

# Новое отечественное лекарственное средство для лечения стабильной стенокардии – «Ранолазин-НАН»

Евтух О.В.<sup>1</sup>, Кравченко Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городской кардиологический центр – 2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Минск, Беларусь

Evtuch O.<sup>1</sup>, Kravchenko E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Cardiac Center – 2<sup>nd</sup> City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>State Enterprise «ACADEMPHARM», Minsk, Belarus

## A new domestic medicine for the treatment of stable angina – “Ranolazine-NAN”

**Резюме.** В статье обсуждаются перспективы применения лекарственного средства ранолазин в терапии стабильной стенокардии. Приводится перечень рандомизированных клинических испытаний, обусловивших включение ранолазина в Американские и Европейские рекомендации по лечению стабильной стенокардии. Рассматриваются аспекты безопасности ранолазина, вопросы лекарственного взаимодействия. «Ранолазин-НАН» – отечественное генерическое лекарственное средство, произведенное Государственным предприятием «АКАДЕМФАРМ» в соответствии с требованиями GMP.

**Ключевые слова:** ранолазин, антиангинальная терапия, клинические испытания, сахарный диабет, Ранолазин-НАН.

Медицинские новости. – 2017. – №7. – С.

**Summary.** The article discusses the prospects of applying of the medication ranolazine in the treatment of stable angina. The article presents a list of randomized clinical trials that led to the inclusion of ranolazine in the American and European guidelines on the treatment of stable angina. The safety of ranolazine as well as questions of drug interactions are discussed. “Ranolazine-NAN” is a domestic generic medicine produced by the State enterprise “ACADEMPHARM” in accordance with the requirements of GMP.

**Keywords:** ranolazine, antianginal therapy, clinical trials, diabetes mellitus, “Ranolazine-NAN”.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N7. – P.

В настоящее время болезни системы кровообращения (БСК) как в большинстве европейских стран, так и в Беларуси являются основной причиной преждевременной смертности и инвалидности. Ежегодно сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной 4,3 млн смертей в Европе в целом и свыше 2 млн в странах Евросоюза, что составляет 48% и 42% от общего числа всех случаев смерти соответственно. БСК являются причиной смертности 54% населения Беларуси [13].

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) на протяжении ряда десятилетий называют главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах [9]. По мере старения населения, а также в связи с достигнутыми успехами в лечении острых форм ИБС в Республике Беларусь отмечается неуклонный рост числа пациентов с хронической ИБС. Так, в структуре общей смерти от БСК удельный рост хронической ИБС увеличился с 61,6% в 2007 году до 68,4% в 2014 году. Недавно проведен ретроспективный анализ регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health, 2012), который включает пациентов с хронической ИБС высокого риска, имеющих заболевания периферических артерий, сахарный диабет (СД), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), смертность достигает 3,8% [16]. Таким образом, в ближайшие 5 лет, учитывая

имеющиеся демографические тенденции, проблема хронической ИБС в Беларуси будет становиться все более актуальной [16]. Наиболее часто диагностируемой формой ИБС является стабильная стенокардия.

Стабильная стенокардия является начальным проявлением ИБС примерно в половине случаев, приблизительно у 50% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) имеются в анамнезе приступы ангинозных болей [8]. Считается, что пациенты со стабильной стенокардией имеют относительно хороший прогноз [9]. В Европе смертность при стабильной стенокардии учитывается по данным клинических исследований эффективности антиангинальной терапии и/или реваскуляризации миокарда (RITA-2 – Second Randomized Intervention Treatment of Angina и COURAGE – Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) и составляет от 1,2 до 2,4% в год [9, 16]. Ежегодный уровень сердечной смерти колеблется в пределах 0,6–1,4%, частота нефатального ИМ варьирует от 0,6% в исследовании RITA-2 до 2,7% – в COURAGE [9]. Индивидуальный прогноз конкретного больного стабильной стенокардией определяется его основными клиническими, функциональными и анатомическими характеристиками. Это иллюстрируется данными регистра REACH: у пациентов высокого риска,

с заболеванием периферических артерий, постинфарктным кардиосклерозом, СД ежегодная смертность составила 3,8%, тогда как у пациентов низкого риска – 0,63% [9].

Патоморфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий (КА) [11]. Стенокардия появляется во время физической нагрузки (ФН) или стрессовых ситуаций при наличии сужения просвета КА, как правило, не менее чем на 50–70% [11]. Тяжесть стенокардии зависит от степени стеноза, его локализации, протяженности, количества стенозов, числа пораженных КА и индивидуального коллатерального кровотока [11]. Степень стеноза, особенно эксцентрического, может варьировать в зависимости от изменения тонуса гладких мышц в области атеросклеротической бляшки, что проявляется в изменении переносимости ФН [11]. Часто стенокардия по патогенезу является смешанной. Наряду с органическим атеросклеротическим поражением (фиксированной коронарной обструкцией) в ее возникновении играет роль преходящее уменьшение коронарного кровотока (динамический коронарный стеноз), обычно связанное с изменениями сосудистого тонуса, спазмом, дисфункцией эндотелия [11]. У больных с выполненным инвазивным вмешательством отмечено возобновление

приступов стенокардии после коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования (АКШ). Полагают, что в течение 1-го года после проведенного вмешательства 25–60% больных нуждаются в антиангинальном лечении [8].

Снижение показателей смертности, обусловленной ИБС, в последние годы связывают с изменениями в структуре клинических мероприятий и с использованием надежной стратегии вторичной профилактики [21]. Применение методических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ИБС, опубликованных в сентябре 2013 года [11], позволяет врачам Республики Беларусь осуществить выбор оптимального лечения для конкретного пациента в повседневной практике. Существуют две основные цели фармакологического лечения больных стабильной ИБС: облегчение симптомов и предотвращение развития сердечно-сосудистых осложнений [11].

В профилактике приступов стенокардии на первое место при комбинированной медикаментозной и реваскуляризирующей стратегии обычно выходят фармакологические препараты, снижающие нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде и улучшающие перфузию миокарда [11]. Широко применяются три класса препаратов: органические нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов [11]. В последние годы помимо препаратов вышеназванных классов к лечению ИБС могут быть добавлены лекарственные средства с другими механизмами действия, в том числе ранолазин (наряду с ивабрадином, триметазидином, никорандилом (табл. 1)) [4, 5, 7, 10, 11, 14].

Ранолазин (Ranolazine) – производное пиперазина, представляет собой селективный ингибитор позднего тока натрия в миоцитах, обладающий антиишемическими и метаболическими свойствами [21]. Это новый антиангинальный препарат, эффективный в лечении стабильной

стенокардии [2]. С 2006 года ранолазин применяется в США и в большинстве европейских стран. На основании результатов исследований MARISA, CARISA, ERICA, MERLIN-TIMI 36 ранолазин включен в Американские рекомендации по диагностике и лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (2012), а также в Европейские рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца (2013) [14, 15, 18, 19, 24, 27, 30].

Ранолазин снижает частоту приступов стенокардии, повышает продолжительность ФН и увеличивает время до депрессии на 1 мм ST-сегмента при тестировании на тредмиле пациентов с выраженной стабильной стенокардией [2].

Ранолазин может рассматриваться как альтернатива препаратам первой линии [2]. Лекарственное средство (ЛС) рекомендуется назначать больным стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии ( $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты) или отмеча-

**Таблица 1** Фармакологическое лечение пациентов со стабильной ИБС

| Показания  | Класс <sup>а</sup> | Уровень <sup>в</sup> |
|--|--------------------|----------------------|
| <b>Общие принципы</b>  |                    |                      |
| Оптимальная медикаментозная терапия означает как минимум 1 препарат для устранения стенокардии/ишемии плюс препараты для профилактики событий.                                     | I                  | C                    |
| Рекомендуется проводить обучение пациентов по заболеванию, факторам риска и стратегии лечения.   | I                  | C                    |
| Целесообразно проводить оценку ответа пациента на лечение вскоре после начала терапии.   | I                  | C                    |
| <b>Устранение стенокардии/ишемии</b>   |                    |                      |
| Рекомендуются короткодействующие нитраты.  | I                  | B                    |
| Показана терапия 1-й линии с назначением $\beta$ -адреноблокаторов или антагонистов кальция для контроля ЧСС и симптомов.  | I                  | A                    |
| Для терапии 2-й линии рекомендуется добавить пролонгированные нитраты, или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин, в зависимости от ЧСС, артериального давления и переносимости. | IIa                | B                    |
| Для терапии 2-й линии можно рассмотреть назначение триметазидина.  | IIb                | B                    |
| В зависимости от сопутствующих заболеваний и переносимости показано использование препарата 2-й линии в качестве препаратов 1-й линии у отдельных пациентов.                       | I                  | C                    |
| У бессимптомных пациентов с большими зонами ишемии (>10%) следует рассмотреть назначение $\beta$ -адреноблокаторов.  | IIa                | C                    |
| У пациентов с вазоспастической стенокардией следует рассмотреть назначение антагонистов кальция и нитратов, тогда как применения $\beta$ -адреноблокаторов необходимо избегать.    | IIa                | B                    |
| <b>Профилактика событий</b>  |                    |                      |
| Аспирин ежедневно в низкой дозе рекомендуется всем пациентам с СИБС.   | I                  | A                    |
| Клопидогрел показан в качестве альтернативного препарата в случае непереносимости аспирина.  | I                  | B                    |
| Статины рекомендуются всем пациентам с СИБС.   | I                  | A                    |
| Рекомендуется использовать ингибиторы АПФ (или АРА) при наличии других состояний (например, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии или сахарного диабета).            | I                  | A                    |

Примечание: а – класс рекомендации, b – уровень доказательности. Таблица адаптирована из Рекомендаций по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013 [14]

ются выраженные побочные эффекты при приеме традиционных антиангинальных препаратов, не позволяющие назначать их в оптимальной дозе [23]. Установлено, что ранолазин не оказывает статистически значимого влияния на уровень артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) [28]. Поэтому названное ЛС может быть особенно пригодным для пациентов с низким АД или ЧСС, с плохой переносимостью антиангинальных препаратов, характеризующихся выраженными гемодинамическими эффектами [18].

В Республике Беларусь до недавнего времени был зарегистрирован только оригинальный препарат ранолазина под торговым названием «Ранекса»<sup>®</sup> (компания Berlin-Chemie/Menarini). В настоящее время на фармацевтическом рынке доступно отечественное ЛС «Ранолазин-НАН» (Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ») [4, 15]. «Ранолазин-НАН» выпускается в таблетках пролонгированного действия по 500 мг, 56 штук в упаковке. Начальная доза ранолазина – 500 мг 2 раза в день, при недостаточной эффективности возможно увеличение дозы до 1 000 мг дважды в день [4, 15].

**Показания к применению лекарственного средства «Ранолазин-НАН»:** симптоматическое лечение взрослых пациентов со стабильной стенокар-

дией для дополнительной терапии при недостаточном терапевтическом эффекте базисной терапии или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии (таких как β-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция) [4].

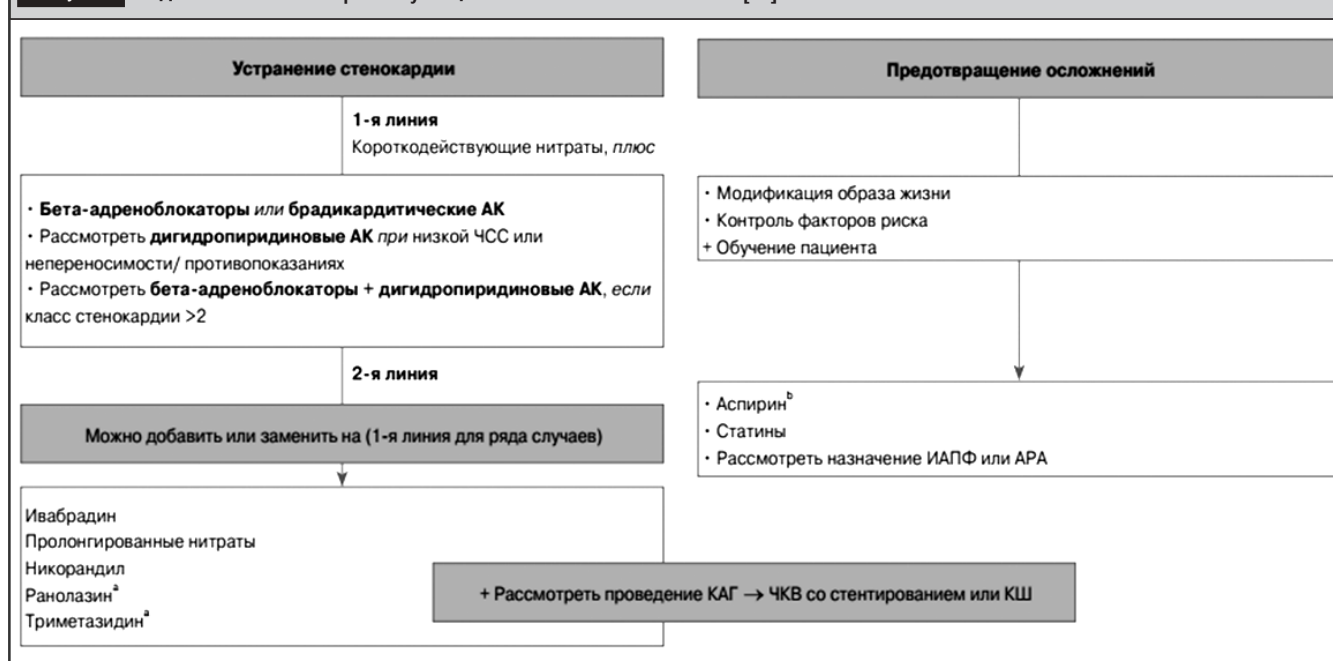
Высокая эффективность и параметры профиля безопасности ранолазина изучались в крупных многоцентровых клинических исследованиях MARISA, CARISA, ERICA, MERLIN-TIMI 36, TERISA, ROLE, в которых приняли участие в общей сложности более 8 000 пациентов [15].

В рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях (РКИ) подтверждена способность ранолазина существенно улучшать переносимость ФН и уменьшать частоту приступов стенокардии у пациентов со стабильной стенокардией, несмотря на отсутствие существенного гемодинамического эффекта. Ранолазин не снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и не влияет на частоту развития инфаркта миокарда в РКИ MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction), однако значительно снижает частоту приступов стенокардии [21]. По данным последних лет, ранолазин оказывает выраженное

антиаритмическое воздействие, как в отношении суправентрикулярных (наджелудочковых), так и в отношении желудочковых тахикардий, во многом вследствие его способности ингибировать поздний натриевый ток. РКИ этих эффектов ранолазина продолжаются [21]. Полагают, что фармакоэкономическая эффективность ранолазина обусловлена его способностью уменьшать число госпитализаций, вызванных стенокардией, и улучшать качество жизни [21].

Существуют ли гендерные различия в эффективности ранолазина? Ответ на этот вопрос может иметь важное значение для практического здравоохранения. Известно, что частота сердечно-сосудистой патологии у женщин увеличивается в перименопаузе. Первые проявления ИБС у женщин отмечаются в основном на 10–20 лет позже, чем у мужчин, однако темпы роста заболевания более высокие, что подтверждает необходимость особого внимания к женской популяции. В ряде исследований установлены гендерные различия в течении ИБС [12]. Известно, что у женщин чаще встречается нетипичная клиника стенокардии, в том числе в виде слабости, дискомфорта, одышки, тошноты или рвоты, боли в груди в состоянии покоя, во сне или во время психологического стресса, которые зачастую не расцениваются как кардиогенные даже в случае острого ИМ [1, 12]. У женщин чаще, чем у мужчин,

Рисунок Медикаментозная терапия у пациентов со стабильной ИБС [14]



Примечание: а – данные для пациентов с диабетом, б – при непереносимости рассмотреть назначение клопидогрела; АК – антагонисты кальция, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КАГ – коронароангиография, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС – частота сердечных сокращений.

имеет место ИМ после предшествовавшей хронической стабильной стенокардии [31]. Из-за нетипичности симптомов и лучшей переносимости физического дискомфорта женщины склонны длительное время не обращаться к врачу. В случае обращения нередко происходит недооценка врачами состояния пациентки в связи с психоневрологическими особенностями или перименопаузальным периодом. Точность неинвазивных тестов у женщин ниже, чем у мужчин. Чувствительность нагрузочной ЭКГ у женщин более низкая, высока встречаемость ложноположительных депрессий сегмента ST при проведении теста с ФН, особенно у пациенток с нетипичным болевым синдромом. Возможно, это связано с особенностями функционирования вегетативной нервной системы и желез внутренней секреции, меньшим диаметром коронарных артерий и склонностью к вазоспазму, детренированностью женщин [12, 17]. В женской популяции часто встречается синдром X, связанный с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией [1, 12]. На практике женщины значительно реже подвергаются коронароангиографии (КАГ), чем мужчины, а в случае хирургических вмешательств имеют высокую степень технических трудностей, большую частоту осложнений и летальности, что часто служит поводом для отказа от реваскуляризации [1, 12]. Кроме того, у женщин чаще отмечается стенокардия после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ) [31]. В связи с этим были проанализированы данные 4 международных исследований MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina), CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina), RAN080 (Ranolazine Versus Atenolol Comparison in Chronic Angina), а также ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina), в которых приняли участие 1 737 пациентов со стабильной стенокардией. Целью анализа было сравнение эффективности и безопасности терапии стенокардии ранолозином у женщин и мужчин [31].

В исследованиях MARISA, CARISA и RAN080 были проведены тесты с ФН; в РКИ CARISA, RAN080 и ERICA определяли частоту возникновения стенокардии и потребление нитроглицерина; в исследовании ERICA оценивали качество жизни с помощью опросника Seattle Angina Questionnaire. В исследованиях MARISA, CARISA и ERICA использовали ранолозин – таблетки замедленного высвобождения, а в RAN080 – таблетки ранолозина с немедленным высвобождением.

Результаты всех 4 исследований показали эффективность и безопасность ранолозина [31]. Эффективность ранолозина была сходной у женщин и мужчин по показателям «частота стенокардии» и «потребление нитроглицерина», а в РКИ ERICA – по выраженности частоты стенокардии с использованием опросника Seattle Angina Questionnaire [31].

В сравнительно небольшом двойном слепом РКИ с перекрестным дизайном у женщин с микрососудистой стенокардией (средний возраст – 57±11 лет) терапия ранолозином способствовала улучшению состояния по опроснику Seattle Angina Questionnaire scores, повышала переносимость ФН (p=0,046), способствовала стабилизации симптомов стенокардии (p=0,008), а также в целом повышала качество жизни (p=0,021). Особенно выраженное улучшение состояния женщин с ишемией миокарда отмечено в случае низкого индекса CFR (Coronary Flow Reserve) [26, 28]. Эти результаты хорошо согласуются с данными, опубликованными в Рекомендациях по лечению стабильной ИБС ESC 2013 – ранолозин, как и ивабрадин, продемонстрировал благоприятное действие у некоторых пациентов с микрососудистой стенокардией [14].

Данные РКИ, посвященные оценке эффективности и безопасности ранолозина, приведены в табл. 2. Ниже представлены результаты РКИ TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina), специально спланированного для оценки эффектов ранолозина у пациентов групп риска [3, 24]. В исследовании TERISA изучена эффективность ранолозина у пациентов с СД и стенокардией (949 участников из 104 центров в 14 странах Европы и США; средний возраст – 64 года (61% – мужчины), средняя продолжительность СД – 7,5 года, средний исходный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) – 7,3%. Пациенты с СД уже получали один или два антиангинальных препарата. На фоне дополнительного приема ранолозина количество эпизодов стенокардии в неделю значительно снизилось по сравнению с таковым в группе плацебо (3,8 vs 4,3 эпизода соответственно, p=0,008), потребность в сублингвальном использовании нитроглицерина в неделю уменьшилась на 20% (с 2,1 до 1,7 дозы, p=0,003) [3, 24]. При этом благоприятные эффекты были более выраженными у пациентов с более высокими уровнями HbA<sub>1c</sub>, чем у лиц с более низкими уровнями HbA<sub>1c</sub> [14]. Полученные результаты свидетельствуют

о том, что ранолозин можно добавлять к другим хорошо изученным антиангинальным средствам, в частности, у пациентов с более высокими уровнями HbA<sub>1c</sub>, которые чаще нуждаются в медикаментозном лечении [14].

В недавних работах было показано благоприятное влияние препарата на функцию эндотелия сосудов у больных стабильной стенокардией. В исследовании S.H. Deshmukh и соавт. терапия ранолозином (1000 мг 2 раза в сутки в течение 6 недель) значительно увеличивала эндотелиальную вазодилатацию при пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии по сравнению с плацебо. Некоторые другие маркеры воспаления, такие как уровень высокочувствительного С-реактивного белка и симметричного диметиларгина, снижались в группе лечения ранолозином [3].

При ИБС высокого риска препарат улучшает контроль гликемии у больных СД и снижает вероятность развития гипергликемии у лиц с риском возникновения СД [3]. У пациентов, наблюдавшихся после коронарного события, ранолозин уменьшил частоту впервые выявленного увеличения уровня гликированного гемоглобина на 32% [14]. Механизм влияния ранолозина на обмен глюкозы остается неизвестным. В эксперименте препарат повышал секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, – возможно, за счет воздействия на ионные каналы β-клеток поджелудочной железы.

Путем влияния на поздние натриевые каналы ранолозин оказывает благоприятный эффект на сократимость миокарда и диастолическое напряжение, а также улучшает диастолическую функцию у лиц с сердечной недостаточностью [3]. В исследовании MERLIN-TIMI 36 в подгруппе пациентов с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида частота достижения первичной конечной точки, включавшей кардиоваскулярную смертность, ИМ и рецидивы ишемии, статистически значимо снижалась на 21% при лечении ранолозином [3].

На основании анализа данных исследований с участием более чем 3 500 пациентов с ОКС и предшествующей стабильной стенокардией можно заключить, что ранолозин оказывает значимый антиангинальный эффект, достоверно снижая частоту рецидивирующей ишемии миокарда и препятствуя прогрессированию стенокардии [3].

У пациентов с предшествующей хронической стенокардией, включенных в исследование MERLIN, ранолозин

Таблица 2 Результаты РКИ по изучению эффективности ранолазина (таблетки замедленного высвобождения) [21]

| Исследование                  | MARISA [19]   | CARISA [18]   | ERICA [30]  | TERISA [24]   | MERLIN-TIMI 36 [ 27]  |      |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|------|
| Дизайн исследования           | Рандомизированное, двойное слепое, 4 периода, перекрестный дизайн                     | Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 группы, параллельный дизайн  | Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельные группы  | Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельные группы  | Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельные группы  |      |
| Участники                     | Активная группа   | 191   | 554<br>(279 – низкая доза, 275 – высокая доза)  | 281   | 462   | 3279 |
|                               | Контроль  |   | 269   | 284   | 465   | 3281 |
| Критерии включения            | ИБС, СС $\geq 3$ мес, $\geq 1$ мм депрессия сегмента ST между 3 и 9 мин, тредмил-тест | ИБС, СС $\geq 3$ мес, $\geq 1$ мм депрессия сегмента ST между 3 и 9 мин, тредмил-тест   | ИБС, СС $\geq 3$ мес и $\geq 3$ эпизодов стенокардии в неделю в течение $\geq 2$ -недельного квалификационного периода, несмотря на лечение амлодипином 10 мг/сут | ИБС, СД 2-го типа, СС $\geq 3$ мес в условиях применения одного или двух антиангинальных ЛС                                 | Стенокардия покоя в течение последних 48 ч, по крайней мере, одна характеристика риска от умеренного до высокого уровня |      |
| Доза/продолжительность        | 500, 1000 и 1500 мг 2 раза в день, 4 недели   | 750 мг и 1000 мг 2 раза в день, 12 недель   | 1000 мг 2 раза в день, 6 недель   | 500 мг и 1000 мг 2 раза в день, 3 недели  | РН вначале ВВ, затем по 1000 мг 2 раза в сутки, медиана – 348 сут   |      |
| Другие лекарственные средства | Прием всех антиангинальных ЛС прекращен, кроме НТГ по потребности                     | Без фоновой подготовки прием всех антиангинальных ЛС прекращен за $\geq 5$ дней до НПТ. Атенолол 50 мг, амлодипин 5 мг или дилтиазем 180 мг 1 раз в сутки, НТГ по потребности | Терапию амлодипином продолжали, не применяли других антиангинальных ЛС, кроме НТГ по потребности и нитратов пролонгированного действия                            | 1–2 других антиангинальных ЛС ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты пролонгированного действия) | Стандартная терапия (Хр) СС   |      |
| Первичная конечная точка      | Общая продолжительность НПТ (12 ч после приема дозы РН)                               | Общая продолжительность НПТ (12 часов после приема дозы РН)   | Средняя частота приступов стенокардии в неделю  | Средняя частота приступов стенокардии во 2-ю–8-ю недели лечения   | Суммарная конечная точка сердечно-сосудистой смерти, ИМ или рецидивирующей ишемии                                       |      |
| Результат                     | Увеличение для всех доз   | Увеличение для обеих доз  | Снижение  | Снижение  | Без изменений   |      |

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СС – (хроническая) стабильная стенокардия; ЛС – лекарственное средство; НТГ – нитроглицерин; ВВ – внутривенное введение; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; НПТ – нагрузочная проба на тредмиле, РН – ранолазин, СД – сахарный диабет.

снизил риск рецидивов ишемии (относительный риск 0,7;  $p=0,002$ ) [14]. Согласно Рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013, лечение антиангинальными препаратами следует начинать в очень низких дозах и преимущественно использовать препараты, не влияющие (либо слабо влияющие)

на АД, такие как ивабрадин (у пациентов с синусовым ритмом), ранолазин или триметазидин [14]. Пациенты, обращающиеся с низкой ЧСС, должны лечиться по другому алгоритму, чем пациенты с высокой ЧСС и «нормой». Следует избегать применения препаратов, уменьшающих ЧСС ( $\beta$ -адреноблокаторы, ивабрадин,

брадикардические АК), либо при необходимости использовать их с осторожностью, начиная лечение с очень малых доз. Необходимо стремиться к назначению препаратов без брадикардического действия – таких, как ранолазин [14].

При стенокардии ранолазин используется в комбинации с дру-

гими антиангинальными средствами ( $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами). Усиление эффективности антиангинальной терапии при сочетании ранолазина с антиангинальными средствами выявлено в исследовании CARISA, в котором приняли участие 823 пациента со стабильной стенокардией, получающих терапию ателололом, амлодипином или дилтиаземом в стандартных дозах [18]. Применение ранолазина 2 раза в сутки улучшало переносимость ФН и обеспечивало дополнительный антиангинальный эффект у пациентов с тяжелой стенокардией, симптомы которой сохраняются несмотря на лечение стандартными дозами  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция; статистически значимо уменьшалась выраженность симптомов стенокардии. Выраженных побочных эффектов, а также отдаленных отрицательных последствий в плане выживаемости после 1 и 2 лет терапии ранолазином не наблюдали [18].

Необходимо отметить определенные различия в рекомендациях к назначению ранолазина и ивабрадина, отмеченные в инструкции по медицинскому применению. Так, в разделе «Показания к применению» ранолазина указано: «Симптоматическое лечение взрослых пациентов со стабильной стенокардией для дополнительной терапии при недостаточном терапевтическом эффекте базисной терапии или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии (таких как  $\beta$ -адреноблокаторы и/или антагонисты кальция)» [4]. Ивабрадин же характеризуется наличием ограничений в сравнении с ранолазином по уровню ЧСС [6, 10, 14, 29].

Уровень доказательности для триметазидина (IIb) ниже, чем для ранолазина (IIa) [14].

При назначении ранолазина необходимо учитывать **аспекты лекарственного взаимодействия**.

Одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 противопоказано (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) [4, 20]. Кроме того, противопоказан одновременный прием с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), кроме амиодарона [4].

**Ингибиторы СYP3A4.** *Дилтиазем* (180–360 мг 1 раз в сутки), ингибитор СYP3A4 средней силы действия, вызывает дозоза-

висимое повышение средних равновесных концентраций ранолазина в 1,5–2,4 раза [4, 20]. *Верапамил* (120 мг 3 раза в сутки) повышает равновесные концентрации ранолазина в 2,2–2,3 раза [4, 20]. *Симвастатин*. Прием ранолазина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки повышает концентрацию лактона симвастатина, симвастатиновой кислоты в плазме в 2 раза. Максимальная доза симвастатина для пациентов, принимающих ранолазин, не должна превышать 20 мг 1 раз в сутки [4, 20, 32].

В клинических испытаниях II фазы ранолазин применяли пациентам, получавшим терапию статинами; при этом достоверного повышения уровня креатинкиназы, клинически выраженного миозита, а также повышения уровня значений биохимических проб, характеризующих функциональное состояние печени, не выявлено [20, 32]. Клинически значимые лекарственные взаимодействия с другими статинами, кроме симвастатина, не описаны [32]. Для ловастатина возможно ограничение дозы при приеме ранолазина [4]. Совместное назначение ранолазина и других статинов (розувастатина, аторвастатина, питавастатина, флувастатина, правастатина) может быть рассмотрено, если оно клинически показано [32].

Для пациентов, получающих лечение **ингибиторами P-гликопротеина**, рекомендуется осторожный подбор дозы ранолазина [4].

**СYP2D6.** Прием ранолазина по 750 мг 2 раза в сутки повышает концентрацию метопролола в плазме в 1,8 раза, поэтому при одновременном применении с ранолазином может увеличиться экспозиция метопролола или других субстратов СYP2D6 (например, пропafenона и флекаинида или, в меньшей степени, трициклических антидепрессантов и нейролептиков), вследствие чего может потребоваться снижение дозы этих лекарственных средств [4].

**СYP2B6.** Во время назначения совместно с субстратами СYP2B6 (например, бупропион, эфавиренц, циклофосфамид) рекомендуется соблюдать осторожность [4]. *Дигоксин*. Имеются данные о повышении концентрации дигоксина в плазме крови в среднем в 1,5 раза при одновременном применении с ранолазином [4, 20]. Кроме того, при совместном применении ранолазина и дигоксина отмечается двукратное повышение «пиковых» концентраций в плазме крови, предположительно, вследствие конкуренции за кишечный и почечный P-гликопротеин [20]. *Та-*

*кролимус, циклоспорин, сиролимус, эверолимус*. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации такролимуса и других субстратов изофермента СYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (циклоспорин, сиролимус, эверолимус) в плазме крови и, при необходимости, проводить коррекцию их дозы [4]. *Препараты, транспортируемые переносчиком органических катионов-2 (OCT2)*. Плазменная экспозиция метформина (1000 мг 2 раза в сутки) возрастала в 1,4 и 1,8 раза у пациентов с СД при одновременном приеме ранолазина в дозах 500 и 1000 мг 2 раза в сутки соответственно. Возможно влияние ранолазина на экспозицию других субстратов OCT2, включая пиндолол и варениклин [4].

Существует теоретический риск того, что при одновременном лечении ранолазином и другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc, может возникнуть фармакодинамическое взаимодействие и повысится риск развития желудочковых аритмий. К числу таких лекарственных средств относятся определенные антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол, мизоластин), противоаритмические средства (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид), эритромицин и трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, доксепин, амитриптилин) [4].

Следует также принимать во внимание, что клиренс ранолазина снижен при почечной и печеночной недостаточности [14].

#### **Побочные эффекты**

Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, получающих ранолазин, обычно характеризуются легкой или средней степенью выраженности и часто развиваются в течение первых 2 недель лечения [4].

Частота побочных эффектов ранолазина оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ CARISA, в котором приняли участие 823 взрослых пациента с хронической ИБС, наблюдавшихся в 118 амбулаторных учреждениях нескольких стран [18]. В трех группах обследованные получали 2 раза в сутки плацебо, 750 мг или 1000 мг ранолазина соответственно. Наиболее часто отмечались следующие побочные эффекты ранолазина: запор, тошнота, астения, головокружение – во всех случаях не чаще, чем «плюс 6,2%» относительно плацебо. У 5 пациентов отмечено обморочное состояние, причем у 4 из 5 лиц с синкопой применяли изучаемое лекарственное

средство в сочетании с дилтиаземом, прием которого способствует повышению концентрации ранолазина в крови. Необходимо отметить, что у здоровых добровольцев, принимавших с целью изучения потенциальных побочных эффектов ранолазин в дозе 2000 мг 2 раза в сутки (что в 2 раза превосходит максимальную суточную дозу – 1000 мг 2 раза в сутки), имели место случаи постуральной гипотензии и синкопе. Это связывают с блокадой  $\alpha$ 1-адренорецепторов при назначении высоких доз ранолазина. В связи с этим рекомендовано начинать терапию ранолазином с низких доз и постепенно повышать ее, исходя из переносимости и эффективности препарата [18]. Частота серьезных нежелательных явлений в группах ранолазина и плацебо в РКИ TERISA была сопоставимой [3, 24].

По данным, приведенным в Американских рекомендациях по диагностике и лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (2012), ранолазин хорошо переносится, побочные эффекты (запор, тошнота, головокружение и головная боль) встречаются редко. Частота синкопе при приеме ранолазина – менее 1%.

Комбинация ивабрадина, ранолазина и никорандила не рекомендована вследствие отсутствия данных по безопасности такой комбинации [25].

Результаты представленных клинических испытаний ранолазина, в сопоставлении с полученной в последние годы информацией, касающейся аспектов безопасности и переносимости других антиангинальных препаратов второй линии, указывают на преимущества ранолазина (не повышает частоту возникновения ФП, отсутствует нежелательное влияние на ЧСС, АД, не вызывает двигательных нарушений, сонливости и др.).

#### Выводы:

1. Ранолазин обладает доказанной клинической эффективностью, характеризуется хорошо изученным профилем безопасности. Неоспоримым преимуществом ранолазина является хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных реакций, а также возможность применения у пациентов с сопутствующими неврологическими заболеваниями; препарат можно назначать лицам старшей возрастной группы.

2. С учетом результатов исследований MARISA, CARISA, ERICA, MERLIN-TIMI 36

ранолазин включен в Американские рекомендации по диагностике и лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (2012), а также в Европейские рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца (2013). Применение отечественного генерического лекарственного средства «Ранолазин-НАН» обеспечивает возможность терапии стабильной стенокардии в соответствии с международными стандартами.

3. Новое отечественное лекарственное средство «Ранолазин-НАН» (Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ») характеризуется сравнительно невысокой стоимостью, доступно в аптечной сети Республики Беларусь, что обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Архипова Л.В., Гуревич М.А.* // Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. – 2011. – №1. – С.55–57.
2. *Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И.* // Медицинский совет. – 2014. – №12. – С.44–48.
3. *Батушкин В.В.* // «Здоров'я України 21 сторіччя». – 2016. – №7 (380). – С.44–46.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ранолазин-НАН. Регистрационное удостоверение №16/06/2589 от 06.06.2016. – Режим доступа: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/16\\_06\\_2589\\_s.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/16_06_2589_s.pdf). – Дата доступа: 11.05.2017.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Предуктал MR®. Регистрационное удостоверение №5825/02/07/12/17 от 09.11.2012. – Режим доступа: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/5825\\_02\\_07\\_12\\_s.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/5825_02_07_12_s.pdf). – Дата доступа: 11.05.2017.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кораксан. Регистрационное удостоверение №7723/06/09/11/16 от 08.12.2016. – Режим доступа: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/7723\\_06\\_09\\_11\\_16\\_s.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/7723_06_09_11_16_s.pdf). – Дата доступа: 11.05.2017.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Икорел. Регистрационное удостоверение №9135/09/15/16 от 19.01.2015. – Режим доступа: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/9135\\_09\\_15\\_16\\_s.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/9135_09_15_16_s.pdf). – Дата доступа: 11.05.2017.
8. *Карпов Ю.А.* // Consilium medicum. – 2013. – №5. – С.26–31.
9. *Кириченко А.А.* // Русский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С.106–111.
10. *Кораксан (Ивабрадин).* 19.01.2015. – Безопасность лекарственных средств. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety>. – Дата доступа: 12.05.2017.
11. *Лупанов В.П.* // Русский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С.98–105.
12. *Матвиенко Е.Е., Родионова И.В., Кузнецова Т.А.* // Трудный пациент. – 2012. – №12, Т.10. – С.14–16.
13. *Мрочек А.Г.* 20 апреля – день профилактики болезней сердца. 19.04.2017. – Режим доступа: <http://mogilev-region.gov.by/page/65805-20-aprilya-den-profilaktiki-bolezney-serdca>. – Дата доступа: 11.05.2017.
14. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013 // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol.34. – P.2949–3003. // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – №7, Т.111. – С.7–79.
15. *Соловей С.П.* // Медицинские новости. – 2016. – №7. – С.29–35.
16. Технико-экономическое обоснование подпрограммы «Болезни системы кровообращения» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» на 2016–2020 гг. – Режим доступа: [http://www.cardio.by/files/299/Tehniko-ekonomicheskoe\\_obosnovanie\\_podprogrammi.pdf](http://www.cardio.by/files/299/Tehniko-ekonomicheskoe_obosnovanie_podprogrammi.pdf). – Дата доступа: 11.05.2017.
17. *Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Н. Беленков, С.К. Терновой.* – М., 2007. – 976 с.
18. *Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., et al.* // *JAMA*. – 2004. – Vol.291. – P.309–316.
19. *Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O., et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol.43, N8. – P.1375–1382.
20. *Chaitman B.R.* // *Circulation*. – 2006. – Vol.113. – P.2462–2472.
21. *Codolosa J.N., Subroto Acharjee, Figueredo V.M.* // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2014. – Vol.10. – P.353–362.
22. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine) 21 November 2014 EMA/705247/2014. – Режим доступа: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/11/WC500177591.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177591.pdf). – Дата доступа: 11.05.2017.
23. *Keating G.M.* // *Drugs*. – 2008. – Vol.68, N17. – P.2483–2503.
24. *Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol.61, N20. – P.2038–2045.
25. *Martin R.I.R., Pogoryelova O., Koref M.S., et al.* // *Heart*. – 2014. – Vol.100. – P.1506–1510.
26. *Mehta P.K., Goykhman P., Thomson L.E., et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*. – 2011. – Vol.4. – P.514–522.
27. *Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E., et al.* // *JAMA*. – 2007. – Vol.297, N16. – P.1775–1783.
28. *Sarbajitha R., Sedlak T., Shufelt C., et al.* // *Pharmacy and Therapeutics Journal*. – 2012. – Vol.37, N7. – P.400–404.
29. Servier Laboratories LTD. Direct Healthcare Professional Communication Procoralan (ivabradine hydrochloride). 10 December 2014. – Режим доступа: <http://www.servier.co.uk/sites/default/files/media/procoralan-dhpc-uk.pdf>. – Дата доступа: 12.05.2017.
30. *Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A., et al.* // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol.48, N3. – P.566–575.
31. *Wenger N.K., Chaitman B., Vetrovec G.W.* // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol.99, N1. – P.11–18.
32. *Wiggins B.S., et al.* // *Circulation*. – 2016. – Vol.134. – P.e1–e28.

Поступила 23.03.2017 г.

Статья размещена на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.