

Г.А. БАРЫШНИКОВА, д.м.н., профессор, С.А. ЧОРБИНСКАЯ, д.м.н., профессор, И.И. СТЕПАНОВА, к.м.н., доцент

МЕСТО ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА РАНОЛАЗИНА

В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца остается причиной №1 в структуре общей смертности и в мире, и в России, несмотря на достаточно часто применяемую реваскуляризацию миокарда (ангиопластика со стентированием, аорто- или маммарокоронарное шунтирование), проведение активной медикаментозной терапии, направленной на улучшение качества жизни (путем повышения толерантности к физическим нагрузкам и устранения приступов стенокардии), и увеличение ее «количества», т. е. улучшение прогноза. У ряда больных сохраняются приступы стенокардии и после осуществления реваскуляризации миокарда, следовательно, сохраняется потребность в антиангинальной терапии [1]. Кроме того, у некоторых пациентов выполнение реваскуляризации невозможно из-за анатомических особенностей коронарного русла, наличия противопоказаний к применению препаратов, неизменно сопровождающих выполнение ангиопластики.

Ключевые слова: стенокардия, ранолазин, атенолол

Антиишемическое, и, следовательно, антиангинальное действие при стабильной стенокардии оказывают β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, пролонгированные нитраты и препараты, улучшающие метаболизм миокарда. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии (2013 г.) выделены препараты первой линии (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов). При стенокардии >2 функционального класса рекомендуется обсудить возможность назначения комбинации бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. В качестве препаратов второй линии представлены давно извест-

ный миокардиальный цитопротектор триметазидин и такие препараты, как никорандил и ранолазин. Оба последних препарата достаточно давно применяются за рубежом, в то время как в России они еще не получили достаточного распространения, хотя с точки зрения доказательной медицины они являются эффективными антиангинальными препаратами. Как следует из Рекомендаций ESC (рис. 1), ранолазин имеет 2а класс рекомендаций, уровень доказательности В.

Применение ранолазина при стенокардии, рефрактерной к традиционной терапии, разрешено и в Америке (2008 г.), и в Европе, и, наконец, препарат оказался в России. В последние годы появилось большое число публикаций, в которых приводятся данные об эффективности, переносимости и профиле безопасности ранолазина, причем изучается его

эффективность (в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии) не только при стабильной стенокардии [2–5], но и при хронической сердечной недостаточности, нарушениях ритма и пр.

Ранолазин является совершенно новым антиангинальным препаратом с уникальным механизмом действия, причем механизм этот был раскрыт не сразу, и вначале считали, что ранолазин улучшает метаболизм кардиомиоцита подобно триметазидину [6, 7], поскольку сразу было очевидно, что он не влияет на гемодинамические показатели (АД, ЧСС). В настоящее время полагают, что ранолазин является селективным ингибитором поздних натриевых каналов. Блокируя поздний ток ионов натрия (а в условиях ишемии этот показатель увеличен) и уменьшая их концентрацию внутри клетки, ранолазин бло-

Рисунок 1. Фармакологическое лечение больных стабильной ИБС для устранения стенокардии (ESC, 2013)

Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Нитраты короткого действия	I	B
Терапия первой линии включает ББ и/или БКК с целью контроля ЧСС и уменьшения выраженности симптомов	I	A
В качестве терапии второй линии рекомендуется добавить нитраты длительного действия, или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин, в зависимости от уровня ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
В качестве терапии второй линии может быть назначен триметазидин	IIb	B
В зависимости от характера сопутствующей патологии и переносимости лечения у ряда больных рекомендуется использовать терапию второй линии в качестве терапии первой линии	I	C
При бессимптомном лечении заболевания и наличии большой зоны ишемии (>10%) следует назначать бета-блокаторы	IIa	C
У больных с вазоспастической стенокардией следует назначать БКК	IIa	B

кирует работу $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, приводя к уменьшению перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция (рис. 2). Результатом является улучшение диастолического расслабления миокарда, улучшение микроциркуляции, в т. ч. в субэндокардиальных отделах миокарда, снижение риска нарушений ритма.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Rousseau M.F. с соавт. [8] сравнивали эффективность ранолазина и ателолола у 158 больных стабильной стенокардией. Пациенты были рандомизированы в группу ранолазина немедленного высвобождения (400 мг 3 раза в день), ателолола (100 мг в день) или плацебо. Исходно и через неделю в каждой группе проводился тест с физической нагрузкой. Было выявлено статистически значимое улучшение толерантности к нагрузке в группах лечения по сравнению с группой плацебо. Эффективность ранолазина и ателолола была сопоставимой. В отличие от ателолола при нагрузке в группе ранолазина не было отмечено снижения АД, ЧСС и двойного произведения ($\text{ЧСС}_{\text{max}} \times \text{систолическое АД}$).

Если в ранних исследованиях использовался короткодействующий ранолазин, то в настоящее время назначается исключительно ранолазин пролонгированного действия. «Стартовая» доза при этом составляет 500 мг 2 раза в сутки, при недостаточном эффекте дозу увеличивают до 1000 мг 2 раза в сутки.

В трех двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях (MARISA, ERICA, CARISA) была продемонстрирована эффективность ранолазина у больных стабильной ИБС (1026 больных): во всех исследованиях было отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты приступов стенокардии и, соответственно, снижение потребления таблеток нитроглицерина [9–11].

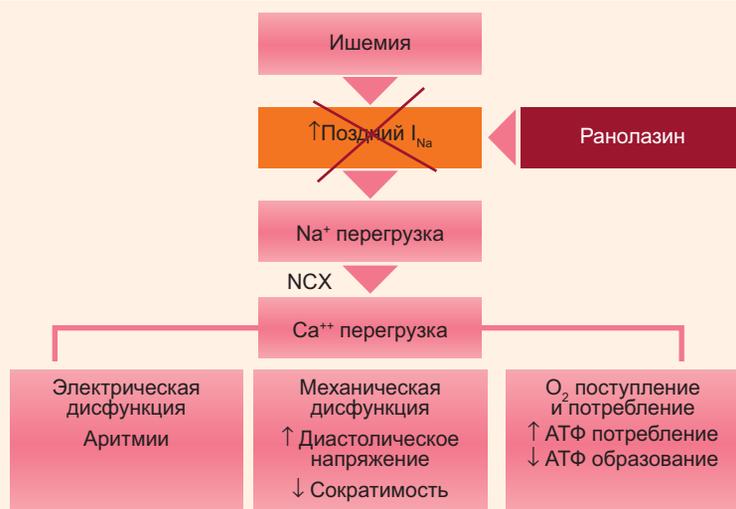
В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) изучали эффективность трех различных доз ранолазина (500, 1000 или 1500 мг дважды в день) у 191 пациента со стенокардией. Все дозы ранолазина при монотерапии оказались эффективными в отношении увеличения продолжительности нагрузки (соответственно

на 94, 103 и 116 сек; $p < 0,005$ по сравнению с плацебо) [9]. При этом тест с физической нагрузкой проводился как при максимальной, так и при минимальной концентрации препарата в плазме – эффективность сохранялась даже при минимальной концентрации ранолазина (рис. 3).

В исследовании ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) предполагалось ответить на вопрос, способен ли ранолазин уменьшать частоту приступов стенокардии у 565 больных, у которых сохранялись ≥ 3 приступов стенокардии в неделю, несмотря на прием амлодипина в максимальной дозе. Больные были рандомизированы на группы, принимавшие в дополнение к амлодипину ранолазин по 1000 мг 2 раза в день или плацебо. Через 6 нед. ранолазин в комбинации с амлодипином достоверно снизил частоту приступов стенокардии в неделю по сравнению с монотерапией амлодипином (2,88 против 3,31; $p = 0,028$). Средняя частота приема таблеток нитроглицерина в неделю снизилась до 2,03 против 2,68 при монотерапии амлодипином ($p = 0,014$) [10].

В исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) были включены 823 пациента, у которых во время двух тредмил-тестов, выполненных с интервалом в 1 нед., было отмечено появление стенокардии с выраженным ограничением физической нагрузки и ишемией

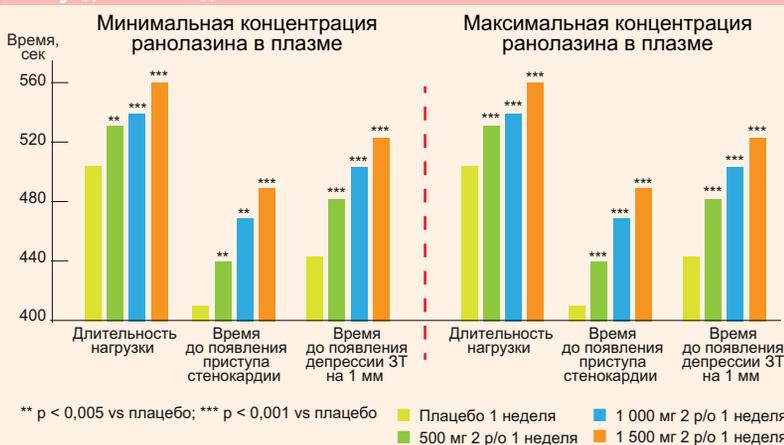
Рисунок 2. Патофизиология ишемии миокарда и механизм действия ранолазина



NCX: $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ обменник

Modified from: Hasenfuss G, Maier LS. ClinRes Cardiol, 2008, 97: 222-26.

Рисунок 3. Средние параметры пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест) в секундах в исследовании MARISA



** $p < 0,005$ vs плацебо; *** $p < 0,001$ vs плацебо
 ■ Плацебо 1 неделя ■ 1000 мг 2 р/о 1 неделя
 ■ 500 мг 2 р/о 1 неделя ■ 1500 мг 2 р/о 1 неделя

на ЭКГ. Все отобранные пациенты принимали атенолол по 50 мг/сут, амлодипин по 5 мг/сут или дилтиазем-SR 180 мг/сут (дозы препаратов в течение всего времени исследования не менялись), при необходимости допускался прием нитратов сублингвально. Больные были рандомизированы на 3 группы: группу плацебо (n = 269), группу ранолазина в дозе 750 мг 2 раза в сутки (n = 279) и ранолазина 1 000 мг 2 раза в сутки (n = 275) в течение 12 нед. Всем пациентам проводился тредмил-тест на 2-й и 12-й нед. в период пиковой концентрации ранолазина, на 6-й нед. непосредственно перед приемом очередной дозы ранолазина, т.е. во время минимальной концентрации препарата в крови. Ранолазин уменьшал среднее число приступов стенокардии с 3,3 в неделю (группа плацебо) до 2,5 (группа ранолазина 750 мг 2 раза в сутки) и 2,1 (группа ранолазина 1 000 мг 2 раза в сутки) соответственно (рис. 4). Длительность выполнения пробы на тредмиле достоверно (p = 0,01) увеличилась в обеих группах активного лечения в среднем на 115,6 сек, по сравнению с контролем на 91,7 сек, причем эти различия достигли статистической значимости уже на второй неделе исследования [11]. Следует отметить, что в подгруппе пациентов с сахарным диабетом (СД) (а в исследовании CARISA СД был выявлен у 23% больных) применение ранолазина приводило к значительному сокращению числа приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, а также увеличивало толерантность к физической нагрузке в той же степени, что и у пациентов без СД. Интересно, что в группе ранолазина достоверно снижался уровень гликированного гемоглобина, т.е. улучшался контроль гликемии у больных СД; причем действие ранолазина было дозозависимым [12].

Весьма интересные результаты были получены в международном многоцентровом (440 центров из 17 стран) рандоми-

зированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction), в котором оценивали эффективность и безопасность ранолазина у 6 560 пациентов из 440 центров 17 стран с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, с умеренным/высоким риском [13]. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность ранолазина как в остром периоде, так и при долговременной терапии в отношении снижения частоты сердечно-сосудистой смерти, инфарктов миокарда и повторной ишемии на фоне стандартной терапии. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения ранолазином или плацебо. В группе ранолазина вначале препарат вводили внутривенно в дозе 200 мг в течение 1 ч с последующей инфузией 80 мг/ч (40 мг/ч для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени) не более 96 ч, затем назначался ранолазин внутрь в дозе 1 000 мг 2 раза в сутки (n = 1 776) или соответствующего плацебо (n = 1 776) до завершения исследования. Кроме того, всем больным проводилась стандартная терапия (гепарин 96,1%, ацетилсалициловая кислота 96%, тиенопиридины 65%, бета-адреноблокаторы 89%, статины 82%). У 59% пациентов была выполнена коронароангиография с последующим проведением чрескожного коронарного вмешательства у 2 074 пациентов (31,6%) или операции коронарного шунтирования у 520 (7,9%). Длительность наблюдения составила в среднем 348 сут. Частота регистрации первичной конечной точки исследования (комбинация смерти от сердечно-сосудистой причины, инфаркта миокарда и рецидива ишемии миокарда) была практически одинаковой в группах ранолазина и плацебо (21,8% и 23,5% соответственно; отношение рисков 0,92) (рис. 5). Тем не менее на фоне терапии ранолазином риск

Рисунок 4. Исследование CARISA: влияние ранолазина на частоту приступов стенокардии через 12 недель лечения

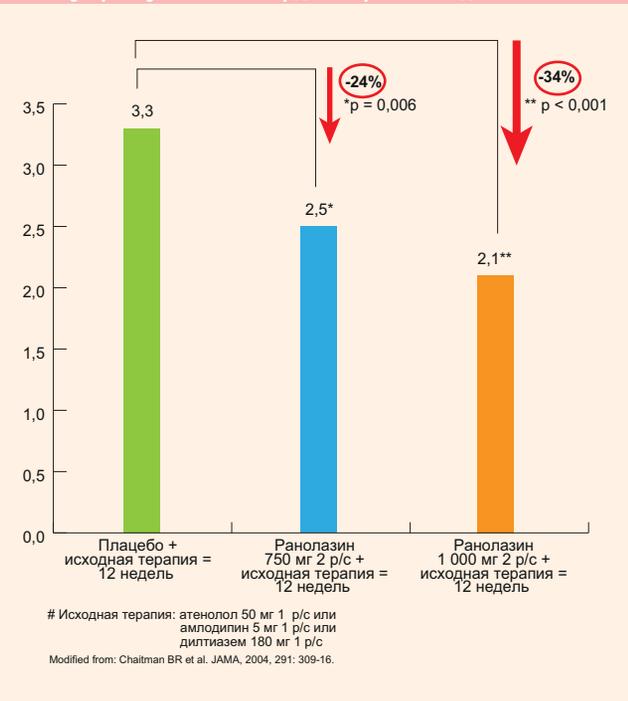


Рисунок 5. MERLIN-TIMI 36: первичная конечная точка



рецидивирующей ишемии миокарда был достоверно на 13% ниже ($p = 0,03$), риск утяжеления стенокардии на 23% ниже и необходимость усиления антиишемической терапии – на 19% ниже, т.е. была подтверждена антиангинальная эффективность ранолазина. В исследовании MERLIN-TIMI-36 вслед за исследованием CARISA была подтверждена эффективность ранолазина у больных СД; лечение ранолазином у пациентов с сахарным диабетом через 12 мес. привело к статистически значимому снижению рецидивирующей ишемии [14].

Профиль безопасности ранолазина и плацебо были сопоставимыми за исключением некоторого увеличения частоты синкопальных состояний в группе ранолазина. Напротив, в группе плацебо отмечалась более высокая частота регистрируемых при холтеровском мониторинге клинически значимых аритмий (83,1% против 73,7% в группе ранолазина; отношение рисков 0,89; $p < 0,001$).

Таким образом, ранолазин является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом, который не влияет на смертность от сердечно-сосудистых причин и риск развития инфаркта миокарда, но эффективен в отношении предотвращения рецидивирующей ишемии миокарда. А наличие у ранолазина способности оказывать влияние на состояние углеводного обмена, в т.ч. способность снижать уровень гликированного гемоглобина, делают его перспективным антиишемическим препаратом при сочетании стабильной стенокардии и СД.

Поскольку в исследовании MERLIN-TIMI-36 в течение первой недели всем больным проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ, стало возможным оценить антиаритмическую эффективность ранолазина. Как говорилось выше, перегрузка кардиомиоцита в условиях ишемии миокарда натрием и, соответственно, кальцием, приводит как к механической дисфункции, так и к электрической нестабильности миокарда, поэтому можно было предполагать, что ранолазин, блокируя поздний ток ионов натрия, будет оказывать антиаритмическое действие. Действительно, в группе ранолазина реже регистрировались эпизоды желудочковой тахикардии ≥ 8 комплексов (5,3% против 8,3% в группе плацебо; $p < 0,001$); наджелудочковой тахикардии (44,7% против 55,0% в группе плацебо; $p < 0,001$) и отмечена тенденция к снижению частоты пароксизмов фибрилляции предсердий (1,7% против 2,4% в группе плацебо; $p = 0,08$).

Побочные эффекты. 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, были головокружение (6,2%), головная боль (5,5%), запор (4,5%), тошнота (4,4%). В большинстве случаев эти симптомы были умеренными, они встречались в первые недели терапии, в дальнейшем их выраженность снижалась.

С целью уточнения характера и частоты побочных явлений, а также частоты отмены при длительном применении (более 2 лет) было выполнено открытое исследование ROLE, в которое включались 746 пациентов, участвовавших в иссле-

дованиях MARISA или CARISA и имевшие высокий класс стенокардии. В первые 6 нед. после включения пациентов в исследование ROLE проводилась титрация ранолазина до оптимальной дозы (1 000 мг 2 раза в сутки) и разрешалось лечение другими антиангинальными препаратами. Оценка переносимости препарата проводилась через 1 мес. после титрации и затем каждые 3 мес. Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями были головокружение (11,8%) и запор (10,9%). Данные жалобы, по отдельности или в комбинации с другими нежелательными явлениями привели к досрочному завершению лечения у 7 (0,9%) и 5 (0,6%) пациентов соответственно. Была выявлена статистически значимая корреляция частоты прекращения лечения из-за нежелательных явлений с пожилым возрастом (≥ 64 лет) пациентов (относительный риск 2,32; $p < 0,001$) [15].

Ранолазин метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2D6 изоферментов), а также Р-субстрата гликопротеина, поэтому следует учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия с препаратами, в биотрансформации которых участвует система цитохрома P450, например противогрибковый препарат кетоконазол может повышать концентрацию ранолазина в крови более чем в 3 раза. К ингибиторам CYP3A относятся также дилтиазем, верапамил, эритромицин, грейпфрутовый сок и др. В свою очередь, ранолазин при комбинированном применении может увеличить концентрацию в плазме крови симвастати-на и дигоксина [16].

Ранолазин удлиняет интервал QT, поэтому необходима осторожность при его одновременном применении с другими препаратами, увеличивающими интервал QT.

Рекомендуется уменьшение максимальной дозы до 500 мг 2 раза в день при появлении побочных эффектов, а также у пациентов, принимающих дилтиазем, верапамил и другие препараты, частично метаболизирующиеся в печени изоферментами цитохрома P450.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранолазин – новый антиангинальный препарат, эффективный в лечении стабильной стенокардии. Препарат рекомендуется назначать больным стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты) или отмечаются выраженные побочные эффекты при приеме традиционных антиангинальных препаратов, не позволяющие назначать их в оптимальной дозе [17]. Ранолазин также может рассматриваться как альтернатива препаратам первой линии при невозможности их назначения.

В России ранолазин зарегистрирован под торговым названием Ранекса® (компания Berlin-Chemie/Menarini). Ранекса® выпускается в таблетках по 500 и 1 000 мг по 28 штук в упаковке. В настоящее время рекомендуется начальная доза Ранексы® 500 мг 2 раза в день, при недостаточной эффективности возможно увеличение дозы до 1 000 мг 2 раза в день. При стено-

кардии напряжения Ранекса® повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает частоту приступов стенокардии, не влияя на частоту сердечных сокращений и артери-

альное давление. Для усиления антиангинального эффекта рекомендуется сочетать препарат Ранекса® с блокаторами кальциевых каналов, β-адреноблокаторами и нитратами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008, 6 (прил. 4): 1–40.
2. Berger P. Ranolazine and other antianginal therapies in era of the drug-eluting stent. *JAMA*, 2004, 291 (3): 365-367.
3. Bassand J-P. Clinical implications of inhibitor of the late sodium current: ranolazine. *Eur Heart J*, 2006, 8 (Suppl. A): A14-A19.
4. Aslam S., Gray D. Ranolazine (Renexa) in the treatment of chronic stable angina. *Advances in Therapy*, 2010, 27 (4): 193-201.
5. Patel P.D., Arora R.R. Utility of ranolazine in chronic stable angina patients. *Cardiovasc Health Risk Manag*, 2008, 4 (4): 819-824.
6. Lopaschuk GD, Kantor PF, Dyck JRB. Optimizing cardiac metabolism: a new reference approach in the management of ischemic heart disease? *Medicographia*, 1999, 21 (2):109-115.
7. Anderson JR, Nawarskas JJ. Ranolazine. A metabolic modulator for the treatment of chronic stable angina. *Cardiol Rev*, 2005, 13; 202-210.
8. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AF. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2005, 95: 311-316.
9. 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: 1375-1382.
10. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A et al. for the ERICA investigators. 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: 566-575.
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: 309-316.
12. Timmis AD, et al. *Eur Heart J*, 2006, 27: 42–8.
13. 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) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (17): 1510-1516.
14. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*, 2009, Apr. 21, 119: 2032-2039.
15. Koren MJ et al. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1027-34.
16. Jerling M, Huan BL, Leung K et al. Studies to investigate the pharmacokinetic interaction between ranolazine and ketoconazole, diltiazem or simvastatin during combined administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45: 422-433.
17. Keating G.M. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs*, 2008, 68 (17): 2483-2503.