

© О.Л. БОКЕРИЯ, К. НЕБЕРТ, З.Ф. КУДЗОВА, 2015

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2015

**УДК 615.22:616.12-008.318**

**DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.3**

# **РАНОЛАЗИН – ИНГИБИТОР ПОЗДНЕГО НАТРИЕВОГО ТОКА. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ АРИТМИЯХ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

*Тип статьи: : обзорная статья*

*О.Л. Бокерия, К. Неберт, З.Ф. Кудзоева*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч.сотр., зам. заведующего отделением;  
Heber Kathu, профессор медицины;

Кудзоева Залина Фидаровна, врач-кардиолог; e-mail: zaika210@mail.ru

*Известно, что фибрилляция предсердий является одной из наиболее распространенных аритмий, ассоциированной со значительной заболеваемостью, смертностью и экономическими затратами на лечение ее осложнений (таких, например, как нарушения церебрального кровотока, развитие аритмогенной кардиомиопатии и т. д.). На сегодняшний день доказано, что фибрилляция предсердий является комплексной патологией с многофакторным этиопатогенетическим генезом. Уже достигнуты существенные результаты в ее понимании, и продолжается поиск точных электрофизиологических механизмов инициации и поддержания данного заболевания. Доказано, что в появлении и поддержании фибрилляции предсердий играет роль совокупность нескольких факторов: наличие субстрата для возникновения или поддержания аритмии; наличие факторов, способствующих инициации аритмии, — очагов эктопической активности, или триггеров; наличие факторов, способствующих поддержанию и рецидивированию аритмии, — факторов ремоделирования предсердий. Следовательно, в настоящее время подход к терапии предполагает воздействие на различные механизмы и причины развития данной аритмии.*

*В большинстве случаев лечение фибрилляции предсердий остается симптоматическим и включает в себя профилактическую антикоагулянтную терапию и терапию, направленную на поддержание синусового ритма или коррекцию частоты желудочковых сокращений. Однако ни одна из этих стратегий лечения не является приоритетной. К тому же все рекомендованные антиаритмические препараты для лечения фибрилляции предсердий на сегодняшний день характеризуются умеренной эффективностью и высоким риском возникновения осложнений, в том числе жизнеугрожающих желудочковых аритмий.*

*Соответственно, потребность в создании более безопасных и эффективных антиаритмических препаратов очевидна. При этом предполагается, что эффективность антиаритмических препаратов обусловлена их влиянием на молекулярные мишени на уровне клеточных мембран — селективные трансмембранные токи через ионные каналы и насосы.*

*Важнейшим направлением является создание антиаритмических препаратов, которые бы действовали главным образом на электрофизиологические параметры предсердий, а не желудочков. Целью их создания и применения является воздействие на процессы электрофизиологического и структурного ремоделирования в условиях минимизации побочного влияния на возникновение патологических желудочковых аритмий.*

*Одним из таких препаратов является ранолазин — селективный блокатор позднего натриевого тока в сердце, который обладает антиангинальными и антиишемическими свойствами. Изначально он предназначался для лечения стабильной ишемической болезни сердца, но во время исследования механизма действия проявил антиаритмическую эффективность.*

*Данная работа посвящена механизму действия ранолазина в качестве антиаритмического препарата, а также обзору продолжающихся клинических исследований с включением пациентов с нарушениями ритма сердца.*

*Ключевые слова: антиаритмические препараты; ремоделирование предсердий; ионные токи; фибрилляция предсердий.*

## **RANOLAZIN: AN INHIBITOR OF THE CARDIAC LATE SODIUM CHANNELS. EFFICACY IN ARRHYTHMIA. THE RESULTS OF CLINICAL STUDIES**

**O.L. Bockeria, K. Hebert, Z.F. Kudzoeva**

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Hebert Kathy, MD, Professor; Kudzoeva Zalina Fidarovna, MD, Cardiologist; e-mail: zaika210@mail.ru

*It is known that atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias associated with significant morbidity, mortality and economic costs due to the treatment of its complications (cerebrovascular accident, arrhythmogenic cardiomyopathy, etc.). It has been proven that atrial fibrillation is a complex pathology with a multifactorial etiopathogenetic origin. Significant advances in understanding of atrial fibrillation and electrophysiological mechanisms of its initiation and maintenance have been already achieved. Researches in this area are being continued. The role of several factors combination in the genesis and maintenance of atrial fibrillation has been determined: the substrate for the arrhythmia; foci of ectopic activity, or triggers; maintenance arrhythmia (atrial remodeling) factors. The current approach to atrial fibrillation management includes various mechanisms affecting.*

*In most cases, the treatment of atrial fibrillation is symptomatic and includes prophylactic anticoagulation therapy and therapy, aimed at maintaining sinus rhythm and ventricular rate control. However, none of these treatment strategies is a priority. In addition, all recommended antiarrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation today are characterized by moderate efficiency and high risk of complications, including ventricular arrhythmias.*

*So the need to create more safe and effective antiarrhythmic drugs is evident. It is supposed that the antiarrhythmic drugs efficacy is defined by their influence on the level of molecular targets of cell membranes – selective transmembrane currents through ion channels and pumps.*

*The most important is the creation of anti-arrhythmic drugs, which basically would act on the electrophysiological parameters of the atria much more than the ventricles.*

*One of such drugs is Ranolazine – selective blocker of the late sodium current in the heart that has antianginal and anti-ischemic properties and originally was intended for the treatment of stable coronary heart disease, but during the investigation of the mechanism of action showed antiarrhythmic efficacy.*

*This paper presents an overview of the mechanism of action of ranolazine as antiarrhythmic drug, ongoing clinical studies with the inclusion of patients with cardiac arrhythmias.*

*Key words: antiarrhythmic drugs; atria remodeling; ion channels; atrial fibrillation.*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является многофакторным заболеванием. Поиск точных механизмов его возникновения и поддержания продолжается по сей день. Известно, что для появления и поддержания ФП, как и любого другого вида аритмии, требуется совокупность следующих факторов: наличие функционального или анатомического субстрата для возникновения или поддержания аритмии; наличие факторов, способствующих инициации аритмии, – очагов эктопической активности, или триггеров; наличие факторов, способствующих поддержанию и рецидивированию аритмии, – факторов ремоделирования предсердий. Соответственно, терапия ФП предполагает воздействие на ее различные механизмы и причины [1, 2].

Одно из направлений лечения ФП – медикаментозный контроль процесса ремоделирования предсердий с целью снижения частоты рецидивирования аритмии. Важнейшим аспектом является создание антиаритмических препаратов, которые бы действовали главным образом на электрофизиологические параметры предсердий, а не желудочков [3].

## Ремоделирование предсердий при возникновении ФП

Феномен предсердного ремоделирования при ФП (впервые описанный С.Е.Ф. Wijffels и М.А. Allesie в 1995 г.) включает в себя электрическое и структурное ремоделирование кардиомиоцитов предсердий, которое возникает вследствие ФП и поддерживает ее дальнейшее существование [4, 5].

Процесс ремоделирования предсердий при ФП проходит несколько этапов: электрофизиологический, морфологический и структурный. Они могут протекать как независимо, так и в совокупности друг с другом [6, 7]. Пароксизм ФП

приводит к электрическому ремоделированию, которое выражается в нарушении ионного баланса кардиомиоцитов – снижении внутреннего кальциевого тока и амплитуды быстрого компонента выходящего калиевого тока (IKr) с последующим уменьшением длительности потенциала действия (ПД) и эффективного рефрактерного периода (ЭРП) кардиомиоцитов за счет нарушения механизма адаптации к высокой частоте ритма. Электрическое ремоделирование является функциональным и прекращается через несколько минут после восстановления синусового ритма [8].

Однако при растяжении миокарда предсердий объемом или давлением в результате различных патологических состояний (ишемии, гипоксии) и/или длительного существования ФП развивается структурное ремоделирование из-за нарушения строения и свойств специфических белков ионных каналов сарколеммы. Эти изменения возникают вследствие деформации структуры РНК, кодирующей специфические белки ионных каналов, и сохраняются более длительное время после прекращения пароксизма. В дальнейшем процесс ремоделирования затрагивает все функции предсердий, что в конечном итоге приводит к морфологическим изменениям – фиброзу, который создает условия для поддержания механизма риентри [9, 10]. В этом заключается сущность концепции М.А. Allesie: ФП порождает ФП, то есть чем дольше существует ФП, тем выше вероятность ее рецидива [11].

В последнее время особый интерес вызывают блокаторы ионных каналов, обладающие наиболее селективным действием на предсердия с целью воздействия на процессы электрофизиологического и структурного ремоделирования в условиях минимизации побочного влияния на возникновение патологических желудочковых аритмий. Одним из таких препаратов, который недавно пополнил собой спектр доступных

в Соединенных Штатах и Европе лекарственных средств, является ранолазин.

Ранолазин представляет собой ингибитор позднего натриевого тока (INa) в сердце, который обладает антиангинальными и антиишемическими свойствами [12]. Изначально препарат предназначался для лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что традиционное фармакологическое лечение стабильной ИБС включает в себя препараты из группы нитратов,  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция, доказавших свою эффективность в уменьшении проявления тяжести стенокардии, то есть улучшении качества жизни. Выбор лекарственного средства зависит от ряда клинических факторов, и их применение бывает лимитировано появлением дозозависимых побочных эффектов. Поэтому клиницисты часто вынуждены лечить стабильную ИБС с помощью комбинации препаратов и потребность в более безопасной и эффективной фармакотерапии все еще существует.

Ранолазин занимает уникальное положение среди вышеупомянутых препаратов для лечения стабильной ИБС, поскольку результаты его применения достигаются без клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений или артериального давления и он может использоваться совместно с другими часто назначаемыми кардиологическими препаратами ( $\beta$ -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, нитратами, гиполипидемическими препаратами, антитромбоцитарными средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина). Зарегистрированным показанием для назначения ранолазина в Соединенных Штатах и Европе в настоящее время является лечение хронической стабильной стенокардии [13, 14]. Однако этот препарат исследовали не только у пациентов с ИБС и острым коронарным синдромом. Также интересен его эффект в отношении развития и лечения аритмий, в частности ФП. Данные о роли ионов натрия, кальция и калия и ионообменников в формировании аритмической активности сердца явились предпосылками к изучению антиаритмических свойств блокатора медленного тока INa – ранолазина.

Данная статья посвящена обзору механизма действия ранолазина в качестве антиаритмического препарата, а также продолжающихся клинических исследований с участием пациентов с нарушениями ритма сердца.

## Ионные токи и каналы

Электрическое возбуждение миоцита вызывает открытие каналов, обеспечивающих ток INa в сердце, что делает возможным приток натрия в клетку во время деполяризации. Пиковый ток INa ответственен за запуск потенциала действия в сердце. Период открытия каналов очень краток (1–2 мс), после чего они инактивируются и возвращаются в состояние покоя во время реполяризации. Так происходит у подавляющего большинства натриевых каналов, однако часть каналов инактивируется недостаточно эффективно, что позволяет некоторому количеству натрия продолжать поступать в клетку. Это и называется поздним INa [15].

В условиях патологии (например, при ишемии, гипоксии, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности) поздний ток INa усиливается и натрий продолжает поступать в клетку, что приводит к перегрузке ее натрием и повышению постдеполяризации. Натрий-кальциевый обменник активируется в обратном режиме: натрий покидает клетку, а кальций поступает внутрь нее [15]. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция обуславливает повышение левожелудочкового диастолического напряжения, компрессию сосудистого пространства, увеличение потребности в кислороде и ухудшение его доставки, а также может приводить к электрической нестабильности, которая способствует развитию аритмии [12]. Этот процесс проявляет триггерную активность и может приводить к увеличению вариабельности потенциала действия. Таким образом, активация позднего тока INa вызывает активацию трех механизмов тахикардии: патологического автоматизма, постпотенциалов и механизма риентри [16].

Согласно данным некоторых работ, существуют ионные каналы, специфичные только для предсердий, а также ионные каналы, которые имеются в обеих камерах сердца, но ингибирование которых приводит в основном к изменениям электрофизиологических свойств предсердий.

К первому типу каналов относятся сверхбыстрый и быстрый компоненты калиевого тока замедленного выпрямления (IKr, IKur) и калиевый ток, активируемый ацетилхолином. Блокада калиевого тока может увеличивать длительность ПД и предсердный ЭРП при отсутствии влияния на электрофизиологические параметры желудочков. Электрофизиологичес-

кое ремоделирование, возникающее в результате ФП, приводит к уменьшению амплитуды тока  $I_{Kur}$ .

К каналам второго типа относятся натриевые каналы, ответственные за быстрый  $I_{Na}$  и, возможно,  $I_{Kr}$  [17, 18].

### Механизм действия ранолазина (экспериментальные исследования)

В терапевтических концентрациях ранолазин может ингибировать поздний ток  $I_{Na}$  в сердце, но взаимосвязь этого эффекта с улучшением клиники стенокардии полностью не изучена. Считается, что в условиях патологии он улучшает баланс натрия и кальция внутри миоцитов за счет подавления позднего тока  $I_{Na}$  и нормализует внутриклеточные концентрации натрия и кальция. В результате устраняются повреждающие эффекты перегрузки кальцием. Антиангинальные эффекты ранолазина реализуются без воздействия на двойное произведение, и препарат обладает минимальным влиянием на гемодинамику [19, 20].

В доклинических исследованиях описано антиаритмическое действие ранолазина в терапевтических концентрациях в плазме 2–10 мкМ в основном за счет подавления пикового и позднего тока  $I_{Na}$  и ингибирования быстрого тока  $I_{Kr}$ .

В работе А. Burashnikov et al. была показана селективность действия ранолазина в отношении блокирования натриевых каналов именно в предсердиях. Подавление ФП в изолированных миоцитах предсердий происходило при такой концентрации ранолазина, которая вообще не вызывает электрофизиологических изменений в желудочках или инициирует их в незначительной степени [21]. В ходе данного экспериментального исследования изучались сравнительные характеристики инактивации натриевых каналов в предсердных и желудочковых миоцитах: вольтаж половинной инактивации ( $V_{0.5}$ ) миоцитов предсердий на 15 мВ был более отрицателен, чем в желудочках, а при введении ранолазина эта разница еще больше увеличивалась. Авторы сделали вывод, что при определенном базовом потенциале покоя предсердные натриевые каналы инактивируются в большей степени, чем желудочковые [21].

Эффективность ранолазина с точки зрения селективной блокады предсердных натриевых каналов рассматривалась в сравнении с другим

блокатором инактивированных натриевых каналов — лидокаином. В результате данной работы было показано, что ранолазин вызывал повышение зависимого от частоты диастолического порога возбуждения и снижение скорости проводимости, уменьшая при этом в большей степени предсердную (а не желудочковую) проводимость. Действие лидокаина было аналогичным, но с меньшей «предсердной селективностью», чем у ранолазина. Ранолазин вызывал более выраженную постреполяризационную рефрактерность в предсердиях, нежели в желудочках. Лидокаин инициировал значительное удлинение постреполяризационной рефрактерности как в желудочках, так и в предсердиях, но в большей степени — в желудочках. В то время как применение лидокаина приводило к снижению длительности потенциала действия в предсердиях и желудочках, ранолазин удлинял ПД в предсердиях, укорачивал его в волокнах Пуркинье и вызывал лишь незначительные изменения ПД в желудочках [21, 22].

За счет блокады быстро активирующегося позднего тока  $I_{Kr}$  в эксперименте было показано более эффективное действие ранолазина по сравнению с лидокаином в отношении купирования и предотвращения рецидивов ФП. Лидокаин, являясь более селективным блокатором натриевых каналов, укорачивает ПД. Удлинение ПД при помощи ранолазина приводит к элиминации диастолического интервала и к более деполяризованным базовым потенциалам, возникающим при повышенной частоте стимуляции. Пропафенон ( $I_{Na}$ - и  $I_{Kr}$ -блокатор), как и ранолазин, селективно удлиняет предсердный ПД, но также угнетает зависимые от  $I_{Na}$  параметры (одинаково в предсердиях и желудочках). Эти результаты указывают на то, что блокирующий эффект ранолазина в отношении  $I_{Kr}$  потенцирует предсердную селективность ингибиторного эффекта данного препарата на натриевые каналы, ответственные за развитие постреполяризационной рефрактерности и влияющие на эффективность лечения ФП [21–23].

Аналогичный антиаритмический эффект ранолазина был продемонстрирован в экспериментальном исследовании на неповрежденном свином сердце при изучении действия ранолазина в качестве антиаритмика в сравнении с флекаинидом и соталолом. Исследование проводилось на модели стрейч-индуцированного повреждения миокарда предсердий. Результаты исследования показали терапевтический потенциал ранолазина

в отношении ингибирования  $I_{Na}$ , а также  $I_{K1}$  в условиях острой перегрузки предсердий давлением, что характерно для мерцательной аритмии. Применение ранолазина в эксперименте способствовало увеличению межпредсердного времени проводимости постдеполяризационной рефрактерности предсердий наряду с подавлением ФП в условиях растяжения предсердий. Увеличение времени проводимости является решающим механизмом, который объясняет эффект класса IC-антиаритмиков, таких как флекаинид. В данном исследовании замедление проводимости наблюдалось после применения как флекаинида, так и ранолазина. Антиаритмический потенциал ранолазина и флекаинида отличался незначительно, в то время как применение  $I_{K1}$ -блокатора соталола не влияло на время проводимости. Хотя флекаинид был более эффективным, чем ранолазин, в этой экспериментальной модели ФП клиническое применение противоаритмического эффекта флекаинида крайне ограничено в условиях структурной патологии сердца. В отличие от IC-антиаритмических препаратов, ранолазин остается перспективным препаратом у пациентов со структурной патологией сердца, так как не обладает проаритмогенным действием [24].

### Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

Ранолазин метаболизируется в кишечнике и в печени главным образом с помощью изоферментов CYP3A и в меньшей степени — с участием CYP2D6; поэтому он противопоказан при одновременном применении сильных ингибиторов и индукторов CYP3A [13, 14]. Наиболее распространенными сильными ингибиторами являются кетоконазол, итраконазол, кларитромицин и ритонавир. Мощные индукторы включают фенитоин, зверобой, рифампин и фенобарбитал. Препарат также противопоказан пациентам с циррозом печени и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Приблизительно 5% выделяется в неизменном виде с мочой и фекалиями. Период полувыведения препарата составляет 7 ч, и при приеме 2 раза в сутки он достигает стационарного состояния примерно через 3 дня. Ранолазин быстро всасывается в кишечнике и обладает биодоступностью 76%; степень связывания с белками составляет 62%. Пища не оказывает влияния на всасывание. Ранолазин является субстратом для P-гликопротеина,

поэтому ингибиторы этого фермента (верапамил, циклоспорин) могут усиливать всасывание ранолазина [13]. Поскольку дигоксин также транспортируется P-гликопротеином, при одновременном назначении ранолазина может увеличиваться концентрация дигоксина.

Ранолазин является ингибитором направленного наружу тока  $I_{K1}$ , который может удлинять потенциал действия и приводить к удлинению интервала  $Q-Tc$ . Тем не менее концентрация, при которой происходит блокада тока  $I_{K1}$ , в 1,5–2 раза выше, чем та, которая необходима для подавления позднего тока  $I_{Na}$ , так что суммарное воздействие на  $Q-Tc$  соответствует удлинению примерно на 6 мс при приеме препарата в дозе 1000 мг 2 раза в сутки [15]. Опыт применения высоких доз (более 1000 мг 2 раза в сутки), совместного применения с другими удлиняющими интервал  $Q-T$  препаратами или у пациентов с синдромом удлиненного  $Q-T$  ограничен.

### Клинические исследования

Ранее эффект приема ранолазина был изучен в группе пациентов со стабильной ИБС [25–28].

Было проведено международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes — «Метаболический эффект ранолазина для уменьшения симптоматики ишемии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST»), включившее 6560 пациентов. Первичная конечная точка была определена как показатель общей сердечно-сосудистой смертности, развитие инфаркта миокарда или возврат стенокардии, определенный как возврат стенокардии с подтвержденными изменениями на ЭКГ, потребность в повторной госпитализации, рецидивирующая ишемия, приводящая к реваскуляризации миокарда и повышение класса стенокардии по меньшей мере на 1 по классификации Канадского кардиоваскулярного общества, которое послужило причиной усиления антиангинальной терапии [29].

Учитывая способность ранолазина удлинять интервал  $Q-Tc$ , конечные точки безопасности также выбирались специально для определения частоты возникновения клинически выраженных, значимых и документированных нарушений ритма, которые выявлялись в течение

7-дневного холтеровского мониторинга (начинали проводить с момента рандомизации), как оговорено в протоколе. После рандомизации пациенты получали или ранолазин внутривенно, или соответствующее ему плацебо в течение 12–96 ч. После завершения инфузии пациентов переводили на 1000 мг ранолазина 2 раза в сутки или плацебо [29]. Между плацебо и ранолазином не было различий в отношении первичной конечной точки, которая представляла собой комбинацию смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или рецидивирующей ишемии. Тем не менее при анализе подгрупп было показано, что ранолазин вызывал достоверное улучшение со стороны первичной конечной точки у пациентов с хронической стенокардией путем уменьшения частоты рецидивирующей ишемии [30]. Также в исследовании была продемонстрирована безопасность ранолазина: отсутствовали различия между группами с точки зрения внезапной сердечной смертности. Далее, частота клинически значимых нарушений ритма за 7-дневный период холтеровского мониторинга была достоверно меньше в группе ранолазина, в частности отмечалось уменьшение частоты желудочковой тахикардии, брадикардии и впервые выявленной ФП [31, 32].

В дополнение к исследованию MERLIN-TIMI 36 несколько авторов изучали безопасность и эффективность ранолазина при нарушениях ритма. Проведенные ими исследования были небольшими и одноцентровыми, или данные были получены на животных моделях.

Одна такая совокупность данных изучалась в подгрупповом анализе исследования MERLIN-TIMI 36, в котором было показано недостоверное снижение частоты впервые выявленной ФП у пациентов, принимавших ранолазин (2,4% в группе плацебо против 1,7% для ранолазина) [31].

Интересным представляется использование ранолазина для профилактики возникновения ФП после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

R. Miles et al. сравнивали эффективность амиодарона и ранолазина в контексте профилактики ФП после операции АКШ у почти 400 пациентов [32]. Это было одноцентровое нерандомизированное исследование с включением 393 пациентов. Средний возраст больных составил  $65 \pm 10$  лет, 72% из них были мужчины. Пациентов разделили на две группы: 1-я группа

получала амиодарон в дозе 400 мг до операции, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней; 2-я группа – ранолазин в дозе 1500 мг до операции, затем 1000 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней. Риск развития ФП у пациентов, получавших ранолазин, был на 34% ниже по сравнению с группой амиодарона. Было отмечено, что использование ранолазина связано со значительным снижением частоты пароксизмов ФП по сравнению с применением амиодарона после АКШ, без значимой разницы в частоте развития побочных эффектов [32].

В 2014 г. был окончен набор пациентов в рамках двойного слепого проспективного рандомизированного исследования по оценке влияния ранолазина на возникновение ФП после операции АКШ, коррекции клапанной патологии либо сочетанных хирургических вмешательств (Suppression of Atrial Fibrillation with Ranolazine after Cardiac Surgery). Больных разделили на две группы: пациенты принимали ранолазин либо плацебо по 1000 мг 2 раза в день за 2 дня до операции и в течение всего периода госпитализации. В настоящее время проводится анализ данных [33].

В исследованиях D.K. Murdock et al. была изучена возможность применения ранолазина для купирования пароксизмов ФП при использовании тактики «таблетка в кармане», а также в качестве препарата для поддержания синусового ритма после его восстановления [34, 35].

В одноцентровом исследовании изучалась способность ранолазина восстанавливать синусовый ритм при впервые выявленной или пароксизмальной ФП [34]. 18 пациентов получали препарат однократно в дозе 2000 мг, и у 72% восстановился нормальный синусовый ритм в течение 6 ч от начала его приема. Был сделан вывод, что ранолазин в дозе 2000 мг может быть эффективен у пациентов с пароксизмальной ФП для восстановления синусового ритма, в том числе у больных со структурными заболеваниями сердца и ограничениями по применению препаратов класса IC.

В другом небольшом исследовании 5 из 7 пациентов с рецидивирующей ФП сохраняли нормальный синусовый ритм при применении ранолазина, а вскоре после начала пароксизма ФП получали его в дозе 500–1000 мг 2 раза в сутки при прекращении любой другой антиаритмической терапии [35].

В 2015 г. был проведен анализ пилотного исследования RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial

Fibrillation Following An Electrical cardioversion) по оценке результативности различных дозировок ранолазина для профилактики возникновения ФП после эффективной электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей ФП. Из 241 рандомизированного пациента 238 принимали определенную дозу ранолазина – 375 мг, 500 мг и 750 мг. Анализ результатов показал, что любая доза препарата не оказывала влияния на увеличение времени до возникновения очередного пароксизма ФП. Частота возникновения ФП составила 56,4, 56,9 и 41,7% соответственно в группах ранолазина и 39,7% в группе плацебо. Снижение частоты возникновения ФП в группах с дозами ранолазина 500 мг и 750 мг было статистически значимым в сравнении с группами плацебо ( $p=0,053$ ) и ранолазина с дозой 375 мг ( $p=0,035$ ) [36].

Исследование эффектов ранолазина в комбинации с дронедазоном на изолированном сердце собаки продемонстрировало синергичное действие двух препаратов в отношении подавления ФП, при этом удалось предотвратить возникновение ФП в 90% случаев применения препаратов [37]. Проводилось исследование индивидуального и комбинированного эффектов дронедазона в дозе 10 мкМ/л и ранолазина в дозе 5 мкМ/л *in vitro*. По полученным данным, ранолазин в большей степени, чем дронедазон, увеличивал ЭРП правого предсердия и постреполяризационную рефрактерность при более частом подавлении возникновения ФП (29 против 17%). В комбинации же эти два препарата действуют синергично, значительно увеличивая постреполяризационную рефрактерность. Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу об эффективности комбинации блокаторов открытых и инактивированных натриевых каналов, которые могут купировать и предупреждать возникновение пароксизмов ФП [37].

В конце 2014 г. опубликовали результаты исследования IIb-фазы, изучавшего безопасность и эффективность ранолазина в комбинации с дронедазоном при пароксизмальной форме ФП (HARMONY – A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation). Проводилась оценка результативности применения ранолазина (1500 мг) и дронедазона (в дозе либо 500 мг, либо 300 мг) при индивидуальном

и комбинированном применении. В исследование были включены 134 пациента с пароксизмальной формой ФП и имплантированным двухкамерным электрокардиостимулятором. Анализ его результатов показал снижение частоты возникновения ФП при совместном приеме препаратов по сравнению с плацебо на 59%, а при раздельном приеме ранолазина и дронедазона – только на 17 и 9% соответственно. Полученные результаты будут способствовать дальнейшему совершенствованию медикаментозного лечения ФП [38].

В других исследовательских работах было показано, что ранолазин в паре с амиодароном обладают синергичным эффектом с точки зрения подавления ФП в экспериментальных моделях [39, 40].

Наиболее крупное на данный момент рандомизированное исследование изучало безопасность и эффективность амиодарона по сравнению с комбинацией амиодарона и ранолазина с точки зрения кардиоверсии недавно развившейся ФП у 51 пациента. Частота восстановления ритма в течение 24 ч (первичная конечная точка) составила 88% в группе с сочетанием амиодарона и ранолазина по сравнению с 65% в группе лечения одним амиодароном ( $p=0,056$ ). Время до восстановления ритма также было короче в группе комбинированной терапии [41].

Полагают, что при назначении протекторной антиаритмической терапии пациентам с рецидивирующей ФП необходимо принимать во внимание совокупность факторов: продолжительность и характер аритмии, тип и тяжесть симптомов, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, проводимости атриовентрикулярного узла и профиля безопасности лечения. Существенные сложности возникают при выборе протекторной терапии для лечения ФП у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [42].

Изучалась возможность применения ранолазина в качестве антиаритмического препарата у пациентов с персистирующей ФП и ХСН для поддержания синусового ритма. В исследование были включены больные со следующими структурными патологиями сердца: стабильная ИБС – 8 пациентов, ИБС и артериальная гипертензия – 10 пациентов. Диаметр левого предсердия у всех больных был более 40 мм, предсердный индекс объема более 30 мл/м<sup>2</sup>, фракция выброса левого желудочка – 45% и более.



Что касается оценки протекторного эффекта ранолозина у пациентов с персистирующей ФП и ХСН с сохраненной систолической функцией, необходимо отметить, что небольшое число больных требуют осторожности в экстраполяции полученных результатов. Необходимы крупные контролируемые исследования для изучения возможной эффективности ранолозина в лечении этой сложной и масштабной проблемы. Тем не менее применение препарата представляется достаточно перспективным, учитывая его доказанный антиаритмический механизм действия [42].

### Заключение

Ранолозин рекомендован для лечения хронической стенокардии в Соединенных Штатах и Европе. Данный препарат, являясь ингибитором позднего тока  $I_{Na}$  и обладая более селективным действием на предсердия, имеет и другие области применения. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали его эффективность в качестве антиаритмического средства, в частности при ФП. Селективность действия на уровне кардиомиоцитов предсердий, доказанная в эксперименте, обеспечивает безопасность применения ранолозина благодаря отсутствию выраженного проаритмогенного эффекта. К тому же он не обладает выраженным системным действием, что также усиливает профиль безопасности. Таким образом, ранолозин является альтернативой классическим антиаритмическим препаратам. Однако его клиническая эффективность в качестве антиаритмического средства показана лишь в небольшом количестве исследований, только часть из которых являются рандомизированными. Для изучения безопасности и эффективности ранолозина необходимо проведение крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения и включением пациентов, в частности, со структурной патологией сердца и разными формами ФП. В настоящее время такие исследования проводятся. Имеющиеся на данный момент немногочисленные клинические данные свидетельствуют о том, что ранолозин представляется перспективным и безопасным препаратом для фармакологического контроля ФП.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список

1. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (1): 1–14.
2. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Филатов А.Г. и др. Электрофизиологические механизмы фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2004; 1: 43–9.
3. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 3rd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Europace*. 2012; 14: 8–27.
4. Allesie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2002; 54: 230–46.
5. Allesie M.A. Mechanisms of initiation of atrial fibrillation: implications for non-pharmacological treatment. *Int. Cardiol*. 2000; Spec. Issue: S34–S39.
6. Какучая Т.Т., Кочладзе Н.Г. Неантиаритмические препараты в лечении фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2005; 3: 32–9.
7. Kang J.X., Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Amer. J. Clin. Nutr*. 2000; 71: 202S–207S.
8. Janse M.J., Van der Steen A.B.M., Van Dam R.H.T. Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. *Circ. Res*. 1969; 24: 251–62.
9. Muntean D.M., Kohajda Z. Atrial remodeling in permanent atrial fibrillation: mechanisms and pharmacological implications. *J. Clin. Exp. Cardiol*. 2013; 4 (11): 2–12.
10. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология*. 2015; 2: 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.
11. Wijffels C.E.F., Kirchhof C.J.H.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954–68.
12. Hasenfuss G, Maier L.S. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Res. Cardiol*. 2008; 97: 222–6.
13. Ranexa® (ranolazine extended-release tablets) [Full Prescribing Information]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; July 2011.
14. Ranexa® (ranolazine prolonged-release tablets) [Full summary of product characteristics]. Florence, Italy: The Menarini Group; 2012.
15. Zaza A., Belardinelli L., Shryock J.C. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac 'late sodium current'. *Pharmacol. Ther*. 2008; 19: 326–39.
16. Shryock J., Antzelevitch C., Belardinelli L. et al. The arrhythmogenic consequences of increasing late  $I_{Na}$  in the cardiomyocyte. *Cardiovasc. Res*. 2013; 99 (4): 600–11.
17. Ford J., Milnes J. New drugs targeting the cardiac ultra-rapid delayed-rectifier current (IKur): rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2008; 52: 105.
18. Ehrlich J., Nattel S. Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr. Opin. Cardiol*. 2009; 24: 50.
19. Belardinelli L., Shryock J.C., Fraser H. The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction. *Eur. Heart. Journal*. 2006; 8 (Suppl. A): A10–A13.
20. Stone P.H., Chaitman B.R., Stocke K., Sano J., DeVault A., Koch G.G. The anti-ischemic mechanism of action of ranolazine in stable ischemic heart disease. *JACC*. 2010; 56: 934–42.
21. Burashnikov A., Di Diego J., Zygmunt A. 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): 1449–57.
22. Antzelevitch C., Burashnikov A., Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm*. 2011; 8 (8): 1281–90.
23. Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Ranolazine and propafenone both suppress atrial fibrillation but ranolazine unlike propafenone does it without prominent effects on ventricular myocardium. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S163.

24. Milberg P., Frommeyer G., Ghezelbash S., Rajamani S., Osada N., Razvan R. et al. Sodium channel block by ranolazine in an experimental model of stretch-related atrial fibrillation: prolongation of interatrial conduction time and increase in post-repolarization refractoriness. *Europace*. 2013; 15 (5): 761–9. DOI: 10.1093/europace/eus399.
25. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *JACC*. 2004; 43: 1375–82.
26. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA*. 2004; 291: 309–16.
27. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. *JACC*. 2006; 48: 566–75.
28. Ranolazine list of studies. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ranolazine> (дата обращения 13.09.2013).
29. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwowska-Prokopczuk E. et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *JAMA*. 2007; 297: 1775–83.
30. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina. *JACC*. 2009; 53: 1510–6.
31. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007; 116: 1647–52.
32. Miles R., Passman R., Murdock D.K. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2011; 108 (5): 673–6.
33. Suppression of atrial fibrillation with ranolazine after cardiac surgery. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01352416> (дата обращения 29.06.2015).
34. Murdock D.K., 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 Electrophys. J*. 2009; 9: 260–7.
35. Murdock D.K., Overton N., Kersten M., Kaliebe J., Devecchi F. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophys. J*. 2008; 8: 175–81.
36. De Ferrari G.M., Maier L.S., Mont L. et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical cardioversion). RAFFAELLO Investigators (see Online Supplementary Appendix for List of Participating Centers and Investigators). *Heart Rhythm*. 2015; 12 (5): 872–8. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.01.021.
37. Burashnikov A., Sicouri S., Di Diego J.M., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *JACC*. 2010; 56: 1216–24.
38. HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522651> (дата обращения 16.06.2015).
39. Sicouri S., Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination of ranolazine and chronic amiodarone in canine atria. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiol*. 2010; 3: 88–95.
40. Frommeyer G., Uphaus T., Kaese S., Eckardt L., Millberg P. Ranolazine amplifies the antiarrhythmic effect of amiodarone and dronedarone in an experimental whole-heart model of atrial fibrillation. Heart Rhythm Conference. 33rd Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society. 2012; 9 (Suppl. 5): S259.
41. Fragakis N., Koskinas K.C., Katritsis D.G., Pagourelis E.D., Zografos T., Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110: 673–7.
42. Татарский Б.А. Протекторная терапия фибрилляции предсердий блокатором поздних натриевых каналов (пилотное исследование). *Сердце*. 2014; 2: 48–53.

## References

- Bockeria L.A., Shengelia L.D. Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to the effective problem understanding. *Annaly aritmologii*. 2014; 11 (1): 1–14 (in Russian).
- Bockeria L.A., Bazaev V.A., Filatov A.G. et al. Electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2004; 1: 43–9 (in Russian).
- Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 3rd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Europace*. 2012; 14: 8–27.
- Allessie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2002; 54: 230–46.
- Allessie M.A. Mechanisms of initiation of atrial fibrillation: implications for non-pharmacological treatment. *Int. Cardiol*. 2000; Spec. Issue: S34–S39.
- Kakuchaya T.T., Kochladze N.G. Nonantiarrhythmic drugs in the treatment of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2005; 3: 32–9 (in Russian).
- Kang J.X., Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Amer. J. Clin. Nutr*. 2000; 71: 202S–207S.
- Janse M.J., Van der Steen A.B.M., Van Dam R.H.T. Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. *Circ. Res*. 1969; 24: 251–62.
- Muntean D.M., Kohajda Z. Atrial remodeling in permanent atrial fibrillation: mechanisms and pharmacological implications. *J. Clin. Exp. Cardiol*. 2013; 4 (11): 2–12.
- Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: 'ideal' marker searching. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 2: 40–53 (in Russian). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.
- Wijffels C.E.F., Kirchhof C.J.H.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954–68.
- Hasenfuss G., Maier L.S. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Res. Cardiol*. 2008; 97: 222–6.
- Ranexa® (ranolazine extended-release tablets) [Full Prescribing Information]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; July 2011.
- Ranexa® (ranolazine prolonged-release tablets) [Full summary of product characteristics]. Florence, Italy: The Menarini Group; 2012.
- Zaza A., Belardinelli L., Shryock J.C. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac 'late sodium current'. *Pharmacol. Ther*. 2008; 19: 326–39.
- 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.
- Ford J., Milnes J. New drugs targeting the cardiac ultra-rapid delayed-rectifier current (IKur): rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2008; 52: 105.
- Ehrlich J., Nattel S. Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr. Opin. Cardiol*. 2009; 24: 50.
- Belardinelli L., Shryock J.C., Fraser H. The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction. *Eur. Heart. Journal*. 2006; 8 (Suppl. A): A10–A13.
- Stone P.H., Chaitman B.R., Stocke K., Sano J., DeVault A., Koch G.G. The anti-ischemic mechanism of action of ranolazine in stable ischemic heart disease. *JACC*. 2010; 56: 934–42.
- Burashnikov A., Di Diego J., Zygmunt A. 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): 1449–57.
- Antzelevitch C., Burashnikov A., Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm*. 2011; 8 (8): 1281–90.

23. Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Ranolazine and propafenone both suppress atrial fibrillation but ranolazine unlike propafenone does it without prominent effects on ventricular myocardium. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S163.
24. Milberg P., Frommeyer G., Ghezelbash S., Rajamani S., Osada N., Razvan R. et al. Sodium channel block by ranolazine in an experimental model of stretch-related atrial fibrillation: prolongation of interatrial conduction time and increase in post-repolarization refractoriness. *Europace*. 2013; 15 (5): 761-9. DOI: 10.1093/europace/eus399.
25. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *JACC*. 2004; 43: 1375–82.
26. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA*. 2004; 291: 309–16.
27. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. *JACC*. 2006; 48: 566–75.
28. Ranolazine list of studies. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ranolazine> (accessed 13 September 2013).
29. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwowska-Prokopczuk E. et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *JAMA*. 2007; 297: 1775–83.
30. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina. *JACC*. 2009; 53: 1510–6.
31. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007; 116: 1647–52.
32. Miles R., Passman R., Murdock D.K. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2011; 108 (5): 673–6.
33. Suppression of atrial fibrillation with ranolazine after cardiac surgery. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01352416> (accessed 29 June 2015).
34. Murdock D.K., 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 Electrophys. J*. 2009; 9: 260–7.
35. Murdock D.K., Overton N., Kersten M., Kaliebe J., Devecchi F. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophys. J*. 2008; 8: 175–81.
36. De Ferrari G.M., Maier L.S., Mont L. et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical cardioVersion). RAFFAELLO Investigators (see Online Supplementary Appendix for List of Participating Centers and Investigators). *Heart Rhythm*. 2015; 12 (5): 872–8. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.01.021.
37. Burashnikov A., Sicouri S., Di Diego J.M., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *JACC*. 2010; 56: 1216–24.
38. HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedrone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522651> (accessed 16 July 2015).
39. Sicouri S., Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination of ranolazine and chronic amiodarone in canine atria. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiol*. 2010; 3: 88–95.
40. Frommeyer G., Uphaus T., Kaese S., Eckardt L., Millberg P. Ranolazine amplifies the antiarrhythmic effect of amiodarone and dronedarone in an experimental whole-heart model of atrial fibrillation. Heart Rhythm Conference. 33rd Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society. 2012; 9 (Suppl. 5): S259.
41. Fragakis N., Koskinas K.C., Katritsis D.G., Pagourelis E.D., Zografos T., Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110: 673–7.
42. Tatarskiy B.A. Protector therapy of atrial fibrillation with Na channel blocker. *Serdtshe*. 2014; 2: 48–53 (in Russian).

Поступила 23.07.2015

Подписана в печать 15.09.2015