Антиангинальная терапия: новые возможности

Ю.А. Карпов

Стенокардия является самым распространенным клиническим проявлением ишемической болезни сердца, заболевания, лидирующего в структуре смертности. Необходимость в новых, более эффективных лекарственных препаратах для уменьшения выраженности симптомов заболевания и улучшения прогноза пациентов со стабильной стенокардией сохраняется. Одним из таких относительно новых лекарственных средств является антиангинальный препарат с оригинальным механизмом действия – ранолазин. Ранолазин ингибирует поздний натриевый ток, что предотвращает внутриклеточную перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, вызванную ишемией. Высокая эффективность и безопасность ранолазина были изучены в крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, в которых приняло участие более 9000 пациентов. Ранолазин оказывает эффективное антиишемическое действие, снижает частоту ангинозных приступов и повышает толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, антиангинальные препараты, ранолазин.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) стоит на первом месте среди причин заболеваемости и смертности в России, которые в 2012 г. составили 515,3 и 87,9 случая на 100 000 населения соответственно [1–3]. Самым распространенным клиническим проявлением ИБС является стенокардия [4]. Распространенность стенокардии, по данным популяционных исследований, увеличивается с возрастом: у женщин – с 5–7% в возрасте 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 лет и у мужчин – с 4–7% в возрасте 45–64 лет до 12–14% в возрасте 65–84 лет [5].

Современные возможности лечения таких пациентов значительно расширились за счет появления эффективных и безопасных инвазивных методик, нередко позволяющих радикально изменить качество жизни и прогноз пациента. Однако медикаментозное лечение ИБС остается чрезвычайно важным аспектом работы кардиолога и терапевта [6]. По данным исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), правильное применение консервативной тактики у определенного контингента больных стабильной ИБС позволяет добиться результатов, сопоставимых с таковыми при хирургическом лечении [7]. Это дает возможность выбора предпочтительной тактики в каждой конкретной клинической ситуации, с учетом возможностей медицинского учреждения и пожеланий пациента.

Лекарственные препараты, улучшающие прогноз, рекомендуются всем больным со стенокардией при отсутствии противопоказаний: антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), гиполипидемические средства (статины, эзетимиб), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [6]. Из антиангинальных препаратов используются следующие группы: β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), пролонгированные нитраты, ингибиторы if-каналов клеток синусового узла, никорандил, триметазидин и ранолазин. В соответствии с рекомендациями медикаментозное лечение заключается в приеме комбинации как минимум одного препарата для устранения ангинозной боли в сочетании с препаратами для улучшения прогноза, а также в использовании нитроглицерина сублингвально для купирования приступов стенокардии [8]. Для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и симптомов заболевания в качестве лечения первой линии рекомендуется назначение БАБ или ритмурежающего АК (верапамил, дилтиазем). Если симптомы не контролируются, рекомендуется комбинация БАБ и дигидропиридинового АК. Комбинация ритмурежающего АК с БАБ не рекомендуется. В случае сохранения стенокардии в качестве лечения второй линии можно использовать другие антиангинальные препараты (ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин). У отдельных пациентов с непереносимостью как БАБ, так и АК либо с противопоказаниями к их применению в качестве препаратов первой линии можно использовать препараты второй линии: ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин, в том числе в комбинации [8].

Ранолазин – эффективный ингибитор позднего тока натрия, обладающий антиишемическими свойствами [9, 10]. В дозах 500–2000 мг/сут препарат уменьшал стенокардию и увеличивал переносимость физической нагрузки, не влияя при этом на ЧСС и артериальное давление (АД). Ранолазин показан в качестве дополнительного препарата у пациентов со стабильной стенокардией и неадекватным контролем заболевания или с непереносимостью препаратов первой линии (БАБ и/или АК) [11].

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБУ “РКНПК” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Профиль ранолазина

Ранолазин, действующее вещество оригинального препарата Ранекса, – антиангинальный препарат, не имеющий клинически значимого влияния на сердечный ритм и гемодинамические показатели (ЧСС и АД), является производным пиперазина [12].

Механизмом действия ранолазина является ингибирование позднего натриевого тока, что предотвращает внутриклеточную перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, вызванную ишемией. Таким образом, блокируется обратный натриево-кальциевый обмен и, соответственно, накопление ионов кальция в клетке. Это способствует улучшению механической и электрической функции миокарда путем улучшения 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 и тем самым уменьшая выраженность приступов стенокардии.

Средняя биодоступность ранолазина после приема внутрь варьирует от 35 до 50%, пиковые концентрации в плазме достигаются через 2–6 ч после введения. Равновесная концентрация обычно достигается в течение 3 дней при приеме ранолазина 2 раза в сутки. Приблизительно 62% ранолазина связывается с белками плазмы. В неизмененном виде с мочой и калом выделяется менее 5% от принятой дозы ранолазина. Период полувыведения ранолазина в равновесном состоянии после приема внутрь составляет примерно 7 ч. Препарат подвергается быстрому и экстенсивному метаболизму. В печени ранолазин метаболизируется главным образом изоферментами цитохрома P450 – CYP3A4 и CYP2D6.

Во время лечения не возникает толерантность к ранолазину. После резкой отмены препарата частота развития приступов стенокардии не увеличивается, что свидетельствует об отсутствии у ранолазина феномена отмены.

Препарат отличает высокий профиль безопасности, а также малое количество побочных эффектов, что подтверждено в многочисленных исследованиях. Его гемодинамические эффекты (в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами), зафиксированные в контролируемых исследованиях, минимальны: незначительное уменьшение ЧСС и систолического АД [13].

В зависимости от дозы и концентрации ранолазин может вызывать удлинение интервала QT (приблизительно 6 мс при дозе 1000 мг 2 раза в день) [14]. Также у пациентов, получавших ранолазин, наблюдались снижение амплитуды или изменение формы зубца T [15]. Эти эффекты, как полагают, связаны с торможением быстрого тока калия.

Наиболее важными противопоказаниями к приему ранолазина являются почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная недостаточность начиная со средней степени (7–9 баллов по классификации Чайлда–Пью), одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон). Важно отметить, что ранолазин нельзя сочетать с приемом антиаритмических средств класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона. С осторожностью используют ранолазин при печеночной недостаточности легкой степени тяжести (5–6 баллов по классификации Чайлда–Пью), при почечной недостаточности легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–80 мл/мин), при хронической сердечной недостаточности (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), у пациентов старше 75 лет или с массой тела менее 60 кг, при одновременном применении верапамила и дилтиазема.

Клинические испытания и эффективность препарата

Влияние ранолазина на частоту и продолжительность ишемических эпизодов и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией изучали в нескольких клинических исследованиях.

Исследование MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) – двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, целью которого являлось изучение влияния монотерапии ранолазином в трех разных дозах (1000, 2000 или 3000 мг/сут при двукратном приеме) на общую продолжительность нагрузки в ходе нагрузочной пробы на тредмиле у 191 пациента со стабильной стенокардией. Лечение ранолазином оказалось эффективным в снижении частоты приступов стенокардии и увеличении продолжительности нагрузки (в зависимости от применяемой дозы на 94, 103 и 116 с соответственно; $p < 0,005$ по сравнению с плацебо (70 с)) и хорошо переносилось [13].

Позднее было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina), в котором оценивалась эффективность добавления ранолазина к обычной антиангинальной терапии. Пациенты двойным слепым методом были рандомизированы в три параллельные группы. В качестве первичной цели исследования сравнивалось влияние плацебо или ранолазина в дозе 750 или 1000 мг в комбинации с атенололом, дилтиаземом или амлодипином на продолжительность нагрузки при пробе на тредмиле у 823 больных со стабильной стенокардией, сохраняющейся несмотря на применение перечисленных препаратов. В исследовании была продемонстрирована способность ранолазина улучшать толерантность к физической нагрузке (продолжительность нагрузки увеличилась на 115,6 с от исходной в обеих группах ранолазина против 91,7 с в группе плацебо; $p = 0,01$) [16].

Спустя 2 года было проведено исследование ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina), в котором оценивался эффект комбинированной терапии ранолазином и амлодипином в сравнении с монотерапией амлодипином в отношении выраженности и частоты приступов стенокардии. В исследование было включено 565 больных со стабильной стенокардией с верифицированной ИБС, у которых отмечалось 3 приступа стенокардии в неделю и более, несмотря на прием максимальной дозы амлодипина. Больных рандомизировали в группы дополнительного приема ранолазина 1000 мг 2 раза в день или плацебо 2 раза в день в течение 6 нед. Было выявлено, что в группе ранолазина достоверно снизилась частота приступов стенокардии в сравнении с монотерапией амлодипином (2,88 против 3,31 приступа в неделю; p = 0,028). Средняя потребность в приеме нитроглицерина в неделю снизилась до 2,03 таблетки (при комбинации ранолазина с амлодипином) против 2,68 таблетки при монотерапии амлодипином (p = 0,014) [17].

Для оценки эффективности и безопасности ранолазина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (на фоне стандартной медикаментозной терапии) было проведено исследование MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes), включавшее 6560 больных. Изучали влияние ранолазина на сердечный ритм. В течение 7 сут после рандомизации пациентам проводили длительное мониторирование ЭКГ. Оказалось, что у пациентов, получавших ранолазин, более редко возникали нарушения ритма сердца (74%) в сравнении с группой плацебо (83%), в том числе отмечалось достоверно меньшее число эпизодов желудочковой тахикардии (166 (5,3%) против 265 (8,3%) в группе контроля; p < 0,001), наджелудочковой тахикардии (1413 (44,7%) против 1752 (55,0%) в группе контроля; p < 0,001), впервые возникшей фибрилляции предсердий (55 (1,7%) против 75 (2,4%) в группе контроля; p = 0,08), пауз от 3 с и более (97 (3,1%) против 136 (4,3%) в группе контроля; p = 0,01) [14, 18].

Таким образом, ранолазин не только продемонстрировал способность профилактически влиять на развитие некоторых нарушений ритма при остром коронарном синдроме, но и не проявлял проаритмического действия (которое можно было бы ожидать в связи со свойством препарата удлинять корригированный интервал QT) [19].

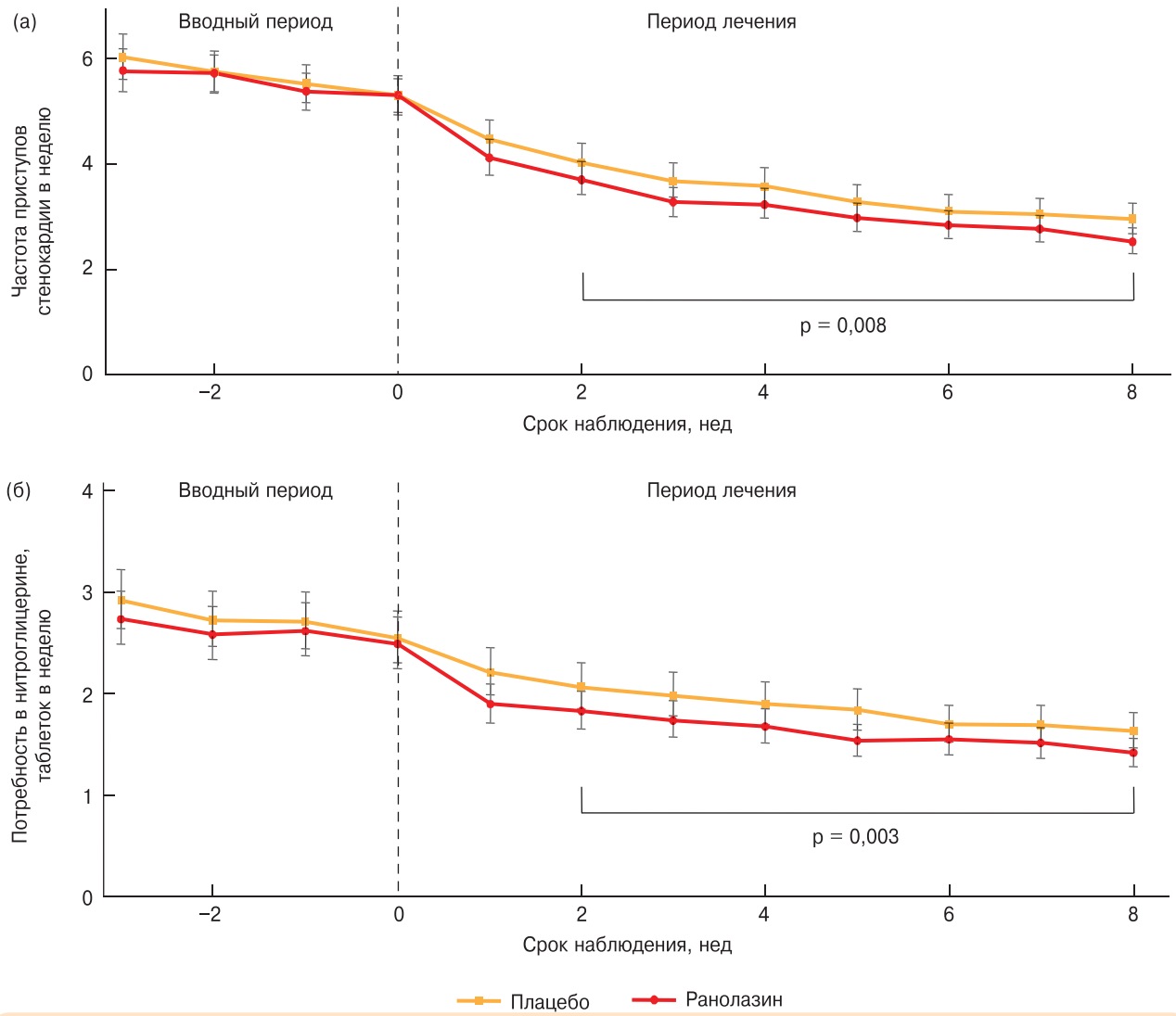
В этом же исследовании было установлено, что у пациентов со стенокардией и сахарным диабетом (СД) терапия ранолазином в течение 4 мес приводит к уменьшению частоты развития приступов стенокардии, а также к достоверному снижению частоты новых случаев повышения уровня гликированного гемоглобина на 32% [14].

Хотя первичная конечная точка в этом исследовании не была достигнута (снижение частоты комбинации сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и рецидивирующей ишемии в группе ранолазина в сравнении с группой стандартной терапии), частота повторной ишемии была достоверно меньше в группе ранолазина (13,9 против 16,1%) [20].

Наиболее свежим клиническим исследованием по оценке эффективности применения ранолазина в сравнении с плацебо было международное двойное слепое исследование TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) [21]. Его целью было доказать, что применение ранолазина в сравнении с плацебо будет положительно влиять на частоту развития приступов стенокардии в течение недели у больных СД 2-го типа с хронической стабильной стенокардией (n = 949), у которых сохраняются клинические проявления ишемии миокарда, несмотря на сочетанный прием двух противоишемических препаратов.

В этом исследовании у пациентов с СД 2-го типа, ИБС и стабильной стенокардией ранолазин был более эффективным, чем плацебо, в снижении частоты первичной конечной точки исследования (средней частоты приступов стенокардии в неделю), а также среднего количества сублингвальных доз нитроглицерина, принятых за неделю. Эти результаты были достоверны в подгруппах, выделенных в зависимости от исходного среднего числа еженедельных эпизодов стенокардии, количества сопутствующих антиангинальных препаратов, возраста и пола больных. Кроме того, лечение ранолазином характеризовалось высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Было отмечено статистически достоверное уменьшение числа ангинозных приступов и снижение потребности в нитратах (рисунок), улучшение переносимости физической нагрузки и снижение плазменных концентраций гликированного гемоглобина. Интересно, что большая эффективность ранолазина наблюдалась у пациентов с исходно более высоким уровнем гликированного гемоглобина. Механизмы, лежащие в основе этого факта, еще предстоит определить. Существуют, однако, доказательства того, что кардиомиоциты, обработанные раствором с высоким содержанием глюкозы или выделенные из сердца диабетических животных, имеют повышенную регуляцию фосфорилированной кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II. Этот фермент фосфорилирует натриевые каналы кардиомиоцитов, что увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия и кальция. Ранолазин – ингибитор позднего тока ионов натрия, чем можно объяснить более выраженный терапевтический эффект у пациентов с плохим контролем гликемии. Гипергликемия может ухудшать перфузию миокарда путем развития микрососудистой и эндотелиальной дисфункции, повышенной агрегации тромбоцитов, протромботического состояния и повышенного окислительного стресса – пагубные последствия, которые могут быть уменьшены с помощью улучшения контроля над гликемией. Антиангинальный эффект ранолазина, осуществляемый посредством ингибирования позднего тока ионов натрия, мо-



Частота приступов стенокардии (а) и потребность в нитратах (б) у пациентов в исследовании TERISA [21].

жет быть усилен путем реализации его сахароснижающих свойств через некоторые из этих механизмов. Тем не менее из-за снижения уровня глюкозы как такового никогда не отмечалось улучшения течения стенокардии, этот механизм является менее вероятным. Независимо от лежащих в их основе физиологических факторов эти данные в случае их подтверждения в клинических испытаниях позволят предположить, что у пациентов со стенокардией, СД 2-го типа и субоптимальным контролем уровня глюкозы может быть получена бóльшая польза от лечения ранолазином, учитывая его антиангинальные и сахароснижающие эффекты [21].

Ранолазин впервые был зарегистрирован на территории США в январе 2006 г., где был одобрен FDA (Food and Drugs Administration of the United States – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) в качестве препарата для лечения стабильной стенокардии. В Европе ранолазин пролонгированного высвобождения был зарегистрирован в июле 2008 г. и с 2013 г. рекомендован экспертами в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения больных со стабильной стенокардией, у которых имеет место неадекватный контроль заболевания или отмечается непереносимость антиангинальных препаратов первого ряда (классы IIa, B) [9]. В нашей стране ранолазин доступен с 2013 г. под торговым названием Ранекса. Рекомендуемая начальная доза препарата для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Со 2-й по 4-ю неделю доза должна быть оттитрована до 1000 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг.

Заключение

Ранолазин – новый антиангинальный препарат с инновационным механизмом действия, который эффективен в лечении стабильной стенокардии. Появление в нашей

стране препарата с уникальным механизмом действия и применение его наряду с препаратами гемодинамического ряда увеличивают возможности противоишемической терапии. Препарат рекомендуется назначать больным со стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии (ББ, АК, нитраты) или имеются выраженные побочные эффекты.

При использовании всего арсенала антиангинальной терапии можно рассчитывать на получение оптимального результата в терапии больных со стабильной стенокардией, что в долгосрочной перспективе не уступает методам инвазивного лечения. Высокая эффективность и параметры профиля безопасности ранолазина были изучены в крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, включавших более 9000 пациентов. Ранолазин оказывает эффективное противоишемическое действие, снижает частоту приступов и повышает толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией.

Список литературы

1. Демографический ежегодник России (официальное издание Федеральной службы государственной статистики): Стат. сб. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2013.
2. Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца // Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. 2-е изд., испр. М.: Литтерра, 2014. С. 318–332.
3. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения // Форум. Ишемическая болезнь сердца. 2000. № 1. С. 2–5.
4. Khan K., Jones M. Ranolazine in the management of chronic stable angina // Br. J. Cardiol. 2011. V. 18. № 4. P. 179.
5. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2012.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваск. тер. и профилакт. 2008. Т. 7. № 6. Прилож. 4.
7. O'Gara P.T. The COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial: can we deliver on its promise? // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 55. № 13. P. 1359–1361.
8. Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2013. V. 34. № 38. P. 2949–3003.
9. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine // Clin. Pharmacokinet. 2006. V. 45. № 5. P. 469–491.
10. Timmis A.D., Chaitman B.R., Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes // Eur. Heart J. 2006. V. 27. № 1. P. 42–48.
11. Ranexa (ranolazine). EPAR summary for the public // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf
12. Ранекса. Инструкция по применению // http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=84977&isOld=1&t=
13. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al.; MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. V. 43. № 8. P. 1375–1382.
14. Morrow D.A., Scirica B.M., Chaitman B.R. et al.; MERLIN-TIMI 36 Investigators. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial // Circulation. 2009. V. 119. № 15. P. 2032–2039.
15. Keating G.M. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris // Drugs. 2008. V. 68. № 17. P. 2483–2503.
16. 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. V. 291. № 3. P. 309–316.
17. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al.; 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. V. 48. № 3. P. 566–575.
18. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. 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. V. 116. № 15. P. 1647–1652.
19. Melloni C., Newby L.K. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2008. V. 6. № 1. P. 9–16.
20. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. et al.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial // JAMA. 2007. V. 297. № 16. P. 1775–1783.
21. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A. et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. V. 61. № 20. P. 2038–2045.

АТМОСФЕРА
atm-press.ru

На сайте atm-press.ru вы сможете ПРИОБРЕСТИ все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте atm-press.ru В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ вы найдете архивы журналов "Атмосфера. Новости кардиологии", "Нервные болезни", "Атмосфера. Пульмонология и аллергология", "Лечебное дело", "Астма и аллергия", "Нервы", переводы на русский язык руководств и брошюр.