

Ранекса®: новые возможности в лечении стабильной стенокардии



Джунусбекова Г.А., Ибакова Ж.О.
НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире [1]. По оценкам ВОЗ, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 миллиона человек в результате инсульта [2]. Более 80% случаев смерти от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем развития, к которым относится и Казахстан [1].

В нашей стране сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место (около 50%) в общей структуре смертности населения, поэтому мероприятия по снижению сердечно-сосудистой смертности являются приоритетным направлением для Министерства Здравоохранения и Правительства Республики Казахстан.

В последние годы в Казахстане отмечается значительное снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) с 535,5 на 100 тыс. населения в 2005 году до 218,0 на 100 тыс. населения в 2013 году (на 40,7%) (данные РЦРЗ).

При этом отмечен рост заболеваемости БСК с 1749,1 до 2523,0 на 100 тыс. (на 44,2%), который обусловлен во многом увеличением их выявляемости в ходе проведения Национального скрининга на БСК и сахарный диабет (СД), а также повышением распространенности сердечно-сосудистых факторов риска (повышенное артериальное давление, курение, ожирение, низкая физическая активность, сахарный диабет, дислипидемия).

В Казахстане в структуре сердечно-сосудистой смертности преобладает смертность от ИБС (34,2%), а в структуре заболеваемости – ИБС (13,4%) занимает второе место после артериальной гипертонии (АГ).

В свою очередь структура заболеваемости ИБС на 87,2% определяется стабильной коронарной болезнью сердца (КБС), соответственно на острые формы (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) приходится лишь 12,8%. При этом особое внимание уделяется мероприятиям по снижению смертности от острого коронарного синдрома (ОКС). В Казахстане внедрены республиканские алгоритмы ведения больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, разработаны протоколы диагностики и лечения больных с осложненным и неосложненным течением острого инфаркта миокарда, основанные на соответствующих рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2011 и 2012 г.

В сентябре 2013 г. на Европейском Конгрессе кардиологов были представлены новые рекоменда-

ции по диагностике и лечению стабильной КБС [3].

Традиционным пониманием стабильной КБС является заболевание, вызывающее болевые симптомы в грудной клетке, связанные с физической нагрузкой или стрессом вследствие сужения $\geq 50\%$ ствола левой коронарной артерии и $\geq 70\%$ одной или нескольких основных коронарных артерий [3].

В сравнении с предыдущей версией рекомендаций ЕОК 2006 г. [4], новые рекомендации учитывают в диагностических и прогностических алгоритмах не только вышеуказанные атеросклеротические сужения, но также микроваскулярную дисфункцию и коронарный вазоспазм; определяют важность предтестовой вероятности КБС; принимают во внимание последние достижения в области технологий и важность физиологической оценки КБС в лаборатории ЧКВ; отмечают наличие доказательств о меньших прогностических преимуществах реваскуляризации, чем традиционно ожидалось.

Среди целого ряда изменений в данных рекомендациях ЕОК при-

влекает внимание и новый состав оптимальной медикаментозной терапии для больных со стабильной КБС [3].

Согласно рекомендациям, медикаментозная терапия должна базироваться на комбинации как минимум одного препарата для лечения стенокардии плюс препарат для улучшения прогноза, а также использование сублингвального нитроглицерина для купирования дискомфорта в груди. Это добавление β-блокаторов (β-Б) или антагонистов кальция (АК) к короткодействующим нитратам, как препаратов *первой линии* для контроля ЧСС и симптомов (рисунок 1). Если симптомы не контролируются при добавлении β-Б, следует переключиться на другие препара-



Рисунок 1. Лечение пациентов со стабильной КБС [3]

Таблица 1. Медикаментозная терапия пациентов со стабильной КБС [3]

Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Оптимальная медикаментозная терапия включает по крайней мере один препарат, облегчающий стенокардию/ишемию и препараты для профилактики осложнений	I	C
Рекомендовано информировать пациентов о заболевании, факторах риска и терапевтической стратегии	I	C
Необходима оценка реакции пациента вскоре после начала терапии	I	C
Облегчение стенокардии/ишемии^d		
Рекомендованы короткодействующие нитраты	I	B
Препаратами первой линии являются β-блокаторы и/или антагонисты кальция для контроля ритма сердца и симптомов	I	A
В качестве препаратов второй линии рекомендованы пролонгированные нитраты или никорандил, или ивабрадин, или ранолазин в зависимости от частоты ритма сердца, уровня АД и переносимости	IIa	B
В качестве препарата второй линии может быть использован триметазидин	IIb	B
В зависимости от сопутствующих заболеваний/переносимости выборочно у некоторых пациентов препараты второй линии могут быть использованы в качестве терапии первой линии	I	C
Пациентам с бессимптомным течением заболевания и большой площадью ишемии (более 10%) β-блокаторы должны быть назначены	IIa	C
Пациентам с вазоспастической стенокардией должны быть назначены антагонисты кальция и нитраты, необходимо избегать назначения β-блокаторов	IIa	B
Профилактика событий		
Низкие дозы аспирина рекомендованы всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Клопидогрель рекомендован в качестве альтернативы при непереносимости аспирина	I	B
Статины рекомендованы всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Ингибиторы АПФ (или сартаны) рекомендованы при сопутствующих состояниях (например, сердечная недостаточность, гипертония или диабет)	I	A

Примечание: d – нет доказательств влияния на прогноз

ты (АК), либо комбинировать β -Б с короткодействующими АК [3].

Другие антиангинальные препараты могут быть использованы как препараты *второй линии* при неэффективности препаратов первой линии (ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин). При наличии непереносимости или противопоказаний к β -Б и АК препараты второй линии используются как первой линии.

Профилактика кардиоваскулярных событий оптимально достигается антиагрегантами и статинами. У отдельных пациентов следует обсудить использование ИАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II при наличии показаний (таблица 1) [3].

Из вышеперечисленных лекарственных средств вызывает особый интерес новый инновационный препарат **Ранолазин** (**Ранекса®**, компания «Берлин-Хеми/Менарини»), появившийся на фармацевтическом рынке Казахстана в 2014 г.

Препарат Ранекса® впервые был зарегистрирован на территории США в 2006 г., где был одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) в качестве препарата для лечения стабильной стенокардии на основании его способности улучшать толерантность к физической нагрузке, увеличивать время до развития приступов стенокардии и снижать частоту приступов стенокардии (в монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными препаратами) [5]. На европейском рынке препарат присутствует с 2008 г., в России – с 2013 г. [6].

Ранекса® является первым представителем нового класса антиишемических препаратов – селективных ингибиторов позднего тока через натриевые каналы.

Препарат ингибирует поздний натриевый ток в ишемизирован-

ных кардиомиоцитах, препятствуя тем самым внутриклеточной перегрузке ионами натрия и, соответственно, ионами кальция (работа натриево-кальциевого обменника), что, в свою очередь, способствует улучшению диастолического расслабления миокарда. За счет последнего улучшается коронарный кровоток, поскольку заполнение коронарных артерий происходит в диастолу [7].

Также предполагается, что ранолазин частично ингибирует окисление жирных кислот [8], приводящее к переходу в метаболизм на глюкозу в условиях ишемии, что может способствовать уменьшению симптомов последней. Клиническим свидетельством ингибирования позднего натриевого тока под действием ранолазина служит значительное укорочение интервала QT_c, который является скорректированным значением QT с учетом ЧСС, а также положительное влияние на диастолическое расслабление, выявленное в открытом исследовании с участием пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (пациенты с синдромом LQT-3, имеющие мутации гена SCN5A Δ KPQ). Эти эффекты препарата не зависят от изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) или от степени расширения сосудов, более того, были показаны антиаритмические свойства препарата [9]. Воздействие на гемодинамику: у пациентов, в рамках контролируемых исследований, получавших лечение ранолазином отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами, предназначенными для терапии стенокардии, отмечено минимальное снижение средней ЧСС <2 ударов в мин. и среднего систолического АД <3 мм рт.ст. [11]. При изначально низких значениях АД и ЧСС возможна монотерапия ранолазином.

Эффекты, проявляющиеся при электрокардиографии (ЭКГ): у пациентов, получавших лечение

препаратом Ранекса®, отмечалось удлинение интервала QT_c, зависящее от дозы и концентрации в плазме крови (около 6 мс. при приеме 1000 мг два раза в сутки), снижение амплитуды зубца Т и, в некоторых случаях, двугорбые зубцы Т. Считается, что эти влияния ранолазина на характеристики ЭКГ, являются результатом торможения быстрого калиевого тока, который удлиняет желудочковый потенциал действия, а также ингибирования позднего натриевого тока, который укорачивает желудочковый потенциал действия.

Популяционный анализ объединенных данных по 1308 пациентам и здоровым добровольцам показал среднее удлинение QT_c относительно исходного уровня на 2,4 мс на 1000 нг/мл ранолазина в плазме крови. Скорость удлинения была выше у пациентов с клинически значимой печеночной недостаточностью [9, 11].

После приема ранолазина его максимальная концентрация в плазме крови, как правило, достигается через 2–6 ч. При приеме ранолазина 2 раза в сутки равновесная концентрация обычно достигается в течение 3 дней. Средняя абсолютная биодоступность ранолазина после приема препарата составляет 35–50% с высокой степенью индивидуальной вариабельности. В неизменном виде с мочой и калом выделяется менее 5% от принятой дозы ранолазина. Клиренс ранолазина зависит от дозы, снижаясь при ее повышении. Период полувыведения ранолазина в равновесном состоянии после приема внутрь составляет около 7 ч. [9].

Влияние различных факторов на фармакокинетику ранолазина было изучено в популяционном фармакокинетическом исследовании с участием 928 пациентов, страдающих стенокардией, и здоровых испытуемых. Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры. Возраст сам по себе не оказывает клинически

значимого влияния на фармакокинетические параметры. Однако у пациентов пожилого возраста может наблюдаться усиление действия ранолазина из-за идиопатического снижения почечной функции. У людей, масса тела которых составляет 40 кг, влияние ранолазина приблизительно в 1,4 раз выше, чем у людей с массой тела 70 кг. Хроническая застойная сердечная недостаточность (ЗСН): ЗСН классов III и IV NYHA приводит к повышению концентрации ранолазина в плазме крови приблизительно в 1,3 раз [11]. Почечная недостаточность: в исследовании, посвященном изучению влияния почечной функции на фармакокинетику ранолазина, показатель AUC (фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения) ранолазина был в среднем в 1,7–2 раза выше у испытуемых с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени, по сравнению с испытуемыми с нормальной почечной функцией. В популяционном фармакокинетическом анализе было выявлено повышение влияния ранолазина в 1,2 раза у людей с почечными нарушениями средней степени тяжести (клиренс креатинина 40 мл/мин.). У людей с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10–30 мл/мин.) наблюдается повышение действия ранолазина в 1,3–1,8 раза. Оценка влияния диализа на фармакокинетику ранолазина не проводилась. Печеночная недостаточность: было проведено изучение фармакокинетики ранолазина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Опыт применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. Показатель AUC ранолазина не изменялся у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, однако повышался в 1,8 раза в случае печеночной недостаточ-

ности средней степени тяжести. У таких пациентов наблюдалось более выраженное удлинение интервала QT. Фармакокинетические параметры ранолазина не исследовались в педиатрической популяции (<18 лет).

Рандомизированные клинические исследования ранолазина

Влияние ранолазина на выраженность стенокардии и толерантность к нагрузке было изучено в нескольких клинических исследованиях у больных со стабильной стенокардией.

Одной из наиболее значительных работ по изучению клинической эффективности ранолазина является многоцентровое двойное слепое исследование CARISA [12], в котором приняли участие 823 больных со стабильной стенокардией тяжелого течения и неудовлетворительными показателями тредмил-теста. Все пациенты на момент включения в исследование получали атенолол (50 мг/сут.), амлодипин (5 мг/сут.) или дилтиазем (180 мг/сут.) в качестве основного антиишемического средства. Использовались по потребности короткодействующие нитраты.

Все пациенты были рандомизированы в группы дополнительного приема ранолазина в дозе 750 мг 2 раза в сутки, ранолазина 1000 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 12 недель.

Исследование показало, что на фоне приема ранолазина (в обоих режимах дозирования) в течение 12 недель у больных стенокардией достоверно улучшается переносимость физической нагрузки, что подтверждается результатами тестирования на тредмиле, снижением количества приступов загрудинных болей при обычной нагрузке и снижением потребления нитратов [10]. В сравнении с группой плацебо, частота приступов стенокардии на фоне лечения ранолазином (1000 мг дважды в сутки) снизилась на 36,4%, потребление нитроглицерина

(НГ) – почти на 42%. Была показана не только антиишемическая эффективность ранолазина, но и зависимость эффекта препарата от дозы, поскольку в группе приема препарата 1000 мг дважды в сутки снижение частоты приступов стенокардии и потребления НГ оказалось более выраженным, хотя и не достигло статистических различий с группой приема ранолазина в дозе 750 мг дважды в сутки. Также было показано, что к ранолазину не развивается толерантность и не наблюдается синдром отмены после прекращения приема препарата. Ранолазин не оказывал клинически значимого влияния на АД и ЧСС [12].

В том же году исследователи проекта CARISA провели исследование MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) – плацебо-контролируемое двойное слепое исследование по изучению влияния разных доз ранолазина (500; 1000 и 1500 мг дважды в день) на общую продолжительность нагрузки у 191 больного с приступами стенокардии, ограничивающими их физическую активность. В результате установлено, что все дозы ранолазина хорошо переносятся и были эффективными в снижении частоты приступов стенокардии и увеличении продолжительности нагрузки (на 94, 103 и 116 с., $p < 0,005$ по сравнению с плацебо), когда использовались в монотерапии [13].

Позднее в 2006 г. эффективность ранолазина была показана при применении у пациентов со стенокардией тяжелого течения, которые продолжали испытывать ангинозные приступы, несмотря на получаемые антиишемические средства в максимально возможных дозах.

Так, в исследование ERICA [14] было включено 565 пациентов со стабильной стенокардией, которые продолжали испытывать ангинозные приступы (не менее трех в неделю), несмотря на прием амлодипина в максимальной рекомендованной дозе 10 мг/сут.

Больные были рандомизированы в группы приема амлодипина с ранолазином (n=281) и амлодипина с плацебо (n=284). Ранолазин в первую неделю назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки, затем – 1000 мг 2 раза в сутки. Около 45% больных в каждой группе получали пролонгированные нитраты; сопутствующая терапия также включала аспирин, ИАПФ, статины, диуретики, противодиабетические средства (в т.ч. инсулин). Общая продолжительность лечения составила 6 недель.

Наиболее важными результатами данного исследования явились:

- достоверное снижение частоты ангинозных приступов (p=0,028) и потребления нитроглицерина (p=0,014);
- эффективность ранолазина не зависела от возраста больных и сопутствующего применения пролонгированных нитратов;
- чем чаще пациент изначально испытывал приступы стенокардии, тем более выраженным был эффект ранолазина;
- у препарата отсутствовали гемодинамические эффекты;
- ранолазин продемонстрировал хорошую переносимость [14].

В другом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании RAN080 [16] сравнили влияние ранолазина быстрого высвобождения (400 мг трижды в сутки), ателолола (100 мг один раз в сутки) после недельной терапии на симптоматику стабильной стенокардии, лимитированной физической нагрузкой, у 158 больных. Было показано значимое преимущество ранолазина в переносимости физической нагрузки и увеличении времени до развития приступа стенокардии. Как и в группе плацебо и в противовес ателололу, на фоне ранолазина не наблюдалось изменений гемодинамических параметров [7].

Исследования с ранолазином проводились и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Так ученые исследовательской

группы TIMI, проводившие рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание «Метаболическая Эффективность Ранолазина для Уменьшения Ишемии при Остром Коронарном Синдроме без подъема сегмента ST» (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome; MERLIN) предприняли попытку оценить антиаритмическую эффективность ранолазина [17].

В данном испытании 6590 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБП ST) промежуточного и высокого риска рандомизировались на применение ранолазина (сначала внутривенно, затем внутрь) или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Холтеровское мониторирование было выполнено в течение первых 7 суток после рандомизации. Оценка клинически значимых, заранее утвержденных нарушений ритма сердца и эпизодов ишемии проводилась в центральной лаборатории «ослепленными» относительно терапии специалистами. Клиническое наблюдение в среднем продолжалось не менее 12 месяцев.

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 тенденции к снижению пароксизмов фибрилляции предсердий (1,7% против 2,4%; p=0,08). Исследователями не отмечено межгрупповых различий в частоте развития полиморфной желудочковой тахикардии, а также в частоте внезапной смерти.

У больных ОКСБП ST ранолазин продемонстрировал антиаритмическое действие в течение первой недели после госпитализации [17].

Таким образом, ранолазин оказывает не только проаритмическое действие (которое может иметь

место в связи со свойством препарата удлинять корригированный интервал QT), но и способность предупреждать развитие некоторых нарушений ритма при остром коронарном синдроме, однако данное свойство требует дальнейшего изучения.

В этом же исследовании также было показано, что у пациентов со стенокардией и сахарным диабетом (СД) терапия ранолазином в течение 4 месяцев ведет к достоверному снижению частоты возникновения новых случаев повышения уровня гликированного гемоглобина на 32% и уменьшению частоты возникновения приступов стенокардии [18].

В 2013 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования TERISA с участием 949 больных стенокардией и СД 2 типа, получавших 1–2 антиангинальных препарата [19], которое подтвердило эффективность ранолазина при добавлении к получаемому лечению больных стенокардией в сочетании с СД. В частности, было показано значимое клиническое улучшение течения стенокардии, уменьшение числа ангинозных приступов и потребности в нитратах, улучшение переносимости физической нагрузки и снижение плазменных концентраций гликированного гемоглобина. Согласно полученным результатам, ранолазин может быть добавлен к другим хорошо изученным антиангинальным препаратам, в особенности в отношении пациентов с высокими показателями HbA1, которые зачастую более зависимы от терапии.

Ранолазин в международных рекомендациях

В обновленных 2012 г. совместных рекомендациях по диагностике и лечению ИБС Американской ассоциации сердца (АНА), Американской коллегии кардиологов и других профессиональных обществ [20] отмечено, что:

Ранолазин замедленного высвобождения может быть использован вместо бета-адрено-

блокаторов (ББ) для облегчения симптомов стабильной стенокардии, если прием ББ приводит к развитию тяжелых побочных реакций, противопоказан или недостаточно эффективен (класс доказательности IIА, уровень доказательности В).

Ранолазин может быть использован в комбинации с ББ, в случае если стартовая терапия ББ оказалась недостаточно эффективной (класс доказательности IIА, уровень доказательности А).

В целом данные рекомендации сохраняют базовые принципы медикаментозной терапии стабильной стенокардии напряжения с использованием ББ, АК и пролонгированных нитратов (класс доказательности I, уровень доказательности В). Триметазидин и ивабрадин упоминаются как средства, не зарегистрированные в США, доказательная база которых требует уточнения.

Как указывалось выше, ранолазин также включен в новые рекомендации ЕОК 2013 г. по лечению стабильной коронарной болезни сердца в качестве антиангинального препарата второй линии (наряду с ивабрадином, пролонгированными нитратами, никорандилом и триметазидином) в случае неэффективности препаратов первой линии. При наличии непереносимости или противопоказаний к β -блокаторам и АК, ранолазин, как и другие препараты второй линии, может быть использован в качестве препаратов первой линии [3].

Способ применения и дозы ранолазина:

Препарат Ранекса® выпускается в форме таблеток пролонгированного действия 500 и 1000 мг. Принимается Ранекса® независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® составляет по 500 мг два раза в сутки. Через 2–4 недели, при необходимости, дозу можно повысить до 1000 мг два раза в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет по 1000 мг два раза в сутки.

Комбинированное лечение с ингибиторами СУРЗА4. У пациентов, получающих лечение ингибиторами СУРЗА4 средней силы действия (например, дилтиазем, флюконазол, эритромицин) рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы препарата Ранекса® и при этом максимальная доза препарата должна составлять 500 мг два раза в сутки. Одновременное назначение Ранекса® с сильнодействующими ингибиторами СУРЗА4 противопоказано.

При комбинированном применении с ингибиторами P-гр (например, верапамил, циклоспорин) может наблюдаться повышение эффекта препарата Ранекса®. Доза препарата подбирается на основании клинического ответа.

Почечная недостаточность. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина в пределах 30–80 мл/мин.) рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы. Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин.).

Печеночная недостаточность. Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы. Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени.

Пациенты пожилого возраста. Подбор дозы для пожилых пациентов должен проводиться с осторожностью. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться усиление действия ранолазина из-за возрастного снижения функции почек. У пациентов пожилого возраста отмечается повышенная частота возникновения побочных действий.

Низкий вес. Повышенная частота возникновения побочных действий характерна для пациентов с низким весом (≤ 60 кг). Подбор дозы для пациентов, относящихся к этой группе, должен проводиться с осторожностью.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН). Подбор дозы для

пациентов с ЗСН средней или тяжелой степени (классы NYHA III–IV) должен проводиться с осторожностью.

Дети. Не рекомендуется применение препарата Ранекса® у детей и подростков до 18 лет из-за недостатка данных о безопасности и эффективности.

Побочные действия ранолазина

Побочные действия, наблюдаемые у пациентов, получающих препарат Ранекса®, обычно характеризуются легкой или средней степенью выраженности и часто развиваются в течение первых 2 недель лечения. Данные о побочных действиях были получены в ходе клинических исследований III фазы с участием 1030 пациентов с хронической стенокардией, получавших лечение препаратом Ранекса®.

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): головокружение, головная боль, запоры, тошнота, рвота, астения. *Иногда* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): анорексия, снижение аппетита, дегидратация, тревога, бессонница, спутанность сознания и галлюцинации, заторможенность, обморок, гипестезия, сонливость, тремор, постуральное головокружение, размытость зрения, зрительные расстройства и др.

Профиль побочных действий в целом сходен с профилем, полученным в исследовании MERLIN-TIMI 36.

Противопоказания для назначения ранолазина:

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.)
- печеночная недостаточность средней или тяжелой степени
- одновременное назначение сильнодействующих ингибиторов СУРЗА4 (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон).

Недавний ретроспективный анализ «случай-контроль» более

чем 4000 больных стенокардией, добавивших или перешедших на ранолазин, нитраты, ББ или АК, в течение 6-месячного периода, оценивал эффект смены терапии на частоту госпитализаций, процедуры реваскуляризации и расходы на здравоохранение. Результаты данного исследования четко показывают, что потребители ранолазина имели более низкие нормы реваскуляризации по сравнению с пациентами, лечившимися нитратами или ББ/АК. Важно, что пациенты, получающие ранолазин, имели значительно более низкие общие расходы на здра-

воохранение, чем группа нитрата и группа ББ/АК.

Заключение

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке Казахстана ранолазина пролонгированного действия (**Ранекса® компании «Берлин-Хеми/Менарини»**) открывает новые перспективы в лечении больных со стабильной коронарной болезнью сердца, так как он является современным антиишемическим препаратом, обладающим доказанной антиишемической эффективностью,

хорошей переносимостью и индивидуальными преимуществами – отсутствием воздействия на системную гемодинамику (АД, ЧСС) и доказанной антиангинальной эффективностью, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом.

Убедительная доказательная база препарата определила включение данного инновационного средства в последние Американские и Европейские рекомендации по лечению больных стабильной коронарной болезнью сердца на позиции с высоким уровнем доказательности.

Список литературы

1. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям, 2010 г. Женева, ВОЗ.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>.
4. ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal. 2006; 27 (11): I341–I8.
5. US Food and Drug Administration. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4012B2_01_Action%20Letter.pdf. Accessed April 4, 2007.
6. Ранекса – новая веха в лечении стабильной стенокардии // Лечащий врач, 2013. №8.
7. Стуров Н.В. Ранолазин: новые перспективы в лечении стабильной стенокардии // Трудный пациент, 2014. №5.
8. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. 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.
9. Карпов Ю.А. Антиангинальная терапия: фокус на ранолазин // Трудный пациент, 2014. №3.
10. Стуров Н.В., Кузнецов В.И., Кобыляну Г.Н. Лекарственное лечение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: Учебное пособие. М.: «Академиздат», 2014; 72.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ранекса®.
12. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. 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.
13. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. 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.
14. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial // J Am Coll Cardio., 2006. 48 (3). 566–575.
15. 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. 6 (1). 9–16.
16. Rousseau M.F., Pouleur H., Cocco G. et al. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris // Am J Cardiol., 2005. 95 (3). 311–316.
17. 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. 116. 1647–1652.
18. Morrow D.A., Scirica B.M., Chaitman B.R. 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. 119 (15). 2032–2039.
19. 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. 61 (20). 2038–2045.
20. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/ AHA/ ACP/ AATS/ PCNA/ SCAI/ STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J Am Coll Cardiol., 2012. 60 (24). e44–e164.