

Антиаритмический потенциал ранолазина: от теории к практике

Б.А. Татарский

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных аритмий, наличие которой ассоциировано со значительной заболеваемостью, смертностью и затратами здравоохранения [1]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим. Оно включает в себя профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых ответов [2]. Ни одна из этих стратегий не является приоритетной, но проведенные исследования [3, 4] показали, что длительное наличие нормального СР является более выгодным, поскольку может увеличивать выживаемость.

На сегодняшний день все рекомендованные антиаритмические препараты (ААП) для лечения ФП, как правило, обладают лишь умеренной эффективностью и связаны с риском возникновения осложнений, в первую очередь желудочковых аритмий. Вероятно, это обусловлено тем, что применяемые препараты были разработаны для лечения желудочковой аритмии, и из-за этого, как правило, имеют ощутимое негативное влияние на желудочковую проводимость и увеличивают риск возникновения проаритмии [5]. Так, использование препаратов IC-класса из-за проаритмогенного действия противопоказано пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тяжелой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), поскольку может способствовать инициации желудочковой аритмии. Препараты, основное действие которых – ингибирование быстрого компонента калиевого тока замедленного выпрямления (IKr), например дофетилид и соталол, могут значительно удлинять интервал QT и, как следствие, способствовать развитию тахикардии типа torsade de pointes (TdP). Использование амиодарона сопряжено со значительным числом токсических эффектов. Таким образом, проаритмические и органотоксические эффекты могут ограничивать применение ААП у больных с ФП [6].

Учитывая сказанное, назрела потребность в более безопасных и эффективных ААП. 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 [7].

Как было отмечено в ряде экспериментальных работ [8, 9], существуют ионные каналы, специфичные только для предсердий, например, сверхбыстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления (IKur) и калиевый ток, активируемый ацетилхолином (IKAch). Вместе с тем специфическая блокада IKur может увеличить длительность потенциала действия (ДПД) и, следовательно, предсердный эффективный рефрактерный период (ЭРП), не вызывая изменений электрофизиологических параметров желудочков. Ремоделирование, индуцированное ФП, уменьшает амплитуду IKur и может изменить его чувствительность к

блокировке, ставя под сомнение полезность этого принципа.

Кроме того, выделены ионные каналы, которые присутствуют в двух камерах сердца, но ингибирование этих каналов преимущественно приводит к изменениям электрофизиологических свойств предсердий, а не желудочков. Эти мишени включают каналы натрия (Na⁺-каналы), ответственные за быстрый ток натрия (INa), и, возможно, IKr. Некоторые блокаторы раннего INa влияют на параметры, зависящие от Na⁺-каналов только в предсердиях: при длительном применении уменьшаются максимальная скорость нарастания потенциала действия – ПД (Vmax) и скорость проведения, увеличивается диастолический порог возбуждения и вызывается постреполяризационная рефрактерность (ППР) преимущественно в предсердиях [10, 11].

Не исключено, что модуляция экспрессии белков ионных каналов предсердий может стать новой терапевтической концепцией. ААП, предназначенные для таких каналов/белков, получили название «предсердно-селективных» или «предоминантных». Следует еще раз подчеркнуть, что, в отличие от предсердно-специфических (изолированное действие только на активность предсердных каналов), эти препараты преимущественно ингибируют в большей степени предсердные токи, чем желудочковые. Следовательно, их применение должно сопровождаться меньшим риском желудочковых аритмий.

Потенциальный интерес представляет производное пиперазина – ранолазин, содержащий энантиомерные формы (S- и R-ранолазин) с молекулярной структурой, близкой к лидокаину (ААП IB-класса). Препарат был запатентован в 1986 г. и утвержден в начале 2006 г. для пациентов, у которых сохраняется симптоматика при стандартной антиангинальной терапии. Ранолазин пролонгированного действия разрешен к использованию Европейским агентством по оценке лекарственных средств в качестве симптоматического лечения пациентов с хронической стабильной стенокардией, резистентной к другой лекарственной терапии стенокардии [12].

Это стало возможным на основании ряда проведенных исследований [13–15], в которых ранолазин продемонстрировал антиишемический и антиангинальный эффекты. Высказано предположение, что ранолазин уменьшает ишемию миокарда путем воздействия на внутренний поздний Na⁺-ток (INaL), который увеличивался при сердечной недостаточности и ишемии миокарда [16].

Вместе с тем в исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in NSTE ACS) не наблюдалось значимого улучшения относительно первичных конечных точек смерти и повторных ишемических событий в группе ранолазина, но при непрерывной амбулаторной записи электрокардиограмм в течение первых семи дней было отмечено сокращение количества некоторых аритмий, в том числе новых эпизодов ФП. По сравнению с плацебо терапия ранолазином приводила к уменьшению количества эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) и впервые возникшей ФП [17].

Предпосылками к изучению антиаритмических свойств ингибитора I_{NaL} ранолазина явились полученные данные о важной роли Na^+ , кальция (Ca^{2+}), калия (K^+) и ионообменников в генерации аритмической деятельности. На сегодняшний день представлены доказательства гипотезы о различии некоторых биофизических свойств (например, состояния инактивации) Na^+ -каналов и морфологии ПД в предсердиях и желудочках, что позволяет за счет предсердно-селективной блокады каналов Na^+ эффективно подавлять ФП, не вызывая желудочковую аритмию [18, 19].

Представляется, что свойственные Na^+ -каналам функции необходимы для поддержания трансмембранного электрохимического градиента Na^+ и регулирования электрической активности сердца. В норме активация вольтзависимых Na^+ -каналов формирует подъем (фаза 0) ПД. Во время этой фазы 0 (деполяризация) огромное количество ионов Na^+ входит в клетку через активированные Na^+ -каналы, создавая внутренний I_{Na} . Начальная активация является основным фактором, определяющим быстрое движение вверх и амплитуду ПД. Этот ток длится всего несколько миллисекунд, прежде чем происходит инактивация Na^+ -каналов. Конформационные изменения происходят в каждом канале от инактивированного состояния к состоянию покоя (закрытия) во время реполяризации. Таким образом, быстрые Na^+ -каналы закрываются и будут активны при следующей деполяризации мембраны в течение последующего ПД; затем открываются потенциалзависимые кальциевые каналы [20].

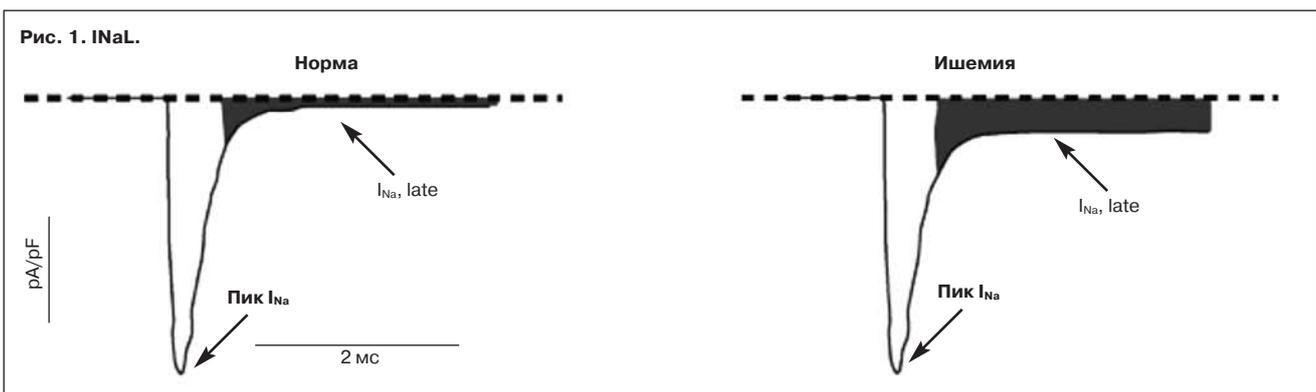
Тем не менее небольшой процент Na^+ -каналов остается незакрытым либо вновь открывается: открытие и закрытие происходит спонтанно во время фазы плато. В патологическом состоянии Na^+ -каналы или не могут закрыться, или вновь открываются слишком поздно, что обеспечивает устойчивый ток ионов Na^+ внутрь клетки в течение всей систолы. Этот ток называют «поздним», «устойчивым» или «постоянно-входящим» током Na^+ , чтобы отличить его от пика или переходного I_{Na} в фазе 0. Хотя I_{NaL} очень мал (1% от пика I_{Na}), его длительность в 50–100 раз больше, и сохраняется он в течение всей фазы плато ПД желудочков, а также волокон Пуркинью [21] (рис. 1).

Некоторые формы дисфункции кардиальных Na^+ -каналов являются непосредственными причинами увеличения I_{NaL} : а) задержка или отсутствие инактивации открытых каналов (например, длительное открытие); б) повторное или позднее открытие каналов, которые находились в нестабильном инактивированном состоянии; в) быстрое восстановление каналов из состояния инактивации [22]. Величина I_{NaL} в кардиомиоцитах может увеличиваться вследствие приобретенных заболеваний, таких как сердечная недостаточность, гипертрофия ЛЖ, гипоксия/ишемия, воспаление, окислительный стресс, влияние гормонов щитовидной железы или врожденные (наследственные) мутации в $SCN5A$ и канале взаимодействующих белков, что является причиной синдрома удлинения QT [3, 23].

В нормальном миокарде желудочков при частоте сердечных сокращений 60 уд/мин поздний I_{Na} -опосредованный приток Na^+ во время плато ПД составляет около 30% от общего притока Na^+ через натриевые каналы. Этот приток на II этапе может увеличиваться в несколько раз: так, повышение I_{NaL} в 5 раз в течение ПД плато может удвоить общий приток Na^+ в миоциты во время сердечного цикла. В этой ситуации Na^+ -приток на II этапе выше, чем во всех других фазах ПД, вместе взятых. Представляется, что количество внутриклеточного Na^+ возрастает в 2 этапа во время ПД: один из них продолжается в течение нескольких миллисекунд в фазе 0 ПД, другой продолжается сотни миллисекунд в течение фазы плато ПД [24].

Такое повышение Na^+ приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} через натрий-кальциевый обмен. Натрий-кальциевый обменник (Na^+/Ca^{2+}) является трансмембранным белком цитоплазматической мембраны, транспортирующей ионы Ca^{2+} из клетки в обмен на поступающие в клетку ионы Na^+ (механизм антипорта). Обменник использует энергию, накопленную в электрохимическом градиенте Na^+ , пропуская 3 иона Na^+ в клетку по градиенту концентрации и выводя 1 ион Ca^{2+} из клетки против градиента концентрации (вторично-активный транспорт). Na^+/Ca^{2+} -обменник может работать в двух разных направлениях. В своем прямом режиме он устраняет Ca^{2+} из клетки для достижения диастолического расслабления (в дополнение к обратному захвату Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум). В реверсивном режиме (как правило, во время ПД) он перемещает Ca^{2+} в клетку в обмен на элиминацию транссарколемного Na^+ [25].

Деятельность и направление транспорта Na^+/Ca^{2+} -обменника зависит от количества белка, мембранного потенциала и концентрации внутриклеточных Na^+ и Ca^{2+} . Накопление Na^+ через I_{NaL} способствует обратному режиму Na^+/Ca^{2+} -обменника и, следовательно, уменьшению общего количества клеток для устранения Ca^{2+} из цитозоля. В миоцитах существуют градиенты концентраций Na^+/Ca^{2+} , поддержка этих градиентов необходима для формирования ПД и реакции клетки на определенный стимул. Градиент концентрации Ca^{2+} поддерживается двумя транспортными белками цитоплазматической мембраны – Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазой (Ca^{2+} -АТФаза) и Na^+/Ca^{2+} -обменником. Ca^{2+} -АТФаза имеет высокое сродство к ионам кальция, но относительно невысокую скорость работы, а Na^+/Ca^{2+} -обменник, наоборот, имеет невысокое сродство, но высокую скорость переноса Ca^{2+} (до 5 тыс. ионов Ca^{2+} в секунду). Поэтому эти два белка дополняют друг друга: при высоких концентрациях Ca^{2+} внутри клетки (деполяризация мембраны) обменник быстро выводит кальций, после чего Ca^{2+} -АТФаза еще больше понижает концентрацию Ca^{2+} до обычных значений. При натрий-кальциевом обмене вход одного иона Ca^{2+} снаружи внутрь клетки сопровождается выходом трех ионов Na^+ , и мембрана заряжается с внешней стороны положительно, а изнутри – отрица-



тельно. Другими словами, вход Ca^{2+} посредством обмена на Na^+ электрогенен и должен приводить к гиперполяризации мембраны [26].

Долгосрочная перегрузка Na^+ приводит к перегрузке Ca^{2+} и поздней постдеполяризации (ППД). Если перегрузка Na^+ превышает 12–15 ммоль/л (в 3 раза выше нормальной концентрации Na^+), рост Ca^{2+} вызывает повторное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Физиологически при клеточном возбуждении Ca^{2+} освобождается из саркоплазматического ретикулума через специализированные Ca^{2+} -каналы (рианодиновые рецепторы) в ответ на трансмембранное поступление ионов Ca^{2+} . Во время диастолы рианодиновые рецепторы обычно закрыты, но при наличии в них функциональных дефектов или при избыточном содержании ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме они могут открываться. Как уже отмечалось, при выведении одного иона Ca^{2+} во время диастолы он с помощью $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника замещается тремя ионами Na^+ из внеклеточного пространства, в результате происходит суммарная деполяризация с движением внутрь клетки положительно заряженных ионов – транзитный входящий ток ионов, лежащий в основе ППД [27, 28].

Таким образом, этот выброс Ca^{2+} может спровоцировать аритмию, поскольку каждое колебание Ca^{2+} активирует натрий-кальциевый обмен, который путем создания внутреннего тока Na^+ через этот обменник может привести к ППД. Если этот ток достаточно велик, он может спровоцировать дополнительный ПД и тем самым образовать механизм аритмии на основе эктопического сокращения. Этот процесс, способствуя возникновению ППД, проявляет триггерную активность и может приводить к увеличению вариабельности ПД (от сокращения к сокращению) и инициации ЖТ. Кроме того, ионные каналы распределены неравномерно по желудочкам: гетерогенное расположение ионных каналов приводит к трансмуральной неоднородности относительно величины I_{NaI} и, следовательно, ДПД, что может вызывать TdP [29].

Пагубные последствия патологических поздних I_{Na} включают:

- а) диастолическую деполяризацию в течение фазы 4 ПД, которая может привести к патологическому автоматизму;
- б) увеличение ДПД вследствие деполяризационного эффекта увеличения Na^+ -потока в фазе плато ПД, что может привести к ранней постдеполяризации (РПД) и триггерной активности;
- в) увеличение пространственно-временных различий реполяризации, способствующее re-entry;
- г) увеличение Na^+ -потока с изменением Ca^{2+} -гомеостаза, что может привести к Ca^{2+} -альтернации и ППД (рис. 2) [30].

Следовательно, патологические условия и препараты, приводящие к увеличению поздних I_{Na} -каналов, ассоциированы с активацией трех механизмов тахикардии: патологического автоматизма, постпотенциалов и re-entry. Как результат этой активации – ФП, желудочковые тахикардии, включая TdP.

Следует учитывать, что основным фактором, вызывающим РПД, является увеличение продолжительности ПД, в результате чего восстанавливается инaktivированный ток ионов Ca^{2+} через каналы L-типа (I_{CaL}), в результате чего происходит движение ионов Ca^{2+} внутрь клетки, что приводит к деполяризации. В желудочках РПД может привести к TdP или даже фибрилляции желудочков (ФЖ); в предсердиях РПД может служить триггером для начала re-entry [30].

Следовательно, экспериментально получены доказательства важной роли изменений ряда селективных трансмембранных токов в аритмогенезе. Некоторые доклинические исследования показали, что ранолазин

может иметь антиаритмический потенциал, ингибируя ряд ионных токов, важных для генеза трансмембранного сердечного ПД. Так, ранолазин в желудочках: а) ингибирует позднюю фазу I_{NaI} , ожидаемый эффект заключается в сокращении продолжительности ПД; б) уменьшает задержку активации I_{K} , ожидаемый эффект заключается в удлинении ППД. В предсердиях в дополнение к блокаде I_{NaI} и I_{K} ранолазин замедляет пик I_{Na} . Как и многие другие ААП, ранолазин может ингибировать другие ионные каналы. Было показано, что ранолазин ингибирует I_{K} , медленный компонент калиевого тока замедленного выпрямления (I_{Ks}) и Ca^{2+} токов ($\text{I}_{\text{K}} > \text{I}_{\text{Ca}} > \text{I}_{\text{Ks}}$) [31, 32].

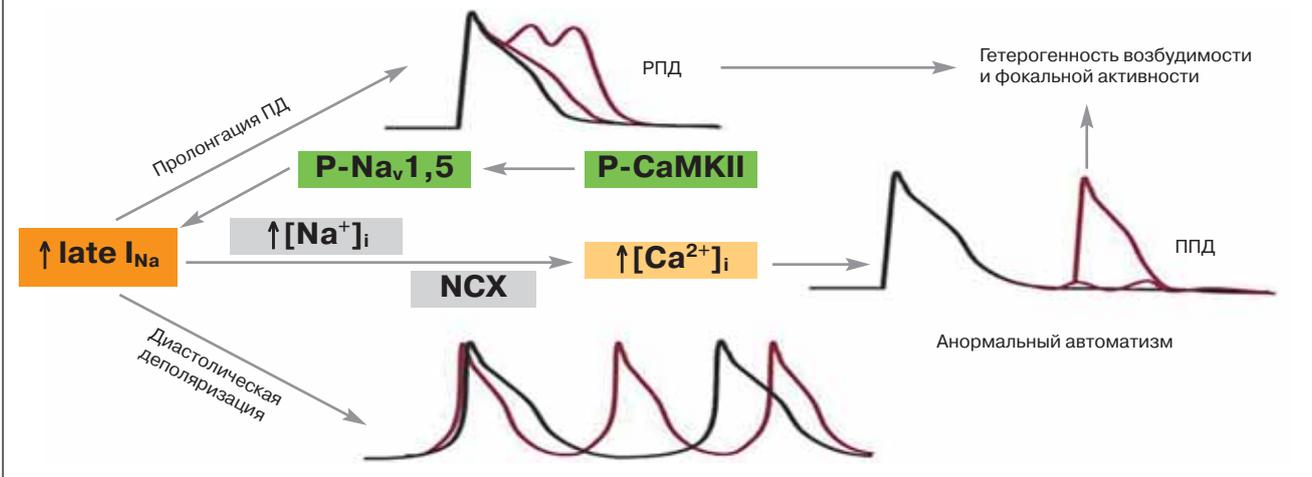
Таким образом, существуют доказательства в поддержку гипотезы о том, что предсердно-селективная блокада Na^+ -каналов может эффективно подавлять ФП, не вызывая желудочковую аритмию. Как уже отмечалось, эта концепция вытекает из вывода, что некоторые биофизические свойства (например, состояние инактивации) Na^+ -каналов и морфология ПД в предсердиях отличаются от желудочков. Ранолазин «пользуется» этими различиями, создавая значимое снижение параметров, связанных с Na^+ -каналами, в предсердии собак, но не в желудочках, что приводит к эффективному подавлению ФП в концентрациях, вызывающих минимальное или полное отсутствие влияния на электрофизиологию желудочков. Предсердная селективность ранолазина и его антифибрилляторная эффективность были продемонстрированы *in vitro* и *in vivo* на моделях животных [33, 34].

Учитывая особенности действия препарата на ионные составляющие электрической работы кардиомиоцита, представляется обоснованным определить возможную роль препарата в лечении аритмий, в частности у больных с ФП. Кроме того, обоснованием для использования ранолазина может служить следующее: помимо блокирования I_{NaI} ранолазин также является «предсердно-селективным» блокатором быстрых Na^+ -каналов. Блокаторы быстрых Na^+ -каналов будут проявлять селективность для предсердной, а не желудочковой ткани, когда соблюдены определенные условия: препараты должны связываться преимущественно с инактивированными, а не открытыми или закрытыми каналами и быстро диссоциироваться в покое. Ингибирование ранних I_{Na} ранолазином проявляется преимущественно в предсердиях и существенно зависит от частоты, что согласуется с дифференциальным эффектом (предсердия против желудочков) на V_{max} , длительностью P-волны и продолжительностью QRS. Различия в электрофизиологических свойствах предсердий и желудочков приводят к тому, что в предсердии мембранный потенциал покоя больше деполяризован, чем в желудочках, и потенциал полумаксимальной инактивации I_{Na} приблизительно на -10 мВ более отрицательный [32].

Следовательно, в предсердии меньше каналов полностью восстанавливаются, но остаются в инактивированном, препаратсвязанном состоянии. Так как сродство с препаратом ниже в покое, чем в инактивированном состоянии канала, ранолазин преимущественно «выходит» из каналов в состоянии покоя. Это условие выполняется в желудочке, когда большая часть Na^+ -каналов выходит из инактивации во время диастолы и, следовательно, это позволяет «выйти» препарату. Кроме того, есть компонент предсердной специфичности, обусловленный определенными состояниями благодаря высокой частоте предсердных сокращений при ФП, что еще больше усиливает блокаду Na^+ -каналов [33].

В терапевтически значимых концентрациях (1–10 μM) ранолазин проявляет антиаритмические свойства в желудочках, в первую очередь из-за своего мощного эффекта подавления I_{NaI} , в то время как в предсердии – в основном благодаря его эффекту по-

Рис. 2. Механизм поздних INa-индуцированных аритмий: РПД, ППД и спонтанных диастолических деполяризаций.



давления ранних INa. В отличие от блокады пика INa ингибирование INaL не влияет напрямую на пик INa-опосредованных параметров, таких как Vmax, ПРР и диастолический порог возбуждения [32].

Было отмечено [11], что в миоцитах предсердий пациентов с персистирующей ФП ингибирующий эффект ранолозина на INaL был сильнее у больных с ФП по сравнению с пациентами на СР. Ранолозин также подавлял преждевременное сокращение в правом предсердии и снижал диастолическое напряжение. В эксперименте у собак ранолозин подавлял триггеры ФП, которые возникали в «муфтах» легочных вен [35]. Было также отмечено, что ранолозин купирует ФП в ацетилхолиноопосредованной модели in vitro, – в этом исследовании ранолозин был более эффективен, чем лидокаин в купировании персистирующей ФП и предотвращении индукции ФП. При сравнении с пропafenон, который достаточно выраженно подавлял INa-опосредованные параметры как в предсердиях, так и в желудочках, ранолозин обладал способностью в создании мощного подавления INa-опосредованных параметров только в предсердиях. Функциональная активность этих препаратов в подавлении пика INa и ICr в решающей степени зависит от камер сердца, а также от частоты [36].

Таким образом, подводя итог роли сердечных натриевых каналов NaV1.5 поздних потоков в генерации аритмической деятельности, можно констатировать, что основными функциями Na⁺-каналов являются поддержание трансмембранного электрохимического градиента Na⁺ и регулирование электрической активности сердца. Открытие Na⁺-каналов миоцитов в течение короткого хода вверх ПД способствует пику INa и инициирует связь между возбуждением и сокращением, а открытие Na⁺-каналов вне хода вверх ПД способствует INaL-деполяризующему току, сохраняющемуся на протяжении всего плато ПД. Представляется, что небольшой физиологический INaL не является критическим для нормальной электрической или сократительной функции сердца. Вместе с тем INaL снижает реполяризующий ток, продлевает ДПД и повышает клеточную нагрузку Na⁺. Усиление INaL в патологических условиях (хроническая сердечная недостаточность – ХСН, каналопатии и др.) способствует формированию РПД и ППД и вызывает аритмию, спонтанную диастолическую деполяризацию и клеточную Ca²⁺-перегрузку. Это, в свою очередь, увеличивает пространственную и временную дисперсию реполяризации и может привести к re-entrant-аритмии.

Следует учитывать, что экстраполяция полученных in vitro результатов в клиническую практику должна быть сделана с большой осторожностью. Отсутствие вегетативных и гормональных влияний, которые могут

существенно модулировать сердечную электрофизиологию и тем самым – фармакологические реакции на препараты, относится к числу ограничений in vitro препаратов. Кроме того, проведенные эксперименты проводились с использованием «здоровых» предсердий и желудочков, а ФП обычно развивается при наличии структурного и электрического ремоделирования, которое может существенно повлиять на фармакологический ответ.

Вместе с тем высока вероятность, что селективная блокада быстрых и медленных Na⁺-каналов может обеспечить купирование ФП без проаритмических осложнений, которые демонстрируют классические блокаторы быстрых Na⁺-каналов, поскольку установлено значимое снижение параметров, связанных с Na⁺-каналами в предсердии, при минимальном либо полном отсутствии влияния на электрофизиологию желудочков при использовании ранолозина. К сожалению, клинические исследования оценки купирующей антиаритмической активности ранолозина были малочисленными, а плацебо-контролируемые клинические исследования, специально проверяющие эту гипотезу, не проводились.

Клинические исследования с применением ранолозина

Недавние клинические исследования [37, 38] показали, что разовая доза 2000 мг ранолозина может быть эффективной **в качестве интермиттирующей терапии с конверсией ФП** у 77% пациентов, включая лиц со структурными заболеваниями сердца без существенных побочных реакций. Ранолозин давали внутрь 18 пациентам с впервые возникшей или пароксизмальной ФП длительностью не более 48 ч: 13 из 18 пациентов восстанавливали СР в течение 6 ч от начала введения. В другом исследовании [39] для определения купирующего эффекта ранолозина были обследованы 20 пациентов в возрасте от 45 до 73 лет (65% мужчин) с документированными эпизодами ФП длительностью менее 48 ч. Критериями включения в исследование являлись анамнез сердечбиений с внезапным началом не чаще 1 раза в 2–3 мес. В 6 случаях была диагностирована ИБС, в 11 – ИБС и артериальная гипертензия, в 2 – умеренный митральный стеноз, в одном – дилатационная кардиомиопатия. У 1/3 пациентов основное заболевание сочеталось с обструктивным заболеванием легких, у 1/2 – с сахарным диабетом. Диаметр левого предсердия составил у 3 пациентов 40 мм, у остальных – более 45 мм, предсердный индекс объема превышал 28 мл/м². У 6 больных фракция выброса ЛЖ составила менее 40%, у остальных – сохранена. Лечение ранолозином представляло собой однократный прием внутрь 2000 мг. Эта доза была выбрана, поскольку она

составляла 100% максимальной рекомендуемой суточной дозы препарата аналогично применению высоких доз пропafenона или флекаинида при использовании стратегии интермиттирующей терапии [40, 41].

Лечение считалось успешным, если интервал между приемом препарата и трансформацией в СР составлял 6 ч и меньше при отсутствии побочных эффектов. В случаях успешного лечения ранолозином в стационаре, на амбулаторном этапе больные самостоятельно принимали препарат в подобранной дозе. Ранолозин рекомендовалось принимать в течение первых 10 мин после начала эпизода ФП. Из обследованных 20 пациентов с длительностью пароксизма ФП менее 48 ч купирующий эффект ранолозина отмечался у 14 (70%) больных. Они были выписаны с рекомендацией приема препарата для амбулаторного (самостоятельного) купирования рецидивирующей ФП. У этих больных продолжительность ФП до стационарного лечения была от 10 до 48 ч, временной интервал трансформации в СР не оценивался, поскольку все пациенты принимали разные ААП. Средний период наблюдения составил 16 ± 4 мес: из 14 пациентов один выбыл из исследования из-за отказа принимать препарат. Из оставшихся пациентов у двоих не отмечались рецидивы ФП за период наблюдения, что не позволяет исключить трансформацию симптомной формы в бессимптомную.

У 11 больных было отмечено 79 эпизодов ФП, препарат был эффективен в 58 (73%) случаях. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило $5 \pm 2,7$ ч. В 2 случаях пароксизмы купировались через 10 ч после приема ранолозина, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 3 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из общего количества (79 эпизодов) ФП в 3 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился более 8 ч (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у двоих больных эпизод ФП был купирован в стационаре.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии ранолозином не отмечено уменьшения числа пароксизмов по сравнению с началом исследования, хотя количество госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось. Изменения длительности интервалов *PQ*, *QRS*, *QTc* не регистрировались за весь период наблюдения. Побочные эффекты и проаритмические эффекты за время наблюдения не отмечались. К окончанию исследования из 11 пациентов двое выбыли из исследования: у одного из них ФП трансформировалась в постоянную форму, другому из-за возникновения частых эпизодов ФП потребовалось назначение протекторной антиаритмической терапии. Принимая во внимание безопасность ранолозина у пациентов со структурными заболеваниями сердца [38], интермиттирующая терапия с использованием ранолозина может иметь более широкое применение, нежели использование ААП IC-класса (пропafenон или флекаинид).

Плацебо-контролируемых клинических исследований, специально проверяющих гипотезу о возможном **протекторном эффекте** ранолозина, также пока не проводилось. Правда, в настоящее время заканчивается пилотное исследование RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) по оценке трех доз ранолозина (низкая, средняя и высокая) для профилактики ФП после эффективной электрической кардиоверсии (ЭКВ), срок наблюдения составил 16 нед, окончание исследования – ноябрь 2013 г. [42].

Представляется, что при назначении протекторной антиаритмической терапии пациентам с рецидивирующей

ФП следует ориентироваться на продолжительность и характер аритмии, тип и тяжесть симптомов, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, проводимости атриовентрикулярного узла и профиля безопасности лечения. Значительные сложности представляет собой выбор протекторной терапии при лечении ФП у пациентов с ХСН [43].

На сегодняшний день в литературе представлено одно небольшое исследование [44], в котором 7 пациентов получали ранолозин с целью **контроля ритма ФП после неэффективности ААП**. Каждый пациент ранее принимал хотя бы один стандартный ААП (дофетилид, соталол, пропafenон, флекаинид или амиодарон) в дозах, максимально переносимых или клинически безопасных. Два пациента перенесли катетерную абляцию: у каждого из этих пациентов развивался рецидив ФП в период от нескольких часов до 3 дней после восстановления СР. Авторы констатируют, что ранолозин оказался эффективным в поддержании СР у большинства пациентов, когда традиционные методы лечения оказались неэффективными.

В другом пилотном исследовании [45] были обследованы 18 пациентов в возрасте от 40 до 67 лет (10 мужчин и 8 женщин) с документированными рецидивирующими приступами **персистирующей ФП и ХСН I–III функционального класса (ФК)** с сохраненной систолической функцией по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне приема ранее назначенной антиаритмической терапии, требующими проведения ЭКВ. Из 18 включенных пациентов в 8 случаях была диагностирована стабильная ИБС, в 10 – ИБС и артериальная гипертензия. У 4 пациентов основное заболевание сочеталось с obstructивным заболеванием легких, у 7 – с сахарным диабетом. Диаметр левого предсердия у всех пациентов был более 40 мм, предсердный индекс объема превышал 30 мл/м², фракция выброса ЛЖ составила 45% и более. У 4 пациентов была диагностирована ХСН I ФК, у 11 – ХСН II ФК, у 3 больных – ХСН III ФК. Пациенты постоянно принимали стандартную терапию лечения ХСН. Длительность ФП составила в среднем $3,2 \pm 1,3$ года, все пациенты до включения в исследование принимали ААП: 5 пациентов – соталол (240–320 мг/сут), 7 – амиодарон (200 мг/сут), 2 – β -адреноблокаторы (метопролол сукцинат 100 мг/сут), остальные – сочетание амиодарона и β -адреноблокатора. На фоне приема такой антиаритмической терапии рецидивирование эпизодов ФП сохранялось, и, несмотря на то что их количество несколько снизилось, почти каждый рецидив требовал проведения ЭКВ. Последний эпизод ФП длился от 2 нед до 5 мес. Пациенты получали антикоагулянтную терапию с достижением целевых значений международного нормализованного отношения. Все ААП отменяли за 5 периодов полувыведения до проведения ЭКВ, амиодарон – за 4 нед. Ранолозин назначали в дозе по 500 мг 2 раза в день за 3 дня до проведения ЭКВ, а при хорошей переносимости доза увеличивалась до 1000 мг 2 раза в день в течение всего периода наблюдения. Длительность наблюдения составила 1 год. К моменту проведения ЭКВ фармакологическое купирование ФП было отмечено в двух случаях. В первом случае эпизод ФП был длительностью 1,5 мес, в другом – 4 мес (у пациентов была ХСН I ФК). Этот факт представляется малообъяснимым, поскольку у этих больных никогда ранее не отмечалась спонтанная либо медикаментозная трансформация ФП, и СР восстанавливался только после проведения ЭКВ. Эти пациенты были выведены из исследования, хотя в дальнейшем принимали ранолозин с удовлетворительным эффектом (регистрировались редкие пароксизмы ФП, купирующиеся самопроизвольно). ЭКВ проведена 16 пациентам. Проведенный анализ показал, что из 16 пациентов в

одном случае отсутствовал эффект процедуры (больная относилась к ХСН III ФК), во всех остальных случаях проведение ЭКВ было успешным. В среднем требовалось $1,6 \pm 1,7$ разряда, а эффективным разряд был при 276 ± 79 Дж.

При контрольных осмотрах через 3 мес у двух пациентов были отмечены рецидивы ФП: в одном случае пароксизм купировался самопроизвольно через 5 ч, и был продолжен прием препарата (в дальнейшем за весь период наблюдения у этого больного отмечались редкие эпизоды ФП, купирующиеся самостоятельно). В другом случае эпизод был устойчивым, купирован ЭКВ, но пациент выведен из исследования из-за отказа принимать препарат. Через 6 мес из 14 пациентов у 11 (78%) регистрировался стойкий СР, у 3 (22%) отмечались рецидивы ФП: у одного спустя 3,5 мес отмечался устойчивый эпизод, у остальных – через 5 мес приема ранолазина (из этих двух пациентов у одного отмечался устойчивый эпизод, у другого – эпизод купировался самопроизвольно).

Таким образом, через 6 мес (первая промежуточная точка) эффект ранолазина был отмечен у 12 из 14 пациентов. К концу наблюдения стойкий СР отмечался у 10 (71%) пациентов, у одного – редкие эпизоды ФП со спонтанным купированием, у 3 человек возникли устойчивые рецидивы ФП. Можно сделать заключение, что через 1 год приема ранолазина протекторный эффект был отмечен у 11 (73%) из 15 пациентов, восстановивших СР после проведения ЭКВ.

Следует сразу оговориться, что, возможно, за время наблюдения возникали бессимптомные пароксизмы ФП, не отмеченные пациентами и не регистрируемые во время контрольных осмотров. В 3 случаях пациенты обращались с жалобами на перебои в области сердца, расцениваемые как эпизод ФП, но при осмотре в одном случае выявлена нечастая предсердная экстрасистолия, в двух других – умеренная синусовая тахикардия. Побочные эффекты отмечались в 3 случаях: у одного пациента отмечалась тошнота, у двух – запоры, ни в одном случае не потребовалось отмены препарата. Изменения длительности интервалов *PQ*, *QRS*, *QTc* не регистрировались за весь период наблюдения.

Оценивая протекторный эффект ранолазина у пациентов с персистирующей ФП и ХСН с сохраненной систолической функцией, следует отметить, что небольшое число пациентов требуют осторожности в экстраполяции полученных результатов, необходимы крупные контролируемые исследования для изучения возможной эффективности ранолазина в лечении этой сложной и масштабной проблемы. Тем не менее применение препарата представляется достаточно перспективным, учитывая его доказанный антиаритмический механизм действия.

Значительный интерес представляет потенциальная возможность применения ранолазина для **профилактики ФП после коронарного шунтирования** (КШ). R.Miles и соавт. [46] сравнили ранолазин и амиодарон в профилактике ФП после КШ в общей сложности у 393 пациентов, перенесших вмешательство (средний возраст 65 ± 10 лет, 72% – мужчины), которые получали либо амиодарон (400 мг до операции, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней) или ранолазин (1500 мг до операции, затем 1000 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней). ФП была зарегистрирована у 26,5% пациентов, получающих амиодарон, по сравнению с 17,5% пациентов, принимавших ранолазин ($p=0,035$). Было отмечено, что использование ранолазина было связано со значительным снижением эпизодов ФП по сравнению с использованием амиодарона после КШ, без значимой разницы в частоте развития побочных эффектов.

В декабре 2013 г. закончился набор пациентов в двойное слепое проспективное рандомизированное

исследование по оценке влияния ранолазина на **инцидентность ФП после проведенного КШ, клапанных операций либо сочетания КШ и клапанных операций** (Suppression Of Atrial Fibrillation With Ranolazine After Cardiac Surgery) [47]. Пациенты принимали ранолазин либо плацебо по 1000 мг 2 раза в день. Прием препарата начинался за 2 дня до операции и продолжался в течение всего периода госпитализации. Доза ранолазина (плацебо) была уменьшена до 500 мг 2 раза в день при возникновении побочных эффектов или в случаях начального приема изоптина (дилтиазема) после оперативного вмешательства.

На экспериментальной модели препаратов предсердий у собак продемонстрировано, что **подавления ФП** возможно достигнуть низкими дозами дронедарона и ранолазина в тех случаях, когда препараты использовались в комбинации. Авторы исследовали *in vitro* индивидуальный и комбинированный эффекты препаратов (дронедарон 10 мкмоль/л и ранолазин 5 мкмоль/л). Анализ полученных результатов показал, что ранолазин в большей степени увеличивал ЭРП правого предсердия и ПРР, чем дронедарон. Точно так же, ранолазин препятствовал индукции ФП чаще, чем дронедарон (29% против 17%). В комбинации дронедарон и ранолазин, вероятно, действуют синергически, значительно увеличивая ПРР. Показатель успешности предотвращения ФП также был увеличен (9 из 10). К тому же отмечалось купирование персистирующей ФП, а реиндукция была предотвращена в 6 из 10 случаев и в 6 из 6, когда препараты использовались в комбинации. Авторы заключают, что результаты этого исследования подтверждают гипотезу об эффективности комбинации доминантных блокаторов открытых и инактивированных натриевых каналов, которые могут купировать и предупреждать индукцию и реиндукцию ФП [48].

Получены первые обнадеживающие результаты исследования HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation), в котором использовались фиксированные дозы ранолазина (750 мг) и дронедарона (150 мг) при совместном применении, для каждого препарата и плацебо раздельно. Анализ показал снижение бремени ФП при совместном приеме препаратов по сравнению с плацебо в целом на 59%, для 1/2 из них – на 70%, а при раздельном приеме ранолазина и дронедарона – только 17 и 9% соответственно. Можно надеяться, что, несмотря на небольшое исследование, полученные результаты могут изменить парадигму медикаментозного лечения ФП [49].

В экспериментах было показано [50, 51], что ранолазин удлиняет ЭРП желудочков в среднем на 40 мс в широком диапазоне стимуляции. Было отмечено умеренное увеличение ЭРП у собак как при низких, так и при высоких дозах ранолазина. Препарат вызывал существенное повышение величины пороговых деполяризационных токов, необходимых для индукции желудочковой экстрасистолии и ФЖ. Поскольку интенсивность стимула, необходимого для провоцирования экстрасистолии или ФЖ, обратно пропорциональна величине уровня кардиальной гетерогенности, эти измерения определяют индекс дисперсии рефрактерности. Как уже отмечалось, желудочковый уязвимый период коррелирует с дисперсией реполяризации. Соответственно, повышение ранолазином порогов желудочковой экстрасистолии/ФЖ и сокращение уязвимого периода могут указывать на потенциальный антиаритмический механизм, а именно снижение дисперсии реполяризации и рефрактерности. Эти изменения в миокардиальном субстрате могут служить дополнением к подавлению ранолазином триггерной активности вследствие РГД [52, 53].

В изолированном сердце морской свинки и кролика ранолазин, как было показано [54], подавляет РПД и ЖТ, индуцированную препаратами, блокируя ИКг. В другом исследовании [55] было отмечено, что ранолазин уменьшает **желудочковую аритмию** (например, желудочковую экстрасистолию, ЖТ и ФЖ), индуцированную ишемией и ишемией/реперфузией в моделях крыс при транзиторной (5 мин) перевязке коронарной артерии, а затем реперфузии. В частности, ранолазин значительно снижал частоту ФЖ (67% в контрольной группе против 42% – $p=0,414$; 30% – $p=0,198$ и 8% – $p=0,0094$ в группе ранолазина на 2, 4 и 8 ммоль/л соответственно).

Аналогичные результаты были получены в исследовании [56], в котором сравнивали ранолазин с другими ААП, такими как лидокаин и соталол, в терапевтических дозах в моделях ишемии/реперфузии. Установлено, что ранолазин был так же эффективен, как соталол или лидокаин, в снижении желудочковых аритмий, вызванных реперфузией. Частота желудочковых аритмий в группах соталола, лидокаина, ранолазина и контрольной группе была 7 из 20, 10 из 20, 9 из 20 и 16 из 20 соответственно ($p=0,01$ – контроль vs соталол, $p=0,1$ – лидокаин vs контроль и $p=0,048$ – ранолазин vs соталол).

Таким образом, можно надеяться, что в желудочках ранолазин будет эффективно подавлять аритмогенез, который связан со снижением резерва реполяризации, обусловленного увеличением INaL, снижением ИКг или их комбинацией. Предупреждение аритмий ранолазином возможно вследствие способности препарата подавлять РПД и ППД [53]. Как уже отмечалось, у больных, перенесших острый коронарный синдром, в исследовании MERLIN-TIMI 36 [17] применение ранолазина было связано со значительным сокращением предсердных и желудочковых аритмий, что зафиксировано по результатам холтеровского мониторирования электрокардиографии.

Клинических работ крайне мало, в основном это отдельные клинические случаи у пациентов с **имплантированными кардиодефибрилляторами** (ИКД) и «электрическим штормом» [57, 58]. В настоящее время продолжается рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности ранолазина по сравнению с плацебо у пациентов с ИКД (RAID: Ranazine Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial). В это исследование III фазы предполагается набрать 1440 пациентов с ишемической/неишемической кардиомиопатией и ИКД/имплантируемым устройством сердечной синхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора для оценки первичной и вторичной профилактики летальности. Окончание исследования планируется в октябре 2015 г. [59].

Еще одно перспективное направление использования ранолазина – **синдром удлинённого интервала QT**. Благодаря многоканальному блокирующему эффектам ранолазин способствует незначительному удлинению среднего интервала QT больше терапевтического диапазона. Как уже отмечалось, ранолазин ингибирует ИКг, который, как предполагается, удлиняет QT-интервал, и в то же время препарат подавляет INaL, который, как предполагается, сокращает интервал QT. В результате такого действия ранолазин вызывает лишь незначительное удлинение интервала QT, менее 10 мс. Считается, что назначения ранолазина следует избегать у пациентов с предшествующим удлинением QT и в сочетании с другими QT-удлинителями препаратами [60]. Но на самом деле ни одно из четырех основных клинических исследований – MARISA, CARISA, ERICA и MERLIN-TIMI 36 – не представило доказательств этого явления.

Основным протекторным механизмом ранолазина относительно TdP является мощное ингибирование

INaL. Более того, представляется, что ранолазину удастся подавлять аритмогенный эффект, вызванный множеством других QT-удлинителей препаратов. В моделях собак с острой полной атриовентрикулярной блокадой в дозах, удлиняющих интервал QT примерно на 5–11% выше группы контроля, ранолазин не вызывал спонтанной TdP или TdP, спровоцированной внутривенным болюсным введением фенилэфрина (увеличивает восприимчивость к TdP) у пяти собак, в то время как соталол индуцировал TdP у всех пяти собак [61].

Наконец, в соответствии с его действием по блокированию INaL в желудочке ранолазин вызывал дозозависимое сокращение интервала QT у больных с LQT3-типом, моногенным заболеванием, при котором электрофизиологический фенотип обусловлен увеличением позднего INaL. Было высказано предположение [62], что ранолазин может приводить к реверсии нарушенного диастолического расслабления и удлинённого интервала QT.

Пять взрослых пациентов с синдромом LQT3 и удлинённым интервалом QT получали внутривенно ранолазин в повышенной концентрации. Как и ожидалось, эхокардиограмма показала улучшение диастолической дисфункции, и длительность средних QT, QTc и QT-пика сокращалась во время инфузии: концентрация ранолазина в плазме 2074 нг/мл вызывала среднее сокращение QTc – от 22 до 40 мс в зависимости от базовых QTc значений K⁺.

Заключение

Ранолазин в настоящее время рекомендован для лечения стабильной стенокардии. Препарат уменьшает ишемию миокарда путем воздействия на INaL, поскольку при ишемии миокарда и ХСН происходит увеличение INaL, что приводит к усилению поступления Na⁺ через натриево-кальциевый обмен. Это, в свою очередь, приводит к повышению концентрации цитозольного Ca²⁺. Описанные изменения удлиняют ПД и повышают восприимчивость к РПД.

Ранолазин является блокатором инактивированных каналов Na⁺. При концентрации, близкой к терапевтической для стабильной стенокардии, ранолазин ингибирует INaL. При той же концентрации ранолазин подавляет пик INaL в предсердиях, но не в желудочках. Эффекты этих результатов заключаются в снижении возбудимости предсердий и частотно-зависимом увеличении ППР предсердий. Ранолазин также ингибирует ИКг. Незначительный проаритмический потенциал и антиаритмическая эффективность ранолазина как «быстрого» блокатора INa объясняются его способностью к блокаде INaL. Сбалансированное ингибирование выходящего ИКг и входящего INaL предотвращает повышенную дисперсию реполяризации, а также индукцию РПД, и таким образом воздействует как на субстрат, так и на триггер ЖТ типа TdP.

Ранолазин (ингибитор INaL) может играть ключевую роль в подавлении желудочковых аритмий при таких патологических состояниях, как удлинение интервала QT, острая ишемия миокарда. Этот препарат может быть полезным в снижении частоты аритмий у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ишемической и неишемической этиологии), когда наиболее широко применяются препараты (например, амиодарон, соталол), имеющие значимые побочные эффекты.

Получены начальные доказательства, что ранолазин может использоваться в качестве интермиттирующей терапии у пациентов с ФП. Эти первые многообещающие результаты требуют дальнейшего подтверждения.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте журнала <http://con-med.ru/>

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хем/АМенапини»