

РАНОЛАЗИН ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.П. Лупанов*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Ранолазин при ишемической болезни сердца

В.П. Лупанов*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Приводятся исследования нового антиангинального препарата — ингибитора натриевых каналов ранолазина. Рассматриваются показания, противопоказания, основные клинические исследования препарата у больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, острый коронарный синдром, медикаментозное лечение, ранолазин.

РФК 2012;8(1):103–109

Ranolazine in ischemic heart disease

V.P. Lupanov*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Study results of a new anti-anginal drug (an inhibitor of sodium channels — ranolazine) are presented. Indications, contraindications, major clinical trials of the drug in patients with ischemic heart disease are considered.

Key words: ischemic heart disease, angina, acute coronary syndrome, medication, ranolazine.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):103–109

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lupanovvp@mail.ru

Несмотря на активную антиангинальную терапию и широкое использование реваскуляризации миокарда (чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование), число больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в развитых странах увеличивается, многие больные продолжают испытывать симптомы стенокардии и отмечают прогрессирование заболевания [1–3]. Кроме того, у более чем 25% пациентов после успешной реваскуляризации миокарда даже при оптимальной медикаментозной терапии через 5 лет вновь появляются симптомы ишемии [4].

В настоящее время при лечении ИБС наряду с препаратами гемодинамического действия (нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) применяются антитромбоцитарные (аспирин, клопидогрел), липид-снижающие препараты (статины), ингибиторы АПФ, а также препараты, влияющие на метаболизм миокарда.

Некоторые препараты метаболического действия уменьшают ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Например, триметазидин успешно используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах.

В последние годы появилось большое число клинических работ, в которых продемонстрирована антиангинальная и антиишемическая эффективность представителя нового класса препаратов — ингибитора натриевых каналов ранолазина [5–7]. Этот препарат может успешно применяться в комбинации с препаратами гемодинамического действия.

Сведения об авторе:

Лупанов Владимир Павлович — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела атеросклероза ИКК им. А.Л. Мясникова РКНПК

Ранолазин

Ранолазин — препарат пиперазинового ряда, модулирующий метаболические процессы миокарда, запатентован в 1986 г. и применяется в США с одобрения FDA с 2006 г. (торговое название RANEXA) у больных ИБС при стабильной стенокардии и в тех случаях, когда стандартная антиангинальная терапия не приводит к клиническому эффекту. В апреле 2008 г. Американская компания CV Therapeutics получила разрешение Европейского агентства по оценке лекарственных средств (EMA) на маркетинг препарата ранолазин пролонгированного действия для применения в качестве симптоматического лечения у пациентов с хронической стабильной стенокардией, резистентных к другой лекарственной терапии стенокардии. Ранолазин недавно разрешен к применению (EMA), однако информации о препарате в РФ недостаточно.

Дозировка

Ранолазин выпускается как для перорального, так и для внутривенного применения, но только таблетированная форма с замедленным высвобождением (slow release, SR) по 500 мг и 1000 мг два раза в день используются в клинической практике.

В 1994 г. в двойном слепом исследовании Ranolazine Study Group [8] у 318 больных стабильной стенокардией 4-нед терапия ранолaziном в дозах 30, 60 и 120 мг, назначаемого 3 раза/сут, не выявила его преимуществ перед плацебо (частота приступов, показатели толерантности к нагрузке (через 1 и 8 ч после приема) и результаты холтеровского 48-часового ЭКГ мониторингирования достоверно не отличались). По-видимому, это объясняется недостаточной дозой препарата и примененной лекарственной формой ранолазина немедленного высвобождения.

Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет от 35% до 50%; прием пищи не влияет на степень абсорбции препарата. Время максимальной концентрации в плазме SR-форм ранолазина равняется 4-6 ч. Эффективная концентрация в плазме, базирующаяся на результатах клинических исследований, колеблется от 2 до 6 $\mu\text{моль/л}$ [9]. Более чем 70% препарата экскретируется в виде метаболитов через почки.

В настоящее время рекомендуется начальная доза ранолазина 500 мг дважды в день, при необходимости возможно ее увеличение до 1000 мг 2 раза/день. Препарат назначается в таблетированной форме с замедленным высвобождением. Рекомендуется уменьшение максимальной дозы до 500 мг 2 раза/день у пациентов, принимающих дилтиазем, верапамил и другие препараты, частично метаболизирующиеся в печени через изоферменты цитохрома P450.

Ранолазин при стабильной стенокардии

Главными целями лечения стабильной стенокардии являются улучшение качества жизни пациентов путем снижения тяжести и/или частоты симптомов, улучшение функционального резерва (функционального класса) и улучшение 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.

Хотя механизм действия ранолазина полностью не ясен, в настоящее время считается, что препарат является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, уменьшает нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, связанные с ишемией миокарда [10-12].

Ранее предполагалось, что ранолазин модулирует метаболизм ишемизированных миоцитов — вызывает переключение энергетического обмена в сердце от окисления свободных жирных кислот к окислению глюкозы, благодаря ингибированию 3-кетоацетил-КоА-тиолазы (3-KAT) с длинной цепью и прямому стимулированию пируватдегидрогеназы, что повышает утилизацию кислорода ишемизированным миокардом: на каждый моль потребляемого кислорода образуется большое количество АТФ [13,14]. Считалось также, что ранолазин — обратимый ингибитор НАД⁺-Н-дегидрогеназы в митохондриях, приводящий к увеличению эффективности метаболизма.

В дальнейших исследованиях было показано, что препарат угнетает поздние натриевые каналы, которые «работают» в диастолу и приводят к снижению концентрации кальция в клетке.

Однако в небольших дозах ранолазин не способен оказывать достаточный антиангинальный эффект при монотерапии [15,16], поэтому его чаще применяют в комбинированном лечении больных ИБС, в частности при стабильной стенокардии, вместе с бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция [7].

Одними из первых сравнение немедленно высвобождающегося ранолазина с плацебо у больных стенокардией провели Pepine C.J. и Wolf A.A. [15] в 1999 г. В этом исследовании показано, что при приеме ранолазина продолжительность нагрузки, время нагрузки до появления стенокардии и время нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм достоверно увеличивались. Однако эффект был непостоянный, а доза — неадекватной для длительного приема.

В исследовании Rousseau M.F. [18] проводилось сравнительное изучение ранолазина и атенолола у 158 больных хронической ИБС (стабильная стенокардия). Пациенты были рандомизированы (использовали двойной слепой перекрестный метод) на группы, принимающие ранолазин немедленно высвобождающегося в дозе 400 мг 3 раза/день, атенолол 100 мг в день или плацебо. Лечение в каждой группе продолжалось 1 нед. Нагрузочный тест был проведен в конце каждого недельного периода лечения. Было показано, что терапия ранолазином и атенололом вызывала статистически значимое улучшение переносимости нагрузки во всех группах лечения по сравнению с плацебо. Отмечались значительное увеличение продолжительности нагрузки и снижение вызванной нагрузкой 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 в 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. Однако добавление ранолазина к этим препаратам часто вызывало такие побочные эффекты, как головная боль, головокружение и астения, хотя выраженность их и была умеренной [19].

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/день) 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 эффекты при физической активности больного в период приема препарата 2-3 раза/день [17]. Для этого в настоящее время проводится назначение лекарственной формы ранолазина пролонгированного действия.

Ранолазин является безопасным дополнительным препаратом к проводимой традиционной антиангинальной терапии хронической стабильной стенокардии, особенно при «агрессивной» комбинированной терапии тяжелой стабильной стенокардии [20,21] и безболевой ишемии миокарда [22].

Три рандомизированных исследования показали эффективность ранолазина у больных ИБС, выражающуюся в увеличении толерантности к физической нагрузке, снижении эпизодов стенокардии, снижении потребления таблеток нитроглицерина. Побочные эффекты включали головокружение, запор, тошноту и потенциальную возможность удлинения скорректированного интервала QT (QT_c).

В контролируемых клинических исследованиях оценивалось лечение ранолазином у 2 018 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты принимали препарат RANEXA (ranolazine extended-release) в виде таблеток. Всего 1 026 больных были включены в 3 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследования — MARISA, ERICA, CARISA [16,23-24] продолжительностью от 6 нед до 1 г. (табл. 1). Кроме того, дополнительно 1 251 пациент получал лечение препаратом RANEXA в открытом продолжительном исследовании: 1 221 пациент получал длительно более 1 г., 613 — более двух лет, 531 — более 3 лет и 326 пациентов — более 4 лет.

В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) изучали влияние трех различных доз ранолазина (по 500, 1000 или 1500 мг дважды/день) на общую продолжительность нагрузки у 191 пациента со стенокардией, лимитированной нагрузкой. Все дозы ранолазина при монотерапии хорошо переносились и оказались эффективными в снижении частоты стенокардии и увеличении продолжительности нагрузки (соответственно на 94, 103 и 116 сек; $p < 0,005$ по сравнению с плацебо) [16].

В исследовании ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) выяснялось, может ли ранолазин уменьшать у больных частоту приступов стенокардии при персистирующих симптомах, несмотря на прием максимально рекомендуемых доз амлодипина. У 565 больных стабильной стенокардией с известной ИБС, принимающих максимальные дозы амлодипина, но имеющих три и более приступов стенокардии в нед, дополнительно назначался ранолазин. Больные были рандомизированы на группы, принимавшие ра-

нолазин 1000 мг 2 раза/день и плацебо в течение 6 нед. Результаты показали, что ранолазин в комбинации с амлодипином достоверно снижает частоту приступов стенокардии по сравнению с монотерапией амлодипином (2,88 против 3,31 приступов стенокардии в нед; $p = 0,028$). Средняя частота приема таблеток нитроглицерина в неделю снизилась до 2,03 против 2,68 при монотерапии амлодипином ($p = 0,014$) [23].

В исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) пациенты были рандомизированы на 3 параллельные группы. Первичной целью исследования являлось сравнение влияния ранолазина в дозе 750 мг или 1000 мг против плацебо на продолжительность нагрузки при пробе на тредмиле у 823 больных с персистирующими симптомами стабильной стенокардии, несмотря на применение максимальных доз атенолола, амлодипина или дилтиазема. Исследование продемонстрировало способность ранолазина улучшать переносимость нагрузки (продолжительность нагрузки увеличилась на 115,6 сек от исходной в двух группах, принимавших ранолазин, против 91,7 сек в группе плацебо; $p = 0,01$), отмечалось также увеличение времени нагрузки до появления стенокардии [25]. Все это происходило на фоне снижения эффекта стандартных антиангинальных препаратов.

Ранолазин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

В недавно проведенном международном рандомизированном 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) оценивали эффективность и безопасность ранолазина у 6 560 пациентов из 440 центров 17 стран с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и с умеренным либо высоким риском, у которых перед госпитализацией имелась стабильная стенокардия. Больные рандомизированы в соотношении 1:1 на внутривенное введение ранолазина с последующим приемом ранолазина замедленного высвобождения (по 1000 мг дважды/сут; $n = 1789$) либо плацебо ($n = 1776$) внутрь в дополнение к стандартной терапии (аспирин 95%, бета-адреноблокаторы 89%, статины 78%). Медиана наблюдения составила 348 сут. Частота регистрации первичной конечной точки исследования (включавшей комбинацию смерти от сердечно-сосудистой причины, инфаркта миокарда и рецидива ишемии миокарда) была практически одинаковой в группах ранолазина и плацебо (21,8% и 23,5%; отношение рисков 0,92) [26]. Тем не менее, риск

Таблица 1. Основные клинические исследования ранолазина [11]

Характеристика	MARISA [23]	CARISA [25]	ERICA [24]	MERLIN-TIMI 36 [26]
Показания к включению	Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия, ОКС без подъема сегмента ST
Число больных, n	175	823	565	3500
Период наблюдения	12 и 24 мес	3, 12 и 24 мес	6 нед	348 дн
Доза ранолазина	500, 1000, 1500 мг 2 раза/день	750 или 1000 мг 2 раза/день	1000 мг 2 раза/день	1000 мг 2 раза/день
Первичная конечная точка (ранолазин против плацебо)	Увеличение продолжительности физической нагрузки	Увеличение продолжительности физической нагрузки	Снижение частоты приступов стенокардии	Комбинированная: (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, рецидив стенокардии)
Вторичная конечная точка (ранолазин против плацебо)	Время до появления стенокардии, время до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST ≥ 1 мм	Время до появления стенокардии при пробе с физической нагрузкой	Частота применения нитратов в неделю	Синкопе, увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ и возобновление ишемии
Побочные эффекты	Головокружение, тошнота, астения	Головокружение, запор, астения	Запор, головокружение и периферические отеки	Тошнота и запор
Комментарии	—	Проводимая антиангинальная терапия включала атенолол 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут и дилтиазем 180 мг/сут	—	Другими конечными точками наблюдения были все случаи смерти и аритмии, сопровождающиеся симптомами. Признаками рецидива ишемии являлись: 1) ЭКГ изменения, потребовавшие госпитализации, или 2) срочной реваскуляризации миокарда, или 3) ухудшение стенокардии на один ФК и более, потребовавшее срочного усиления антиангинальной терапии

ОКС=острый коронарный синдром, ФК=функциональный класс

рецидивирующей ишемии миокарда был достоверно ниже на фоне приема ранолазина (13,9% против 16,1%; отношение рисков 0,87; $p=0,03$). Риск сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда существенно не различался в обеих группах (отношение рисков 0,9). Анализ дополнительных конечных точек (см. табл. 1) подтвердил антиангинальную эффективность ранолазина. Так, на фоне приема препарата на 23% ниже был риск ухудшения симптомов стенокардии и на 19% ниже вероятность назначения дополнительного лекарственного средства. Безопасность ранолазина и плацебо была сопоставимой. Единственным исключением было некоторое увеличение частоты синкопе в группе ранолазина и регистрируемых при холтеровском мониторинге клинически значимых аритмий в группе плацебо (83,1% против 73,7% у принимавших ранолазин; отношение рисков 0,89; $p<0,001$).

На основании проведенного анализа более чем 3 500 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и предшествующей стабильной стенокардией авторы сделали вывод, что ранолазин оказывает значительный антиангинальный эффект, достоверно снижая частоту рецидивирующей ишемии миокарда. Терапия препаратом показала свою безопасность без увеличения риска общей смертности, частоты внезапной смерти и документированной симптомной аритмии. На основании полученных доказательств было показано, что ранолазин является эффективным антиангинальным и антиишемическим средством, которое, однако, не оказывает влияния на смертность от сердечно-сосудистых причин и риск развития инфаркта миокарда и поэтому не может быть использовано для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, а также для профилактики рецидивов стенокардии у бессимптомных больных, перенесших ОКС.

Оценка антиаритмического эффекта ранолазина

Ранолазин ингибирует позднюю фазу натриевого потока внутри клетки во время реполяризации (поздний I_{Na}), 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 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 группу ранолазина или плацебо. Клиническое наблюдение в среднем продолжалось не менее 12 мес. Ранолазин продемонстрировал антиаритмическое действие в течение первой нед после госпитализации больных. 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; $p < 0,001$) и 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 сек (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.

В связи с тем, что ранолазин, по-видимому, влияет на метаболизм жирных кислот таким образом, что глюкоза становится преимущественным субстратом в метаболизме миокарда [27,28], возможно, он может оказаться полезным для профилактики фибрилляции желудочков как причины внезапной смерти [29].

Недавно появились работы о благоприятном влиянии ранолазина на функцию эндотелия сосудов у больных стабильной стенокардией. В исследовании Deshmukh S.H. et al. [30] у 27 больных со стабильной ИБС лечение ранолазином (1000 мг 2 раза/день в течение 6 нед) значительно увеличивало эндотелиальную вазодилатацию при пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии по сравнению с плацебо. Другие маркеры воспаления, такие как уровень высокочувствительного С-реактивного белка и симметричного диметиларгинина снижались в группе лечения. Точные механизмы этих эффектов не ясны.

Ранолазин не изменяет значимо уровни глюкозы и липидов в крови и не влияет на функцию печени. Однако у больных со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат противопоказан из-

за увеличения его концентрации в плазме и увеличения его влияния на интервал QT_c ЭКГ.

Ранолазин снижает показатели уровня гликозилированного гемоглобина ($HbA1c$) у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа. Среди пациентов с ИБС высокого риска ранолазин улучшает контроль гликемии у больных СД и снижает риск развития гипергликемии у пациентов с риском развития СД. При этом ранолазин продемонстрировал эффективное и в целом безопасное антиангиальное действие у больных СД, что делает его перспективным антиишемическим препаратом при сочетании стабильной стенокардии и нарушенного метаболизма глюкозы [26,31]. Механизм гликометаболического действия ранолазина остается неизвестным. В эксперименте препарат повышал секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, возможно, за счет воздействия на ионные каналы бета-клеток поджелудочной железы.

Путем влияния на поздние натриевые каналы ранолазин благоприятно влияет на сократимость миокарда и диастолическое напряжения, а также улучшает диастолическую функцию у больных с сердечной недостаточностью. В исследовании MERLIN-TIMI 36 в подгруппе пациентов с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида ранолазин снижал показатели первичной комбинированной конечной точки [26].

Побочные эффекты

Ранолазин быстро метаболизируется в печени, в частности с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP 3A4 и CYP 2D6 изоферментов), а также Р-субстрата глюкопротеина. Система цитохрома P450 участвует в окислении многочисленных соединений, в том числе и лекарств. Следует также учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия, особенно с кетоконазолом и др., 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 симвастатина и дигоксина [32-34].

Имеется определенный риск при одновременном приеме ранолазина и препаратов, удлиняющих интервал QT. Поэтому необходимо соблюдать осторожность, контролировать ЭКГ, учитывая возможные фармакологические взаимодействия ранолазина с указанными препаратами.

Интервал QT. Ранолазин ингибирует поздние потенциалы натриевых каналов и увеличивает QT_c (дозозависимое действие). В исследовании CARISA среднее увеличение QT_c интервала составляло 6,1 мс при

приеме дозы 750 мг/сут и 9,2 мс — дозы 1000 мг/сут. Подобное увеличение интервала QT_c наблюдалось и в исследовании MARISA: при приеме 500 мг/сут — на 6 мс, 1000 мг/сут — 7 мс и 1500 мг/сут — на 11 мс. Удлинение интервала QT_c повышает возможность индукции аритмии и неустойчивой желудочковой пароксизмальной тахикардии — пируэтной тахикардии (*torsades de pointes*), при которой комплекс QRS непрерывно меняется по форме, направлению, амплитуде и длительности, часто сопровождается повторными обмороками и могут вызывать фибрилляцию желудочков [38]. Однако ни в одном из 4-х приведенных в табл. 1 исследований этого феномена не наблюдалось. Поскольку препарат удлиняет интервал QT, стоит назначать его лишь тем больным, которые не отвечают на другие антиангинальные средства. Рекомендуется сочетать ранолазин с амлодипином, бета-адреноблокаторами и нитратами. У женщин влияние ранолазина на снижение тяжести симптомов стенокардии и повышение толерантности к нагрузке ниже, чем у мужчин [35].

В клинических исследованиях в популяции больных с острым коронарным синдромом при приеме ранолазина не было показано увеличения риска возникновения аритмии и внезапной смерти. Однако в небольшой работе при увеличении дозы выше 1000 мг 2 раза/день и приеме других препаратов, увеличивающих QT_c интервал, либо при приеме других препаратов, ингибирующих натриевые каналы, было показано, что ранолазин может привести к увеличению интервала QT. С другой стороны, некоторые исследователи показали благоприятное влияние ранолазина на электрофизиологические показатели и обнаружили у препарата антиаритмические свойства [36].

Другие 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 препаратом RANEXA по сравнению с приемом плацебо, были головокружение (1,3% и 0,1%), тошнота (1% и 0%), астения, запор и головная боль (каждый признак около 0,5% против 0%). В большинстве случаев эти симптомы были умеренными, они встречались в первые недели терапии. Если доза ранолазина более 1000 мг дважды/день плохо переносилась больными, ее приходилось уменьшать.

В контролируемых клинических исследованиях больных со стенокардией наиболее часто сообщается о следующих побочных реакциях при применении ранолазина (>4% на препарате по сравнению с плацебо): головокружение (6,2%), головная боль (5,5%), запор (4,5%), тошнота (4,4%). Головная боль носит дозозависимый характер.

Заключение

Ранолазин — новый антиангинальный препарат, который эффективен в лечении стабильной стенокардии. Препарат рекомендуется назначать больным стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты) или отмечаются выраженные побочные эффекты [37, 38].

У больных стенокардией напряжения ранолазин повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает тяжесть постишемических нарушений диастолической функции миокарда, не влияя на факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде (частоту сердечных сокращений и артериальное давление). Уникальный механизм действия препарата и хорошая переносимость позволяют использовать его у больных ИБС с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями — сердечной недостаточностью и аритмиями [39,40]. Дальнейшие исследования покажут, может ли ранолазин влиять на такие конечные точки, как сердечно-сосудистая смерть и инфаркт миокарда у пациентов с ИБС [41-44].

Литература

1. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina]. *Circulation* 2003; 107: 149-158.
2. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris — executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
3. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 6 (suppl 4): 1-40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6 (приложение 4): 1-40).
4. Berger P. Ranolazine and other antianginal therapies in era of the drug-eluting stent. *JAMA* 2004; 291 (3): 365-367.
5. Bassand J-P. Clinical implications of inhibitor of the late sodium current: ranolazine. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl. A): A14-A19.
6. Aslam S., Gray D. Ranolazine (Renexa) in the treatment of chronic stable angina. *Advances in Therapy* 2010; 27(4): 193-201.
7. Patel P.D., Arora R.R. Utility of ranolazine in chronic stable angina patients. *Cardiovasc Health Risk Manag* 2008; 4(4): 819-824.
8. Thadani U., Ezekowitz M., Fenney L., Chiang Y-K; for the Ranolazine Study Group. Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. *Circulation* 1994; 90: 726-734.
9. Chaitman B.R. Efficacy and Safety of a Metabolic Modulator Drug in Chronic Stable Angina: Review of Evidence from Clinical Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9(1) suppl: S47-S64.
10. Lee L., Horowitz J., Flenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 634-641.
11. Nash D.N., Nash S.D. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008; 372: 1335-1341.
12. Vadnais D.S., Wenger N.K. Emerging clinical role of ranolazine in the management of angina. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 517-530.
13. Lopaschuk G.D., Kantor P.F., Dyck J.R.B. Optimizing cardiac metabolism: a new reference approach in the management of ischemic heart disease? *Medicographia* 1999; 21(2):109-115.
14. Anderson J.R., Nawarskas J.J. Ranolazine. A metabolic modulator for the treatment of chronic stable angina. *Cardiol Rev* 2005; 13: 202-210.
15. Pepine C.J., Wolff A.A. 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.

16. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O., 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.
17. Metelitsa V.I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2005. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств, М.: Медицинское информационное агентство; 2005).
18. Rousseau M.F., Pouleur H., Cocco G., Wolff A.F. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311-316.
19. Cocco G., Rousseau M.F., Bouvy T. et al. Effects of a new metabolic modulator, ranolazine, in exercise tolerance in angina pectoris patients treated with beta-blocker or diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 131-138.
20. Koren M.J., Crager M.R., 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; 49:1027-1034.
21. Cairns J.A. Ranolazine: augmenting the antianginal armamentarium. *JACC* 2006; 48 (3): 576-578.
22. Conti C.R. Ranolazine and Silent Ischemia. *JACC* 2011; 58(10): 1083.
23. Stone P.H., Gratsiansky N.A., 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.
24. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. 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.
26. Wilson S.R., Scirica B.M., 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): 1510-1516.
26. Bagger J.P., Belker H.E., Thomassen A., Nielsen T.T. Effect of ranolazine on ischemic threshold, coronary sinus blood flow, and myocardial metabolism in coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11(3): 479-484.
27. Stone P.H. Ranolazine: New Paradigm for Management of Myocardial Ischemia, Myocardial Dysfunction, and Arrhythmias. *Cardiology Clinics* 2008; 26 (4):603-614.
28. Oliver M.F., Opie L.H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-158.
29. Deshmukh S.H., Patel S.R., Pinassi E. et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20(5): 343-347.
30. Timmis A.D., Chaitman B.R., Grager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27(1): 42-48.
31. Siddiqui M.A., Kean S.J. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* 2006; 66 (5): 693-710.
32. Dobesh P.P., Trujillo T.C. Ranolazine: a new option in the management of chronic stable angina. *Pharmacotherapy* 2007; 27(12): 1659-1676.
33. Jerling M., Huan B.L., 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.
34. Wenger N.K., Chaitman B., Vetovec G.W. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007; 99: 11-18.
35. Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A.C., et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004; 110: 904-910.
36. Keating G.M. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* 2008; 68(17): 2483-2503.
37. Reddy B.M., Weintraub H.S., Schwartzbard A.Z. Ranolazine. A New Approach to Treating an Old Problem. *Tex Heart Inst J* 2010; 37(6): 641-647.
38. Michels G., Kochanek M., Hoppe U.C. Ranolazine – an additional anti-anginal drug. *Dtsch Med Wochenschr* 2010 135(41):2037-2040.
39. Maier L.S. A novel mechanism for treatment of angina, arrhythmias, and diastolic dysfunction: inhibition of late I(Na) using ranolazine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54(4): 279-286.
40. Truffa A.M., Newby L.K., Melloni C. Extended-release ranolazine: critical evaluation of its use in stable angina. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 536-539.
41. Stone P.Y. The Anti-Ischemic Mechanism of Action of Ranolazine in Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* 2010; 56(12): 934-942.
42. Makielski J.C., Valdivia C.R. Ranolazine and late cardiac sodium current – a therapeutic target for angina, arrhythmia and more? *Br J Pharmacol* 2006; 148(1): 4-6.
43. Reffelmann T., Kloner R.A. Ranolazine: anti-anginal drug with further therapeutic potential. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2010; 8(3): 319-329.

Поступила 19.12. 2011

Принята в печать 20.12.2011