамнезу и сопутствующей патологии. Эффективность ААТ оценивалась до восстановления синусового ритма в течение 24 ч наблюдения. При введении амиодарона эффективность купирования пароксизма ФП составила 61,7%, в группе пациентов, получавших пропafenон (Пропанорм), – 77,6% ($p < 0,05$). Среднее время восстановления синусового ритма при внутривенном введении пропafenона (Пропанорма) составило 22 мин, что было достоверно меньше, чем при внутривенном введении амиодарона – 110 мин ($p = 0,0001$). Тяжелых нежелательных побочных эффектов не наблюдалось [15].

Фармакодинамика пропafenона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом. Быстрое восстановление синусового ритма после приема пропafenона, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпита-

лизации позволяют значительно улучшить качество жизни больных. Преимущество стратегии «таблетка в кармане» при приеме пропafenона состоит в быстром и безопасном восстановлении синусового ритма самостоятельно больным в амбулаторных условиях и уменьшении стоимости затрат на медицинское обслуживание [1].

В многоцентровом исследовании «Прометей» доказана эффективность купирования пароксизма ФП при пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона (Пропанорма). Синусовый ритм был восстановлен у 81% пациентов, время восстановления составило в среднем 210 ± 50 мин. Авторы сделали вывод, что назначение пропafenона в дозе 600 мг внутрь является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП [16].

Для купирования пароксизмов ФП у больных с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% рекомендовано использовать амиодарон – ААП III класса [1]. Амиодарон вводится внутривенно из расчета 5–7 мг на 1 кг массы тела в течение 1–2 ч, максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Показатель эффективности купирования аритмии носит дозозависимый характер и составляет 34–69% [17]. Быстрого восстановления синусового ритма при назначении амиодарона не происходит, так как максимальный эффект препарата развивается через 12–24 ч. Именно поэтому применение амиодарона для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно.

Новый отечественный ААП III класса Рефралон обладает высокой эффективностью в купировании пароксизмов ФП. В исследовании Д.А. Гаглоевой и соавт. показано, что при использовании рефралона отмечено восстановление синусового ритма у 96,7% больных с ФП [18]. Применение Рефралона при пароксизмальной форме ФП находится в стадии изучения, однако с учетом потенциального риска развития проаритмических эффектов Рефралон может использоваться только в условиях специализированных палат интенсивного наблюдения с возможностью постоянного мониторинга электрокардиограммы.

Прокаиномид для купирования ФП в настоящее время относится к препаратам 2-й линии. Пациентам с ФП и постинфарктным кардиосклерозом, сниженной систолической функцией ЛЖ или с любыми проявлениями сердечной недостаточности, а также при гипертрофии миокарда ЛЖ, превышающей 14 мм по данным эхокардиографии, не рекомендовано применение прокаинамида для восстановления синусового ритма в связи с высоким риском аритмогенного действия этого препарата [1].

Целью длительной медикаментозной ААТ является сохранение синусового ритма прежде всего для улучшения симптомов, ассоциированных с ФП. Назначение медикаментозной ААТ примерно удваивает вероятность поддержания синусового ритма по сравнению с плацебо.

Среди всех ААП IC-класса наибольшую доказательную базу имеет пропafenон, к менее изученным относятся Аллапинин и Этацин. В российском исследовании «ПРОСТОР» пропafenон (Пропанорм) продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при удержании синусового ритма по сравнению с амиодароном [19]. Благоприятными факторами при длительном приеме пропafenона можно считать его низкую органотоксичность. Период полувыведения пропafenона составляет в среднем 10 ч, препарат не кумулируется в тканях и хорошо переносится больными. Продолжительность приема пропafenона не имеет ограничений, проспективное наблюдение больных, получавших терапию пропafenоном, не обнаружило проявлений тяжелых побочных эффектов [19]. Учитывая короткий период полувыведения и отсутствие кумулятивных свойств, препарат может назначаться длительно, на протяжении многих лет.

При длительном приеме пропafenона для профилактики рецидивов ФП используют следующие схемы лечения:

- начинать прием препарата следует с минимальной суточной дозы по 150 мг пропafenона 3 раза в день;
- при появлении рецидивов аритмии возможно увеличение дозы до 300 мг пропafenона 2 раза в день;
- у больных с избыточной массой тела или при частых длительных пароксизмах ФП максимальная суточная доза может достигать 900 мг, в таком случае желателно назначать по 300 мг пропafenона 3 раза в день.

Соталол рекомендован для профилактики рецидивов ФП у пациентов без тяжелого органического поражения сердца с сохранной ФВ ЛЖ. По эффективности в профилактике рецидивов ФП он уступает амиодарону [20]. Риск проаритмического действия соталола более высок у женщин, пациентов с сердечной недостаточностью, при выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ, брадикардии, дисфункции почек, гипокалиемии или гипомagneмией. Учитывая возможность проаритмогенного действия при длительном приеме соталола, рекомендован мониторинг интервала QT, уровня калия в крови и клиренса креатинина [1].

Амиодарон – эффективный ААП для удержания синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, в том числе у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой ФВ ЛЖ [21]. Его длительное применение может быть ограничено из-за опасности возникновения экстракардиальных побочных эффектов [22], поэтому в большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата 2-й линии при неэффективности других антиаритмических средств.

Будущее ААП

Основная проблема разработки ААП для фармацевтической промышленности – дорогостоящий и длительный процесс доклинических и клинических исследований [4, 23]. Появление новых интвенционных методов лечения аритмий, которые позволили снизить частоту рецидивов ФП по сравнению с доступными в настоящее время ААП, препятствовало развитию новых медикаментозных средств [24]. Поэтому в настоящее время количество ААП, находящихся в стадии доклинической разработки и клинических исследований, невелико.

Одной из наиболее перспективных групп препаратов, обладающих высокой антиаритмической активностью при ФП, являются блокаторы SK-каналов. В течение последних 20 лет изучение SK-каналов малой проводимости вызывало большой интерес из-за их очевидной предсердной селективности. Известно, что SK-каналы, экспрессируемые во всех отделах сердца, играют важную роль в реполяризации предсердий, но не желудочков [25]. Многочисленные доклинические исследования продемонстрировали антиаритмические эффекты ингибирования SK-каналов для купирования ФП, а также предотвращение повторного возникновения аритмии за счет увеличения продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода [26–28]. Антиаритмический эффект ингибиторов SK-каналов отмечен даже при длительном пароксизме ФП в эксперименте на животных [27].

В ряде фундаментальных исследований показано, что активность трансмембранного тока ионов калия и кальция повышена у пациентов с персистирующей ФП из-за усиленного транспорта SK-каналов к сарколемме [26, 28]. Сокращение продолжительности потенциала действия в результате усиления тока в SK-каналах способствует повторному возникновению ФП, подтверждая важность дальнейшей разработки блокаторов SK-каналов как для кардиоверсии, так и для сохранения синусового ритма у пациентов с ФП [29].

В настоящее время завершились клинические исследования I и II фазы блокатора SK-каналов AP30663 [30, 31]. Препарат доказал свою безопасность и хорошую переносимость при внутривенном введении: помимо зарегистрированных побочных эффектов, связанных с местом инфузии, которые были умеренными и временными, препарат AP30663 вызывал небольшое и преходящее удлинение скорректированного интервала QT примерно на 18 мс [30]. Исследование II фазы нового блокатора SK-каналов продемонстрировало высокую эффективность и безопасность фармакологической кардиоверсии у пациентов с недавно возникшей ФП [31]. В исследование были включены 63 пациента, которые наблюдались в течение 30 дней. Серьезных побочных эффектов, включая желудочковые аритмии, не наблюдалось [31].

Вегетативная нервная система играет важную роль в патогенезе ФП. Известно, что повышение активности ацетилхолин-зависимого K⁺-ток ($I_{K_{ACH}}$) способствует повышению возбудимости предсердной ткани и приводит к развитию ФП [32]. Несмотря на многообещающие антиаритмические эффекты блокаторов $I_{K_{ACH}}$ в отношении купирования ФП на многочисленных моделях животных [33, 34], клинические эффекты препаратов данной группы у людей еще не доказаны.

Заключение

Таким образом, в настоящее время наиболее эффективными и безопасными препаратами для купирования пароксизмов ФП и удержания синусового ритма являются препараты IC и III классов по классификации Vaughan-Williams. Разработка новых ААП дает надежды на появление эффективного и безопасного средства для купирования и профилактики ФП, что позволит значительно улучшить качество жизни пациентов и их прогноз.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declare the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. 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 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2007 [Kushakovskii MS. Aritmii serdtsa: rukovodstvo dlia vrachei. Saint Petersburg: Foliant, 2007 (in Russian)].
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Saljic A, Heijman J, Dobrev D. Recent Advances in Antiarrhythmic Drug Therapy. *Drugs*. 2023;83(13):1147-60. DOI:10.1007/s40265-023-01923-3
5. Markman TM, Geng Z, Epstein AE, et al. Trends in antiarrhythmic drug use among patients in the United States between 2004 and 2016. *Circulation*. 2020;141(11):937-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044109
6. Kalarus Z, Mairesse GH, Sokal A, et al. Searching for atrial fibrillation: looking harder, looking longer, and in increasingly sophisticated ways. An EHRA position paper. *Eurpace*. 2023;25(1):185-98. DOI:10.1093/europace/euac144

7. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
8. Hermans ANL, Gawalko M, Dohmen L, et al. Mobile health solutions for atrial fibrillation detection and management: a systematic review. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(5):479-91. DOI:10.1007/s00392-021-01941-9
9. Noubiap JJ, Agbaedeng TA, Kamtchum-Tatuene J, et al. Rhythm monitoring strategies for atrial fibrillation detection in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;34:100780.
10. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-16. DOI:10.1056/NEJMoa2019422
11. Rillig A, Borof K, Breithardt G, et al. Early rhythm control in patients with atrial fibrillation and high comorbidity burden. *Circulation.* 2022;146(11):836-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060274
12. Jensen M, Suling A, Metzner A, et al. Early rhythm-control therapy for atrial fibrillation in patients with a history of stroke: a subgroup analysis of the EAST-AFNET 4 trial. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):45-54. DOI:10.1016/S1474-4422(22)00436-7
13. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation.* 2021;144(11):845-58. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323
14. Funck-Brentano C, Kroemer HK, Lee JT, Roden DM. Propafenone. *N Engl J Med.* 1990;322(8):518-25. DOI:10.1056/NEJM19900223220806
15. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В., и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum.* 2019;21(1):81-6 [Tarasov AV, Kosykh SA, Bushueva EV, et al. Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum.* 2019;21(1):81-6 (in Russian)].
16. Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2006;2(1):37-40 [Fomina IG, Tarzimanova AI, Vetluzsky AV, et al. Propafenone for sinus rhythm recovery and support in patients with persistent form of auricular fibrillation. "PROMETHEUS" – opened multicenter study in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2006;2(1):37-40 (in Russian)].
17. 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
18. Гяглоева Д.А., Дзаурова Х.М., Зельберг М.А., и др. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3527 [Gagloeva DA, Dzaurova KhM, Zelberg MA, et al. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3527 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3527
19. 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;4(4):56-71 [Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Effectiveness and safety of propafenone (Propanorm®) and amiodarone (Cordarone®) in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure with intact left ventricular systolic function. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;4(4):55-71 (in Russian)].
20. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-72.
21. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(8):614-32. DOI:10.1053/euhj.1999.1767
22. Valembis L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub5
23. Murteira S, Ghezaiel Z, Karray S, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature. *J Mark Access Health Policy.* 2013;1.

24. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-15. DOI:10.1056/NEJMoa2029980
25. Darkow E, Nguyen TT, Stolina M, et al. Small conductance Ca²⁺-activated K⁺ (SK) channel mRNA expression in human atrial and ventricular tissue: comparison between donor, atrial fibrillation and heart failure tissue. *Front Physiol*. 2021;12:650964. DOI:10.3389/fphys.2021.650964
26. Gatta G, Sobota V, Citeri C, et al. Effective termination of atrial fibrillation by SK channel inhibition is associated with a sudden organization of fibrillatory conduction. *Europace*. 2021;23(11):1847-59. DOI:10.1093/europace/euab125
27. Diness JG, Skibsbye L, Simó-Vicens R, et al. Termination of vernakalant-resistant atrial fibrillation by inhibition of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in pigs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(10):e005125. DOI:10.1161/CIRCEP.117.005125
28. Fenner MF, Gatta G, Sattler S, et al. Inhibition of small-conductance calcium-activated potassium current (IK, Ca) leads to differential atrial electrophysiological effects in a Horse Model of persistent atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2021;12:614483. DOI:10.3389/fphys.2021.614483
29. Heijman J, Zhou X, Morotti S, et al. Enhanced Ca²⁺-dependent SK-channel gating and membrane trafficking in human atrial fibrillation. *Circ Res*. 2023;132(9):e116-33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.321858
30. Gal P, Klaassen ES, Bergmann KR, et al. First clinical study with AP30663 – a K_{Ca2} channel inhibitor in development for conversion of atrial fibrillation. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1336-44. DOI:10.1111/cts.12835
31. Acesion. Positive phase 2 data from atrial fibrillation clinical trial – primary endpoint met 2023. Available at: <https://www.acionpharma.com/post/positive-phase-2-data-from-atrial-fibrillation-clinical-trial-primary-endpoint-met>. Accessed: 11.07.2024.
32. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current IK, ACh is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(24):3697-706. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575332
33. Makary S, Voigt N, Maguy A, et al. Differential protein kinase C isoform regulation and increased constitutive activity of acetylcholine-regulated potassium channels in atrial remodeling. *Circ Res*. 2011;109(9):1031-43. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.253120
34. Voigt N, Friedrich A, Bock M, et al. Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated IK, ACh channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2007;74(3):426-37. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.02.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU