ВОЗМОЖНЫЙ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Татарский Б. А.

Цель. Проверка гипотезы, что комбинированное использование блокатора позднего натриевого канала (ранолазин) с агонистом имидазолиновых рецепторов центрального действия (моксонидин) могут редуцировать частоту возникновения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) в позднем постаблационном периоде.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет (17 мужчин и 13 женщин) после катетерной радиочастотной абляции, проведенной по поводу симптомной, резистентной к антиаритмической терапии пароксизмальной формы ФП. За неделю до плановой процедуры абляции, пациенты получали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. и ранолазин 1000 мг/сут. После вмешательства и до окончания наблюдения (12 мес.) пациенты принимали эти препараты в указанных дозах.

Результаты. Из 28-х пациентов, включенных в анализ после 3-месячного "слепого" периода, к окончанию наблюдения осталось 25 больных. Из них у 4 пациентов (16%) регистрировались бессимптомные/малосимптомные рецидивы ФП. У остальных 21 (84%) больных пароксизмы не регистрировались при контрольных осмотрах, включавших длительное мониторирование электрокардиограммы.

Заключение. Проведенный анализ данного пилотного исследования показал, что комбинированный прием блокатора поздних натриевых каналов ранолазина и агониста имидазолиновых рецепторов центрального действия моксонидина, является эффективной и безопасной терапией, направленной на снижение поздних постаблационных рецидивов ФП.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-37-42>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, блокаторы поздних натриевых каналов, агонисты имидазолиновых рецепторов.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Татарский Б. А. — д.м.н. профессор, зав. НИЛ клинической аритмологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

btat@mail.ru

АД — артериальное давление, ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, ВНС — вегетативная нервная система, КА — катетерная абляция, КВ — кардиоверсия, ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, СР — синусовый ритм, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 23.01.2018

Рецензия получена 24.01.2018

Принята к публикации 31.01.2018

SUGGESTED CONSERVATIVE APPROACH TO PREVENTION OF LATE RECURRENT ATRIAL FIBRILLATION AFTER CATHETER ABLATION (PILOT STUDY)

Tatarsky B. A.

Aim. To workout a hypothesis that combinational usage of late sodium channel blocker ranolazine with imidazoline receptor agonist moxonidine might lead to reduced rate of recurrent atrial fibrillation (AF) in long-term post-ablation period.

Material and methods. To the study, 30 patients included, age 35 to 60 y.o. (17 males and 13 females) after catheter radiofrequency ablation for symptomatic, resistant to therapy paroxysmal AF. In a week before the scheduled procedure, patients had been taking moxonidine 0,2 mg per day and ranolazine 1000 mg per day. They continued to take these medications after the procedure for 12 months in the same dosages.

Results. Among 28 patients included to the analysis after 3-month blanking period, 25 ended the study. Of those 4 (16%) had non-symptomatic or mild symptomatic recurrent AF. Rest 21 (84%) did not present with paroxysms at control visits with long term ECG monitoring.

Conclusion. The analysis of this pilot study showed that combination of the late sodium channels antagonist ranolazine with imidazoline central receptor moxonidine is effective and safe therapy to reduce late post-ablation AF.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-37-42>

Key words: atrial fibrillation, late sodium channels blockers, imidazoline receptors agonists.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная устойчивая аритмия, характеризующаяся повышенной заболеваемостью, смертностью и снижением качества жизни [1]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, медикаментозное лечение представляет собой сложную клиническую задачу. Так, существующие фармакологические подходы ограничены умеренной эффективностью антиаритмических препаратов (ААП) и высоким риском развития опасных побоч-

ных осложнений, включающих проаритмические и органо-токсические эффекты. На сегодняшний день катетерная абляция (КА) является рекомендуемым методом лечения симптоматической и резистентной к медикаментозному лечению ФП. В настоящее время применение аблационных методик при лечении ФП становится все более распространенными, а их эффективность и безопасность доказаны в ряде крупных исследований. Установлено, что проведение КА приводит к снижению симптоматики, улучшению качества жизни; снижению объема анти-

аритмической терапии (ААТ), замедлению прогрессирования ФП, снижению риска смерти, возможности полного излечения от ФП [2].

Течение раннего постаблационного периода сопровождается рецидивированием ФП, что является обычным событием и отмечается у 40-50% пациентов [3]. Как правило, после оперативного вмешательства пациенты получают лечение ААП. Снижение частоты рецидивов ФП во время “слепого периода” (blinking period) является клинически важным, поскольку применение ААТ позволяет уменьшить потребность в кардиоверсии (КВ) или госпитализации. Вместе с тем, эффективность такой терапии в раннем постаблационном периоде не снижала в последующем риск поздних рецидивов ФП. Так, в рандомизированном, проспективном исследовании [4] было показано, что применение ААП I и III классов (исключая использование амиодарона), назначаемых в течение 6 недель после КА устьев легочных вен (ЛВ) у пациентов с анамнезом пароксизмальной ФП, снижало частоту раннего рецидивирования тахикардии, длительность эпизодов, частоту госпитализаций и КВ, но не влияло на частоту рецидивирования после 6 мес.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (AMIO-CATrial), проведенном в Дании [5], было показано, что восьминедельный курс лечения амиодароном после проведенной КА по поводу ФП, не снижал риск рецидивов ФП в последующие 6 мес., за исключением пациентов с персистирующей ФП.

Следует подчеркнуть, что рецидивы аритмии в течение первых трех мес. после аблации отличаются от таковых, возникающих за пределами “слепого” периода. Так, у 60% больных с ранними рецидивами предсердных тахикардий в отдаленном периоде регистрировался устойчивый синусовый ритм (СР) [6]. Представляется, что используемые ААП в идеале должны не только предотвращать ранние рецидивы, но обладать протективным действием в отдаленный период. Учитывая многофакторный генез рецидивов ФП в постаблационном периоде, представляется целесообразным сочетанное использование препаратов антиаритмического профиля и модулирующих автономную дезадаптацию.

Ранолазин первоначально был разработан как антиангинальный препарат, но позже было обнаружено, что благодаря многоканальным блокирующим свойствам также обладает антиаритмическим действием. В недавних проведенных пилотных неконтролируемых исследованиях была показана эффективность блокатора позднего натриевого канала (INaL) ранолазина в различных клинических ситуациях: купирование пароксизмальной ФП [7, 8], облегчение электрической КВ ФП [9], поддержание СР после КВ при персистирующей ФП [10] и профилактики постоперационной ФП [11].

В настоящее время вегетативная нервная система (ВНС) все более понимается как важный показатель предсердного аритмогенеза, помимо традиционных представлений о вагусной и адренергической формах ФП [12]. Последовательная комбинированная симпатическая и вагусная стимуляция чаще всего ответственна за возникновение пароксизмов ФП, чем исключительно симпатическая или парасимпатическая стимуляция. Высказано предположение, что модуляция ВНС, в особенности ее симпатической части, может быть применима при лечении ФП [13].

В ряде исследований были представлены доказательства, что подавление симпатического тонуса приводит к значительному снижению предсердной уязвимости и постаблационных рецидивов. Так, в одном перекрестном исследовании в одной из групп пациентов было показано, что фармакологическая центральная ингибция симпатической нервной системы связана со снижением бремени аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП [13]. В другом недавнем исследовании [14] установлено, что применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина сопровождалось снижением частоты развития поздних рецидивов ФП после аблации устьев ЛВ. Таким образом, можно предположить, что модуляция ВНС может быть перспективной стратегией для защиты миокарда от проаритмических вегетативных влияний и развития электрического, вегетативного и структурного ремоделирования предсердия [15].

Цель данного пилотного исследования — проверка гипотезы, что комбинированное использование ранолазина (блокатор INaL) с моксонидином (агонист имидазолиновых рецепторов центрального действия) могут редуцировать частоту возникновения рецидивов ФП в позднем постаблационном периоде.

Материал и методы

В данное пилотное исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет (17 мужчин и 13 женщин) после РЧА, проведенной по поводу симптомной, резистентной к ААТ пароксизмальной формы ФП. В 4 случаях была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), подтвержденная результатами нагрузочных тестов либо данными ранее проведенной коронарографии. В 8 случаях отмечалась ИБС и артериальная гипертензия, в 12 — изолированная систолическая гипертензия, а в остальных случаях заболевание сердечно-сосудистой системы установить не удалось. У трети пациентов основное заболевание сочеталось с obstructивными заболеваниями легких, у половины — сахарным диабетом II типа.

Пациенты исключались из исследования, если в анамнезе регистрировалась синусовая брадикардия, синдром тахи-бради, удлинённый интервал QT или синдром Бругада, данные о предыдущих эпизодах АВ

блокады 2-3 степени, наличие тромба в предсердиях, почечная или печеночная недостаточность, гипокалиемия, любые противопоказания к антикоагулянтной терапии, прием препаратов, удлиняющих интервал QT либо влияющих на метаболизм ранолазина, известная гиперчувствительность к моксонидину или ранолазину, сердечная недостаточность или нарушения функции левого желудочка (ФВ <40%), размер левого предсердия (ЛП) не более 45 мм, болезнь Паркинсона, эпилептические расстройства, глаукома, депрессия или использование антидепрессантов в анамнезе, беременность или лактация, нежелание пациента получать стандартное лечение или отсутствие согласия на участие в исследовании.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторные методы исследования — клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов. При необходимости больные консультировались отоларингологом, невропатологом, эндокринологом для исключения патологии ЛОР-органов, центральной нервной системы, заболеваний желез внутренней секреции. Инструментальные методы исследования сердца включали электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Для уточнения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, параметров внутрисердечной гемодинамики производилась двухмерная эхокардиография — секторальное сканирование и исследование в М-режиме на аппарате CFM-750 (“Сонотрон”, Германия). Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев применялась спиральная компьютерная томография сердца. Суточное (много-суточное) мониторирование ЭКГ в большинстве случаев производилась с помощью аппарата “Кардиотехника-4000”, (Инкарт, Санкт-Петербург). За неделю до плановой процедуры аблации, пациенты получали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут. и ранолазин 1000 мг/сут. После вмешательства и до окончания наблюдения пациенты принимали эти препараты в указанных дозах. Согласно имеющемуся экспертному мнению [3] первые три мес. после вмешательства расценивались как “слепой период”. В случае продолжительности рецидива ФП более 24 часов во время “слепого периода” выполнялась либо фармакологическая, либо электрическая КВ. Использование ААП IС и III классов не допускалось в ходе исследования, за исключением применения амиодарона для фармакологической КВ. При показаниях и последующего

проведения повторной КА пациенты исключались из анализа. Также исключались из исследования пациенты при отмене исследуемых препаратов. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. Пациенты были проинформированы, что это было “off label” (не по прямому назначению) использование моксонидина и ранолазина. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Критерием эффективности этого пилотного исследования являлось время до рецидива ФП после “слепого периода”. Эпизоды трепетания предсердий и других предсердных тахикардий по механизму *masco-reentry* также расценивались как рецидив. Оценивались такие критерии безопасности: осложнения при приеме фармакологических препаратов, смерть и госпитализация по всем причинам. Наблюдение за пациентами осуществлялось на контрольных визитах через 3, 6, 12, 24 мес. либо при ухудшении состояния. В ходе визита проводились клиническая оценка и физикальный осмотр, ЭКГ и амбулаторное трехсуточное мониторирование ЭКГ. В случаях появления симптомов, которые могли указывать на аритмию, пациентам также было рекомендовано связываться с исследователем.

Результаты

Из 30 пациентов, включенных в исследование, во время 3-месячного “слепого” периода у 6 больных (20%) отмечались рецидивы тахиаритмии. Причем, у двух пациентов регистрировалось левопредсердное трепетание предсердий: эти больные подверглись повторной процедуре КА и были исключены из исследования. У остальных — рецидивы ФП были купированы медикаментозной или электрической КВ. Таким образом, 28 пациентов были пригодны для анализа. После окончания “слепого периода” рецидивы ФП выявлены у 5 из 28 пациентов (17,8%): у трех больных через 4 мес. и двух — через 6 мес. Следует отметить, что у одного пациента из трех с рецидивами через 4 мес. отмечалась симптомная ФП. Аналогичная ситуация регистрировалась через 6 мес.: также у одного больного возникла симптомная ФП. В этих случаях потребовалось изменение протекторной терапии (эти больные были исключены из исследования). У остальных трех пациентов на фоне терапии рецидивы возникали реже и протекали без выраженных клинических проявлений. Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты с рецидивами ФП были старше, с более высоким индексом массы тела, более высокой частотой числа эпизодов ФП и более высоким уровнем систолического АД до вмешательства. Размер ЛП и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) были связаны с рецидивом так же, как и нарушение диастолической функции ЛЖ. Небольшое количество пациентов, включенных в исследование, не позволило про-

вести подробный анализ выявленных различий. Согласно операционному протоколу, у пациентов с рецидивами ФП отмечался более широкий объем воздействия (проведение дополнительных линий повреждения в базальных отделах и задней стенке ЛП) во время процедуры КА. При дальнейшем наблюдении у двух больных выявлены рецидивы: в одном случае бессимптомный вариант (зарегистрирован при проведении суточного мониторирования ЭКГ), в другом — симптомное рецидивирование, что послужило причиной повторного вмешательства (пациент выведен из исследования).

Таким образом, из 28 пациентов, включенных в анализ после 3-х месячного “слепого” периода, к окончанию наблюдения осталось 25. Из них у 4 больных (16%) регистрировались бессимптомные/малосимптомные рецидивы ФП. Не исключено, что таких пациентов было больше, поскольку отсутствовала возможность имплантировать постоянный подкожный регистратор ЭКГ на весь период наблюдения. У остальных 21 (84%) больных пароксизмы не регистрировались при контрольных осмотрах, включавших трехсуточное мониторирование ЭКГ. Проведенный анализ безопасности приема ранолазина и моксонидина показал отсутствие смертности, а госпитализация отмечалась в 6 случаях вне связи с проведенным вмешательством (заболевания бронхо-легочной системы, травмы и т.д.).

Серьезные перипроцедуральные осложнения среди 30 пациентов, подвергшихся радиочастотным воздействиям, включали 3 случая (один — транзиторная церебральная ишемическая атака и в двух случаях — “немые” ишемические инсульты, подтвержденные результатами нейровизуализации). Фатальных перипроцедуральных осложнений зарегистрировано не было. Частота негативных проявлений, потенциально связанных с комбинированным приемом ранолазина и моксонидина, была минимальной: у одного пациента отмечалась тошнота, у двух — запоры и в трех случаях — сухость слизистой полости рта. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата. Изменения длительности интервалов PQ, QRS, QTc не регистрировались за весь период наблюдения.

Таким образом, к окончанию исследования отмечалось снижение поздних постаблационных рецидивов ФП на фоне приема комбинированной терапии блокатора поздних натриевых каналов ранолазина и агониста имидазолиновых рецепторов центрального действия моксонидина.

Обсуждение

Рецидивы, возникающие после проведенной КА, значимо различаются в разные постаблационные периоды. Преходящие эффекты, такие как высокий уровень катехоламинов, замедленное восстановление

постаблационных повреждений и воспалительный процесс, вызванный острым повреждением ткани предсердий, могут способствовать развитию ранней проаритмической среды. Рецидивирование аритмии в отдаленные сроки после аблационных процедур преимущественно вызывается возобновлением проведения в ЛВ. В данной ситуации любой ААП с малой долей вероятности устойчиво подавит рецидивирование аритмии, и предпочитаемой тактикой лечения должно быть стремление к стойкой изоляции всех возобновившихся источников в ЛВ во время повторной процедуры аблации. В клинической практике достаточно большая часть больных остается на ААП при невозможности/нежелании проведения повторного воздействия.

Цель назначения ААП — минимизировать симптомные проявления ФП, уменьшить продолжительность пароксизмов ФП и частоту возникновения. Представляется, что эффективность ААП обусловлена их интегральным влиянием на критические компоненты аритмии, определяемые молекулярными мишенями на уровне клеточных мембран, под которыми понимают многочисленные селективные трансмембранные токи через ионные каналы и насосы [16].

Учитывая изменения в предсердиях в результате электромеханического ремоделирования, возникающего в результате существующей ФП и последствий катетерных вмешательств, значимый интерес представляют антиаритмические эффекты ранолазина как блокатора предсердно-селективных Na каналов. Экспериментально установлено, что ранолазин ингибирует каналы, находящиеся во всех камерах сердца, но с большим эффектом на предсердия, чем на желудочки, что обусловлено различиями в биофизических свойствах мембран кардиомиоцитов. Антиаритмический потенциал ранолазина обусловлен его способностью блокировать быстрые (INa) и медленные (INaL) натриевые токи, быстро активирующийся калиевый ток замедленного выпрямления (IKr), а также поздний кальциевый ток (ICaL). Предполагается, что в пределах дозировок, одобренных для клинического применения (т.е., 500 мг или 1000 мг 2 раза в день), токи, которые наиболее вероятно будут значимо подавляться ранолазином: INa, INaL и IKr в клетках предсердий и INaL и IKr в кардиомиоцитах желудочков при селективном подавлении Na каналов в предсердиях [17].

Основной антиаритмический эффект Na блокаторов главным образом обусловлен подавлением внутриклеточного патологического возбуждения, возникающего вследствие увеличения внутриклеточной перегрузки кальцием (Ca). В то же время, механизм re-entry может дополнительно подавляться за счет удлинения эффективного рефрактерного периода. Следует отметить, что хотя вклад INaL в механизм

патологической возбудимости является ключевым, удлинение эффективного рефрактерного периода зависит главным образом от блокаторов INa. Экспериментальные данные показали ингибирование Na каналов в ЛВ собаки после приема ранолазина, что может приводить к подавлению триггеров, возникающих в ЛВ [18]. Представляется, что ранолазин, вероятно, замедляет проведение между эктопической активностью ЛВ и ЛП, а при достаточной задержке проведения возникает блокада выхода эктопического очага. Это может служить объяснением эффективности использования ранолазина.

Теоретически обоснованным возможно считать сочетание нескольких ААП, действующих на разные конформационные состояния Na каналов. Большинство имеющихся в настоящее время клинических данных получены из небольших исследований с различной методологией. Лишь немногие из них были рандомизированными: сочетанное использование ранолазина и амиодарона для купирования ФП [19] и исследование HARMONY — комбинированное применение низких доз ранолазина и дронедарона у пациентов с пароксизмальной ФП [20].

Другой обоснованной мишенью профилактики рецидивов ФП в постаблационном периоде можно считать вегетативную дезадаптацию, которая является неотъемлемой частью сложного механизма инициации ФП. Традиционный взгляд на роль ВНС в генезе ФП основывался на различии преимущественно вагусной ФП (большинство пациентов с “идиопатической” пароксизмальной ФП и адренергической ФП (чаще у пациентов с заболеваниями сердца). Однако в большинстве случаев пароксизмам ФП предшествует комбинированная перегрузка симпатической и парасимпатической нервной системы. Такая сочетанная активация различных систем ВНС в генезе ФП объясняется тем, что нейротрансмиттеры, высвобождающиеся постганглионарными аксонами одной из частей системы, легко могут действовать на нервные окончания другой. Кроме того, активация периферических отделов одной из частей системы вызывает активность и другого отдела (реципрокная активность, или акцентуированный антагонизм) [21]. Таким образом, пароксизмы ФП обусловлены не изолированной стимуляцией только симпатического либо парасимпатического отделов ВНС, а сочетанной активацией этих отделов.

Как уже отмечалось, возникновению ФП предшествует увеличение активности симпатической нерв-

ной системы с последующей модуляцией преобладания вагусного тонуса. Представляется, что гиперактивность ВНС с неконтролируемым выбросом избыточного количества нейротрансмиттеров лежит в основе изменений, приводящих к укорочению рефрактерности предсердий и снижению порога индуцируемости тахикардии. Следовательно, модуляция ВНС, в особенности ее симпатической части, может иметь потенциальный протекторный антиаритмический эффект при лечении ФП.

Использовавшийся в данном исследовании моксонидин является препаратом центрального действия, ингибирующим симпатическую систему преимущественно посредством стимуляции I-имидазолиновых рецепторов. Препарат, понижая уровень центрального симпатического тонуса, оказывает гемодинамический и метаболический эффекты при минимальной стимуляции альфаадренергических рецепторов. Такая избирательность действия приводит к выраженному уменьшению нежелательных эффектов, ассоциированных с альфаадренергической стимуляцией [22]. Хотя моксонидин является эффективным антигипертензивным препаратом, в проведенном исследовании ни в одном случае не было отмечено снижения АД. Использование моксонидина в данном исследовании не сопровождалось какими-либо значимыми проблемными моментами в отношении безопасности, но ряд пациентов жаловались на сухость во рту.

Заключение

Проведенный анализ данного пилотного исследования позволяет сделать вывод, что комбинированный прием блокатора поздних натриевых каналов ранолазина и агониста имидазолиновых рецепторов центрального действия моксонидина, является эффективной и безопасной терапией, направленной на снижение поздних постаблационных рецидивов ФП.

Вместе с тем, учитывая, что данное исследование относилось к разряду гипотез-генерирующих, то основная задача состояла в подтверждении/опровержении выдвинутого предположения. С учетом полученных результатов, представляется целесообразным дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов в различных популяциях (с наличием или в отсутствие первичных заболеваний сердца) для точной оценки эффективности и безопасности сочетания ранолазина и моксонидина для профилактики поздних рецидивов ФП после радиочастотных воздействий.

Литература

1. 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): 2893-2962. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
2. January C, Wann L, Alpert J, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 2: 2071-104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
3. Calkins H, Kuck K, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions,

- endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528-606. DOI: 10.1093/europace/eus027.
4. Peter Leong-Sit P, Roux J-F, Zado E, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study) *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2011; 4: 11-4. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.955393.
 5. Darkner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral amiodarone after catheter ablation for atrial fibrillation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *EurHeart J.* 2014; 35 (47): 3356-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu354.
 6. Jason G, Khairy P, Verma A, et al. Early Recurrence of Atrial Tachyarrhythmias Following Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35 (1): 106-16. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03256.
 7. Murdock D, Reiffel J, Kahebe J, et al. The conversion of paroxysmal of initial onset of atrial fibrillation with oral ranolazine: implications for "pill in the pocket" approach in structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: A6. E58.
 8. Tatarsky BA. The use of a blocker of late sodium channels with arresting paroxysmal atrial fibrillation (pilot study) *Russia Heart* 2013; 2:34-40. (In Russ.) Татарский Б.А. Использование блокатора поздних натриевых каналов при купировании фибрилляции предсердий (пилотное исследование). *Сердце.* 2013; 2: 34-40. DOI: 10.18087/rhj.2013.2.1740.
 9. Murdock D, Kaliebe J, Larrain G. The use of ranolazine to facilitate electrical cardioversion in cardioversion-resistant patients: A case series. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 302-7. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03298.
 10. Tatarsky BA. Protector therapy of atrial fibrillation by the blocker of late sodium channels (pilot study) *Russia Heart* 2014; 2: 48-53. (In Russ.) Татарский Б.А. Протекторная терапия фибрилляции предсердий блокатором поздних натриевых каналов (пилотное исследование) *Сердце.* 2014; 2: 48-53. DOI: 10.18087/rhj.2014.2.1873.
 11. Miles R, Passman R, Murdock D. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2011; 108: 673-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.017.
 12. Chen P, Tan A. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Hart Rhythm.* 2007; 4 (3 suppl): S61-S64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.006.
 13. Shen M, Zipes D. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014; 114: 1004-21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.
 14. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossovakis C, et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 684-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.049.
 15. Giannopoulos G, Kossovakis C, Efremidis M, et al. Central Sympathetic Inhibition to Reduce Postablation Atrial Fibrillation Recurrences in Hypertensive Patients A Randomized, Controlled Study. *Circulation* 2014; 130: 1346-52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010999.
 16. 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". *EurHeart J.* 2009; 24: 2969-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp235.
 17. Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm.* 2011; 8: 1281-90. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.045.
 18. Shryock J, Antzelevitch C, Belardinelli L, et al. The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte. *Cardiovasc Res.* 2013; 99 (4): 600-11. DOI: 10.1093/cvr/cvt145.
 19. Koskinas K, Fragakis N, Katritsis D, et al. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 973-9. DOI: 10.1093/europace/eut407.
 20. Reiffel J, Camm J, Belardinelli L, et al. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedarone in the Management of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Mechanistic and Therapeutic Synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8 (5): 1048-56. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002856.
 21. Berkowitsch A, Neumann T, Kuniss M, et al. Therapy with rennin-angiotensin system blockers after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: who is a responder? *PACE.* 2010; 33: 1101-11. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02769.
 22. Edwards L, Brown-Bryan T, McLean L, et al. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: 199-208. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00268.x.