BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-456

Обзорная статья / Review article

Современные представления о роли ранолазина в лечении пациентов со стенокардией

С.Р. Гиляревский[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-8505-1848, sgilarevsky@rambler.ru

О.Н. Ткачева[1], https://orcid.org/0000-0002-4193-688X, Tkacheva@rambler.ru

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья посвящена современным представлениям о роли противоишемического препарата ранолазина в лечении широкого круга пациентов со стенокардией. Приводятся данные об увеличении доли пациентов с хроническим течением коронарной болезни сердца, которым необходимо усовершенствование противоишемической терапии. Необходимость использования альтернативных средств для лечения стенокардии, которая отмечена в статье, определяется увеличением доли пациентов со стенокардией пожилого и старческого возраста, так как у таких пациентов нередко бывают сопутствующие заболевания, ограничивающие использование противоишемических препаратов с гемодинамическим действием. Рассматриваются различные патофизиологические звенья развития ишемии миокарда, которые могут становиться основанием для выбора определенного противоишемического препарата. В частности, приводятся данные о доказанной эффективности применения ранолазина у пациентов со стенокардией и ишемией миокарда, но в отсутствие обструкции коронарных артерий. Подробно обсуждаются механизмы действия ранолазина, которые определяют как его противоишемический, так и плейотропные эффекты. Отмечаются особые эффекты ранолазина, которые могут быть полезны для пациентов с коронарной болезнью сердца и клинически значимым нарушением диастолической функции. Такой эффект состоял в положительном влиянии приема ранолазина на диастолическую функцию левого желудочка. Приводятся данные об экономической эффективности использования ранолазина при лечении стенокардии. Отдельно рассматривается антиаритмическое действие ранолазина. В статье обсуждается переносимость приема ранолазина и возможные побочные эффекты. Подчеркивается в целом хорошая переносимость и высокая безопасность приема ранолазина у широкого круга пациентов с коронарной болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, противоишемические препараты, ранолазин, антиаритмический эффект, диастолическая функция сердца

Для цитирования: Гиляревский СР, Ткачева ОН. Современные представления о роли ранолазина в лечении пациентов со стенокардией. *Медицинский совет*. 2023;17(23):26–31. https://doi.org/10.21518/ms2023-456.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current ideas about the role of ranolazine in patients' treatment with angina pectoris

Sergey R. Gilyarevskiy[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-8505-1848, sgilarevsky@rambler.ru

Olga N. Tkacheva[1], https://orcid.org/0000-0002-4193-688X, Tkacheva@rambler.ru

[1] Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article presents modern views on the role of the anti-ischemic agent, ranolazine, in the treatment of a wide range of patients with angina pectoris. It also provides data on a percentage increase in the number of patients with chronic coronary artery disease who need improved anti-ischemic therapy. The need to use alternative agents for the treatment of angina, which is highlighted in the article, is determined by a percentage increase in the number of elderly and senile patients with angina, as such patients often have concomitant diseases that limit the use of haemodynamic anti-ischemic agents. The authors consider various pathophysiological links in the development of myocardial ischemia, which may become the background for choosing a specific anti-ischemic agent. Amongst others, the article provides evidence data on the effectiveness of the usage of ranolazine in patients with angina pectoris and myocardial ischemia, but in the absence of coronary artery obstruction. The mechanisms of action of ranolazine, which determine both its anti-ischemic and pleiotropic effects, are discussed in detail. Special effects of ranolazine that may be beneficial for patients with coronary artery disease and clinically significant diastolic dysfunction are observed. This effect consisted of a positive effect of ranolazine on the left ventricular diastolic function. Data on the cost-effectiveness of the usage of ranolazine in the treatment of angina pectoris are provided. The antiarrhythmic action of ranolazine is considered separately. The article discusses the tolerability of ranolazine and its possible side effects. The all-round good tolerability and high safety of ranolazine in a wide range of patients with coronary artery disease are emphasized.

© Гиляревский СР, Ткачева ОН, 2023

Keywords: coronary artery disease, angina pectoris, anti-ischemic drugs, ranolazine, anti-arrhythmic effect, diastolic heart function

For citation: Gilyarevskiy SR, Tkacheva ON. Current ideas about the role of ranolazine in patients' treatment with angina pectoris. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):26–31. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-456.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы эффективного лечения пациентов с хронической стенокардией

В течение многих лет тактика лечения пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) была основана на предположении о том, что обструкция коронарных артерий, обусловленная атеросклерозом и ограничивающая кровоток, в большинстве случаев становится непосредственной причиной стенокардии и ишемии миокарда, которую можно устранить с помощью реваскуляризации [1]. Однако в последнее время накопилось довольно много данных о том, что роль реваскуляризации миокарда в снижении риска развития неблагоприятных исходов в отдаленные сроки наблюдения у таких пациентов ограничивается в основном случаями поражения ствола левой коронарной артерии или поражением трех коронарных артерий и более, особенно у пациентов с сахарным диабетом [2].

В то же время появляется больше данных о высокой частоте поражения неэпикардиальных коронарных артерий как причины развития стенокардии и ишемии миокарда. Причины развития ишемии миокарда в таких случаях могут быть различными и включают коронарную микрососудистую дисфункцию, вазоспастические нарушения и нарушения метаболизма миокарда [3]. Следует отметить, что распространенность таких причин ишемии миокарда и стенокардии в клинической практике выше, чем частота выявления стенозов, ограничивающих кровоток [4].

Очевидно, что в таких условиях роль противоишемической терапии, в том числе и препаратов с механизмом действия, альтернативным β-блокаторам, антагонистам кальция (АК) и длительно действующим нитратам, становится особенно важной в лечении пациентов с хроническим течением ИБС и стенокардией. Кроме того, учитывается большое число пациентов с хроническим течением ИБС среди лиц пожилого и старческого возраста, которые нередко имеют сопутствующие заболевания и характеристики, ограничивающие применение противоишемических средств, снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС) и (или) уровень артериального давления (АД) [5].

МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИИ МИОКАРДА КАК ОСНОВА ВЫБОРА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Многие патофизиологические звенья развития ишемии миокарда подробно изучены, что способствует выявлению потенциальных мишеней для лечения. Основной задачей лечения пациентов с хроническим течением стенокардии на протяжении многих лет было восстановление баланса между потребностью миокарда в кислороде и его кровоснабжением с помощью приема нитратов и АК с целью дилатации коронарных сосудов и предупреждения их спазма, а также β-блокаторов и недигидропиридиновых АК для снижения потребности миокарда в кислороде. Однако стало очевидно, что другие факторы, на которые не действуют стандартные противоишемические препараты, не менее значимы у многих пациентов. Важную роль при этом могут играть такие факторы, как агрегация тромбоцитов, тромбоз, дисфункция эндотелия, метаболические нарушения или изменения аэробного/анаэробного метаболизма, а также перегрузка Ca^{2+}, связанная с дисрегуляцией мембранных каналов.

Открытие потенциалзависимых Na^+-каналов генерирует быстрый входящий в клетку поток ионов Na^+, который обусловливает фазу 0 быстрой деполяризации, определяет возбудимость и проводимость импульсов в мышцах предсердий и желудочков, а также в волокнах Пуркинье. В физиологических условиях деполяризация сердца почти одновременно вызывает быструю инактивацию каналов, так что большинство из них остаются открытыми в течение короткого периода времени (1–3 мс) и остаются закрытыми во время фазы плато потенциала действия. Однако небольшая часть каналов либо не инактивируется, либо закрывается, а затем вновь открывается во время фазы плато, генерируя так называемый поздний поток ионов Na^+ [6]. Амплитуда такого потока мала (около 1–2%) по сравнению с амплитудой пикового потока Na^+, но поскольку каналы остаются открытыми в течение 100–200 мс, потоки ионов Na^+, переносимые обоими ионными токами, могут иметь одинаковую амплитуду. Амплитуда такого потока Na^+ заметно увеличивается при ишемии миокарда, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов Na^+, что в свою очередь приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} за счет обмена ионов Na^+ и Ca^{2+} (выхода Na^+ и входа Ca^{2+}) [7, 8]. В результате увеличивается концентрация ионов Na^+ и Ca^{2+} в кардиомиоцитах, возрастает напряжение стенки сердца (с соответствующим сжиманием интрамуральных мелкие сосудов), что в свою очередь приводит к снижению кровотока в миокарде и доставки кислорода к миокарду, а также уменьшению диастолического расслабления левого желудочка (ЛЖ). Таким образом, повышение потока ионов Na^+ напрямую способствует механическим (снижение сократимости, повышение диастолического напряжения), метаболическим (митохондриальная дисфункция) и электрическим нарушениям, развивающимся при ишемии миокарда.

Различные механизмы действия стандартных противоишемических препаратов также связаны с разным влиянием на гемодинамический профиль у отдельных пациентов, что должно определять выбор терапии [9].

Пациентов с хроническим течением стенокардии можно разделить в зависимости от уровня АД и ЧСС. У пациентов с уровнем систолического АД менее 120 мм рт. ст. следует отдавать предпочтение препаратам, не оказывающим влияния на уровень АД или ограниченно влияющим на него. Аналогично у пациентов с ЧСС менее 60 уд/мин предпочтительными будут препараты, не влияющие или оказывающие ограниченное влияние на ЧСС. У пациентов с систолическим АД 120 мм рт. ст. или ЧСС 60 уд/мин можно применять все антиангинальные препараты, но с учетом определенных сопутствующих заболеваний [10].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ РАНОЛАЗИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Ранолазин избирательно ингибирует поздний входящий поток ионов Na^+ (о роли которого указывалось ранее), практически не ингибируя пиковый входящий поток ионов Na^+. Таким образом, его применение не приводит к расширению комплекса QRS, замедлению скорости внутрисердечной проводимости и изменению сократимости сердца. Применение ранолазина также ингибирует быстрый компонент тока задержанного выпрямления (IKr) и удлиняет корригированный интервал QTc (зависимый от дозы эффект), но при этом не сопровождается увеличением продолжительности потенциала действия и связанного с ним удлинением интервала QTc, чему противодействует ингибирование позднего входящего потока ионов Na^+ [11]. В связи с этим следует отметить, что применение ранолазина подавляет раннюю постдеполяризацию и развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), которые индуцируются селективными ингибиторами быстрого компонента тока задержанного выпрямления и препаратами, удлиняющими интервал QT [12]. Следовательно, такие эффекты ранолазина, как блокирование позднего входящего потока ионов Na^+ и уменьшение выраженности перегрузки ионами Ca^{2+} могут быть полезны при ишемии миокарда, дисфункции желудочков и аритмиях.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА РАНОЛАЗИНА НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Возможность использования альтернативных β-блокаторам противоишемических препаратов у пациентов со стенокардией и диастолической дисфункцией ЛЖ и особенно с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса ЛЖ представляется необходимой. Такая возможность крайне важна, так как использование препаратов, снижающих ЧСС, – как β-блокаторов [13], так и ивабрадина [14], сопровождается ухудшением переносимости физической нагрузки при сердечной недостаточности и сохраненной фракции выброса в связи с тем, что увеличение ЧСС при физических нагрузках становится у таких пациентов практически единственным механизмом увеличения минутного объема сердца.

Результаты метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований [15], в ходе выполнения которых оценивали влияние приема ранолазина на показатели диастолической функции ЛЖ, свидетельствовали о положительном влиянии по сравнению с приемом плацебо. Диастолическую функцию сердца оценивали с помощью эхокардиографии. Анализировали конечно-диастолический объем ЛЖ и отношения скорости митральной Е-волны (Е) к скорости митрального кольца (e'). В группе ранолазина по сравнению с группой плацебо отмечался статистически значимо более высокий конечно-диастолический объем ЛЖ (различие между группами 33,3 (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 27,2 до 39,5; $p < 0,001$), а также менее высокий показатель E/e' (различие между группами 0,45; $p = 0,05$). При оценке таких показателей была отмечена низкая гетерогенность эффекта, полученного в разных исследованиях (для показателя I2 = 0% и для E/e' I2 = 32%).

КЛЮЧЕВЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАНОЛАЗИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Программа по оценке клинической эффективности применения ранолазина включала 5 клинических исследований, в которые в целом были включены более 9000 пациентов. Эффективность ранолазина для уменьшения выраженности стенокардии у пациентов со стабильным течением ИБС была подтверждена как в виде монотерапии в исследовании MARISA [16], так и при сочетании с амлодипином, атенололом или дилтиаземом в исследованиях CARISA [17] и ERICA [18]. На основании результатов таких двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований ранолазин был одобрен к применению для лечения пациентов, у которых сохраняются клинические проявления ишемии миокарда, несмотря на применение стандартной антиангинальной терапии [16, 17]. Кроме того, прием ранолазина (по 500–1500 мг два раза в день) постепенно улучшал вызванную физической нагрузкой ишемическую депрессию сегмента ST в период переносимости субмаксимальных и максимальных нагрузок, не вызывая существенных изменений ЧСС или отношения ЧСС к уровню АД, что позволяет предположить, что антиишемические эффекты ранолазина у пациентов со стенокардией обусловлены прежде всего улучшением регионарной перфузии миокарда в зонах ишемии миокарда [18].

В исследовании MERLIN-TIMI 36 560 пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом без подъема ST были рандомизированно распределены в группу приема ранолазина (200 мг внутривенно в течение 1 ч с последующей внутривенной инфузией со скоростью 80 или 40 мг/ч при расчетном клиренсе креатинина менее 30 мл/мин в течение 12–96 ч; затем переход на прием по 1000 мг 2 раза в день) или группу

плацебо в течение 48 ч после развития симптомов ишемии миокарда. В ходе выполнения исследования, медиана продолжительности которого достигала 348 дней, были получены данные об эффективности применения ранолазина для профилактики утяжеления стенокардии и увеличения антиангинальной терапии, а также для снижения риска развития рецидивирующей ишемии миокарда в течение 12 мес., несмотря на отсутствие влияния на комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, как смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, острый инфаркт миокарда или рецидивирующая ишемия миокарда [19]. Однако у 3565 (54%) пациентов, включенных в исследование, у которых в анамнезе была хроническая стенокардия, прием ранолазина по сравнению с плацебо приводил к существенному увеличению общей продолжительности переносимости физической нагрузки и периода до начала развития приступа стенокардии или снижения сегмента ST на 1 мм от изоэлектрической линии, а также к снижению частоты ухудшения течения стенокардии и частоты начала применения другого антиангинального препарата или частоты развития рецидивирующей ишемии миокарда и, что более важно, к статистически значимому снижению частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель (отношение рисков 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,91; p = 0,017) [20]. Более того, прием ранолазина уменьшал число повторных осложнений, обусловленных ишемией, независимо от выполнения у пациента чрескожного вмешательства на коронарных артериях в течение 30 дней после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST [21].

Об эффективности приема ранолазина при устойчивой к лекарственной терапии стенокардии свидетельствуют результаты анализа данных о пациентах, включенных в регистр, организованный для получения информации о случаях такой устойчивости. В анализ были включены данных о 100 пациентах со стенокардией, сохраняющейся несмотря на применение стандартной лекарственной терапии. Через 1 год у 43% пациентов прием ранолазина приводил к улучшению функционального класса стенокардии не менее чем на 2 функциональных класса, и 57% пациентов продолжали принимать ранолазин (91,2% – 500 мг препарата два раза в день) [22].

Считается, что применение ранолазина приводит к уменьшению механической компрессии коронарных микрососудов и улучшению перфузии миокарда у пациентов с хроническим течением ИБС [23]. Результаты исследования, включавшего 58 пациентов со стенокардией и признаками ишемии миокарда, но в отсутствие обструктивной ИБС, свидетельствовали о том, что прием ранолазина увеличивал резерв коронарного кровотока, вероятно, за счет уменьшения выраженности патологической ауторегуляции коронарного кровотока. Такой эффект достигался за счет как снижения исходной диастолической скорости коронарного кровотока, так и увеличения гиперемированной диастолической скорости коронарного кровотока [24].

Результаты небольшого исследования, включавшего женщин со стенокардией и признаками ишемии миокарда, но в отсутствие обструктивной ИБС, свидетельствовали о положительном влиянии приема ранолазина по сравнению с плацебо на выраженность стенокардии, которую оценивали с помощью с опросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ), а также о тенденции к улучшению перфузии миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца. Более того, у женщин с исходно сниженным резервом коронарного кровотока (менее 3,0) отмечалось существенное улучшение индекса перфузионного резерва миокарда при приеме ранолазина относительно плацебо в сравнении с женщинами, у которых исходный резерв коронарного кровотока был выше 3,0 (p = 0,04) [25].

Эффективность применения ранолазина по сравнению с плацебо изучалась в ходе выполнения исследования TERISA, включавшего 949 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и стенокардией. Полученные результаты свидетельствовали о том, что добавление ранолазина к противоишемической терапии в течение 8 мес. сопровождалось уменьшением еженедельной частоты приступов стенокардии и потребности в сублингвальном применении нитроглицерина [26]. Следует также отметить установленную связь между более высокой эффективностью ранолазина по сравнению с плацебо и более высоким исходным уровнем гликированного гемоглобина (p для взаимодействия 0,027). Кроме того, получены данные о том, что прием ранолазина сопровождается снижением уровня гликированного гемоглобина, что позволяет считать ранолазин препаратом первого ряда у пациентов со стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа [12].

Имеются также данные об экономической эффективности применения ранолазина при лечении пациентов с хроническим течением стенокардии. Результаты систематического обзора и метаанализа 7 наблюдательных исследований, в которых продолжительность приема ранолазина при хронической стабильной стенокардии составляла не менее 1 года, свидетельствовали об экономической эффективности терапии [27]. В целом его использование приводило к экономии в среднем 1335 долларов США. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительная терапия ранолазином в течение 1 года экономически эффективна при хронической стабильной стенокардии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАНОЛАЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ

Наиболее частые побочные эффекты ранолазина включают головокружение, тошноту, запор, боль в животе и головные боли [28]. У лиц старше 75 лет частота побочных эффектов может быть выше. Применение ранолазина приводит к удлинению корригированного интервала QTc на 2–7 мс как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST в отсутствие увеличения риска развития

проаритмического действия [29]. Более того, в ходе выполнения исследования MERLIN-TIMI 36 применение ранолазина по сравнению с плацебо приводило к снижению частоты развития желудочковой тахикардии ($p < 0,001$) и сообщалось лишь о двух случаях развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии: у одного пациента в группе плацебо и у одного – в группе ранолазина [30]. В ходе выполнения исследования ROLE, в которое были включены 746 пациентов, при наблюдении в среднем в течение 2,8 года удлинение корригированного интервала QTc увеличивалось с 419,9 ± 0,8 до 422,3 ± 0,7 мс, т. е. среднее удлинение по сравнению с исходным составляло около 2,4 мс, а удлинение интервала QTc более 500 мс отмечалось у 10 пациентов (1,2%) в отсутствие сообщений о случаях развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии [31]. Таким образом, зависимое от дозы удлинение интервала QTc не стало основанием для сомнений в безопасности применения ранолазина, по крайней мере в рекомендуемых терапевтических дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время выбор противоишемического препарата для лечения пациентов со стабильным течением стенокардии во многом зависит от индивидуальных характеристик пациентов. Ранолазин имеет ряд преимуществ по сравнению со стандартными противоишемическими препаратами, так как его действие не сопровождается изменениями ЧСС или уровня АД. Имеется достаточная доказательная база, которая свидетельствует об эффективном противоишемическом действии ранолазина, которое проявляется у пациентов как с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, так и в их отсутствие, а также о его безопасности. Таким образом, ранолазин продолжает занимать важное место среди современных противоишемических препаратов, применяемых для лечения пациентов со стабильным течением стенокардии.

Поступила / Received 08.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2023
Принята в печать / Accepted 01.11.2023

Список литературы / References

1. Boden WE, Marzilli M, Crea F, Mancini GBJ, Weintraub WS, Taqueti VR et al. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(5):505–514. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.814.
2. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM et al. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation.* 2023;147(1):8–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714.
3. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 2018;138(14):1463–1480. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.
4. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet.* 2015;385(9985):2383–2391. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60291-4.
5. Nanna MG, Wang SY, Damluji AA. Management of Stable Angina in the Older Adult Population. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023;16(4):e012438. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012438.
6. Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac "late sodium current". *Pharmacol Ther.* 2008;119(3):326–339. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.06.001.
7. Saint DA. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? *Br J Pharmacol.* 2008;153(6):1133–1142. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707492.
8. Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium. *Br J Pharmacol.* 2008;153(6):1128–1132. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707522.
9. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(13):1401–1412. https://doi.org/10.1177/2047487316648475.
10. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G, Kallistratos MS, Lopez-Sendon J, Dechend R et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol.* 2016;220:445–453. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.150.
11. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(4):222–226. https://doi.org/10.1007/s00392-007-0612-y.
12. Tamargo J, Lopez-Sendon J. Ranolazine: a better understanding of its pathophysiology and patient profile to guide treatment of chronic stable angina. *Future Cardiol.* 2022;18(3):235–251. https://doi.org/10.2217/fca-2021-0058.
13. Wernhart S, Papathanasiou M, Rassaf T, Luedike P. The controversial role of beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacol Ther.* 2023;243:108356. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108356.
14. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1495–1503. https://doi.org/10.1002/ejhf.876.
15. Cempaka Putri DKS, Andrianto A, Al-Farabi MJ, Saputra PBT, Nugraha RA. Efficacy of Ranolazine to Improve Diastolic Performance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Cardiol.* 2023;18:e02. https://doi.org/10.15420/ecr.2022.10.
16. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1375–1382. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.045.
17. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J et al. 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(3):309–316. https://doi.org/10.1001/jama.291.3.309.
18. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. 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):566–575. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.044.
19. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007;297(16):1775–1783. https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1775.
20. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL 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):1510–1516. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.037.
21. Gutierrez JA, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Belardinelli L, Farzaneh-Far R, Walker G et al. Effects of Ranolazine in Patients With Chronic Angina in Patients With and Without Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: Observations From the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin Cardiol.* 2015;38(8):469–475. https://doi.org/10.1002/clc.22425.
22. Bennett NM, Iyer V, Arndt TL, Garberich RF, Traverse JH, Johnson RK et al. Ranolazine refractory angina registry: 1-year results. *Crit Pathw Cardiol.* 2014;13(3):96–98. https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000022.
23. Venkataraman R, Belardinelli L, Blackburn B, Heo J, Iskandrian AE. A study of the effects of ranolazine using automated quantitative analysis of serial myocardial perfusion images. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(11):1301–1309. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.006.
24. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, Astarita C, Quaranta G, Marinelli U et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with

myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography.* 2015;32(3):516–521. https://doi.org/10.1111/echo.12674.
25. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(5):514–522. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.007.
26. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J.* 2006;27(1):42–48. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi495.
27. Ayyasamy L, Bagepally BS. Cost-utility of Ranolazine for Chronic Stable Angina Pectoris: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2023;45(5):458–465. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.04.004.
28. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(4):222–226. https://doi.org/10.1007/s00392-007-0612-y.
29. Scirica BM, Morrow DA. Ranolazine in patients with angina and coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9(4):272–278. https://doi.org/10.1007/BF02938375.
30. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;116(15):1647–16452. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724880.
31. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1027–1034. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.067.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Р. Гиляревский, О.Н. Ткачева**
Написание текста – **С.Р. Гиляревский**
Обзор литературы – **С.Р. Гиляревский**
Редактирование – **С.Р. Гиляревский, О.Н. Ткачева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Н. Ткачева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey R. Gilyarevskiy, Olga N. Tkacheva**
Text development – **Sergey R. Gilyarevskiy**
Literature review – **Sergey R. Gilyarevskiy**
Editing – **Sergey R. Gilyarevskiy, Olga N. Tkacheva**
Approval of the final version of the article – **Olga N. Tkacheva**

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 1683-2709; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Ткачева Ольга Николаевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; Tkacheva@rambler.ru

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Acad. B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Olga N. Tkacheva, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center; Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Chief Freelance Geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tkacheva@rambler.ru