



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОИСКИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.А. Абдуллаев, М.Т. Кудаяев, Э.Р. Махмудова, Р.Г. Хабчабов, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова,
А.А. Анатова, М.А. Джанбулатов, А.М. Абдуллаева

Дагестанский государственный медицинский университет, пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия

Резюме. Фибрилляция предсердий или мерцательная аритмия является самым распространённым нарушением ритма сердца с частыми осложнениями. Несмотря на столетие исследования и предположения, механизмы, лежащие в основе фибрилляции предсердий, так и не были до конца установлены, а терапия, особенно постоянной формы, остаётся неоптимальной. Назначение современных антиаритмических препаратов связано со значительным уровнем побочных эффектов, особенно проаритмическими. Многие пациенты с выраженной симптоматикой фибрилляции предсердий не получают терапии для контроля ритма. В этом обзоре основное внимание уделено фармакологическим разработкам в лечении фибрилляции предсердий. Проанализирован нынешний статус некоторых антиаритмических препаратов и их дальнейшая возможность в терапии ФП, рассмотрены молекулярные механизмы и клиническое использование некоторых селективных для предсердий антифибрилляторных препаратов. Подробно описаны ключевые фармакодинамические и фармакокинетические свойства этих препаратов с целью предупреждения проаритмических эффектов, а также препаратов, влияющих на ремоделирование предсердий, воспаление и фиброз, которые проходят тестирования в качестве потенциальных методов лечения фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий [D001281]; антиаритмические препараты [D000889]; ионные каналы [D007473]; калиевые каналы [D015221]; натриевые каналы [D015222]; кальциевые каналы [D015220].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение информированного согласия.

Для цитирования: Абдуллаев А.А., Кудаяев М.Т., Махмудова Э.Р., Хабчабов Р.Г., Гафурова Р.М., Исламова У.А., Анатова А.А., Джанбулатов М.А., Абдуллаева А.М. Экспериментальные поиски препаратов для лечения фибрилляции предсердий (литературный обзор). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(3):31–41. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.3.PHYS.1>

EXPERIMENTAL SEARCH FOR DRUGS FOR THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION (LITERATURE REVIEW)

Alijadzhi A. Abdullaev, Magomed T. Kudayev, Elmira R. Makhmudova, Rustam G. Khabchabov, Raziya M. Gafurova,
Ummet A. Islamova, Aminat A. Anatova, Murat A. Dzhanbulatov, Aida M. Abdullaeva

Dagestan State Medical University, Lenin Square, 1, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract. Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia with frequent complications. Despite a century of research and speculation, the mechanisms underlying AF have not been fully elucidated, and therapy, especially for the permanent form, remains suboptimal. The use of modern antiarrhythmic drugs is associated with a significant level of side effects, especially proarrhythmic ones. Many patients with severe atrial fibrillation symptoms do not receive any therapy for rhythm control. In this review, the main focus will be on pharmacological developments in the treatment of atrial fibrillation. We will discuss the current status of some antiarrhythmic drugs and their future potential in the treatment of atrial fibrillation, reviewing the molecular mechanisms and clinical use of some atrial-selective antifibrillatory drugs. We will review in detail the key pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of these drugs in order to prevent proarrhythmic effects. As well as drugs that affect atrial remodeling, inflammation and fibrosis, which are being tested as potential treatments for atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation [D001281]; anti-arrhythmia agents [D000889]; ion channels [D007473]; potassium channels [D015221]; sodium channels [D015222]; calcium channels [D015220].

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Abdullaev A.A., Kudayev M.T., Makhmudova E.R., Khabchabov R.G., Gafurova R.M., Islamova U.A., Anatova A.A., Dzhanbulatov M.A., Abdullaeva A.M. Experimental search for drugs for the treatment of atrial fibrillation (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(3):31–41. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.3.PHYS.1>



Большинство антиаритмических препаратов представляют собой сильнодействующие соединения с относительно узким терапевтическим окном. При правильном назначении они способны предупредить или остановить аритмию, а при неправильном – сами превращаются в индукторы аритмий.

Оптимальное использование антиаритмической терапии зависит от фармакодинамики и фармакокинетики конкретного антиаритмического препарата и влияния других факторов, которые могут изменить их (сопутствующие заболевания, сопутствующая медикаментозная терапия, эндогенные или возрастные изменения метаболизма пациента).

Под фармакодинамикой понимается механизм действия препарата и его влияние на организм. Основным механизмом действия большинства антиаритмических препаратов основан на их воздействии на определенные ионные каналы кардиомиоцитов и рецепторы, расположенные на мембране клеток миокарда.

Простейшей формой транспорта веществ через мембрану пейсмекерных Р-клеток, которые образуют электрический импульс, является свободная диффузия. По-простому объясняя, внутри Р-клетки формируется отрицательный потенциал, а снаружи клетки – положительный. Далее развивается потенциал действия и происходит деполяризация, реполяризация и гиперполяризация. Она часто облегчается канальными белками, образующими в мембране, которая проницаема для определённых

ионов. Например, имеются специфические катионные ионные каналы для Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и анионные, например, для хлора Cl^- . Ионные каналы, формирующие потенциалы действия возбудимых клеток и открывающиеся при изменениях мембранного потенциала, относятся к потенциал-управляемым каналам. Три главных семейства формируют ядро этого класса – K^+ , Na^+ , и Ca^{2+} каналы.

Статус антиаритмических препаратов в лечении фибрилляции предсердий

1. Блокаторы селективных ионных каналов предсердий

В течение последнего десятилетия взаимодействие лекарственных препаратов с ионными каналами стало перспективным направлением в исследованиях. Специалисты ищут способ контролировать фибрилляцию предсердий (ФП) без существенных последствий для электрофизиологии желудочков [1]. Спектр целей простирается от сверхбыстрого потока K^+ (I_{Kur}) и основного активного потока K^+ , активируемого ацетилхолином (АХ) (I_{KACH}), до недавно предложенных механизмов, таких как селективное ингибирование предсердных каналов Na^+ , взаимодействие с малопроводящими каналами K^+ , активируемыми Ca^{2+} , двухпоровыми каналами K^+ (K_{2P}) и механо-управляемые катионные каналы SAC, активирующиеся при деформации мембраны [2] (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика антиаритмических свойств препаратов и влияния их на каналы

Table 1. Characteristics of antiarrhythmic properties of drugs and their influence on channels

Цель воздействия	Лекарство и комментарий
Ингибитор потока ионов K^+ каналов I_{KACH} , активируемых ацетилхолином	BMS914392 – оказался неэффективным в устранении ФП. Побочные/ваголитические эффекты (тахикардия и гипотония)
Ингибитор выпрямляющего потока ионов K^+ каналов I_{K1} и $I_{K(ATF)}$, активируемого аденозинтрифосфатом (АТФ)	Хлорохин – длительное применение хлорохина и перенасыщение организма не лишено побочных эффектов, в первую очередь угнетение дыхания и смерть в течение 2 часов
Ингибитор потока I_{Kur} ионов K^+ , сверхбыстрого реполяризующего калиевый ток	МК-0448 – оказался неэффективным в устранении ФП
Блокатор I_{Na+} каналов	Ранолазин – оказался неэффективным в клинических исследованиях. Вэньсин-Кели оказался эффективным, но требует дополнительных исследований
Многоканальные блокаторы – I_{KACH} , I_{Kur} , I_{Na}	Целиварон – оказался неэффективным в клинических исследованиях. Будиодарон – кажется эффективным, но необходимы дополнительные исследования. Вернакалант – кажется эффективным при остром переходе в синусовый ритм
I_{SK} блокатор кальций-зависимого калиевого тока малой проводимости	AP14145 – нет данных за снижение частоты развития ФП
SAC – блокаторы Ca^{2+} каналов	Гадолиний – эффективен в экспериментах животных, но не людей. Селективные агенты не были испытаны в клинике
Блокаторы двухпоровых K^+ каналов K_{2P}	Амиодарон подобные селективные аналоги находятся в стадии разработки, но не были испытаны в клинике
I_{P3} активация Ca^{2+} каналов	Модуляторы I_{P3} (индуцированного выброса кальция) – клинически еще не тестировались. Потенциальные системные эффекты из-за не специфичности
RyR2 блокада рецепторов кальциевых каналов	Дантролен – пока не проводилось клинические испытания при ФП. Потенциальная гепатотоксичность при длительном пероральном приеме
Connexin – белки щелевых соединений, представляют собой структурно родственные трансмембранные белки, которые собираются, образуя щелевые соединения	Коннексин – пока не проведено клинических испытаний. Улучшение скорости проводимости путей предсердий, не коррелирует с уязвимостью к ФП

Многие из представленных в таблице 1 препаратов могут быть вам неизвестны, но все они разрабатывались для стабильного потока электролитов по каналам как в пейсмекерную Р-клетку синоаурикулярного (СА) или эктопических узлов, так и оттуда (рис. 1).

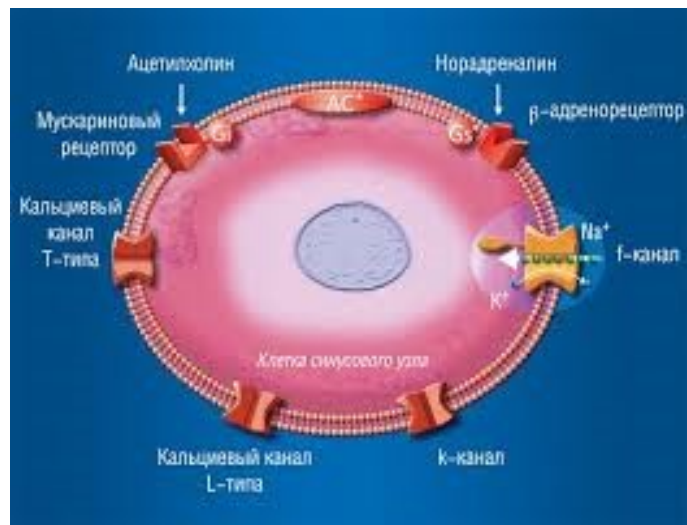


Рисунок 1. Пейсмекерная Р-клетка СА узла
Figure 1. Pacemaker P-cell of the SA node

I_{Kur} канал – это транзитный выходящий калиевый канал, который быстро инактивируется, оставляя устойчивое движение продолжающейся постдеполяризации. I_{Kur} каналы присутствуют только в предсердиях, но некоторые блокаторы I_{Kur} оказывают незначительное неспецифическое действие на желудочки. Несколько препаратов продемонстрировали эффективность ингибирования I_{Kur} каналов, что способствовало прекращению и предотвращению повторного развития ФП, но таких случаев очень мало [3, 4]. Поэтому значимость I_{Kur} каналов в достижении антифибрилляторной цели была поставлена под сомнение тем фактом, что высокоселективный блокатор калиевых каналов I_{Kur} оказался неэффективен в продлении рефрактерного периода предсердий во время СА ритма [5]. Однако было высказано предположение, что блокада I_{Kur} каналов может способствовать фибрилляции из-за дополнительного свойства блокировать Na^+ каналы [6]. Таким образом, в будущем комбинированная блокада K^+ и Na^+ может более эффективно контролировать ФП при условии разработки лекарств для преодоления существенных побочных эффектов блокады Na^+ каналов, которые были продемонстрированы в различных клинических сценариях [7].

Ранолазин – является блокатором Na^+ каналов. Некоторые экспериментальные исследования с ранолазином на животных продемонстрировали значительное влияние на физиологию развития ФП, что приводило к прекращению ФП [8]. Но суще-

ствуют разногласия относительно роли ранолазина в лечении ФП у человека, недавние исследования продемонстрировали лишь пограничные эффекты с точки зрения клинической эффективности [9].

Китайский препарат Вэньсин-Кели – это экстракт трав, который включает пять основных компонентов: экстракт корня нардопахиса, кодонопсиса, цветка псевдоженьшеня/панакс нотогинсенг, янтаря и ризомы полигонатум. Данный препарат, по-видимому, оказывает предсердное селективное ингибирование ионных каналов Na^+ , эффективно подавляет ФП в экспериментальных моделях [10]. Препарат был испытан в клинических сценариях на пациентах с ФП и гипертиреозом, в котором, по-видимому, был так же эффективен, как В-адреноблокатор соталол, в профилактике развития ФП [11]. Однако клиническая информация об этом препарате очень ограничена, и необходимы дополнительные доказательства, прежде чем его использовать массово.

Каналы K^+ (I_{SK}) с малой проводимостью, активируемые Ca^{2+} , способствуют реполяризации в предсердных кардиомиоцитах во время последней фазы потенциала действия [12]. В экспериментальных моделях повышение регуляции I_{SK} каналов приводит к сокращению длительности потенциала действия (ДПД) после быстрой стимуляции предсердий, что способствует снижению развития предсердных аритмий [13]. Недавнее исследование показало, что ингибитор I_{SK} каналов AP14145 эффективен в контроле ФП у свиней [14]. Однако имеются данные о снижении регуляции I_{SK} каналов во время ФП у человека [15], и нет указаний влияния на предсердную ДПД у людей с ФП [16], что вызывает существенные сомнения относительно роли блокаторов I_{SK} в лечении ФП у человека. Кроме того, существуют опасения развития проаритмического эффекта, который может ограничить клинические испытания препарата AP14145 [17].

Двухпоровые K_{2P} каналы внутреннего выпрямителя (легко переносят K^+ внутрь клетки, но не из клетки) отвечают за пассивные потоки K^+ в кардиомиоцитах предсердий независимо от мембранного потенциала и от концентрации ионов Ca^{2+} снаружи и внутри клетки. Среди двухпоровых каналов, кодируемых генами, выделяют 6 подсемейств, а общее число каналов семейства K_{2P} достигает 13. У пациентов с хронической ФП некоторые формы (например, $K_{2P3.1}$) повышаются и, как считается, способствуют сокращению ДПД [18]. Фармакология каналов K_{2P} привлекает внимание десятилетия, когда был первоначально синтезирован амиодарон в 1961 году в компании Лабаз, Бельгия химиками Тондюром и Биномом, которые занимались разработкой препаратов на основе келлина – это растительный экстракт, предшественник амодарона [19]. В частности,

широко используемые антиаритмические препараты, такие как амиодарон и дронедазон, блокируют каналы $K_{2P3.1}$. Однако их селективные формы, всё ещё находятся в стадии разработки и не были испытаны в клинике [20].

Неселективные механочувствительные клетки кальций-проницаемых каналов (КПК), которые активируются в ответ на растяжение участка клеточной мембраны, представляют собой ещё одну группу каналов, их молекулярная структура до сих пор не полностью ясна, но функциональное значение хорошо изучено [21]. Ингибирование КПК пептидом GsMTx4 (токсин яда паука-птицееда) подавляет ФП в экспериментальных моделях [22]. Кроме того, растяжение предсердий коррелирует с укорочением ДПД и рефрактерностью, способствующей развитию ФП [23]. Препарат гадолиний, блокируя КПК, снижает риск развития ФП в зависимости от дозы и уменьшает спонтанную активацию миоцитов лёгочных вен в моделях на животных [24]. Однако селективность влияния КПК только на предсердные очаги эктопии не была продемонстрирована, поскольку они также функционально активны в желудочках и модулируют восприимчивость к фибрилляции желудочков [25, 26]. Интересно, что некоторые изоформы каналов K_{2P} демонстрируют механочувствительные ответы, что усложняет роль растяжения мембраны в патофизиологии ФП [27, 28]. Механочувствительная форма $K_{2P2.1}$ канала подавляется, тогда как другая форма – $K_{2P10.1}$ – повышается при ФП, что может способствовать изменениям КПК у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью (СН). Кроме того, форма канала $K_{2P3.1}$ активируется у пациентов с тяжёлой систолической дисфункцией и постоянной ФП, но не у пациентов с СА ритмом [29]. Нужны более убедительные данные, чтобы подтвердить значимость роли механочувствительных каналов K_{2P} в патофизиологии развития ФП.

2. Ацетилхолин-активируемый внутренний поток K^+

Вагусный контроль сердца частично опосредован через внутренний ацетилхолин-активируемый канал I_{KACH} , ответственный за замедление потока K^+ , который повышается во время ФП [30]. Ацетилхолин активирует I_{KACH} каналы посредством взаимодействия с рецептором мускариновым M2 и внутриклеточным ускорителем G-белка, способствуя снижению ДПД и поддержанию ФП. В проведённых исследованиях на животных и людях активация I_{KACH} каналов посредством введения аденозина значительно сокращает ДПД и увеличивает риск развития ФП [31]. Напротив, блокада I_{KACH} каналов значительно продлевает ДПД и рефрактерность предсердий, что приводит к прекращению ФП у животных [32]. Обычно используемые антиаритмические препара-

ты, такие как дронедазон и ибутилид, неспецифически блокируют I_{KACH} каналы, что частично объясняет их антифибрилляторные свойства [33]. Однако разработка селективных блокаторов I_{KACH} для лечения ФП у людей потребует исключения молекул со значительными ваготоническими побочными эффектами в терапевтических дозах [34]. Препарат BMS914392 – мощный селективный пероральный ингибитор I_{KACH} , был испытан в клинических условиях и не смог удержать СА ритм у пациентов с пароксизмальной ФП при введении в дозах, необходимых для избежания побочных эффектов [35].

3. Препараты для многоканальной блокады

Лекарственная терапия с многоканальной блокадой основана на хорошо известной антиаритмической эффективности амиодарона для предотвращения рецидивов и прекращения ФП [36]. Однако значительные неблагоприятные внесердечные эффекты амиодарона хорошо известны и существенно ограничивают его клиническое применение [37].

Дронедазон был получен из молекулярной структуры амиодарона с целью минимизировать его токсичные эффекты. Дронедазон не содержит йодных фрагментов амиодарона, что оказывает менее токсичное действие на щитовидную железу и другие органы. Электрофизиологические свойства дронедазона похожи на профиль амиодарона, в исследованиях было показано, что он в 10 раз мощнее блокирует натриевые токи в предсердных кардиомиоцитах [39]. Тем не менее, несмотря на свои многообещающие свойства, дронедазон на практике демонстрирует очень ограниченную способность прерывать ФП [40]. Различия в клинических результатах амиодарона и дронедазона при лечении ФП остаются необъяснёнными. Однако это может быть связано с тем, что активный метаболит амиодарона – N-деэтил бринзоламида – накапливается в миокарде, тогда как активный метаболит дронедазона – N-дебутилдронедазон – не накапливается [41]. Эффект взаимодействия амиодарона с гормоном ТТГ щитовидной железы отсутствует в дронедазоне, что также может способствовать антиаритмическим свойствам амиодарона. Важно и то, что дронедазон противопоказан пациентам с СН функциональным классом III-IV по Нью-Йоркской классификации после сообщения о преждевременно прекращённом исследовании ANDROMEDA, которое показало увеличение смертности в группе дронедазона по сравнению с плацебо [42].

Целиварон – это нейодированное производное бензофурана, фармакологический родственник дронедазона и амиодарона. Целиварон блокирует I_{Kr} , I_{Ks} , I_{KACH} , I_{Kur} и I_{CaL} каналы. Сообщалось, что целиварон столь эффективен, как дронедазон, и примерно в три раза эффективнее амиодарона в вос-

становлении СА ритма при ФП [43]. Однако препарат в клинических исследованиях не продемонстрировал эффективности в предотвращении рецидивов и прекращении ФП [44].

Будиодарон – ещё один аналог амиодарона с похожими свойствами многоканальной блокировки. В отличие от амиодарона, будиодарон подвергается быстрому метаболизму плазменными и тканевыми ферментами эстеразы, что потенциально делает его менее восприимчивым к лекарственным взаимодействиям с препаратами, которые ингибируют метаболизм, опосредованный ферментом цитохромом 450 [45]. Предварительное рандомизированное исследование у пациентов с пароксизмальной ФП показало, что будиодарон значительно снижает повторное развитие ФП после 12 недель лечения по сравнению с плацебо, но необходимы дополнительные исследования [46].

Несмотря на огромные трудности в разработке новых амиодароноподобных препаратов, которые имеют многоканальные свойства блокады, но без экстракардиальных побочных эффектов, исследователи пока не могут разработать подобное амиодарону лекарство с антиаритмическими свойствами. Ещё один препарат – вернакалант, многоканальный блокатор с относительно селективным действием на I_{Kur} каналы, некоторым блокирующим действием на I_{KACH} Na^+ и незначительным действием на другие ионные каналы, продемонстрировал успешное преобразование ФП в СА ритм при внутривенном введении [47]. Он также был испытан перорально для профилактики рецидивов ФП после кардиоверсии со скромной эффективностью по сравнению с плацебо [48]. Тем не менее, хороший профиль безопасности, продемонстрированный вернакалантом, мотивировал дополнительные исследования в направлении разработки новых форм с аналогичным профилем.

4. Нацеливание на внутренние выпрямляющие каналы K^+ , выводы из использования хлорохина при экспериментальной фибрилляции предсердий

Внутренние выпрямляющие потоки K^+ каналов, позволяющие свободно перемещаться в клетку, а не из неё I_{K1} , I_{KACH} и $I_{K(ATF)}$, играют важную роль в контроле пейсмекерной Р-клетки и стабилизации волны re-entry [49]. Хотя $I_{K(ATF)}$ каналы играют важную роль при ишемии, а I_{KACH} лежит в основе вагально-опосредованной волны re-entry при пароксизмальной ФП, только I_{K1} является наиболее значимым внутренним выпрямляющим током K^+ , который способен контролировать фибрилляцию [50]. Блокада I_{K1} в настоящее время не используется для лечения пациентов с ФП, поскольку ни один из доступных на сегодняшний день антиаритмических препаратов не блокирует I_{K1} в должных терапевтических концен-

трациях. Существует опасение, что снижение потока I_{K1} может привести к снижению мембранного потенциала покоя во время диастолы и, следовательно, увеличится риск развития аритмии. Интересно, что на основе профиля экспрессии подсемейства *Kir2.x* каналов K^+ внутреннего выпрямления, субъединицы *Kir2.3* в основном сосредоточены в предсердиях, а не в желудочках [51]. Кристаллизация белка, молекулярное моделирование и взаимодействие с модуляторами могут привести к новым фармакологическим стратегиям, сосредоточенным на селективной блокаде субъединиц *Kir2.3*. Последнее становится особенно актуальным в условиях застойной СН, при которой снижение регуляции I_{K1} может быть связано с повышенной восприимчивостью к желудочковым аритмиям [52].

Разработки клинически значимых предсердно-специфических блокаторов каналов I_{K1} были связаны с использованием хлорохина (противомалярийного хинолона), который является относительно селективным блокатором I_{K1} каналов и высокоэффективным средством в прекращении ФП, что показано в различных экспериментальных исследованиях [53, 54, 55]. На структурном уровне молекула хлорохина взаимодействует с электроотрицательными остатками (аминокислоты F254, D259 и E224) на внутриклеточном уровне каналов *Kir2.1*. Такое взаимодействие приводит к транспортному нарушению канала I_{K1} , что замедляет проникновение ионов K^+ внутрь клетки. Хлорохин также взаимодействует с отрицательно заряженными остатками ионов внутриклеточного подсемейства *Kir3.1* и *Kir6.2* каналов, ответственных за I_{KACH} и $I_{K(ATF)}$ потоки, что, вероятно, обеспечивает дополнительные антиаритмические свойства [56]. Хотя блокада *Kir3.1* хлорохином аналогична блокаде *Kir2.3* при взаимодействие с аминокислотами D260 и F255 в каналах проникновения ионов, отсутствие D259 и E224 в *Kir6.2* или их замена на нейтральные аминокислоты приводит к снижению способности хлорохина блокировать эти каналы. Способность хлорохина прекращать персистирующую ФП в экспериментах на животных увлекательна [57]. Это подтверждает концепцию о том, что комбинированная блокада I_{K1} и I_{KACH} каналов может играть решающую роль в прекращении персистирующей ФП.

В тоже время имеются ограниченные доказательства способности хлорохина прекращать ФП в клинических условиях. В исследовании, где у 31 пациента была ФП, и их лечили хлорохином, 18 из этих пациентов с ФП отреагировали благоприятно, СА ритм восстановился [58]. Однако длительное применение хлорохина и перенасыщение организма не лишено побочных эффектов, в первую очередь, угнетение дыхания и смерть в течение 2 часов [59]. Тем не менее, вышеизложенное предполагает,

что пересмотр хлорохина и его аналогов в качестве отправной точки для разработки нового поколения препаратов, не имеющих такие серьёзные побочные эффекты, может быть интересной возможностью для фармацевтики и терапии ФП.

5. Внутриклеточная регуляция Ca^{2+} как цель терапии фибрилляции предсердий

Регуляция Ca^{2+} является основным фактором клеточной электрофизиологии в сердце с некоторыми различиями между предсердиями и желудочками, поиск в этом направлении может привести к определённой степени селективности препарата. Изменение кинетики рецепторов RyR2 и снижение регуляции потока кальция в медленных каналах L-типа во время структурного ремоделирования предсердий способствует увеличению продолжительности потенциала действия ДПД, развитию триггерной активности и формированию волн reentry. Препарат дантролен повышает порог спонтанного ДПД за счёт высвобождения Ca^{2+} , уменьшения выхода Ca^{2+} из рецепторов RyR2 [60]. В клинической практике дантролен эффективно подавляет триггерную активность в клетках предсердий [61]. Таким образом, дантролен становится потенциальным препаратом, способным контролировать возникновение ФП. Однако, насколько нам известно, пока нет клинических данных, подтверждающих потенциальную роль дантролена в профилактике или терапии ФП у пациентов.

6. Проницаемость щелевых соединений как цель терапии

Последовательная предсердная гетерогенность миокарда и медленное проведение импульса являются главными факторами, лежащими в основе возникновения и поддержания ФП [62]. Щелевые соединения регулируют белки, так называемые коннексины (Cx), они соединяют клетки миокарда друг с другом через пути с низким сопротивлением, поэтому дисфункция коннексина потенциально может способствовать развитию ФП. Например, Cx40 может быть наиболее подходящей мишенью среди семейства коннексинов для возможного направления в терапии ФП, поскольку он больше синтезируется в предсердиях, чем в желудочках [63]. Существует ещё одна относительно новая группа антиаритмических агентов, классифицируемых как антиаритмические пептиды, способных регулировать проводимость щелевого соединения. Один из них – ротигапид, как было показано в исследовании на животных, он улучшает скорость проведения в щелевых соединениях, но не снижает риск повторного развития ФП [64]. Аналогичные результаты были получены с другими антиаритмическими пептидами (например, GAP-134) [65]. На сегодняшний день не-

известно, может ли эта стратегия быть клинически значимой. Несмотря на то, что роль антиаритмических пептидов кажется потенциально полезной при ФП, но эффекты могут быть неравномерными в миокарде предсердий. То есть, ускорение проведения импульса по нормальному миокарду предсердий и гетерогенному вместе с фиброзом и ремоделированными ионными каналами может ухудшить любые потенциальные преимущества коннексинов и пептидов.

Восстановительная терапия ремоделированного миокарда при фибрилляции предсердий

Большая часть научных данных сосредоточена на блокаторах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Стимуляция рецепторов ангиотензина II способствует образованию активных форм кислорода (АФК), зависящих от никотиноамиданениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидазы 2, что приводит к окислительному стрессу и воспалению. Кроме того, ангиотензин II активирует внутриклеточный сигнальный каскад (усиление сигнала, исходящего внеклеточно, и направление его к намеченной внутриклеточной цели), что приводит к активации митоген-протеинкиназ для генерации гипертрофии кардиомиоцитов, апоптоза и пролиферации фибробластов, что способствует усилению более высокой концентрации ангиотензина II у пациентов с ФП [66].

В дополнение к традиционным ИАПФ и БРА, назначение калийсберегающего диуретика показало свою эффективность в снижении частоты возникновения впервые возникшей ФП при СН, что снижает смертность [67]. Недавние экспериментальные результаты ясно показали, что калийсберегающий диуретик, антагонист альдостерона – эплеренон, значительно смягчает структурное ремоделирование при переходе к персистирующей ФП. Пациенты, получавшие эплеренон, имели значительно меньший размер предсердий, клеточную гипертрофию и фиброз [68].

В исследовании EMPHASIS-HF были рандомизированы 2743 пациентов с СН (фракция выброса желудочков $\leq 35\%$) и функциональным классом по классификации Нью-Йорка $\geq \text{II}$, получавшие эплеренон или плацебо. Основной целью исследования было изучение частоты впервые возникшей ФП. Исследователи наблюдали значительное снижение впервые возникшей ФП в группе с назначением эплеренона (2,7% против 4,5%) [69]. Эти данные подтверждаются метаанализом, включавшим 14 исследований (5 рандомизированных клинических испытаний и 9 наблюдательных исследований) с участием 5332 пациентов, из которых 2397 получили

калийсберегающий диуретик (эплеренон или спиронолактон). Исследования показали, что частота возникновения ФП в исследуемых группах была значительно ниже по сравнению с пациентами, которые не получали калийсберегающие диуретики (8,5% и 18,6% соответственно) [70].

В исследование RACE-3 в основную группу вошли пациенты с лёгкой и умеренной СН, протяженностью менее 1 года, которые имели персистирующую форму ФП на протяжении 6 месяцев и прошедшие через электрическую кардиоверсию, в сравнении с группой, получающих традиционное лечение. Терапия основной группы включала в себя статины, ИАПФ или БРА и калийсберегающий диуретик. Главным результатом исследования стало то, что в течение 1 года у 75% пациентов первой группы с персистирующей формой ФП не наблюдалось приступов мерцательной аритмии по сравнению с 63% в группе, которая получала традиционное лечение. Примечательно, что не было никакой разницы в использовании антиаритмических препаратов или количестве электрических кардиоверсий между двумя группами [71]. Результаты ещё больше повышают ценность контроля субстрата и сопутствующих заболеваний в профилактике рецидивов ФП. Следует отметить, что наибольшие различия между обеими группами наблюдались при терапии с использованием калийсберегающих диуретиков (85% против 4% в группах интенсивной и обычной терапии соответственно), что подчёркивает их важную роль в профилактике ФП у пациентов с очевидным структурным субстратом.

Исследования с использованием БРА для лечения ФП, такое как GISSI-AF, показали противоречивые данные по назначению валсартана, он не снижал частоту возникновения ФП при вторичной профилактике [72]. Однако важно учитывать, что половина пациентов в обеих группах проходила лечение ИАПФ, у этих пациентов была хорошая функция желудочков, а, следовательно, низкий структурный субстрат и меньшее влияние факторов, вызывающих фиброз (факт, который может исказить результаты).

Недавнее исследование показало, что внутрисердечные уровни сывороточного профибротического белка галектина-3 выше у пациентов с персистирующей ФП, чем с пароксизмальной, и что галектин-3 является независимым предиктором рецидивов предсердной тахикардии после однократной абляции у некоторых пациентов [73]. Однако ингибирование галектина-3 не восстанавливало СА ритм в долгосрочной перспективе. Галектин-3 может представлять собой лишь одну из многочисленных потенциальных целей для предотвращения структурного

турного и/или электрического ремоделирования при ФП.

Ещё меньше доказательств в пользу терапии полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 или статинами в лечении ФП. Но омега-3 может играть важную роль в профилактике ФП у пациентов с очевидным структурным субстратом и наличием ремоделирования предсердий. Что касается статинов, данные метаанализа показывают, что они могут способствовать профилактике ФП в послеоперационный период кардиохирургии [74]. Ни одно из описанных выше лечений на сегодняшний день не имеет специального одобрения в качестве антиаритмического лечения ФП, но они широко используются при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с ФП.

Радиочастотная катетерная абляция (РЧА) в лечении ФП

РЧА – это малоинвазивная операция с применением последних компьютерных технологий в условиях постоянного рентгеновского контроля. После проведения ЭФИ и идентификации очагов ФП выполняется точечная радиочастотная или крио абляция. Это приводит к формированию рубцов, каждый из которых 3–4 мм в диаметре. Ранний рецидив ФП после абляции возникает примерно у 50% пациентов. Проанализировав исследования STAR-AF было обнаружено, что у 49% пациентов наблюдались рецидивы ФП в течение 1 года, до 3 месяцев – у 28,6%, после 3 месяцев – у 66,7% [75]. Не только катетерная абляция, но и криоабляция показали значительную частоту рецидивов ФП. В другом исследовании проанализировали истории 406 пациентов, перенёсших криоабляцию в двух учреждениях третичного уровня. Из этих пациентов у 104 (25,6%) наблюдались ранние рецидивы, а поздние рецидивы – у 161 (39,7%) пациента [76].

В заключении можно отметить, поскольку ожидается, что в ближайшие десятилетия число случаев развития ФП будет прогрессировать, то необходимо в ближайшее время предпринять действия для комплексного воздействия на развитие ФП, выходящих за рамки обычных медицинских и интервенционных методов лечения. Исходя из перечисленных методов лечения ФП, первостепенное значение играет роль окислительного стресса и структурных изменений миокарда. Поэтому следует обеспечить строгий подход в терапии с целью устранения всех потенциальных факторов риска. Следует отметить, что механизмы фибрилляции предсердий сложны и многофакторны.

Литература [References]

- 1 Nattel S. Atrial Electrophysiology and Mechanisms of Atrial Fibrillation. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003;8:5-11. <https://doi.org/10.1177/107424840300800102>
- 2 Ehrlich J.R., Cha T.J., Zhang L., Chartier D., Melnyk P., Hohnloser S.H., Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: Action potential and ionic current properties. *J. Physiol.* 2003;551:801-813. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.046417>
- 3 Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Guarda E., Zhou G., Sriram K. Myocardial fibrosis: Role of angiotensin II and aldosterone. *Angiotensin Heart.* 1993;88:107-124. https://doi.org/10.1007/978-3-642-72497-8_8
- 4 Harada M., Van Wagoner D.R., Nattel S. Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. *Circ. J.* 2015;79:495-502. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0138>
- 5 Voigt N., Dobrev D. The biology of human pulmonary veins: Does it help us to better understand AF pathophysiology in patients? *Heart Rhythm.* 2013;10:392-393. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.12.010>
- 6 Santangeli P., Marchlinski F.E. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14:1087-1096. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.02.030>
- 7 Nagarakanti R., Ung K., Strahan H. Critical Role of the Posterior Left Atrium in the Perpetuation of Persistent Atrial Fibrillation and the Hybrid Ablation Approach for Persistent Atrial Fibrillation Management: A Single-center Outcomes Study. *J. Innov. Card. Rhythm Manag.* 2018;9:3372. <https://doi.org/10.19102/icrm.2018.091003>
- 8 Kistler P. M., Chieng D., Sugumar H., Ling L. H., Segan L., Azzopardi S., Al-Kaisey A., Parameswaran R., Anderson R. D., Hawson J., et al. Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation The CAPLA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329:127-135. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23722>
- 9 Sauer W. H., Alonso C., Zado E., Cooper J. M., Lin D., Dixit S., Russo A., Verdino R., Ji S., Gerstenfeld E. P., et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: Response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation.* 2006;114:191-195. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621896>
- 10 Moe G.K., Abildskov J.A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart J.* 1959;58:59. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1)
- 11 Allesie M.A., de Groot N.M., Houben R.P., Schotten U., Boersma E., Smeets J.L., Crijns H.J. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: Longitudinal dissociation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2010;3:606-615. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.910125>
- 12 Jalife J., Berenfeld O., Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002;54:204-216. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00223-7)
- 13 Aronis K.N., Berger R.D., Ashikaga H. Rotors How Do We Know When They Are Real? *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2017;10:e005634. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005634>
- 14 Narayan S.M., Krummen D.E., Shivkumar K., Clopton P., Rappel W.J., Miller J.M. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60:628-636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.022>
- 15 Parameswaran R., Voskoboinik A., Gorelik A., Lee G., Kistler P.M., Sanders P., Kalman J.M. Clinical impact of rotor ablation in atrial fibrillation: A systematic review. *Europace.* 2018;20:1099-1106. <https://doi.org/10.1093/europace/eux370>
- 16 Cuculich P. S., Wang Y., Lindsay B. D., Faddis M. N., Schuessler R. B., Damiano R. J., Jr., Li L., Rudy Y. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation.* 2010;122:1364-1372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945709>
- 17 Ausma J., Wijffels M., Thoné F., Wouters L., Allesie M., Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation.* 1997;96:3157-3163. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3157>
- 18 Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., Morgante E., Russo M.A., Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with single atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-1184. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1180>
- 19 Wijesurendra R. S., Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105:1860-1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
- 20 Tahhan A.S. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14:1849-1855. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.028>
- 21 Rahmutula D., Marcus G.M., Wilson E.E., Ding C.H., Xiao Y., Paquet A.C. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor-beta1. *Cardiovasc. Res.* 2013;99:769-779. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt074>
- 22 Tan A.Y., Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *Cardiovasc. Pharmacol.* 2011;57:625-629. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3182073c78>
- 23 Harada M., Luo X., Qi X.Y., Tadevosyan A., Maguy A., Ordog B., Ledoux J., Kato T., Naud P., Voigt N., et al. Transient Receptor Potential Canonical-3 Channel-Dependent Fibroblast Regulation in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012;126:2051-2064. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121830>
- 24 Yoo S., Aistrup G., Shiferaw Y., Ng J., Mohler P.J., Hund T.J., Waugh T., Browne S., Gussak G., Gilani M., et al. Oxidative stress creates a unique CaMKII-mediated substrate for atrial fibrillation in heart failure. *JCI Insight.* 2018;3:e120728. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120728>
- 25 Ho E., Galougahi K.K., Liu C.C., Bhindi R., Figtree G.A. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research practice. *Redox Biol.* 2013;1:483-491. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.07.006>
- 26 Sagris M., Vardas E.P., Theofilis P., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Tousoulis D. Antonopoulos, Evangelos Oikonomou and Dimitris Tousoulis Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>
- 27 Zaidi Y., Aguilar E.G., Troncoso M., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. Immune regulation of cardiac fibrosis post myocardial infarction. *Cell Signal.* 2021;77:109837. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109837>
- 28 Dumitriu I.E., Dimou P., Kaur S., Dinkla S., Kaski J.C., Camm A.J. Increase in inflammatory T cell subsets in atrial fibrillation: The missing link underlying inflammation in AF. *Eur. Heart J.* 2020;41(Suppl. 2):ehaa946.3692. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3692>
- 29 Legere S.A., Haidl I.D., Légaré J.F., Marshall J.S. Mast Cells in Cardiac Fibrosis: New Insights Suggest Opportunities for Intervention. *Front. Immunol.* 2019;10:580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00580>
- 30 Murray D.B., McLarty-Williams J., Nagalla K.T., Janicki J.S. Trypsin activates isolated adult cardiac fibroblasts via protease activated receptor-2 (PAR-2). *J. Cell Commun. Signal.* 2012;6:45-51. doi:10.1007/s12079-011-0146-y

- 31 Shiota N., Jin D., Takai S., Kawamura T., Koyama M., Nakamura N. Miyazaki Chymase is activated in the hamster heart following ventricular fibrosis during the chronic stage of hypertension. *FEBS Lett.* 1997;406:301-304. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00295-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00295-0)
- 32 Deb B., Ganesan P., Feng R., Narayan S.M. Identifying Atrial Fibrillation Mechanisms for Personalized Medicine. *J. Clin. Med.* 2021;10:5679. <https://doi.org/10.3390/jcm10235679>
- 33 Iwasaki Y.K., Nishida K., Kato T., Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology Implications for Management. *Circulation.* 2011;124:2264-2274. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893>
- 34 Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ. Res.* 2014;114:1483-1499. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302226>
- 35 Chaldoupi S.M., Loh P., Hauer R.N., De Bakker J.M., van Rijen H.V. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2009;84:15-23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp203>
- 36 Marrouche N. F., Wilber D., Hindricks G., Jais P., Akoum N., Marchlinski F., Kholmovski E., Burgon N., Hu N., Mont L., et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation The DECAAF Study. *JAMA.* 2014;311:498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
- 37 Marrouche N.F., Greene T., Dean J.M., Kholmovski E.G., Boer L.M. D., Mansour M., Calkins H., Marchlinski F., Wilber D., Hindricks G., et al. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021;32:916-924. <https://doi.org/10.1111/jce.14957>
- 38 Chen P. S., Chen L. S., Fishbein M. C., Lin S. F., Nattel S. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy. *Circ. Res.* 2014;114:1500-1515. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303772>
- 39 Lau D.H., Schotten U., Mahajan R., Antic N.A., Hatem S.N., Pathak R.K., Hendriks J.M.L., Kalman J.M., Sanders P. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: Practical applications. *Eur. Heart J.* 2016;37:1573-1581. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv375>
- 40 Stephane N. Hatem and Prashanthan Sanders Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2014;102:205-213. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu045>
- 41 Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Levy D., Ellinor P.T., Wang T.J., Schnabel R.B., Vasan R.S., Fox C.S., et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2010;3:345-350. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055>
- 42 Mahajan R., Nelson A., Pathak R.K., Middeldorp M.E., Wong C.X., Twomey D.J., Carbone A., Teo K., Agbaedeng T., Linz D., et al. Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity: Impact of Adjacent Epicardial Fat. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4:1529-1540. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.014>
- 43 Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M., Mehta A.B., Mahajan R., Wong C.X. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:2159-2169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002>
- 44 Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R., Redline S., Brown D.L., El-Sherif N., Mehra R., Bozkurt B., Ndumele C.E., Somers V.K. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e56-e67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>
- 45 Voskoboinik A., Prabhu S., Ling L.H., Kalman J.M., Kistler P.M. Alcohol and Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2567-2576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.074>
- 46 Lubitz S.A., Yin X., Fontes J.D., Magnani J.W., Rienstra M., Pai M. Association Between Familial Atrial Fibrillation and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2010;304:2263-2269. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1690>
- 47 Christophersen I.E., Ellinor P.T. Genetics of atrial fibrillation: From families to genomes. *J. Hum. Genet.* 2016;61:61-70. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.44>
- 48 Nielsen J.B., Graff C., Pietersen A., Lind B., Struijk J.J., Olesen M.S., Haunsø S., Gerds T.A., Svendsen J.H., Køber L., et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:2557-2564. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.032>
- 49 Tucker N.R., Ellinor P.T. Ellinor Emerging Directions in the Genetics of Atrial Fibrillation. *Circ. Res.* 2014;114:1469-1482. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302225>
- 50 Li Q., Huang H., Liu G., Lam K., Rutberg J., Green M.S. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009;380:132-137. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.052>
- 51 Yang Y., Wang M., Zhang X., Tan H.W., Shi H.F., Jiang W.F., Wang X.H., Gang W.Y. GATA4 loss-of-function mutations in familial atrial fibrillation. *Clin. Chim. Acta.* 2011;412:1825-1830. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.06.017>
- 52 Yang Y.Q., Wang J., Wang X.H., Wang Q., Tan H.W., Zhang M., Shen F.F., Jiang J.Q., Fang W.Y., Liu X. Mutational spectrum of the GATA5 gene associated with familial atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2012;157:305-307. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.132>
- 53 Yang Y., Wang X., Tan H.W., Jiang W.F., Fang W.Y., Liu X. Prevalence and spectrum of GATA6 mutations associated with familial atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2012;155:494-496. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.091>
- 54 Xie W.H., Chang C., Xu Y.J., Li R.G., Qu X.K., Fang W.Y., Liu X., Yang Y.Q. Prevalence and spectrum of Nkx2.5 mutations associated with idiopathic atrial fibrillation. *Clinics.* 2013;68:777-784. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(06\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)09)
- 55 Wang J., Zhang D.F., Sun Y.M., Li R.G., Qui X.B., Qu X.K., Liu X., Gang W.Y., Yang Y.Q. NKX2-6 mutation predisposes to familial atrial fibrillation. *Int. J. Mol. Med.* 2014;34:1581-1590. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1971>
- 56 Feghaly J., Zakka P., London B., MacRae C.A., Refaat M.M. Genetics of Atrial. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e009884. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009884>
- 57 Chinchilla A., Daimi H., Lozano-Velasco E., Dominguez J.N., Caballero R., Delpón E. PITX2 Insufficiency Leads to Atrial Electrical and Structural Remodeling Linked to Arrhythmogenesis. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011;4:269-279. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958116>
- 58 Bhatia G.S., Lip G.Y. Atrial Fibrillation Post-Myocardial Infarction: Frequency, Consequences and Management. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2004;1:149-155. <https://doi.org/10.1007/s11897-004-0002-y>
- 59 Soliman E. Z., Safford M. M., Muntner P., Khodneva Y., Dawood F. Z., Zakai N. A., Thacker E. L., Judd S., Howard V. J., Howard G., et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern. Med.* 2014;174:107-114. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11912>
- 60 Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur. Heart J.* 2009;30:1038-1045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn579>

- 61 Goldberg R.J., Yarzebski J., Lessard D., Wu J., Gore J.M. Recent trends in the incidence rates of and mortality rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *Am. Heart J.* 2002;143:519-527. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120410>
- 62 Carnicelli A.P., Owen R., Pocock S.J., Brieger D.B., Yasuda S., Nicolau J.C. Atrial fibrillation and clinical outcomes 1 to 3 years after myocardial infarction. *Open Heart.* 2021;8:e001726. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001726>
- 63 Jabre P., Jouven X., Adnet F., Thabut G., Bielinski S.J., Weston S.A., Roger V.L. Atrial Fibrillation and Death After Myocardial. *Circulation.* 2011;123:2094-2100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192>
- 64 Parashar S., Kella D., Reid K.J., Spertus J.A., Tang F., Langberg J., Vaccarino V., Kontos M.C., Lopes R.D., Lloyd M.S. New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction and Its Relation to Admission Biomarkers (from the TRIUMPH Registry) Susmita. *Am. J. Cardiol.* 2013;112:1390-1395. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.006>
- 65 Xu Y., Sharma D., Du F., Liu Y. The role of Toll-like receptor 2 and hypoxia-induced transcription factor-1 α in the atrial structural remodeling of non-valvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:2940-2941. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.174>
- 66 Liang F., Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: A vicious cycle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021;320:H1-H12. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00702.2020>
- 67 Zukela T., Zhou Q., Wang H., Zhou X., Li Y., Zhang Y. Relationship between new-onset atrial fibrillation and sympathetic neural remodeling in a canine acute myocardial infarction model. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2015;43:975-981.
- 68 Landstrom A.P., Dobrev D., Wehrens X.H. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circ. Res.* 2017;120:1969-1993. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310083>
- 69 Mas J. L., Derumeaux G., Guillon B., Massardier E., Hosseini H., Mechtaouf L., Arquizan C., Béjot Y., Vuillier F., Detante O., et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1011-1021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>
- 70 Søndergaard L., Kasner S. E., Rhodes J. F., Andersen G., Iversen H. K., Nielsen-Kudsk J. E., Settergren M., Sjöstrand C., Roine R. O., Hildick-Smith D., et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N.Engl. J. Med.* 2017;377:1033-1042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>
- 71 Mojajidi M.K., Zaman M.O., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Patel N.K., Agarwal N., Tobis J.M., Meier B. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71:1035-1043. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.059>
- 72 Guedeney P., Laredo M., Zeitouni M., Hauguel-Moreau M., Wallet T., Elegamandji B., Alamowitch S., Crozier S., Sabben C., Deltour S., et al. Supraventricular Arrhythmia Following Patent Foramen Ovale Percutaneous Closure. *Cardiovasc. Interv.* 2022;15:2315-2322. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.044>
- 73 Frendl G., Sodickson A.C., Chung M.K., Waldo A.L., Gersh B.J., Tisdale J.E., Calkins H., Aranki S., Kaneko T., Cassivi S., et al. AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148:e153-e193. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.036>
- 74 Philip I., Berroeta C., Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2014;27:344-352. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000070>
- 75 Lubitz S. A., Yin X., Rienstra M., Schnabel R. B., Walkey A. J., Magnani J. W., Rahman F., McManus D. D., Tadros T. M., Levy D., et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015;131:1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014058>
- 76 Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C., Kar B., Lee V.V., Elayda M., Lopez J.A., Rasekh A., Wilson J.M., Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:742-748. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.023>

Авторская справка**Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич**

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-4808-1546

Вклад автора: разработка концепции исследования.

Кудаев Магомед Тагирович

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры терапии ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0001-5446-1775

Вклад автора: обсуждение результатов.

Махмудова Эльмира Рашитбековна

Канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0003-2483-5937

Вклад автора: анализ литературных данных.

Хабчабов Рустам Газимагомедович

Канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.
ORCID 0000-0002-8174-3900

Вклад автора: степень новизны.

Author's reference**Alijadzhi A. Abdullaev**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, Emergency Care and General Medical Practice, Faculty of Advanced Training and PPS, Dagestan State Medical University.
ORCID 0000-0002-4808-1546

Author's contribution: development of the research concept.

Magomed T. Kudayev

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Faculty of Advanced Training and Professional Development, Dagestan State Medical University.
ORCID 0000-0001-5446-1775

Author's contribution: discussion of results.

Elmira R. Makhmudova

Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy of Faculty of advanced training and professional retraining of specialists, Dagestan State Medical University.
ORCID 0000-0003-2483-5937

Author contribution: analysis of literature data.

Rustam G. Khabchabov

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiology, Emergency Care and General Medical Practice, Faculty of Advanced Training and PPS, Dagestan State Medical University.
ORCID 0000-0002-8174-3900

Author's contribution: degree of novelty.

Гафурова Разият Магомедтагировна

Доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0001-6790-1020

Вклад автора: обсуждение полученных результатов.

Исламова Уммет Абдулхакимовна

Канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-1280-1505

Вклад автора: обработка данных.

Джанбулатов Мурат Абдулвагитович

Канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0001-6789-8853

Вклад автора: дизайн обзора.

Анатова Аминат Анатовна

Канд. мед. наук, ассистент кафедры кардиологии, скорой помощи и общей врачебной практики ФПК и ППС, Дагестанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-6009-9511

Вклад автора: обсуждение обзора.

Абдуллаева Аида Мурадовна

Студентка лечебного факультета 4 группа, 6 курс, Дагестанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-8935-220X

Вклад автора: поиск информации.

Raziyat M. Gafurova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiology, Emergency Care and General Medical Practice, Faculty of Advanced Training and PPS, Dagestan State Medical University.

ORCID 0000-0001-6790-1020

Author's contribution: discussion of the obtained results.

Ummet A. Islamova

Islamova Ummet Abdulkhakimovna

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiology, Emergency Care and General Medical Practice, Faculty of Advanced Training and PPS, Dagestan State Medical University.

ORCID 0000-0002-1280-1505

Author's contribution: data processing

Murat A. Dzhanbulatov

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry, Faculty of Advanced Training and PPS, Dagestan State Medical University.

ORCID 0000-0001-6789-8853

Author's contribution: review design.

Aminat A. Anatova

Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Cardiology, Emergency Care and General Medical Practice, Faculty of Advanced Training and PPS, Dagestan State Medical University.

ORCID 0000-0002-6009-9511

Author's contribution: discussion of the review.

Abdullaeva Aida Muradovna

Student of the medical faculty, 4th group, 6th year, Dagestan State Medical University.

ORCID 0000-0002-8935-220X

Author's contribution: Information retrieval.