

Новый подход к лечению фибрилляции предсердий: селективные блокаторы натриевых каналов

Charles Antzelevitch, PhD
Alexander Burashnikov, PhD
José M. Di Diego, MD
Andrew C. Zygmunt, PhD
Luiz Belardinelli, MD

ВВЕДЕНИЕ

Антиаритмические препараты (ААП) являются основой лечения фибрилляции и трепетания предсердий а также их рецидивов. Один из современных подходов к лечению мерцательной аритмии – это создание ААП, которые бы воздействовали в большей мере на предсердные, чем на желудочковые электрические параметры. Примером такого типа воздействия является угнетение сверхбыстрого позднего выпрямляющего калиевого тока (IKur), присущего лишь в предсердии (1). Блокада тока IKur селективно удлиняет предсердную реполяризацию и может прерывать фибрилляцию предсердий (ФП) (1, 2). В нашей работе высказывается гипотеза о том, что характеристики натриевых каналов предсердий и желудочков отличаются между собой и селективная блокада предсердных натриевых каналов могла бы стать еще одной эффективной стратегией в лечении ФП.

МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительные характеристики инактивации натриевых каналов в предсердных и желудочковых миоцитах

Во внешнем растворе (с низким содержанием натрия) миоцитов, взятых из правого предсердия и левого желудочка взрослых собак (дворняжек) при температуре 37° С, были зарегистрированы полные максимальные клеточные натриевые токи. Вольтаж половинной инактивации (V0.5) предсердных миоцитов был на 15 мвольт более отрицателен, чем в желудочках, а при введении ранолазина эта разница еще больше увеличивалась. Эти данные указывают на то, что при определенном базовом потенциале покоя предсердные натриевые каналы инактивируются в большей степени чем желудочковые. При этом блокаторы инактивированных натриевых каналов могут селективно воздействовать на предсердные натриевые каналы. При наличии более положительного потенциала покоя (ПП) в предсердии (-83 мвольт), по сравнению с желудочком (-87 mV), снизилась бы доступность к натриевым каналам и усилилась бы селективность блокаторов этих каналов.

Недавно было показано, что ранолазин, в терапевтической концентрации, является блокатором инактивированных натриевых каналов (3), проявляя лишь незначительный эффект на пиковый натриевый ток желудочкового миокарда. Поэтому мы предположили, что этот препарат мог бы использоваться как селективный блокатор предсердных натриевых каналов. Мы сравнили эффекты ранолазина с другим блокатором инактивированных натриевых каналов – лидокаином.

Характеристики натриевых каналов в многоклеточных предсердных и желудочковых препаратах

В данном эксперименте использовались препараты с артериальной перфузией, взятые из правого предсердия и волокон Пуркинье левого и правого желудочков собаки (4,5,6). Были определены плазменные концентрации ранолазина (1-10 мкмоль/л) и лидокаина (2,1-21 мкмоль/л).

Ранолазин вызывал повышение зависимого от частоты диастолического порога возбуждения (diastolic threshold of excitation - DTE), снижение V_{max} , и скорости проводимости (conduction velocity - CV), снижая при этом в большей степени предсердную, чем желудочковую проводимость. Лидокаин воздействовал подобным образом, однако с меньшей «предсердной селективностью», чем ранолазин. Ранолазин индуцировал выраженную постреполяризационную рефрактерность (post-repolarization refractoriness - PRR) в предсердии, но не в желудочке. Лидокаин вызывал значительное удлинение PRR, как в желудочке так и в предсердии, но в большей степени в желудочке.

В то время как лидокаин снижал длительность потенциала действия (APD90) в предсердиях и желудочках, ранолазин удлинял APD90 в предсердиях, укорачивал его в фибрах Пуркинье и вызывал лишь незначительные изменения APD90 в желудочковой мышце.

Антиаритмический эффект ранолазина и лидокаина в эксперименте с ФП

При купировании ацетилхолиновой персистирующей ФП, вызванной в предсердии с коронарной перфузией, ранолазин (10 мкмоль/л) был более эффективен, чем лидокаин (21 мкмоль/л) (соответственно 4/6 и 2/6). Такое же превосходство ранолазина было показано и для профилактики инициации и/или рецидивов ФП (соответственно 8/10 и 3/7).

Ранолазин (5-10 мкмоль/л) также предотвращал индуцирование ФП в 4-х из 5-и предсердий, в которых ФП была индуцирована ишемией и бета-адренергической стимуляцией (7).

ДИСКУССИЯ

В нашем исследовании была показана значительная разница в характеристиках инактивации предсердных и желудочковых натриевых каналов и поразительная селективность ранолазина (блокатора неактивированных натриевых каналов) к блокаде натриевых каналов, что приводит к снижению возбудимости, развитию постреполяризационной рефрактерности и супрессии ФП.

Другой представитель блокаторов инактивированных натриевых каналов, лидокаин, также приводит к депрессии параметров зависимых от натриевых каналов (V_{max} , CV, DTE и PRR), тем самым доказывая гипотезу о том, что блокаторы инактивированных натриевых каналов, по-видимому, обладают селективным воздействием на предсердия. Стоит также отметить, что лидокаин – это менее селективный блокатор, чем ранолазин. Другим доказательством этой гипотезы является тот факт, что пропafenон, блокатор активированных открытых натриевых каналов, не оказывает селективного предсердного воздействия (Burashnikov et al; неопубликованные данные).

В других исследованиях было показано, что в желудочковых миоцитах собаки ранолазин снижал поздний ток I_{Na} при ИК50 (ингибирующей концентрации) - 6 μ M (4), а пиковый I_{Na} , при ИК50 - 294 μ M (3). Согласно с этими данными, ранолазин угнетал V_{max} желудочковых волокон Пуркинье и клеток М (в препаратах, стимулированных с длительностью цикла 500 мсек) при ИК50 > 100 μ Mв (4,8). В отличие от этих предпосылок, наше исследование показало значительное снижение (зависящее от дозы ранолазина) натриевого тока (это заключение сделано на основании V_{max}) при использовании терапевтических концентраций ранолазина (2-10 μ M) на препаратах предсердий.

Ранолазин был более эффективен чем лидокаин в купировании и предотвращении рецидивов ФП. Это возникает вследствие того, что ранолазин удлиняет ПД, благодаря своей способности блокировать быстро активирующийся поздний выпрямляющий калиевый ток (I_{Kr} , ИК50 = 12 мкмоль/л) (4); в то время как лидокаин, являясь более селективным блокатором I_{Na} , укорачивает ПД. Удлинение ПД ранолазином приводит к элиминации диастолического интервала и к более деполяризованным базовым потенциалам, возникающих при повышенной частоте стимуляции. Совместное воздействие таких факторов как более отрицательная кривая h в предсердиях и индуцированная ускорением деполяризация, повышает количество каналов в неактивированном состоянии, что приводит к снижению доступности этих каналов и большей их чувствительности к блокаде

ранолазином. Это вызывает более выраженное угнетение зависимых от натриевого тока параметров (V_{max} , DTE, CV) и развитию зависимого от дозы PRR. Удлинение ранолазином предсердной реполяризации потенцирует, но, по-видимому, не является решающим фактором в ранолазиновой предсердной селективности и его антиаритмической эффективности. Пропафенон (INa и IKr блокатор), как и ранолазин, селективно удлиняет предсердный ПД 90, но также угнетает зависимые от натриевого тока параметры (одинаково в предсердиях и желудочках) (Burashnikov et al; неопубликованные данные). Подобным же образом воздействует и GE 68 – аналог пропафенона (9). Лидокаин укорачивает предсердный и желудочковый ПД 90, но при этом селективно угнетает предсердные параметры, зависимые от INa. Также нужно отметить, что RRR (основной фактор лежащий в основе антиаритмического воздействия ранолазина) распространяется за пределы окончания ПД.

Эти результаты предполагают, что блокирующий эффект ранолазина на IKr потенцирует предсердную селективность ингибиторного эффекта данного препарата на натриевые каналы, ответственные за развитие PRR и влияющие на эффективность лечения ФП.

Большое количество антиаритмических препаратов показали свою эффективность в купировании и/или предотвращении приступов мерцательной аритмии. В основе их первичного воздействия лежит снижение INa (например, пропафенон или флекаинид), IKr (например, дофетилид) или же блокада различных каналов (Ito, IKr, IKs, ICa, Ina), как в случае амиодарона. Серьезным ограничением использования терапевтических доз этих антиаритмических препаратов является их потенциальное желудочковое проаритмическое действие и/или органотоксичность (8,10,11).

Вывод

В нашем исследовании были показаны важнейшие отличия в характеристиках инактивации предсердных и желудочковых натриевых каналов, а также продемонстрирована поразительная, зависящая от дозы, предсердная селективность ранолазина при блокаде натриевых каналов, что ведет к угнетению ФП. Наши результаты предполагают, что селективная блокада натриевых каналов могла бы стать важной стратегией в лечении ФП.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Это исследование было выполнено при содействии CV Therapeutics (Dr. Antzelevitch), NIH

(HL-47687, Dr. Antzelevitch) и NY State and Florida Grand Lodges of the Free and Accepted Masons.

ДЕКЛАРАЦИИ

Dr. Antzelevitch получил финансирование для данной исследовательской работы, он является консультантом CV Therapeutics. Dr Belardinelli является сотрудником CV Therapeutics.

Список литературы

1. Nattel S, Matthews C, De Blasio E, Han W, Li D, Yue L. Dose-dependence of 4-aminopyridine plasma concentrations and electrophysiological effects in dogs : potential relevance to ionic mechanisms in vivo. *Circulation*. 2000;101:1179-1184.
2. Blaauw Y, Gogelein H, Tieleman RG, van HA, Schotten U, Allessie MA. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation*. 2004;110:1717-1724.
3. Undrovinas AI, Belardinelli L, Undrovinas NA, Sabbah HN. Ranolazine improves abnormal repolarization and contraction in left ventricular myocytes of dogs with heart failure by inhibiting late sodium current. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:S161-S177.
4. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, Cordeiro JM, Thomas GP. Electrophysiologic effects of ranolazine: A novel anti-anginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*. 2004;110:904-910.
5. Burashnikov A, Mannava S, Antzelevitch C. Transmembrane action potential heterogeneity in the canine isolated arterially-perfused atrium: effect of IKr and Ito/IKur block. *Am J Physiol*. 2004;286:H2393-H2400.
6. Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation*. 2003;107:2355-2360.
7. Burashnikov A, Antzelevitch C. Beta-adrenergic stimulation is highly arrhythmogenic following ischemia/reperfusion injury in the isolated canine right atrium. *Heart Rhythm*. 2005;2:S179 Abstract.
8. Antzelevitch C, Belardinelli L, Wu L, Fraser H, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Scornik FS, Perez GJ. Electrophysiologic Properties and Antiarrhythmic Actions of A Novel Anti-Anginal Agent. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut*. 2004;9 Suppl 1:S65-S83.

9. Lemmens-Gruber R, Marei H, Heistracher P. Electrophysiological properties of the propafenone-analogue GE 68 (1-[3-(phenylethyl)-2-benzofuryl]-2-(propylamino)-ethanol) in isolated preparations and ventricular myocytes of guinea-pig hearts. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1997;355:230-238.
10. CAST Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321:406-412.
11. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, Burashnikov A, Di Diego JM, Saffitz J, Thomas GP. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1124-1152.