

Новый подход коррекции контроля частоты сердечных сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий. Пилотное исследование

Татарский Б. А.¹, Казеннова Н. В.¹, Баталов Р. Е.², Попов С. В.²

Цель. Проверка гипотезы, что комбинированное использование ивабрадина (ингибитор I₁ каналов) и ранолозина (блокатор поздних натриевых каналов) могут снизить частоту сокращений желудочков у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), резистентной к стандартной урежающей терапии.

Материал и методы. В исследование было включено 25 пациентов с постоянной формой ФП и неконтролируемой частотой сокращений желудочков. У всех пациентов регистрировалась хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса I-III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Доза ивабрадина составляла 2,5 мг 2 раза/сут., доза ранолозина — 250 мг 2 раза/сут. Суточное мониторирование электрокардиограммы производилось через 1, 2, 4 нед. и в конце исследования. Длительность наблюдения составила 8 нед.

Результаты. У 68% пациентов достигнут эффект, соответствующий критериям "строгого" контроля частоты, у 16% — "мягкого" контроля частоты. Отсутствовал эффект снижения частоты сокращений желудочков в 12%, и в 4% развились побочные явления.

Заключение. Комбинированное использование ивабрадина и ранолозина у больных с постоянной формой ФП и нерегулируемой частотой сокращений желудочков снижает частоту без удлинения интервала QT или снижения сократительной функции левого желудочка. Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что подавление I₁ тока и доминирующей частоты фибрилляции может стать новой целью терапии при лечении постоянной формы ФП. Необходимы проспективные рандомизированные исследования для определения роли препаратов в качестве контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с постоянной формой ФП, влияющих на эффективность, безопасность, частоту госпитализаций и другие клинические исходы.

Ключевые слова: постоянная форма фибрилляции предсердий, контроль частоты сокращений желудочков, ивабрадин, ранолозин.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Татарский Б. А. — д.м.н., профессор, г.н.с. научно-исследовательской лаборатории "Клиническая аритмология", ORCID: 0000-0001-7303-9756, Казеннова Н. В. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории "Клиническая аритмология", ORCID: 0000-0003-0523-9339, Баталов Р. Е.* — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
romancer@cardio-tomsk.ru

AB — атриовентрикулярный, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СМ ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, СН — сердечная недостаточность, СУ — синусовый узел, ЧСЖ — частота сокращения желудочков, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 25.06.2019

Рецензия получена 31.07.2019

Принята к публикации 14.08.2019



Для цитирования: Татарский Б. А., Казеннова Н. В., Баталов Р. Е., Попов С. В. Новый подход коррекции контроля частоты сердечных сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий. Пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3388. doi:10.15829/1560-4071-2020-3388

A new approach to heart rate control in patients with permanent atrial fibrillation. Pilot study

Tatarsky B. A.¹, Kazennova N. V.¹, Batalov R. E.², Popov S. V.²

Aim. To test the hypothesis that the combined use of ivabradine (I₁ inhibitor) and ranolazine (late sodium channel blocker) can reduce the ventricular rate in patients with permanent atrial fibrillation (AF) resistant to standard heart rate-lowering therapy.

Material and methods. The study included 25 patients with a permanent AF and an uncontrolled ventricular rate. All patients had NYHA class I-III heart failure with preserved ejection fraction. Patients took ivabradine 2,5 mg twice daily and ranolazine 250 mg twice daily. Twenty-four Holter monitoring was performed after 1, 2, 4 weeks and at the end of the study. The follow-up lasted 8 weeks.

Results. In 68% and 16% of patients, strict and lenient rate control was achieved, respectively. There was no ventricular rate decrease in 12% of patients. Adverse effects developed in 4% of subjects.

Conclusion. The combined use of ivabradine and ranolazine in patients with a permanent AF and uncontrolled ventricular rate reduces the rate without QT prolongation or reducing left ventricular contractile function. The findings support the hypothesis that the suppression of I₁ current and dominant fibrillation frequency

may be a new goal of permanent AF therapy. Prospective, randomized studies are needed to determine the role of drugs for ventricular rate control in patients with permanent AF and to study the effects on efficacy, safety, hospitalization frequency, and other clinical outcomes.

Key words: permanent atrial fibrillation, ventricular rate control, ivabradine, ranolazine.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Tatarsky B. A. ORCID: 0000-0001-7303-9756, Kazennova N. V. ORCID: 0000-0003-0523-9339, Batalov R. E.* ORCID: 0000-0003-1415-3932, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Corresponding author:
romancer@cardio-tomsk.ru

Received: 25.06.2019 Revision Received: 31.07.2019 Accepted: 14.08.2019

For citation: Tatarsky B. A., Kazennova N. V., Batalov R. E., Popov S. V. A new approach to heart rate control in patients with permanent atrial fibrillation. Pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3388. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3388

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией, характеризующейся повышенной заболеваемостью и смертностью. Наличие ФП часто сопровождается значимой сопутствующей патологией и повышенным риском развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточностью (СН), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, эта аритмия ассоциирована с повышением частоты госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физических нагрузок [1]. Обычно постоянная форма ФП сочетается с рядом таких симптомов, как слабость, утомляемость, головокружение, сердцебиение, перебои, одышка, болевые ощущения в груди [2]. Эта симптоматика часто связана с неконтролируемой частотой сокращений желудочков (ЧСЖ). Контроль ЧСЖ с сохранением ее в покое на уровне <80 уд./мин, уменьшает тяжесть течения заболевания при ФП и улучшает качество жизни. По сравнению с контролем ритма, при использовании тактики ведения, направленной на контроль ЧСЖ, отмечается уменьшение побочных проявлений антиаритмических препаратов, снижение числа госпитализаций и отсутствие различий в смертности [3]. В случае постоянной формы ФП контроль ЧСЖ является составной частью медикаментозной стратегии, что подчеркивается в последних версиях методических рекомендаций по лечению ФП [4]. У пациентов с данной формой ФП контроль ЧСЖ обычно осуществляется при помощи препаратов, удлиняющих рефрактерность атриовентрикулярного (АВ) узла. Результатом такого увеличения рефрактерности является торможение проведения волн ff через АВ систему. Традиционными вариантами проведения контроля ЧСЖ являются бета-блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) и дигоксин.

Недигидропиридиновые БКК и бета-блокаторы могут оказывать негативное действие на гемодинамику, включая гипотензию, брадикардию, АВ-блокаду высокой степени и отрицательный инотропный эффект. Помимо этого, лечение бета-блокаторами сопровождается негативным влиянием на качество жизни в виде бронхоспазма или общей слабости. Риск брадикардии и гипотонии значимо возрастает при сочетании бета-блокаторов и недигидропиридиновых БКК. Дигоксин снижает ЧСЖ в покое, но неэффективен в плане контроля частоты при нагрузке. Более того, согласно имеющимся в настоящее время сведениям, у 20-30% пациентов с постоянной

формой ФП невозможно достичь адекватного контроля ЧСЖ [5].

При анализе результатов исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), в котором сравнивались стратегии контроля ритма и контроля ЧСЖ, выявлено, что для достижения целевой ЧСЖ необходимы частая смена препаратов и комбинированная терапия. При лечении бета-блокаторами целевая ЧСЖ достигалась у 70% пациентов, в то время как недигидропиридиновые БКК и дигоксин были менее эффективными (54% и 58%, соответственно). Хотя адекватный контроль ЧСЖ достигался у $>80\%$ пациентов обычно на фоне комбинированной терапии, у 15% пациентов требовался переход на тактику контроля ритма. Вдобавок к этому, негативные проявления или другие клинические находки приводили к отмене препаратов у 16,7% в группе контроля ЧСЖ [6]. Современными альтернативными методами ведения пациентов с постоянной формой ФП, у которых не удается достичь целевых значений ЧСЖ или не переносящих препараты для контроля частоты, являются абляция АВ-узла с имплантацией постоянного электрокардиостимулятора или переход на тактику ведения, направленную на контроль ритма [7].

Выявление фармакологических средств, которые дают надежный и предсказуемый контроль ЧСЖ при минимальном негативном действии на гемодинамику, может значимо влиять на ведение пациентов с постоянной формой ФП. В последние годы вырос интерес к ингибитору I_f каналов ивабрадину после того, как на экспериментальных моделях животных были обнаружены активируемые при гиперполяризации каналы, степень открытости которых регулируется циклическим нуклеотидом (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels — HCN), ответственным за экспрессию I_f тока в миокарде [8]. В синусовом узле (СУ) изоформа HCN4 является мишенью ивабрадина — брадикардического агента, который на данный момент является единственным препаратом, специфически блокирующим I_f . Тем не менее, было показано, что кроме СУ I_f каналы можно также найти в АВ узле. Проведенные экспериментальные исследования на животных показали, что ингибитор I_f каналов приводит к зависимому от скорости снижению проводимости АВ узла при постоянной форме ФП, что свидетельствует о роли I_f каналов в модулировании проведения по АВ узлу [9]. Два опубликованных клинических случая [10, 11] и одно проспективное рандомизированное двойное

слепое плацебо-контролируемое исследование [12], в котором использовался ивабрадин по 5 мг 2 раза/сут. у 21 пациента с постоянной формой ФП, показали, что применение препарата может приводить к замедлению ЧСЖ у данной категории больных.

Представляется, что ЧСЖ при постоянной форме ФП может быть снижена путем замедления проводимости АВ узла вследствие увеличения его эффективного рефрактерного периода и уменьшения доминирующей частоты ФП. Учитывая то, что ивабрадин уменьшает ЧСЖ при ФП путем ингибирования I_f в АВ узле, а ранолазин способен снижать доминирующую частоту фибрилляции в предсердии [13], комбинированное применение этих препаратов сможет снизить желудочковую частоту ФП без ухудшения параметров гемодинамики.

Кроме того, ориентация на данный подход предполагает преимущества по сравнению с обычными препаратами, замедляющими АВ проводимость, которые могут снизить сократительную способность ЛЖ. В эксперименте было показано, что комбинированное введение 0,25 мг/кг ивабрадина с ранолазином снижало частоту сокращений желудочков при ФП на $51,9 \pm 9,7$ уд./мин (23%, $p=0,017$) и доминирующую частоту ФП на $2,8 \pm 0,5$ Гц (32%, $p=0,005$) при отсутствии изменений сократительной функции ЛЖ [14].

Выбор комбинированной терапии в данном пилотном исследовании был обусловлен тем, что ивабрадин, обладая нейтральным гемодинамическим профилем, может стать многообещающим препаратом для контроля ЧСЖ у пациентов с постоянной формой ФП. Его комбинация с ранолазином, вероятно, перспективна, главным образом, по двум причинам. Во-первых, комбинированная терапия позволяет достичь желаемой ЧСЖ у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с монотерапией. Во-вторых, комбинация низких доз двух препаратов, возможно, переносится лучше, чем монотерапия ивабрадином в стандартных дозах.

Цель данного пилотного исследования — проверка гипотезы о том, что комбинированное использование ивабрадина (ингибитор I_f каналов) и ранолазина (блокатор поздних натриевых каналов) может снижать ЧСЖ у пациентов с постоянной формой ФП, резистентной к стандартной урежающей терапии.

Материал и методы

В данное пилотное исследование было включено 25 пациентов (средний возраст 69 ± 8 лет, 13 женщин) с постоянной формой ФП и ЧСЖ в покое ≥ 90 уд./мин или средней ЧСЖ ≥ 110 уд./мин в течение дня и резистентной к урежающей терапии на фоне приема бета-блокаторов в максимально переносимых дозах или недигидропиридиновых БКК. Критерии исключения были стандартными для проведения исследований данной направленности. Диагноз основного заболе-

вания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) основывался либо на результатах проведенных коронароангиографий, либо показателях стресс-эхокардиографии. Двухмерная эхокардиография проводилась для уточнения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, величины фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Диагноз хронической СН (ХСН) с сохраненной ФВ основывался на основных параметрах, изложенных в современных рекомендациях [7]: СН с сохраненной ФВ (ФВ ЛЖ $>50\%$); повышение концентрации N-концевого про-B-натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл, и наличие хотя бы одного дополнительного критерия: а) структурное заболевание сердца (гипертрофия ЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ >115 г/м² для мужчин; >95 г/м² для женщин и/или увеличение левого предсердия (ЛП), индекс объема которого был >34 мл/м²); б) диастолическая дисфункция, $E/e^1 >13$, $e^1 <9$ см/сек. Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев применялась спиральная компьютерная томография сердца. Длительность наблюдения составила 8 нед. Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) в большинстве случаев производилось через 1, 2, 4 нед. и в конце исследования.

Из 25 включенных пациентов у 14 была диагностирована стабильная ИБС, у 11 — ИБС и артериальная гипертензия. У всех пациентов отмечалась ХСН I–III функционального класса (ФК). У 4 пациентов была диагностирована ХСН I ФК, у 18 — ХСН II ФК и у 3 больных — с ХСН III ФК. У 7 пациентов основное заболевание сочеталось с обструктивным заболеванием легких, у половины — с сахарным диабетом 2 типа. Диаметр ЛП у всех пациентов был в среднем $49,8 \pm 5,9$ мм, объем ЛП — $97,2 \pm 9,4$ мл, индекс объема ЛП — $57,3 \pm 23,2$ мл/м², ФВ ЛЖ составила $\geq 50\%$, индекс массы миокарда ЛЖ составил $137,5 \pm 7,1$. Концентрация NT-proBNP составила в среднем 887,9 пг/мл.

У всех пациентов отмечались характерные симптомы: слабость, одышка при умеренной физической нагрузке, сердцебиение, перебои в области сердца, но в большинстве случаев отсутствовали признаки задержки жидкости в организме. Пациенты постоянно принимали препараты, направленные на уменьшение проявлений СН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецептора ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы альдостерона). Длительность постоянной формы ФП составила в среднем $4,2 \pm 1,4$ лет.

Препараты, снижающие скорость проведения по АВ узлу, отменялись перед включением в исследо-

Таблица 1

Динамика изменений ЧСЖ при лечении ивабрадином и ранолазином

	1	2	3	4	5	6
ЧСЖ ср.д.	109,3±13,7	85,2±14,2	81,7±12,3	73,5±14,4	71,3±12,1	23,1±9,8*
ЧСЖ мин.д.	79,4±16,6	69,5±13,4	68,1±14,5	66,3±17,1	67,1±12,5	11,1±12,9
ЧСЖ макс.д.	160,9±16,8	130,8±18,4	130,2±15,9	128,4±16,2	127,9±17,5	26,6±8,7*
ЧСЖ ср.н.	87,9±17,9	74,6±16,2	73,1±17,3	71,7±17,4	72,8±16,1	13,9±9,4
ЧСЖ мин.н.	72,4±16,5	67,1±14,7	60,5±14,8	61,7±16,1	62,1±12,5	9,6±3,9
ЧСЖ макс.н.	126,4±19,5	100,1±16,8	78,2±16,6	77,9±18,4	80,5±17,4	29,9±11,2*

Примечания: 1 — исходно, 2 — на фоне исследуемых препаратов через нед., 3 — через две нед., 4 — через четыре нед., 5 — в конце исследования, 6 — снижение (%); * — достоверность различий $p < 0,05$ в сравнении с исходными параметрами и окончанием исследования.

Сокращения: ЧСЖ ср.д. — средняя частота сокращений желудочков днем, ЧСЖ мин.д. — минимальная частота сокращений желудочков днем, ЧСЖ макс.д. — максимальная частота сокращений желудочков днем, ЧСЖ ср.н. — средняя частота сокращений желудочков ночью, ЧСЖ мин.н. — минимальная частота сокращений желудочков ночью, ЧСЖ макс.н. — максимальная частота сокращений желудочков ночью.

вание (время “вымывания” составляло 5 периодов полувыведения для использовавшихся медикаментов). Доза исследуемых препаратов была ниже общепринятой с целью минимизирования возможных аддитивных побочных эффектов. Доза ивабрадина составляла 2,5 мг 2 раза/сут., доза ранолазина — 250 мг 2 раза/сут. Проведенное пилотное исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Пациенты были проинформированы, что это было использование ивабрадина и ранолазина “off label” (не по прямому назначению). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Из 25 пациентов с ФП и неконтролируемой ЧСЖ 17 участников (68%) на фоне приема ивабрадина и ранолазина достигли ЧСЖ, удовлетворяющей критериям “строгого” контроля частоты (ЧСЖ < 80 уд./мин в состоянии покоя и не более 110 в уд./мин при нагрузке). Четыре пациента (16%) достигли ЧСЖ, соответствующей рекомендациям по “мягкому” контролю частоты (в покое < 110 уд./мин). У трех пациентов (12%) отсутствовал адекватный эффект снижения ЧСЖ и один больной (4%) прекратил прием препаратов из-за возникших побочных явлений (головокружение, запоры, нарастание слабости).

Учитывая, что единственным методом, позволяющим оценить динамику ЧСЖ при ФП в течение суток, в т.ч. и при физической нагрузке, а также выявить периоды асистолии при ФП и желудочковые нарушения ритма, является СМ ЭКГ, результаты проведенного исследования оценивались этим способом. Кроме того, с учетом поставленной задачи исследования, анализ динамики параметров СМ ЭКГ позволяет судить об эффективности сочетанного приема изучаемых препаратов для контроля ЧСЖ, а также выраженных нарушений АВ проведения. Изменения ЧСЖ у пациентов с постоянной формой ФП при лечении ивабрадином и ранолазином представлены в таблице 1.

Как следует из представленных в таблице данных, отмечается снижение всех показателей, характеризующих суточные вариации ЧСЖ у пациентов с постоянной формой ФП и неконтролируемой тахисистолией. Статистически достоверные различия выделенных показателей регистрировались при сравнении исходной ЧСЖ и через 8 нед. приема препаратов: средняя ЧСЖ, максимальная частота днем и максимальная ЧСЖ ночью. Анализ динамики продолжительности пауз исходно и при использовании комбинации ивабрадина и ранолазина показывает некоторое увеличение в группе вмешательств, впрочем, не достигшее статистической достоверности. Так, исходно средняя и максимальная продолжительность паузы составляли $2159,6 \pm 29,4$ и $2345,6 \pm 43,5$, соответственно. После приема ивабрадина и ранолазина в конце исследования данные параметры составляли $2360,6 \pm 23,9$ и $2495,6 \pm 53,9$, соответственно. Таким образом, выявленные взаимоотношения между адекватным снижением ЧСЖ и отсутствием выраженного нарастания продолжительности АВ проведения на фоне сочетанного приема препаратов свидетельствует об отсутствии значимого “разброса” ЧСЖ.

Эффект “выравнивания, сглаженности” аритмии (меньшая дисперсия значений RR) в отсутствие значимого нарушения АВ проведения на фоне приема исследуемых препаратов, вероятно, обусловлен равномерным перераспределением интервалов RR в результате проведения на желудочки “измельченных” f-волн и воздействием ранолазина на доминирующий ритм предсердий. Снижение ЧСЖ при назначении ивабрадина и ранолазина сопровождалось выраженным клиническим улучшением: отмечалось значимое увеличение дистанции в ходе 6-минутного теста ходьбы и уменьшение выраженности жалоб в виде слабости, перебоев, одышки у пациентов с ответом на терапию по сравнению с теми, у кого такого ответа не было достигнуто. Кроме того, проведенный анализ показал, что при совместном приеме ивабрадина и ранолазина не отмечались сим-

птоматическая брадиаритмия и увеличение длительности интервала QT.

У 52% пациентов тахикардия сочеталась с наличием “тахикардических цепей”, под которыми понимается “наложение” на постоянную форму ФП периодов частого, достаточно регулярного ритма, что отражается на гистограмме интервалов RR пиком в зоне коротких распределений RR (“ранний” пик RR). Представляется, что вероятными причинами данного явления могут быть либо периодическое аномально быстрое проведение волн ff на желудочки, либо наличие периодов частого наджелудочкового ритма (эктопического или вследствие re-entry в АВ узле и других миокардиальных структурах). Обычно в таких случаях эффективное снижение ЧСЖ возможно достигнута приемом амиодарона, в ряде случаев — бета-блокаторами. В проведенном исследовании на фоне комбинированного приема исследуемых препаратов в 85% не регистрировались “тахикардические цепи”, что лишнее раз свидетельствует о возможном позитивном действии ивабрадина и ранолазина на контроль ЧСЖ.

Обсуждение

Как известно, контроль ЧСЖ является общепризнанной тактикой ведения пациентов с постоянной формой ФП. Проведенные исследования [3, 6] показали, что контроль ЧСЖ не уступал контролю ритма в отношении смертности. Кроме того, контроль ЧСЖ дает некоторое возможное преимущество, например, более низкий риск негативных проявлений, связанных с приемом препаратов и меньшее число госпитализаций. Среди препаратов, уменьшающих ЧСЖ, препаратами первого выбора являются бета-блокаторы и недигидропиридиновые БКК, однако их применение ограничено побочным действием на гемодинамику и возможностью достигать целевых значений ЧСЖ. Ивабрадин является специфическим ингибитором активируемого при гиперполяризации канала, степень открытости которого регулируется HCN первичным геном, ответственным за экспрессию I_f тока в миокарде. HCN каналы состоят из четырех человеческих изоформ (HCN 1-4) с высокой степенью подобия и общими биофизическими свойствами. Три изоформы (HCN-1, HCN-2 и HCN-4) экспрессируются тканями сердца, а HCN-2 и HCN-4 являются доминантными субтипами. В сердце здорового взрослого человека HCN каналы большей частью экспрессируются в проводящей системе, особенно, в СУ. Внутри проводящей системы было показано наличие регионарных различий в экспрессии различных мРНК HCN каналов [8].

Полученные данные свидетельствуют о роли I_f каналов в модулировании проведения по АВ узлу и его последующим действием на ЧСЖ на живых моделях сердца свиней и морских свинок с индуци-

рованной ФП [10-12]. Данный эффект усиливался при сочетанном введении ранолазина: когда ивабрадин вводился вскоре после ранолазина, ЧСЖ снизилась на 23 уд./мин [15]. Добавление к ивабрадину ранолазина обусловлено тем, что ранолазин, ингибируя быстрый и поздний ток натриевого канала, удлиняет продолжительность цикла ФП. Поверхностные f-волны — воспроизводимое отражение основной электрической активности предсердий. Частота f-волны связана с большей продолжительностью эпизода ФП. Частота фибрилляторной предсердной волны (f-волна) свидетельствует о доминирующей частоте. Проведенный качественный и количественный анализ подтвердил гипотезу, что ранолазин уменьшает доминирующую частоту f-волны, но не влияет на изменения организационного индекса и амплитуду f-волны. Организационный индекс количественно определяет степень организации ФП [14]. Отсутствие влияния ранолазина на амплитуду f-волны еще раз подтверждает его антифибрилляторную активность. Способность ранолазина уменьшать доминирующую частоту, но не организационный индекс ФП, вероятно, обусловлен его предсердно-специфическим и “прямым” частотно-зависимым действием на натриевые каналы.

Представляется, что аддитивный эффект ивабрадина с ранолазином превышал эффекты отдельных препаратов на длительность интервалов RR и доминирующую частоту ФП. Кроме того, при назначении ранолазина и ивабрадина не было выявлено значимого действия на величину АД. Полученные результаты в данном исследовании не позволяют судить о воздействии препаратов, в частности, ранолазина на проявления диастолической дисфункции, что обусловлено слишком малым числом пациентов. Тем не менее, у пациентов с постоянной формой ФП отмечались тенденция к улучшению состояния (понижение ФК СН у большинства пациентов) и снижение давления наполнения ЛЖ, рассчитанного по данным доплеровских показателей, тесно связанным с диастолической недостаточностью ЛЖ. Снижение последнего выявило тенденцию к улучшению типа наполнения ЛЖ. Но эти данные не следует экстраполировать на основную популяцию с постоянной формой ФП и СН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Заключение

В проведенном пилотном исследовании сочетанное применение ивабрадина и ранолазина у больных с постоянной формой ФП и нерегулируемой ЧСЖ уменьшало желудочковую частоту за счет снижения проводимости АВ узла и доминирующей частоты ФП без удлинения интервала QT или снижения сократительной способности ЛЖ. Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что подавление I_f тока и доминирующей частоты может стать новой целью

терапии при лечении постоянной формы ФП. Данный подход, показывая безопасный клинический профиль, предполагает преимущества по сравнению с обычными препаратами, которые замедляют проведение по АВ-узлу. Представляется, что, улучшая контроль ЧСЖ и снижая частоту развития побочных эффектов, комбинированное применение ивабрадина и ранолазина может привести к позитивным среднесрочным и долгосрочным последствиям в виде улучшения клинического состояния и переносимости нагрузок.

Необходимы проспективные рандомизированные исследования, чтобы определить роль ивабрадина и ранолазина в качестве контроля ЧСЖ у пациентов с постоянной формой ФП, влияния на эффективность, безопасность, частоту госпитализаций и другие клинические исходы.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 3rd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". *Europace*. 2012;14:8-27. doi:10.1093/europace/eur241.
2. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace*. 2014;16(6):787-96. doi:10.1093/europace/eut369.
3. Wyse D, Waldo A, DiMarco J, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33. doi:10.1056/NEJMoa021328.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, Journal of the American College of Cardiology. 2019. pii:S1547-5271(19)30037-2. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
5. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103:248-54. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.064.
6. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. AFFIRM Investigators, The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1201-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.032.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Herrmann S, Layh B, Ludwig A. Novel insights into the distribution of cardiac HCN channels: an expression study in the mouse heart. *J Mol Cell Cardiol* 2011;51:997-1006. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.09.005.
9. Verrier R, Bonatti R, Silva A, et al. If inhibition in the atrioventricular node by ivabradine causes rate-dependent slowing of conduction and reduces ventricular rate during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:2288-96. doi:10.1016/j.hrthm.2014.08.007.
10. Moubarak G, Logeart D, Cazeau S, et al. Might ivabradine be useful in permanent atrial fibrillation? *Int J Cardiol*. 2014;175:187-8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.183.
11. Kosiuk J, Oebel S, John S, et al. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 179:27-8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.062.
12. Wongcharoen W, Ruttanaphol A, Gunaparn S, et al. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;1224:252-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.044.
13. Daniels JD, Hill JA. Funny and late: targeting currents governing heart rate in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:3:336-8. doi:10.1111/jce.12597.
14. Verrier RL, Silva AF, Bonatti R. Combined Actions of Ivabradine and Ranolazine Reduce Ventricular Rate During Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;26:329-35. doi:10.1111/jce.12569.
15. Black-Maier E, Pokorney SD, Barnett AS. Ranolazine reduces atrial fibrillatory wave frequency. *Europace*. 2017;19:7:1096-100. doi:10.1093/europace/euw200.