

Применение ранолазина в терапии ишемической болезни сердца

В.С.Задюонченко¹, Г.Г.Шехян¹, А.А.Ялымов¹, С.И.Варенцов²

¹Кафедра поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме. В статье приводятся исследования нового антиангинального препарата – ингибитора натриевых каналов ранолазина. Рассматривается антиангинальное, антиишемическое действие препарата. Описано уменьшение приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных со стабильной стенокардией на фоне применения ранолазина. Рассматриваются показания, противопоказания, побочные эффекты, а также основные клинические исследования препарата ранолазин у больных с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, острый коронарный синдром, антиангинальная терапия, качество жизни, ранолазин, Ранекса®, ингибитор позднего натриевого тока каналов.

The use of ranolazine in the treatment of coronary heart disease

V.S.Zadionchenko¹, G.G.Shehyan¹, A.A.Yalymov¹, S.I.Varentsov²

¹Outpatient therapy department, Evdokimov Medical University;

²City Clinical Hospital №24, Department of Health in Moscow

Summary. The paper presents the study of a new anti-anginal drug – sodium channel inhibitor ranolazine. Considered antianginal, anti-ischemic effect of the drug. Described reduction in angina attacks, increased exercise tolerance and quality of life of patients with stable angina during treatment with ranolazine. Discusses indications, contraindications, side effects, as well as the major clinical trials of the drug ranolazine in patients with coronary heart disease.

Key words: ischemic heart disease, angina, acute coronary syndrome, antianginal therapy, quality of life, ranolazine, Raneksa® inhibitor of late sodium current channels.

Сведения об авторах

Задюонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлин. терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлин. терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлин. терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com

Варенцов Сергей Игоревич – зав. блоком кардиореанимации ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – крупнейшая проблема здравоохранения, ведущая причина смертности в нашей стране. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом и наиболее часто возникает у мужчин среднего и пожилого возраста и женщин в постменопаузе. Стабильная стенокардия является одной из наиболее распространенных форм ИБС. Рассчитано, что число лиц, страдающих стенокардией, составляет 30–40 тыс. на 1 млн населения. В США более 13 млн больных с ИБС, из них около 9 млн имеют стенокардию [1]. Основные цели лечения стенокардии – облегчение боли и предотвращение прогрессирования заболевания путем снижения сердечно-сосудистых осложнений. Наряду со снижением риска осложнений и увеличением продолжительности жизни другой основной целью в лечении стабильной ИБС является уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии с улучшением качества жизни (КЖ) пациента. Частота и интенсивность приступов стенокардии – важный фактор риска прогноза пациентов с ИБС. Чем реже возникает боль за грудиной, тем выше КЖ и лучше прогноз пациента с ИБС. Под КЖ, связанным со здоровьем (health related quality of life – HRQL), понимают интегральную характеристику физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемую исходя из его субъективного восприятия. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1996 г.) КЖ – это «индивидуальное восприятие своей позиции в жизни в контексте с культурной средой и си-

стемой ценностей, в которой проживает индивид, в соотношении с его целями, ожиданиями, стандартами и воззрениями».

Улучшение КЖ является основной целью лечения пациентов с хроническими заболеваниями, к которым относятся патологии сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, а также болезни с однозначно плохим прогнозом. Эта цель не менее важна и достигается с помощью рационального применения медикаментозных и инвазивных методов лечения ИБС.

В большинстве случаев причиной стенокардии является преходящая ишемия миокарда, в основе которой имеется несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по пораженным атеросклерозом коронарным артериям. В последнее время, когда значительно увеличилось число больных с выполненным инвазивным вмешательством, врачи все чаще сталкиваются с возобновлением приступов стенокардии после коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования. По разным оценкам, в течение 1-го года после проведенного вмешательства от 25 до 60% больных необходимо проводить антиангинальное лечение [1]. Хотя традиционная фармакотерапия средствами, снижающими потребность миокарда в кислороде, может несколько усилить антиишемический эффект, она способна увеличивать риск побочных реакций, а в некоторых случаях даже снижать антиангинальную активность. Поэтому изучение действия гемодинамически нейтральных препаратов без влияния на артериальное давление (АД) и частоту сердечных со-

кращений (ЧСС) с новым механизмом антиангинальной защиты представляет значительный интерес для практической кардиологии.

Инновационный антиангинальный препарат ранолазин (Ранекса®, Берлин-Хеми/А. Менарини) вызывает селективную ингибицию позднего натриевого потока, снижает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, тем самым улучшая перфузию и функциональные возможности миокарда. Препарат показал свою эффективность в качестве монотерапии и в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами (нитраты, β -адреноблокаторы – β -АБ, антагонисты кальция и т.д.).

Независимо от предполагаемых механизмов действия, на основании его способности улучшать толерантность к физической нагрузке (ТФН), увеличивать время до развития приступа стенокардии и снижать частоту приступов заболевания (в монотерапии или комбинации с другим антиангинальным препаратом) ранолазин был зарегистрирован Food and Drug Administration (FDA), США, в 2006 г. для применения у больных со стабильной стенокардией, с 2008 г. препарат зарегистрирован в Европе, в 2012 г. включен в Американские рекомендации, а в 2013 г. – в Европейские рекомендации по улучшению симптоматики у пациентов с ИБС [2].

Применение ранолазина при стабильной стенокардии

Влияние ранолазина (Ранекса®) на выраженность стенокардии и толерантность к нагрузке было изучено в нескольких клинических исследованиях у больных со стабильной стенокардией. Главной целью лечения данного заболевания является улучшение КЖ пациентов путем снижения тяжести и/или частоты симптомов, а также функционального класса и прогноза. Ранолазин – новый уникальный антиангинальный препарат, который применяется для лечения стабильной стенокардии. В отличие от стандартных антиангинальных препаратов он не влияет на гемодинамические показатели сердца (АД, ЧСС), что открывает новый подход к лечению ИБС. В настоящее время считается, что препарат является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, уменьшает нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, связанные с ишемией миокарда [3–6]. Предполагается также, что ранолазин модулирует метаболизм ишемизированных миоцитов: вызывает переключение энергетического обмена в сердце от окисления свободных жирных кислот к окислению глюкозы благодаря ингибированию 3-кетоглицерил-КоА-тиолазы (3-KAT) с длинной цепью и прямому стимулированию пируватдегидрогеназы, что повышает утилизацию кислорода ишемизированным миокардом: на каждый моль потребляемого кислорода образуется большее количество аденозинтрифосфорной кислоты. Кроме того, считается, что ранолазин – обратимый ингибитор NADH-дегидрогеназы в митохондриях, приводящий к увеличению эффективности метаболизма [4–7].

Сравнение немедленно высвобождающегося ранолазина с плацебо у больных со стенокардией провели С.Рерине и А.Волф. В этом исследовании показано, что при приеме ранолазина продолжительность нагрузки, а также показатели времени нагрузки до появления стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на 1 мм достоверно увеличивались. Однако эффект был непостоянным, а доза – неадекватной для длительного приема [8].

В исследовании M.Rousseau проводилось сравнительное изучение ранолазина и атенолола у 158 больных со стабильной стенокардией. Пациенты были рандомизированы на группы, принимающие ранолазин немедленного высвобождения в дозе 400 мг 3 раза в сутки, атенолол 100 мг/сут или плацебо. Лечение в каждой группе продолжалось 1 нед. В конце каждого недельного периода лечения проводился нагрузочный тест. Отмечено, что терапия ранолазином и атенололом вызывала статистически значимое улучшение переносимости нагрузки во всех группах лечения по сравнению с плацебо. Были показаны значительное увеличение продолжительности нагрузки и снижение вызванных нагрузкой приступов ишемии и стенокардии. Эффективность ранолазина и атенолола была эквивалентной. При приеме ранолазина в отличие от атенолола не было отмечено снижения АД, ЧСС и двойного произведения ($\text{ЧСС}_{\text{max}} \times \text{систолическое АД}$) при нагрузке. Вместе с тем разовая доза ранолазина 240 мг оказывала аддитивный эффект при добавлении препарата к терапии метопрололом (200 мг/сут), пропранололом (100 мг/сут) или дилтиаземом (180 мг/сут). При этом не отмечено изменений максимальной величины двойного произведения. Ранолазин оказывает антиишемический эффект, приводя к увеличению переносимости физической нагрузки, не влияя при этом на ЧСС и АД [9].

В контролируемом исследовании по данным пробы с физической нагрузкой на тредмиле назначение 312 больным со стабильной стенокардией ранолазина в больших дозах (400 мг 2–3 раза в сутки) оказывало антиишемический эффект при высокой концентрации препарата в плазме крови (от 1576 нг/мл на пике концентрации до 602 нг/мл перед приемом следующей дозы). По-видимому, следует поддерживать более высокие концентрации ранолазина в крови, чтобы обеспечить антиангинальный и антиишемический эффект при физической активности больного в период приема препарата 2–3 раза в сутки. Для этого в настоящее время проводится назначение лекарственной формы ранолазина пролонгированного действия. Ранолазин является дополнительным препаратом к проводимой традиционной антиангинальной терапии стабильной стенокардии, в том числе при «агрессивной» комбинированной терапии тяжелой стабильной стенокардии. Три рандомизированных исследования показали эффективность ранолазина у больных с ИБС, выражающуюся в увеличении ТФН, снижении эпизодов стенокардии и потребления нитроглицерина [10–13].

MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) – это плацебо-контролируемое двойное слепое исследование по изучению влияния разных доз ранолазина (500, 1000 и 1500 мг, каждый из режимов назначался 2 раза в сутки) на общую продолжительность нагрузки у 191 больного с приступами стенокардии, ограничивающими физическую активность. Все дозы ранолазина хорошо переносились и были эффективными в снижении частоты приступов заболевания и увеличении продолжительности нагрузки (на 94, 103 и 116 с; $p < 0,005$ по сравнению с плацебо), когда использовались в монотерапии [12].

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с тремя параллельными группами с использованием двойного слепого метода, в котором в качестве первичной цели сравнивалось влияние ранолазина 750 или 1000 мг против

плацебо на продолжительность нагрузки на тредмиле у 823 больных с сохраняющимися приступами стенокардии, несмотря на применение атенолола, амлодипина или дилтиазема. В исследовании была показана способность ранолозина улучшать ТФН (продолжительность нагрузки увеличилась на 115,6 с от исходных в двух группах ранолозина против 91,7 с в группе плацебо; $p=0,01$), также увеличилось время до начала приступа стенокардии [11].

В исследовании ERICA (Antianginal Efficacy of Ranolazine When Added to Treatment with Amlodipine – Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) изучалась возможность уменьшить выраженность стенокардии при присоединении ранолозина к максимальной рекомендуемой дозе амлодипина, на фоне которой сохранялись приступы болей. В исследование были включены 565 больных с верифицированной ИБС по данным коронароангиографии, наличию перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или стрессиндуцированной обратимой ишемии при перфузионном или ультразвуковом сканировании. Пациенты имели стабильную стенокардию (в течение по крайней мере 3 мес) с ангинозными приступами (не менее 3 эпизодов в неделю), несмотря на прием максимальной дозы амлодипина (10 мг/сут). Все другие антиангинальные препараты, кроме нитратов длительного действия и сублингвального нитроглицерина, были запрещены за 4 нед и более до исследования. Кроме того, дозы пролонгированных нитратов должны были оставаться стабильными в течение 2 нед перед исследованием. Исключались больные с сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association), острым коронарным синдромом (ОКС) в течение предшествующих 2 мес, миокардитом, перикардитом, кардиомиопатией, неконтролируемой артериальной гипертензией, желудочковой тахикардией типа «пируэт» или удлинением $QT>500$ мс, а также с тяжелой сопутствующей патологией. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 на двойной слепой прием ранолозина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед с увеличением до 1000 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед либо соответствующего плацебо.

Оценка осуществлялась через 2 и 6 нед применения полной дозы препарата. Для оценки антиангинальной эффективности служили частота приступов стенокардии в течение 6 нед по дневникам участников исследования, среднее еженедельное количество доз нитроглицерина и изменение суммы баллов по Сиэтлскому опроснику для больных со стенокардией (Seattle Angina Questionnaire – SAQ).

Исходные клинико-демографические характеристики между группами ранолозина ($n=281$) и плацебо ($n=283$) были сопоставимы. Средний возраст участников составил около 60 лет, примерно 73% из них были мужчины, у 80% в анамнезе отмечен перенесенный ИМ, 90% имели артериальную гипертензию и 19% – сахарный диабет (СД). Среднее число приступов стенокардии составляло $5,63\pm 0,18$ в неделю (медиана – 4,5), число доз нитроглицерина – $4,72\pm 0,21$ в неделю. Пролонгированные нитраты принимали 45% участников.

За время исследования частота эпизодов стенокардии в большей степени снизилась в группе ранолозина ($2,88\pm 0,19$ в неделю против $3,31\pm 0,22$ в контроле; $p=0,028$), так же как и среднее число таблеток нитроглицерина ($2,03\pm 0,20$ против $2,68\pm 0,22$ соответственно; $p=0,014$). Улучшение в частоте приступов стенокардии в большей степени отмечено в группе раноло-

зина и по опроснику SAQ: $22,5\pm 19,0$ против $18,5\pm 18,8$ в контроле ($p=0,008$).

Прием препарата не оказал существенного влияния на ЧСС и АД, не отмечено клинически значимых лабораторных и физикальных изменений. Прием ранолозина переносился хорошо: наиболее частыми побочными реакциями были запор (8,9% против 1,8% в контроле) и периферические отеки (5,7% против 2,8% в контроле). Не зафиксировано ни одного случая тахикардии типа «пируэт» [13].

Применение ранолозина у больных с ОКС без подъема сегмента ST

В исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficacy with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction) оценивали эффективность и безопасность ранолозина у 6560 пациентов из 440 центров 17 стран с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST), у которых перед госпитализацией имелась стабильная стенокардия. Больные рандомизированы в соотношении 1:1 на внутривенное введение препарата с последующим приемом ранолозина замедленного высвобождения (1000 мг 2 раза в сутки; $n=1789$) либо плацебо ($n=1776$) внутрь в дополнение к стандартной терапии (ацетилсалициловая кислота 95%, β -АБ 89%, статины 78%). Медиана наблюдения составила 348 сут. Частота регистрации первичной конечной точки исследования (включавшей комбинацию смерти от сердечно-сосудистой причины, ИМ и рецидива ишемии миокарда) была практически одинаковой в группах ранолозина и плацебо (21,8 и 23,5%; отношение рисков – ОР 0,92) [14–17]. Тем не менее риск рецидивирующей ишемии миокарда был достоверно ниже на фоне приема ранолозина (13,9% против 16,1%; ОР 0,87; $p=0,03$). Риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ существенно не различался в двух группах (ОР 0,9). Анализ дополнительных конечных точек подтвердил антиангинальную эффективность ранолозина. Так, на фоне приема препарата на 23% ниже был риск ухудшения симптомов стенокардии и на 19% меньше вероятность назначения дополнительного лекарственного средства. Профиль безопасности ранолозина и плацебо была сопоставимой, единственным исключением явилось некоторое увеличение частоты синкопе в группе ранолозина и регистрируемых при холтеровском мониторинге ЭКГ клинически значимых аритмий в группе плацебо (83,1% против 73,7% у принимавших ранолозин; ОР 0,89; $p<0,001$). На основании проведенного анализа следует сделать вывод, что ранолозин оказывает значительный антиангинальный эффект, достоверно снижая частоту рецидивирующей ишемии миокарда. Терапия препаратом показала высокий профиль безопасности без увеличения риска общей смертности, частоты внезапной смерти и документированной симптомной аритмии. На основании полученных доказательств было определено, что ранолозин является эффективным антиангинальным и антиишемическим средством, которое, однако, не оказывает влияния на смертность от сердечно-сосудистых причин и риск развития ИМ и поэтому не может быть использовано для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, а также для профилактики рецидивов стенокардии у бессимптомных больных, перенесших ОКС.

Применение ранолозина (Ранекса®) в целом переносилось хорошо. В группе препарата не отмечено

увеличения общей смертности (ОР 0,99; $p=0,91$), частоты внезапной смерти и документированных симптоматических аритмий. Удлинение интервала QT во время инфузии, потребовавшее снижения дозы, зарегистрировано у 31 (0,9%) пациента против 10 (0,3%) случаев в контроле. Во время приема внутрь доза ранолазина была снижена у 10% участников против 5% в контроле ($p<0,001$). Тем не менее к концу исследования 83% больных в группе вмешательства получали ранолазин в дозе 1000 мг, 6% – 750 мг, 7% – 500 мг и 2% – 375 мг 2 раза в сутки. Чаще, чем в контроле, при приеме ранолазина отмечались головокружение (13% против 7%), тошнота (9% против 6%), запоры (9% против 3%) и синкопе (3,3% против 2,3%; $p=0,01$). Зафиксировано 2 случая желудочковой тахикардии типа «пируэт» (по одному в каждой группе).

Влияние ранолазина на КЖ больных со стенокардией

Улучшение КЖ больных с ИБС может быть достигнуто при условии уменьшения приступов стенокардии и увеличения ТФН. Европейские рекомендации 2013 г. указывают на целесообразность применения препаратов, влияющих на симптоматику. Так, рекомендуется применение короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии (IB). Для контроля ЧСС и симптоматики препаратами 1-й линии выступают β -АБ и блокаторы кальциевых каналов (IA). К ним могут быть присоединены препараты 2-й линии, к которым относят длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил или ранолазин (IIaB). В качестве препаратов 2-й линии можно рассматривать триметазидин (IIbB). Важным дополнением в Рекомендациях служит утверждение о том, что у пациентов с коморбидными состояниями и непереносимостью препаратов 1-й линии возможно назначение сразу препаратов 2-й линии (IC).

Несмотря на большие достижения медикаментозных и инвазивных технологий, у значительной части больных с ИБС сохраняется стенокардия, которая заметно ухудшает их КЖ. В исследованиях с ранолазином изучались разные индикаторы состояния здоровья и КЖ: SAQ, шкалы одышки Rose, форма SF-12 и др. [13–17].

В исследовании ERICA улучшение КЖ пациентов, получающих ранолазин, в сравнении с группой контроля выражалось в уменьшении частоты приступов стенокардии [13]. По данным опросника SAQ: $22,5 \pm 19,0$ против $18,5 \pm 18,8$ в контроле ($p=0,008$). При анализе подгрупп статистически значимый эффект ранолазина в большей степени был выражен у пациентов с исходной частотой приступов более 4,5 в неделю, нежели у больных с числом приступов 4,5 и менее в неделю – по количеству эпизодов стенокардии ($p=0,029$), числу таблеток нитроглицерина ($p<0,001$) и по опроснику SAQ ($p<0,001$).

В частности, при дополнительном анализе результатов исследования MERLIN-TIMI 36 было показано, что наибольшие преимущества при назначении ранолазина, отмеченные у пациентов со стенокардией, заключались в улучшении качества жизни и в основном были связаны с уменьшением числа приступов заболевания [1].

Результаты исследований MARISA, CARISA продемонстрировали, что ранолазин оказывает дополнительный антиангинальный и противоишемический эффект у пациентов с тяжелой стенокардией, симптомы которой сохраняются, несмотря на лечение стандартными дозами β -АБ и антагонистов кальция.

В группе пациентов, принимавших ранолазин, увеличиваются продолжительность физической нагрузки, время нагрузки до появления стенокардии и депрессии сегмента ST, уменьшается потребление нитроглицерина. Ранолазин статистически значимо уменьшал частоту приступов стенокардии по сравнению с плацебо. Исследователи пришли к выводу, что антиангинальный и антиишемический эффект ранолазина не зависит от изменений АД, ЧСС и исходной антиангинальной терапии и сохраняется в течение 12 нед.

Таким образом, приведенные исследования демонстрируют хороший антиангинальный эффект ранолазина и его благотворное влияние на КЖ пациентов с ИБС [11, 12].

Оценка антиаритмического эффекта ранолазина

Ранолазин (Ранекса®) ингибирует позднюю фазу натриевого потока внутри клетки во время реполяризации, что вызывает снижение концентрации внутриклеточного натрия и перегрузку кардиомиоцитов кальцием. Известно, что перегрузка клетки натрием приводит как к механической дисфункции миокарда, сопровождающей ишемию, так и к его электрической нестабильности. В исследовании MERLIN-TIMI 36 оценивалась антиаритмическая эффективность ранолазина. Холтеровское мониторирование ЭКГ было выполнено в течение первых 7 сут у больных с ОКС без подъема сегмента ST после рандомизации в группах ранолазина или плацебо. Терапия ранолазином привела к достоверному снижению частоты аритмий. В частности, у меньшего числа больных регистрировались эпизоды желудочковой тахикардии более 8 комплексов (5,3% против 8,3% в контроле; $p<0,001$), суправентрикулярной тахикардии (44,7% против 55,0% в контроле; $p<0,001$), отмечена тенденция к снижению частоты пароксизмов фибрилляции предсердий (1,7% против 2,4%; $p=0,08$). Более того, в группе ранолазина реже, чем в контроле, встречались паузы продолжительностью более 3 с (3,1% против 4,3%; $p=0,01$). В работе не отмечено межгрупповых различий в частоте развития полиморфной желудочковой тахикардии, а также в частоте внезапной смерти [17].

Оценка влияния ранолазина на эндотелиальную функцию

В исследовании S.Deshmukh и соавт. [18] у 27 больных со стабильной стенокардией лечение ранолазином (1000 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед) значительно увеличивало эндотелиальную вазодилатацию при пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии по сравнению с плацебо. Отмечено снижение уровня маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, симметричного диметиларгинина), однако механизм этих эффектов неясен.

Оценка влияния ранолазина на углеводный обмен

Ранолазин снижает уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов, страдающих СД типа 2. Среди пациентов с ИБС высокого риска ранолазин улучшает контроль гликемии у больных СД и снижает риск развития гипергликемии у лиц с риском развития СД. При этом ранолазин продемонстрировал эффективное антиангинальное действие у больных СД, что делает его перспективным антиишемическим препаратом при сочетании стабильной стенокардии

и нарушенного метаболизма глюкозы [19]. Механизм влияния ранолазина на обмен глюкозы, вероятно, обусловлен повышением секреции инсулина за счет воздействия на ионные каналы β -клеток поджелудочной железы.

Профиль безопасности

В целом ранолазин (Ранекса®) продемонстрировал хорошую переносимость у больных со стабильной стенокардией и ОКС. Наиболее частыми нежелательными эффектами ранолазина, отмеченными во всех исследованиях, особенно на высоких дозах, были запор, головокружение, тошнота, головная боль, астенция и периферические отеки [11–14, 17].

В исследованиях MARISA и CARISA было показано, что ранолазин увеличивает продолжительность корригированного интервала QT_c , но не имеет влияния на дисперсию QT_c и развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» [11, 12]. Более крупное исследование MERLIN–TIMI 36 у больных с ОКС подтвердило высокий профиль безопасности ранолазина в популяции с высоким риском ишемических событий и не показало увеличения частоты развития жизнеопасных аритмий. Синкопе и постуральная гипотония встречались у принимающих высокие дозы препарата (2000 мг/сут). Однако при холтеровском мониторинговании в первые 7 дней лечения в исследовании MERLIN–TIMI 36 не было выявлено увеличения частоты ни тахикардий, ни брадикардий в группе ранолазина [15, 16]. Нежелательные эффекты в большинстве случаев могут быть предотвращены при титрации ранолазина от небольших доз до максимальных с оценкой эффективности и переносимости.

Побочные эффекты

Ранолазин быстро метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома P-450 (CYP3A4 и CYP2D6), а также P-субстрата глюкопротеина. Система цитохрома P-450 участвует в окислении многочисленных соединений, в том числе и лекарств. Следует также учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия, особенно с кетоконазолом и другими препаратами, которые метаболизируются с участием потенциального ингибитора CYP3A, что может повышать концентрацию ранолазина в крови в 3 раза и более. К средним ингибиторам CYP3A относятся дилтиазем, верапамил, эритромицин, грейпфрутовый сок и др. При комбинированном применении ранолазин может увеличить концентрацию в плазме крови симвастина и дигоксина [10, 17].

Имеется определенный риск при одновременном приеме ранолазина и препаратов, удлиняющих интервал QT_c . Поэтому необходимо соблюдать осторожность, контролировать ЭКГ, учитывая возможные фармакологические взаимодействия ранолазина с указанными препаратами. Ранолазин ингибирует поздние потенциалы натриевых каналов и увеличивает QT_c . В исследовании CARISA среднее увеличение интервала QT_c составляло 6,1 мс при приеме дозы 750 мг/сут и 9,2 мс – при приеме 1000 мг/сут [11].

Подобное увеличение QT_c наблюдалось и в исследовании MARISA: при приеме 500 мг/сут – на 6 мс, 1000 мг/сут – на 7 мс и 1500 мг/сут – на 11 мс. Удлинение интервала QT_c повышает возможность индукции пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) и фибрилляции желудочков [12].

В исследовании MERLIN–TIMI 36 у больных с ОКС ранолазин не показал увеличения риска возникновения аритмии и внезапной смерти [14, 17].

В контролируемых исследованиях по лечению стенокардии ранолазином в рекомендованных дозах около 6% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов (по сравнению с 3% пациентов в группе плацебо). Наиболее частыми побочными эффектами, которые приводили к прекращению лечения ранолазином (по сравнению с приемом плацебо), были головокружение (6,2%), головная боль (5,5%), запор (4,5%), тошнота (4,4%).

Показания и противопоказания к назначению ранолазина

Показанием для назначения ранолазина является стабильная стенокардия. Препарат противопоказан при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), печеночной недостаточности, одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол и др.), антиаритмическими препаратами Ia класса (дофетилид), III класса (соталол, амиодарон).

Режим дозирования

Рекомендованная начальная доза препарата ранолазин составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2–4 нед при необходимости доза может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приемов пищи.

Заключение

Лечение больных с ИБС остается сложной задачей, требующей интегрального подхода, знаний и личного опыта врача. Безусловно, улучшение прогноза пациентов с ИБС остается приоритетным направлением. В погоне за увеличением продолжительности жизни нельзя забывать о ее качестве. Ранолазин (Ранекса®) – новый препарат для лечения стабильной стенокардии, являясь ингибитором позднего натриевого тока, предотвращает перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, тем самым блокирует обратный натриево-кальциевый обмен и, соответственно, накопление ионов кальция в клетке. Это способствует улучшению механической и электрической функции миокарда путем усиления диастолического расслабления и коронарного кровотока без влияния на параметры гемодинамики и независимо от них. Благодаря такому механизму действия препарат разрывает порочный круг ишемии, восстанавливая баланс между доставкой и потреблением кислорода миокардом.

Высокая эффективность и высокий профиль безопасности ранолазина были изучены в крупных многоцентровых клинических исследованиях (MARISA, CARISA, ERICA, MERLIN–TIMI 36), в которых приняли участие более 8 тыс. пациентов. Ранолазин оказывает эффективное антиангинальное действие, достоверно снижает частоту приступов стенокардии и повышает ТФН, улучшает КЖ больных со стабильной стенокардией. Препарат включен в Европейские и Американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии.

Лумепамыпа

1. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012; 126: 354–471.
2. US Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/obrms/docs/acs/ac/03/briefing/4012B2_01_Action%20Letter.pdf
3. Aslam S, Gray D. Ranolazine (Ranexa) in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther* 2010; 27 (4): 193–201.
4. Lee L, Horowitz J, Flenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 634–41.
5. Lopaschuk GD, Kantor PF, Dyck JRB. Optimizing cardiac metabolism: a new reference approach in the management of ischemic heart disease? *Medicographia* 1999; 21 (2): 109–15.
6. Reffelmann T, Kloner RA. Ranolazine: anti-anginal drug with further therapeutic potential. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2010; 8 (3): 319–329.
7. Stone PH. Ranolazine: New Paradigm for Management of Myocardial Ischemia, Myocardial Dysfunction, and Arrhythmias. *Cardiology Clinics* 2008; 26 (4): 603–14.
8. Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Ranolazine Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84: 46–50.
9. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AF. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311–6.
10. Bassand J-P. Clinical implications of inhibitor of the late sodium current: ranolazine. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl.A): A14–A19.
11. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309–16.
12. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375–82.
13. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokbin A et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (3): 566–75.
14. Arnold SV, Morrow DA, Lei Y et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: Insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2 (4): 344–53.
15. Melloni C, Newby LK. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN-TIMI-36) study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (1): 9–16.
16. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E et al. 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. *Am Heart J* 2006; 151 (6): 1181–9.
17. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1510–6.
18. Deshmukh SH, Patel SR, Pinassi E et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20 (5): 343–7.
19. Timmis AD, Chaitman BR, Grager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27 (1): 42–8.

* ———