

Татарский Б. А., Бисерова И. Н.

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова»  
Минздрава РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

## НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: АКЦЕНТ НА ПРЕДСЕРДНУЮ СЕЛЕКТИВНОСТЬ (ЧАСТЬ II)

УДК 616.12-008.313.2-085

ЛЕЧЕНИЕ, ПРЕДСЕРДНАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ, ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ  
TREATMENT, ATRIAL SELECTIVITY, ATRIAL FIBRILLATION

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены экспериментальные и клинические исследования предсердно-специфических и преобладающих препаратов для лечения фибрилляции предсердий (ФП). Показано, что основной стратегией подавления аритмии и поддержания синусового ритма остается ингибирование ионных каналов. Предполагается, что препараты, блокирующие сразу несколько ионных каналов, более эффективны для контроля ритма, чем селективные блокаторы. Представленные результаты проведенных исследований свидетельствуют, что одновременная блокада быстрого натриевого канала, калиевого и медленного натриевого может сопровождаться селективным предсердным воздействием, при этом риск индуцирования желудочковых аритмий очень низок.

### SUMMARY

The review covers experimental and clinical studies atrium-specific and predominant drugs for treatment of atrial fibrillation (AF). It was shown that the main strategy of arrhythmia suppression and sinus rhythm maintenance remains ion channel inhibition. We assume that drugs blocking several ion channels are more effective for rhythm control than selective blockers. The provided results of the studies carried out indicate that simultaneous blockade fast sodium, potassium and slow sodium channels can be accompanied by selective atrial effect with very low risk of induction ventricular tachycardia.

**В** настоящее время инвазивные электрофизиологические процедуры, такие как циркулярная абляция легочных вен или левого предсердия, представляют собой перспективные подходы к лечению фибрилляции предсердий (ФП). Несмотря на то, что эти возможности оптимизируются, медикаментозная терапия остается стандартом начала лечения большинства пациентов [1]. Фармакологические подходы к ФП традиционно используют антиаритмические препараты (ААП), первоначально разработанные для лечения желудочковой аритмии. Возможно, из-за этого они, как правило, имеют ощутимое влияние на желудочки и риск желудочковой проаритмии. Несмотря на отсутствие статистически значимого негативного влияния на выживаемость, зарегистрированного в исследованиях, проаритмические и органо-токсические эффекты могут ограничить применение ААП [2].

Цель терапии ФП – уменьшить или прекратить ФП с минимальным риском проаритмических состояний и без увеличения смертности. 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 [2]. Модуляция экспрессии белков ионных каналов предсердий стала новой терапевтической концепцией: ААП, предназначен-

ные для таких каналов/белков, называются «предсердно-селективными» препаратами. Токи, такие как ультрабыстрые медленные выпрямляющие токи калия и ацетилхолин-регулируемые токи (IKACH), активны в предсердных, а не в желудочковых клетках и, следовательно, разработка новых противоаритмических препаратов с селективным действием на предсердия и меньшим риском желудочковых аритмий представляют собой потенциальный интерес [3]. В предыдущей части данного обзора представлены электрофизиологические характеристики этих агентов, их влияние на триггерные механизмы и устойчивость re-entry.

При выборе антигипертензивной терапии у больных СД 2 типа к лекарственным препаратам предъявляются разнообразные требования: прежде всего стойкий гипотензивный эффект с нормализацией суточного циркадного ритма АД, а также выраженное органопротективное действие и метаболическая нейтральность в отношении углеводного и липидного обмена. Ингибиторы АПФ и  $ASa^{2+}$  (АК) безусловно считаются препаратами первого ряда при АГ и СД 2 типа. Это связано с целым рядом преимуществ, характерных для препаратов этих классов. Дополнительно к прямому воздействию на сосудистый тонус и уровень АД, они вызывают улучшение гликемического профиля, не влияют на липидный и пуриновый обмен, оказывают мощное кардио-, церебро-, вазо- и нефропротективное действие. Однако у больных СД

2 типа монотерапия практически не обеспечивает нормализацию АД, в связи с чем лечение комбинированными препаратами в последних рекомендациях рассматривается, как один из вариантов терапии первого уровня. Современным препаратом с фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и амлодипина является препарат престанс, который включает каждый из входящих в его состав компонентов в дозе либо 5 или 10 мг. Таким образом, существует 4 варианта препарата, содержащего периндоприла аргинин и амлодипин соответственно в дозах 5 и 5 мг, 10 и 5, 5 и 10, 10 и 10 мг, что позволяет подобрать лечение индивидуально в зависимости от уровня исходного АД у конкретного больного.

Целью исследования являлась оценка антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин и ее влияния на уровень экскреции альбумина с мочой у больных СД 2 типа и АГ в течение 12 недель активного лечения.

### **Блокаторы IKur**

Сверхбыстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления (IKur) проходит через потенциалзависимые калиевые каналы, называемые Kv1.5; этот ток играет важную роль в реполяризации предсердий человека [4], но отсутствует в желудочках. Белок Kv1.5 намного интенсивнее экспрессируется в предсердиях человека по сравнению с желудочками [5, 6]. Селективное ингибирование IKur замедляет реполяризацию и рефрактерный период предсердий, не влияя на электрические свойства желудочков; следовательно, ожидается, что он не будет иметь риска желудочковых аритмий. Многие фармацевтические компании разрабатывают блокаторы IKur, некоторые вещества находятся на поздних стадиях доклинической разработки или уже перешли на стадию клинических исследований. Ниже обсуждаются некоторые из разработанных ингибиторов IKur.

AVE0118 был разработан, как специфичный блокатор IKur, но затем было выяснено, что он также блокирует Ito и IKACH [7]. На моделях животных показана способность AVE0118 дозозависимо удлинять рефрактерный период предсердий (ЭРПП) и уменьшать чувствительность предсердий к аритмиям [7, 8]. AVE0118 в дозе 10 мг/кг прекращал ФП у коз со стойкой ФП (длительностью >1 года) с частотой восстановления ритма более 50% [8]. Хотя влияние на ЭРПП такое же, как отмечено у блокатора IKr дофетилида, AVE0118 отличается более выраженным влиянием на раннюю реполяризацию предсердий и уменьшением чувствительности к предсердным аритмиям [9]. Более того, в отличие от дофетилида AVE0118, по-видимому, не обладает значимым действием на реполяризацию желудочков. В частности, применение AVE0118 не изменяет интервал QTc, длительность потен-

циала действия (ПД) желудочков или рефрактерный период желудочков. Эффекты AVE0118 на рефрактерный период предсердий, по-видимому, значительно увеличиваются в электрически ремоделированных предсердиях. Было показано [10], что AVE0118 вызывает большее в абсолютном значении удлинение ПД в миоцитах предсердий у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с нормальным синусовым ритмом. Возможное объяснение увеличенного действия блокаторов IKur в миоцитах при ФП предложили Courtmanche с соавт. [11] с помощью компьютерной модели ПД человека. При имитации ПД с укороченной треугольной формой, типичных для ремоделированных предсердий, показаны уменьшенный вклад IKr и увеличенный ответ на имитацию блокады IKur. В здоровом предсердии блокада IKur может увеличивать потенциал фазы плато и в большей степени активировать ток IKr, который препятствует удлинению ПД в ответ на блокаду IKur. Однако блокада IKur эффективнее увеличивает длительность ПД, когда последний укорочен вследствие электрического ремоделирования и ток IKr снижен. Одновременная блокада IKur и IKr приводит к синергическому действию на реполяризацию в электрически ремоделированном предсердии.

AVE0118 также, по-видимому, в большей степени влияет на миокард левого предсердия по сравнению с правым, что позволяет предположить большую эффективность при ФП, возникающую в легочных венах [12]. При применении AVE0118 также отмечено восстановление сократительной функции предсердий после прекращения ФП [13], вероятно, вследствие увеличенного входа кальция после повышения потенциала плато в ответ на блокаду IKur.

Другой ингибитор IKur, находящийся на стадии клинической разработки – это AVE1231. AVE1231 имеет такой же профиль действия на ионные каналы, как AVE0118, но был эффективен при пероральном введении на модели свиней [14]. AVE1231 селективно удлиняет ЭРПП, что более выражено на ремоделированных предсердиях коз с ФП, также как и AVE0118 [15]. Тем не менее эффективность AVE0118 и AVE1231 при ФП у человека пока не установлена.

Xen-D0101 обладает высокой селективностью по отношению к IKur по сравнению с другими ионными каналами в сердце и сопровождается противоаритмическим действием у собак на вагусной модели ФП [12] и на модели ФП, вызванной предсердной тахикардией [12]. Этот препарат дозозависимо удлиняет ЭРПП с положительной связью с частотой сокращений сердца и уменьшает длительность и чувствительность ФП на обеих моделях у собак, без влияния на эффективный рефрактерный период желудочков или интервал QT [13]. На миоцитах предсердий человека Xen-D0101 увеличивает потенциал фазы плато и удлиняет ПД [16].

Возможная проблема для ингибиторов  $IK_{Cur}$  заключается в опасении, может ли блокада только  $IK_{Cur}$  обеспечить достаточное удлинение ПД предсердий для прекращения ФП или эффективного поддержания нормального синусового ритма. Возможно, блокада  $IK_{Cur}$  будет преимущественно замедлять раннюю реполяризацию (фаза 2 ПД) и делать потенциал фазы плато более положительным. Такое изменение потенциала фазы плато будет больше активировать  $IK_T$ , который препятствует удлинению поздней реполяризации (фаза 3) под действием блокады  $IK_{Cur}$  и предотвращает общее удлинение ПД. Вместе с тем в часто активирующейся ткани предсердий и при ремоделировании предсердий  $IK_T$  играют небольшую роль, и блокада  $IK_{Cur}$  приводит к более выраженному удлинению ПД, чем в нормальной ткани предсердий. Еще одна проблема применения ингибиторов  $IK_{Cur}$  – это возможные нежелательные эффекты на тканях вне сердца, поскольку  $Kv1.5$  экспрессируются в ткани сосудов, нервов и поджелудочной железы [17, 18]. Клинического подтверждения концепции об эффективности и безопасности селективных ингибиторов  $IK_{Cur}$  при ФП пока не получено.

### **Блокатор $IK_{ACh}$**

Калиевый ток, активируемый ацетилхолином,  $IK_{ACh}$ , проходит через калиевый канал, открывающийся в ответ на действие ацетилхолина и минимально активны в отсутствие нейромедиатора парасимпатической нервной системы ацетилхолина. Активация  $IK_{ACh}$  приводит к гиперполяризации и укорочению ПД предсердий, предоставляя субстрат для возникновения ФП [19], следовательно,  $IK_{ACh}$  может представлять собой новую мишень терапии ФП, селективную для предсердий. Постоянно активная (не зависящая от влияния вагуса) форма  $IK_{ACh}$  [20] увеличена в предсердиях собак, у которых вызывали экспериментальную предсердную тахикардию и ФП. Похожий постоянно активный ток, регулируемый ацетилхолином, присутствует в кардиомиоцитах предсердий у пациентов с хронической ФП [21]. Показано, что селективный антагонист  $IK_{ACh}$  из яда пчел, тертиапин, удлиняет ЭРПП и подавляет тахиаритмии в ремоделированном предсердии собак, без влияния на электрофизиологию желудочков, поскольку  $IK_{ACh}$  в желудочках отсутствуют. Следовательно, блокаторы  $IK_{ACh}$  могут подавлять ФП, не вызывая проаритмических состояний в желудочках. Некоторые антиаритмические препараты, в том числе амиодарон, флекаинид и хинидин, ингибируют  $IK_{ACh}$ , что может вносить вклад в эффективность этих препаратов в лечении ФП.

Ранее отмечалось [2], что блокада сразу нескольких ионных каналов имеет более оптимальное соотношение между риском и положительным эффектом для контроля ритма при ФП, чем селективная блокада ионных каналов. Одним из таких препаратов является вернакалант – противо-

аритмический препарат, селективный для предсердий, смешанный блокатор Na- и K-каналов, который можно применять в терапии острой ФП и трепетания предсердий (ТП) [22]. Препарат для внутривенного введения используется для медикаментозной кардиоверсии, пероральная рецептура для длительного поддержания синусового ритма у пациентов с ФП находится в стадии клинической разработки. Предложенный режим дозирования для медикаментозной кардиоверсии включает начальную инфузию в дозе 3 мг/кг в течение 10 минут, и если синусовый ритм не восстановился, через 15 минут после окончания первой инфузии проводят вторую инфузию длительностью 10 минут в дозе 2 мг/кг. Эффективность при восстановлении синусового ритма после ФП основана на клинических исследованиях АСТ I, II и III [23, 24]. АСТ I и III были рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями с участием примерно 700 пациентов с клинически проявляющейся ФП, длящейся от 3 часов до 45 дней. Оценка эффективности для предложенного показания основана на оценке 231 участника, получавшего вернакалант. В обоих исследованиях у 51% пациентов, получавших вернакалант, синусовый ритм восстановился в течение 90 минут, и только у 4% пациентов группы плацебо. Медиана времени до восстановления синусового ритма составила 11 минут в АСТ I и 8 минут – в АСТ III. Шансы восстановления нормального синусового ритма после неудачи при применении первой дозы были снижены в два раза. В целом, вернакалант восстанавливал синусовый ритм примерно у 50% пациентов, у которых ФП длилась >7 дней, не вызывая статистически значимо большего количества сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с плацебо [25]. В АСТ II показана безопасность и эффективность вернакаланта в терапии пациентов, у которых ФП развилась после операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Наиболее частыми некардиологическими побочными эффектами, отмеченными при внутривенном введении вернакаланта, были нарушение вкуса, парестезия, тошнота, кашель, зуд и чихание [26]. Другими проблемами, связанными с безопасностью, были гипотензия, брадикардия и удлинение интервала QTc, но популяция пациентов была слишком малой, чтобы точно определить риск этих явлений. Преимущество внутривенной терапии вернакалантом по сравнению с ингибитором IKr ибутилидом – более низкая частота TdP по сравнению с вернакалантом. В исследовании AVRO [27] было показано, что вернакалант был более эффективным в быстроте купирования ФП, чем амиодарон. Не отмечено ни одного случая TdP, устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или связанных с препаратом смертей. Учитывая безопасность и хорошую переносимость, вернакалант рекомендован как безопасная и эффективная альтернатива амиодарону при купировании ФП.

Рецептура вернакаланта для приема внутрь с prolonged высвобождением также находится на стадии клиниче-

ской разработки. В исследовании Па фазы показано, что вернакалант для приема внутрь в дозе 300 и 600 мг 2 раза в сутки превосходил плацебо в поддержании синусового ритма после кардиоверсии по поводу стойкой ФП в течение 28 дней [28]. ФП рецидивировала у 57% пациентов, получавших плацебо, по сравнению с 39% пациентов, получавших вернакалант в дозе 300 мг или 600 мг 2 раза в сутки.

Механизм действия вернакаланта включает ингибирование нескольких калиевых токов в сердце (IKr, IKur, IKACH, Ito), а также INa [29]. Ингибирование Na-канала под действием вернакаланта строго зависит от частоты, это свойство обеспечивает безопасность по сравнению с другими классами ингибиторов Na-каналов: вернакалант в слабой степени ингибирует Na-каналы при физиологической ЧСС, однако активность блокирования значительно увеличена при более высокой частоте. Блокада трех типов каналов может объяснить селективное удлинение реполяризации предсердий, поскольку IKur и IKACH находятся только в ткани предсердий, и блокада Ito в большей степени влияет на рефрактерность предсердий по сравнению с рефрактерностью желудочков. Вернакалант также ингибирует IKr, важный реполяризующий ток в предсердиях и желудочках, хотя и с меньшей активностью по сравнению с другими калиевыми каналами. Подавление позднего Na тока [27] при применении вернакаланта может противодействовать влиянию вернакаланта на рефрактерный период желудочков или интервал QTc, которое может возникнуть, когда препарат ингибирует IKr в терапевтических концентрациях [29]. Однако вернакалант влияет на реполяризацию желудочков, и оценка безопасности по отношению к этому эффекту – важная часть клинической разработки.

На сегодняшний день наиболее перспективным препаратом для лечения ФП является ранолазин, блокатор множественных каналов. Ранолазин является антиангинальным препаратом, который ингибирует ряд ионных токов, которые важны для генеза трансмембранного сердечного потенциала действия. Первоначально он был разработан как антиангинальный препарат, кроме того, было обнаружено, что он оказывает антиаритмическое действие. В исследование MERLIN-TIMI 36 [25] было включено 6560 пациентов с ОКС без элевации ST, которые были рандомизированы либо к ранолазину (внутривенно вначале, затем 1000 мг два раза в день) или к плацебо в дополнение к стандартной медикаментозной терапии. Не наблюдалось значимого улучшения относительно первичных конечных точек смерти и повторных ишемических событий в группе ранолазина, но при непрерывной амбулаторной записи ЭКГ в течение первых 7 дней было отмечено сокращение числа некоторых аритмий, в том числе новых эпизодов ФП: по сравнению с плацебо терапия ранолазином приводила к уменьшению количества эпизодов ЖТ

(5,3% против 8,3%,  $p < 0,001$ ) и эпизодов наджелудочковой тахикардии (44,7% против 55%,  $p < 0,001$ ) и впервые возникшей ФП (1,7% против 2,4%,  $p = 0,08$ ).

Установлено [30], что в желудочках ранолазин ингибирует позднюю фазу внутреннего натриевого тока (поздний INa). Ожидаемый эффект заключается в сокращении продолжительности ПД и уменьшает задержку активации быстрого ретрификационного тока калия (IKr), ожидаемый эффект заключается в удлинении продолжительности ПД. В предсердиях, в дополнение к блокаде позднего INa и IKr, ранолазин замедляет пик потока Na-каналов (пик INa), а также имеет определенное воздействие на другие токи, такие как I<sub>CaL</sub>, I<sub>Na-Ca</sub>, и I<sub>Ks</sub>.

Представляется, что в предсердии ранолазин способен подавлять предсердные тахиаритмии и ФП, и это, вероятно, связано с его многоканальными блокирующими свойствами. Ранолазин вызывает предсердно-селективное, частотнозависимое сокращение параметров в зависимости от функций Na-канала, таких как скорость деполяризации, диастолический порог возбуждения и постреполяризирующая рефрактерность [28]. Было отмечено [31], что в миоцитах предсердий пациентов с персистирующей ФП ингибирующий эффект ранолазина на поздние INa был сильнее у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Ранолазин также подавляет преждевременное сокращение в правом предсердии и снижает диастолическое напряжение в этих препаратах. У собак ранолазин подавлял триггеры ФП, которые возникали в «муфтах» легочных вен.

Burashnikov с соавт. [32] отметили, что сочетание ранолазина (5 ммоль/л) и дронедарона (10 ммоль/л) в препаратах предсердий с изолированной коронарной перфузией и легочных вен у собак подавляло ФП и предупреждало индукцию ФП в 9 из 10 случаев (90%), демонстрируя больший эффект в комбинации, чем по отдельности. Было также отмечено теми же авторами, что ранолазин купирует ФП в ацетилхолин-опосредованной модели *in vitro*: в этом исследовании ранолазин был более эффективен, чем лидокаин в купировании персистирующей ФП и предотвращении индукции ФП [33].

В небольшом исследовании у 7 больных [34] ранолазин был назначен вскоре после начала ФП (500–1000 мг/два раза в день) после прекращения любой другой ААТ и оказался эффективным в поддержании синусового ритма: большинство из этих пациентов имели структурные заболевания сердца и более общепризнанные ААП не применялись. Те же авторы [35] предложили использовать ранолазин в качестве купирующего ФП препарата при использовании тактики «таблетка в кармане». Ранолазин (2000 мг) давали перорально 18 пациентам с впервые возникшей или пароксизмальной ФП длительностью не более 48 часов: 13 из 18 пациентов восстанавли-

вали синусовый ритм в течение 6 часов от начала введения, 72% конверсии частоты сравнивали с другими результатами протоколов «таблетка в кармане». Эти результаты представляются достаточно перспективными, несмотря на относительно небольшой размер этих исследований. Miles с соавт. [36] сравнили ранолазин и амиодарон в профилактике ФП после АКШ в общей сложности у 393 пациентов, перенесших АКШ (средний возраст  $65 \pm 10$  лет, 72% мужчины), которые получали либо амиодарон (400 мг до операции, затем по 200 мг дважды в день в течение 10–14 дней) или ранолазин (1500 мг до операции, затем 1000 мг два раза в день в течение 10–14 дней). ФП была зарегистрирована у 26,5% пациентов, получающих амиодарон, по сравнению с 17,5% пациентов, получающих ранолазин ( $p = 0,035$ ). Было отмечено, что использование ранолазина было связано со значительным снижением эпизодов ФП по сравнению с использованием амиодарона после АКШ, без значимой разницы в частоте развития побочных эффектов. Несмотря на эти результаты, по мнению Schotten с соавт. [37], необходимо проверить, действительно ли снижение частоты наджелудочковых тахикардий и вновь возникшей ФП во время терапии ранолазином является результатом прямого воздействия на предсердную электрофизиологию благодаря улучшению обмена веществ в предсердиях или улучшению функции ЛЖ, тем самым косвенно сокращая предсердный аритмогенез. В одном из проведенных исследований ранолазина [38], например, было показано, что он предотвращает влияние миокардиальной ишемии, улучшает функцию сердца в ответ на различные стрессорные раздражители по сравнению с новыми ингибиторами оксидантов жирных кислот. Представляется, что эта метаболическая роль ранолазина, возможно, в большей степени связана с ишемической протекцией, чем с ингибированием оксидантов жирных кислот и может играть определенную роль в защите от аритмии. Кроме того, концентрация препарата, которая требуется для подавления жирных кислот  $\beta$ -оксидантов ( $> 100 \mu\text{M}$ ) намного выше, чем терапевтическая концентрация ( $< 10 \mu\text{M}$ ). Это свидетельствует о том, что ингибирование метаболизма жирных кислот не может объяснить механизм действия ранолазина. В настоящее время считается, что антиишемический эффект в основном обусловлен блокирующим действием ранолазина на поздний INaL, который прерывает начальный путь ишемического каскада и в конечном итоге предотвращает наиболее высокие звенья «вниз по течению». Вместе с тем сомнения относительно прямых электрофизиологических эффектов ранолазина были развеяны результатами проведенного исследования [39], которое четко показало электрофизиологические эффекты ранолазина в предупреждении и подавлении предсердных аритмий в модели мыши с генетическим синдромом QT. Логично

думать, что ранолазин имеет прямое электрофизиологическое влияние в дополнение к метаболическому эффекту, что является полезным в подавлении аритмии.

На сегодняшний день, по мнению ряда исследователей [30], ранолазин обладает антиаритмическим эффектом, влияя на предсердия и желудочки. В желудочках может подавлять аритмию, ассоциированную с ОКС, удлинением синдрома QT, ХСН, ишемией и реперфузией. В предсердиях ранолазин эффективно подавляет предсердную тахикардию и ФП. Принципиальный механизм, лежащий в основе антиаритмической активности, вероятно, обусловлен ингибированием позднего I<sub>Na</sub> в желудочках и частотно-зависимой ингибированием пика I<sub>Na</sub> и I<sub>Kr</sub> в предсердиях. Краткосрочная и длительная безопасность ранолазина продемонстрированная в клинике, позволяет использовать данный препарат у пациентов со структурными изменениями сердца, с ФП, непосредственно воздействуя на поздний I<sub>Na</sub>.

На экспериментальной модели [32] было продемонстрировано, что подавление ФП можно достигнуть с 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): ранолазин в большей степени увеличивал ЭРПП и ППР, чем дронедарон. Точно так же ранолазин препятствовал индукции ФП чаще, чем дронедарон (29% против 17%). В комбинации дронедарон и ранолазин, вероятно, действуют синергистически, значительно увеличивая ППР. Показатель успешности предотвращения ФП также был увеличен (9 из 10). К тому же персистирующая ФП была купирована и 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 преобладающих блокаторов открытых и инактивированных натриевых каналов, которые могут купировать и предупреждать индукцию и реиндукцию ФП.

Представляется, что экстраполяция полученных *in vitro* результатов в клиническую практику должно проводиться 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. Предсердное ремоделирование может существенно повлиять на фармакологический ответ.

В то же время сейчас проводится исследование HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation), в которое будет включено примерно 150 пациентов в 45 центрах в Северной Америке и Европе для оценки эффекта ранолазина и дронедарона в виде монотерапии и комбинации у пациентов пароксизмальной ФП в течение более чем 12 недель лечения. Авторы предполагают, что несмотря на небольшое исследование, полученные результаты могут изменить парадигму медикаментозного лечения ФП.

Кроме того, планируется провести ряд исследований оценки эффективности ранолазина: при удлинении синдрома QT, при вновь возникшей ФП, при СА, пилотное исследование AVAST у пациентов с желудочковой аритмией, после АКШ, после проведенной электрической кардиоверсии и ряд других.

В заключение следует сказать, что разработка новых антиаритмических средств обещает расширить спектр фармакотерапии ФП. Хотя предсердно-селективные антиаритмические средства не доступны, многие препараты претендуют на демонстрацию относительной селективности. Некоторые ионные каналы, в частности I<sub>Kur</sub> и I<sub>KACH</sub> селективно определяются в предсердиях, а не в желудочках, но надо еще доказать, что их блокирование окажет антиаритмическое действие с желательным отсутствием побочных эффектов у человека. Модуляция коннексина может быть интересной, но эффективность ее сильно зависит от механизмов ФП и до сих пор показания для внутривенного применения имеют ограничения. Селективная блокада I<sub>Na</sub> может обеспечить ФП терминацию без проаритмических осложнений, которые демонстрируют классические I<sub>Na</sub>-блокаторы. Некоторые препараты имеют предсердно-селективное действие и эффективность при ФП неопределенного механизма, и дальнейшие исследования могут предоставить полезную информацию для развития новых соединений. Подходы генной терапии находятся все еще в зачаточном состоянии. Ряд новых исследований дают надежду, что концепция применения предсердно-селективных лекарственных препаратов является безопасным и более эффективным способом поддержания синусового ритма. Большинство исследований до настоящего времени были экспериментальными, но планируемые клинические исследования, возможно, вскоре подтвердят безопасность, эффективность и преимущество такого подхода.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2007;4 (6):816–861.

2. Viskin S, Barron HV, Heller K et al. The treatment of atrial fibrillation: pharmacologic and nonpharmacologic strategies. *Curr Probl Cardiol.* 1997;22 (2):37–108.
3. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2004 Sep;370 (3):183–92. d depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K<sup>+</sup> current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res.* 1993;73 (6):1061–1076.
4. Feng J, Wible B, Li G et al. S. Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kv1.5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K<sup>+</sup> current in cultured adult human atrial myocytes. *Circ Res.* 1997 Apr;80 (4):572–579.
5. Peukert S, Brendel J, Pirard B et al. Pharmacophore-based search, synthesis, and biological evaluation of anthranilic amides as novel blockers of the Kv1.5 channel. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14 (11):2823–2827.
6. Matsuda T, Masumiya H, Tanaka N et al. Inhibition by a novel antiarrhythmic agent, NIP-142, of cloned human cardiac K<sup>+</sup> channel Kv1.5 current. *Life Sci.* 2001;68 (17):2017–2024.
7. Gögelein H, Brendel J, Steinmeyer K et al. Effects of the atrial antiarrhythmic drug AVE0118 on cardiac ion channels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004;370 (3):183–192.
8. Wirth KJ, Paehler T, Rosenstein B et al. Atrial effects of the novel K<sup>(+)</sup> - channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res.* 2003;60 (2):298–306.
9. Blaauw Y, Gögelein H, Tieleman R et al. «Early» class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation.* 2004;110 (13):1717–1724.
10. Wettwer E, Hala O, Christ T et al. Role of IK<sub>ur</sub> in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;110 (16):2299–2306.
11. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovasc Res.* 1999;42 (2):477–489.
12. Rivard L, Shiroshita-Takeshita A, Maltais C et al. Electrophysiological and atrial antiarrhythmic effects of a novel IK<sub>ur</sub>/Kv1.5 blocker in dogs. *Heart Rhythm.* 2005;2 (Suppl 1):S180.
13. Shiroshita-Takeshita A, Maltais C, Nattel S. et al. Electrophysiological and atrial antiarrhythmic effects of a novel IK<sub>ur</sub>/Kv1.5 blocker in dogs with atrial tachycardia remodeling. *Heart Rhythm.* 2006;3 (Suppl 1):S183.
14. Информация с сайта en.sanofi.com. Доступно на: [http://en.sanofi-aventis.com/rd/portfolio/p\\_rd\\_portfolio\\_cardio.asp](http://en.sanofi-aventis.com/rd/portfolio/p_rd_portfolio_cardio.asp).
15. Wirth KJ, Brendel J, Steinmeyer K et al. In vitro and in vivo effects of the atrial selective antiarrhythmic drug. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49 (4):197–206.
16. Информация с сайта xention.com. Доступно на: <http://www.xention.com/>
17. Regan CP, Stump GL, Wallace AA et al. In vivo cardiac electrophysiologic and antiarrhythmic effects of an isoquinoline IK<sub>ur</sub> blocker, ISQ-1, in rat, dog, and nonhuman primate. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49 (4):236–245.
18. Lloyd J, Atwal KS, Finlay HJ et al. Benzopyran sulfonamides as Kv1.5 potassium channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17 (12):3271–3275.
19. Cha TJ, Ehrlich JR, Chartier D et al. Kir<sup>3</sup>-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation.* 2006;113 (14):1730–1737.
20. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L et al. Characterization of a hyperpolarization activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol.* 2004;557 (Pt 2):583–597.
21. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N et al. The G protein-gated potassium current I<sub>(K,ACh)</sub> is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112 (24):3697–3706.
22. Fedida D. Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antiarrhythmic agent. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16 (4):519–532.
23. Roy D, Rowe BH, Stiell IG et al, for the CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel antiarrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 21;44 (12):2355–2361.
24. Pratt C, Navratil J, Nagy A. Oral vernakalant (RSD1235-SR) prevents recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Heart Rhythm.* 2007;4 (Suppl 1):S176.
25. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al. MERLIN-TIMI 36 Investigators. Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN) – TIMI 36 trial. *JAMA.* 2007;297 (16):1775–1783.
26. Fedida D, Orth PM, Chen JY et al. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16 (11):1227–1238.
27. Orth PM, Hesketh JC, Mak CK et al. RSD1235 blocks late I<sub>Na</sub> and suppresses early afterdepolarizations and torsades de pointes induced by class III agents. *Cardiovasc Res.* 2006;70 (3):486–496.
28. Sicouri S, Glass A, Antzelevitch C. Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Heart Rhythm.* 2008;5 (7):1019–1026.
29. Dorian P, Pinter A, Mangat I et al. The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50 (1):35–40.
30. Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm.* 2011;8 (8):1281–1290.
31. Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, et al. Altered Na<sub>o</sub> currents in atrial fibrillation: effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55 (21):2330–2342.
32. Burashnikov A, Sicouri S, Antzelevitch C. et al. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56 (15):1216–1224.
33. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation.* 2007;116 (13):1449–1457.
34. Murdock D, Overton N, Kersten M. et al. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patient with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8 (3):175–181.
35. Murdock DK, Kersten M, Kaliebe J, Larrain G. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible «pill in the pocket» approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009;9 (5):260–267.
36. 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 (5):673–676.
37. Schotten U, Verheule S, Kerfant BG, Greiser M. Enhanced late Na currents in atrial fibrillation: new drug target or just an epiphenomenon? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55 (21):2343–2345.
38. Wang P, Fraser H, Lloyd S et al. A comparison between ranolazine and CVT-4325, a novel inhibitor of fatty acid oxidation, on cardiac metabolism and left ventricular function in rat isolated perfused heart during ischemia and reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321 (1): 213–220.
39. Lemoine M, Duverger J, Naud P et al. Arrhythmogenic left atrial cellular electrophysiology in a murine genetic long QT syndrome model. *Cardiovasc Res.* 2011;92 (1):67–74.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 13/08/2012