



УДК 616.12-009.72

Дмитриева И.С.<sup>1</sup>, Кравченко Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

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

Dmitrieva I.<sup>1</sup>, Kravchenko H.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> State enterprise "Academpharm", Minsk, Belarus

## Лекарственное средство ранолазин в терапии стабильной стенокардии\*

Medicine ranolazine in the treatment of stable angina

### Резюме

Ранолазин – новый антиангинальный препарат, эффективный в лечении стабильной стенокардии. Препарат рекомендуется назначать пациентам со стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты) или отмечаются выраженные побочные эффекты. 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). В настоящее время на фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствует отечественный генерический препарат Ранолазин-НАН. Применение нового отечественного лекарственного средства Ранолазин-НАН (производства государственного предприятия «Академфарм») позволяет обеспечить возможность терапии стабильной стенокардии в соответствии с международными стандартами.

**Ключевые слова:** ранолазин, антиангинальная терапия, Ранолазин-НАН.

### Abstract

Ranolazine is a new antianginal medicine, it is effective in the treatment of stable angina. Ranolazine is recommended for patients with stable angina who have noted the lack of effect when taking first-line drugs (beta-blockers, calcium antagonists, nitrates), or a marked side effects. Ranolazine is included in the American guidelines for the diagnosis and treatment of patients with stable ischemic heart disease (2012), as well as in the European guidelines for treatment of stable coronary heart disease (2013). Currently, there is a domestic generic drug Ranolazine-NAN in the pharmaceutical market of the Republic of Belarus. The application of the new domestic medicines Ranolazine-NAN (production of the State enterprise "Akadepharm") allows for the possibility of therapy of stable angina in line with international standards.

**Keywords:** ranolazine, antianginal therapy, Ranolazine-NAN.

\* Ранолазин-НАН, государственное предприятие «Академфарм».

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается важнейшей проблемой современной кардиологии [6, 11]. По данным кардиологов стран СНГ, распространенность ИБС высока и достигает 10% среди взрослого населения, а среди пожилых – 20% и более [6, 11]. По данным, приведенным в рекомендациях ESC (2013), распространенность стенокардии в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом у лиц обоего пола: с 5–7% у женщин в возрасте 45–64 лет до 10–12% у женщин в возрасте 65–84 лет и с 4–7% у мужчин в возрасте 45–64 лет до 12–14% у мужчин в возрасте 65–84 лет [12]. Вместе с тем корректно оценить распространенность ИБС – сложная задача. Если данные по острым формам ИБС, таким как инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, доступны из документов стационара, то истинная частота стабильной стенокардии может быть представлена только в одномоментном эпидемиологическом исследовании [14].

Вместе с артериальной гипертензией (АГ) ИБС занимает главенствующее место среди причин смерти населения европейских стран. По сведениям ВОЗ, смертность от ИБС превосходит показатель летальности от онкологических заболеваний. По данным прошлых лет в европейских странах ИБС являлась главной причиной смерти лиц старше 45 лет [6, 11]. В настоящее время имеется тенденция к снижению ежегодной смертности в связи с ИБС [12]. Современные данные относительно прогноза можно получить из клинических исследований антиангинальной и профилактической терапии и/или методов реваскуляризации, хотя эти данные подвержены систематическим ошибкам в связи с различиями по характеристикам изучаемых популяций. В этих исследованиях оценки ежегодной смертности варьируют от 1,2 до 2,4% [12].

Ишемическая болезнь сердца – состояние, при котором дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой приводит к гипоксии миокарда и накоплению продуктов метаболизма [6].

Выделяют 5 основных клинических форм ИБС:

- 1) стенокардия;
- 2) инфаркт миокарда;
- 3) сердечная недостаточность;
- 4) нарушение сердечного ритма;
- 5) внезапная сердечная смерть [14].

Стабильная стенокардия напряжения – часто диагностируемая форма ИБС. Ежегодно стенокардию напряжения фиксируют у 0,2–0,6% населения с преобладанием ее у мужчин в возрасте 55–64 лет. Главные факторы риска: курение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД), случаи ИБС в семье у лиц моложе 55 лет.

В большинстве случаев стенокардия напряжения возникает из-за атеросклероза коронарных артерий. Считается, что артерии должны быть сужены не менее чем на 50–75%, прежде чем возникнет клиническая симптоматика [14].

При сужении атеросклеротической бляшкой диаметра магистральной коронарной артерии на 70% и более сниженный кровоток может быть еще достаточным для обеспечения низкой потребности миокарда в кислороде в покое, но недостаточным для увеличения этой потребности



под влиянием физической или психоэмоциональной нагрузки. При этом происходит увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение артериального давления (АД) и усиление сократимости миокарда; все эти факторы увеличивают потребность миокарда в кислороде. Одним из факторов, который потенциально может усугублять неадекватную доставку кислорода при стабильной стенокардии, является неадекватная вазоконстрикция, обусловленная эндотелиальной дисфункцией [6].

### **Медикаментозное лечение стабильной стенокардии**

Современная терапия хронических форм ИБС преследует две основные цели: улучшение прогноза (за счет снижения риска сердечно-сосудистых осложнений) и улучшение качества жизни пациентов (за счет ликвидации клинических симптомов – приступов стенокардии) [10]. Алгоритм ведения пациента со стабильной стенокардией включает обязательное определение и возможную модификацию всех факторов риска, а также назначение ЛС, которые влияют на прогноз и максимально устраняют клинические симптомы заболевания [10]. Для устранения симптомов стенокардии и признаков ишемии, включая безболевые эпизоды, используют лекарственные средства (ЛС), уменьшающие потребность миокарда в кислороде и/или увеличивающие кровоток в ишемизированной области [10].

При лечении стабильной стенокардии предлагается использовать оптимальные дозы монопрепаратов перед принятием решения о назначении комбинированной терапии [9]. Назначать второй препарат необходимо только после оптимизации дозы первого [4]. Следует отметить, что применение нескольких ЛС, особенно в высоких дозах, может создать пациенту дополнительные проблемы, вызвав побочные реакции [9]. Антиангинальную терапию следует осуществлять в соответствии с индивидуальными особенностями пациента [4].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, представленных в обновленной версии в августе 2013 г. [12], приведены указания касательно медикаментозного лечения пациентов со стабильной ИБС (табл. 1) [8]. Указано, что в качестве препаратов 1-й линии для уменьшения симптомов стенокардии и/или выраженности ишемии миокарда рекомендованы к длительному применению бета-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция (класс доказательности – IIА, уровень доказательности – А). В качестве препаратов 2-й линии, которые могут быть присоединены к препаратам 1-й линии или использованы как препараты 1-й линии (класс доказательности – I, уровень доказательности – С) при непереносимости последних, относят пролонгированные нитраты, ранолозин, ивабрадин, никорандил (класс доказательности – IIА, уровень доказательности – В), может рассматриваться триметазидин (класс доказательности – IIВ, уровень доказательности – В) [13].

Несколько лет назад для лечения стабильной стенокардии было одобрено применение ранолозина – селективного ингибитора позднего натриевого тока, ослабляющего нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, ассоциированные с ишемией (рис. 1) [1, 4, 5, 12]. Применение ранолозина предотвращает перегрузку внутриклеточным

Таблица 1

## Медикаментозное лечение пациентов со стабильной ИБС (ESC Guidelines, 2013) [8]

Показание	Класс рекомендации	Уровень доказательств
<b>Общие положения</b>		
Оптимальное медикаментозное лечение означает прием по крайней мере одного антиангинального/антиишемического препарата плюс препаратов для профилактики осложнений	I	C
Рекомендуется ознакомить пациентов с характером заболевания, факторами риска и стратегией лечения	I	C
Следует обсудить с пациентом состояние вскоре после начала терапии	I	C
<b>Антиангинальное/антиишемическое лечение</b>		
Рекомендуются короткодействующие нитраты	I	B
Показаны препараты первой линии лечения: БАБ и/или БКК, урежающие пульс для контроля ЧСС и симптомов	I	A
Рекомендуются препараты второй линии лечения: дополнительно долгодействующие нитраты или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин с учетом ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
В качестве второй линии лечения может быть рассмотрен триметазидин	IIb	B
При сопутствующих заболеваниях/толерантности показано применение препаратов второй линии в качестве препаратов первой линии лечения у отдельных пациентов (например, дигидропиридины при низкой ЧСС)	I	C
У асимптомных пациентов с большими зонами ишемии миокарда (более 10%) могут быть рассмотрены БАБ	IIa	C
У пациентов с вазоспастической стенокардией должны быть рассмотрены БКК и нитраты, а БАБ исключены	IIa	B
<b>Предупреждение осложнений</b>		
Низкие дозы АСК ежедневно рекомендуются всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Клопидогрел показан в качестве альтернативы в случае непереносимости АСК	I	B
Статины рекомендуются всем больным со стабильной ИБС	I	A
Рекомендуется использование ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина) при наличии других обстоятельств (например, сердечной недостаточности, гипертензии или сахарного диабета)	I	A

кальцием – негативным фактором при ишемии миокарда (рис. 1) [8]. Ранолазин является частичным ингибитором окисления жирных кислот (рис. 1) [1, 8]. Препарат снижает сократимость, жесткость миокардиальной стенки, оказывает антиишемический эффект и улучшает перфузию миокарда без изменения сердечного ритма и АД [8].

Ранолазин рекомендуется назначать пациентам со стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии или отмечаются выраженные побочные эффекты [29, 32]. Особенно перспективно использование ранолазина у пациентов, которые не могут перенести инициацию или титрование дозы с ее увеличением при использовании применяющихся в настоящее время антиангинальных ЛС (по причине снижения на фоне этих ЛС уровня АД и ЧСС) [19].

Антиангинальная эффективность ранолазина была показана в нескольких исследованиях у пациентов с ишемической болезнью сердца

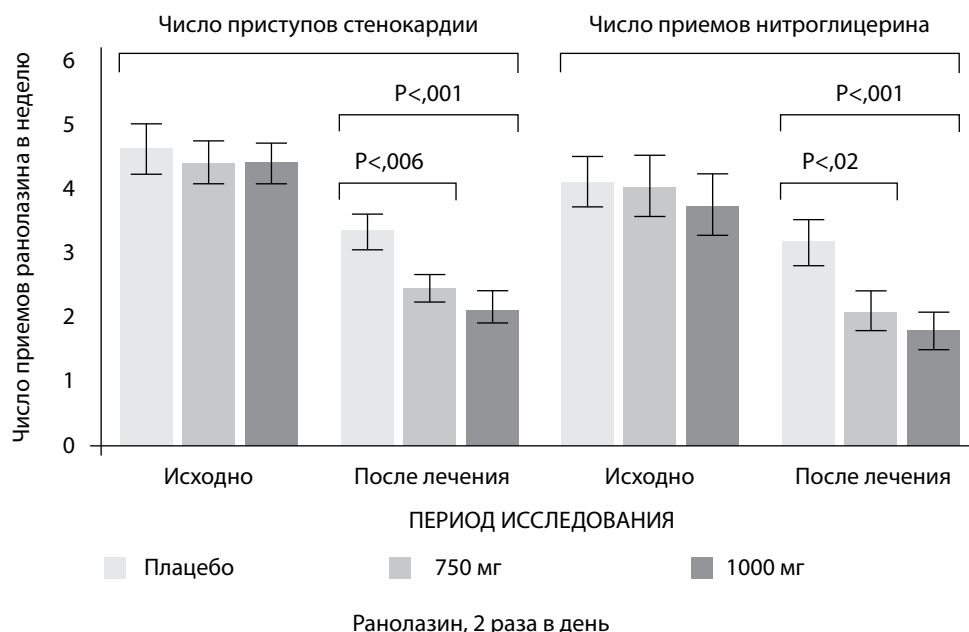


**Рис. 1. Два компонента антиангинального действия ранолазина: ингибирование окисления свободных жирных кислот (слева) и блокирование связанного с ишемией усиления позднего потока ионов натрия внутрь миокардиоцитов (справа), адаптировано из Stone R.H. et al., 2010; Gomberg-Maitland M. et al., 2013; Le D.T. et al., 2014 [1]**

со стабильной стенокардией (табл. 2) [2, 20], (рис. 2) [19]. В ходе трех клинических плацебо-контролируемых исследований в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии при добавлении к другим антиангинальным средствам препарат, по данным тредмил-теста, увеличивал время безболевого ходьбы, общее время физической нагрузки, время до появления ишемических изменений на ЭКГ, уменьшал количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине [4]. У пациентов со стенокардией напряжения ранолазин не только повышает толерантность к физической нагрузке, но и уменьшает тяжесть постишемических нарушений диастолической функции миокарда, не влияя на факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде (ЧСС и АД) [26, 41]. Изучалась эффективность ранолазина при остром коронарном синдроме, микроваскулярной коронарной дисфункции, а также впервые выявленной фибрилляции предсердий (ФП) – пароксизмальной ФП, хронической ФП, оценено влияние препарата на гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа; для доказательства эффективности ранолазина при вышеуказанных заболеваниях

(кроме хронической стабильной стенокардии) требуется проведение дополнительных клинических исследований (табл. 3). Ранолозин снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД, но механизм и последствия этого пока не установлены [8]. Дальнейшие исследования покажут, может ли ранолозин влиять на такие конечные точки, как сердечно-сосудистая смерть и ИМ у пациентов с ИБС [7, 27, 33, 37, 38].

По опубликованным данным, ранолозин хорошо переносится. В контролируемых клинических исследованиях наиболее часто сообщается о следующих побочных реакциях у лиц со стенокардией при применении ранолозина: головокружение (6,2%), головная боль (5,5%), запор (4,5%), тошнота (4,4%). Головная боль носит дозозависимый характер [7]. Частота синкопе при приеме ранолозина – менее 1% [8]. Отмечено небольшое, но достоверное дозозависимое увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ, хотя и не сопровождавшееся клинически значимыми нарушениями ритма. В клинических исследованиях в популяции пациентов с острым коронарным синдромом при приеме ранолозина не было показано увеличения риска возникновения аритмии и внезапной смерти. Однако в небольшой работе при увеличении дозы выше 1000 мг 2 раза/день и приеме других препаратов, увеличивающих QTc-интервал, либо при приеме других препаратов, ингибирующих натриевые каналы, было показано, что ранолозин



**Рис. 2. Частота приступов стенокардии и приемов нитроглицерина в популяции, сформированной в соответствии с назначенным вмешательством (intent-to-treat population). Адаптировано из Chaitman B.R. и соавт. [19]**

Примечание: Данные представлены в виде средних значений (SE). Значения P представлены для сравнения каждой из групп с применением ранолозина vs плацебо.



**Таблица 2**  
**Результаты основных клинических исследований, посвященных ранолозину [2, 20]**

Исследование		MARISA [18]	CARISA [19]	ERICA [37]	MERLIN-TIMI 36 [30]	TERISA [24]
1		2	3	4	5	6
Число участников	Активная группа	191	554 (279 – низкая доза, 275 – высокая доза)	281	3279	462
	Контроль	Н.д.	269	284	3281	465
Критерии включения		Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия, ОКС без элевации сегмента ST	Сахарный диабет и стабильная стенокардия
Доза ранолозина, продолжительность терапии		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	РН вначале ВВ, затем по 1000 мг 2 р/сут, медиана – 348 сут	500 мг и 1000 мг 2 раза в день, 3 недели
Другие ЛС		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/сут, НТГ по потребности	Терапию амлодипином продолжали, не применяли других антиангинальных ЛС, кроме НТГ по потребности и нитратов пролонгированного действия	Стандартная терапия СС	1–2 других антиангинальных ЛС (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты пролонгированного действия)
Первичная конечная точка		Общая продолжительность НПТ (12 часов после приема дозы РН)	Общая продолжительность НПТ (12 часов после приема дозы РН)	Средняя частота приступов стенокардии в неделю	Комбинированная (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или рецидивирующая ишемия)	Средняя частота приступов стенокардии во 2–8-ю недели лечения
Результат		Увеличение для всех доз	Увеличение для обеих доз	Снижение	Без изменений	Снижение
Побочные эффекты		Головокружение, тошнота, астения	Головокружение, запор, астения	Запор, головокружение и периферические отеки	Тошнота и запор	Н.д.

Примечания:

Таблица адаптирована из статьи Codolosa J.N. и соавт. (2014) [20] с дополнениями [2].

ИБС – ишемическая болезнь сердца; СС – (хроническая) стабильная стенокардия; ЛС – лекарственные средства; НТГ – нитроглицерин; ВВ – внутривенное введение; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; НПТ – нагрузочная проба на тредмиле; РН – ранолозин.

Клинические испытания – MARISA, Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina; CARISA, Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina; ERICA, Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina; TERISA, Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina; MERLIN, Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction.

**Таблица 3**

**Исследования, посвященные эффективности ранолозина при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптирована из Rayner-Hartley E., Sedlak T., 2016 с дополнениями)**

<b>Заболевание</b>	<b>Исследования, подтверждающие полезный эффект ранолозина</b>	<b>Исследования, не подтверждающие полезный эффект ранолозина</b>	<b>Рекомендации Руководств (американского, европейского)</b>	<b>Рекомендации инструкции по применению, утвержденной в Республике Беларусь</b>
Хроническая СС	Pepine [31] Chaitman [18] Chaitman [19] Stone [37, 38] Rousseau [32] Kosiborod [24]	Thadani [40]	ACCF/AHA 2012: класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В; ESC 2013: класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В	Показан к применению
Неполная реваскуляризация после чрескожного коронарного вмешательства	–	Weisz [44]	Недостаточно доказательств для поддержки регулярного использования	Нет
Острый коронарный синдром	–	Morrow [30]	Недостаточно доказательств для поддержки регулярного использования	Нет
Микроваскулярная коронарная дисфункция	Mehta [28] Villano [43] Tagliamonte [39]	Bairey Merz [17]	Противоречивые результаты исследований; может быть рассмотрена возможность назначения в рефрактерных случаях	Нет
Впервые выявленная/пароксизмальная фибрилляция предсердий	Koskinas [25] Reiffel [34]	Scirica [36]	Недостаточно доказательств для поддержки регулярного использования	Нет
Хроническая фибрилляция предсердий	–	De Ferrari [21]	Недостаточно доказательств для поддержки регулярного использования	Нет
Гликометаболический эффект	Chaitman [18, 19] Morrow [30] Eckel [22]	–	Недостаточно доказательств для поддержки регулярного использования	Нет

может привести к увеличению интервала QT [7, 23]. С другой стороны, некоторые исследователи показали благоприятное влияние ранолозина на электрофизиологические показатели и обнаружили у препарата антиаритмические свойства [7, 23]. Удлинение интервала QT на ЭКГ на фоне применения ранолозина (может возрасть приблизительно на 6 миллисекунд на максимально рекомендуемой дозе) не считается ответственным за феномен torsades de pointes [8].

С учетом метаболического механизма действия ранолозин можно комбинировать с традиционными антиангинальными гемодинамическими ЛС (бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, органическими нитратами), что повышает эффективность терапии при сохранении ее переносимости [9].





В целом ранолазин расценивается как эффективное антиангинальное средство, характеризующееся хорошей переносимостью (табл. 4) [8], а также наличием преимущества – отсутствием статистически значимого влияния на гемодинамику [42].

В настоящее время государственное предприятие «Академфарм» выпускает генерическое лекарственное средство белорусского производства Ранолазин-НАН. Препарат производится по стандартам GMP, что обеспечивает его высокое качество.

Биоэквивалентные клинические испытания лекарственного средства Ранолазин-НАН, таблетки пролонгированного действия 500 мг (Республика Беларусь), в сравнении с лекарственным средством Ранекса, таблетки пролонгированного действия 500 мг (Menarini International Operations Luxembourg S.A., Люксембург), проводились как открытое рандомизированное перекрестное в 3 этапа 4 периода и 2 последовательности исследование с участием взрослых здоровых добровольцев в условиях однократного и многократного приема натошак (RAN-2014). Клиническая база – 5-я городская клиническая больница (Минск), аналитическая и статистическая базы – БГУ (Минск). Полученные результаты позволяют сделать выводы о соответствии показателей сравнительной биодоступности таблеток пролонгированного действия Ранолазин-НАН (государственное предприятие «Академфарм», Республика Беларусь) таковым у препарата Ранекса (Menarini International Operations Luxembourg S.A., Люксембург). Параметры скорости абсорбции таблеток пролонгированного действия Ранолазин-НАН (государственное предприятие «Академфарм», Республика Беларусь) эквивалентны соответствующим показателям лекарственного средства Ранекса (Menarini International Operations Luxembourg S.A., Люксембург). Мощность исследования по ранолазину составила более 80% для используемой выборки.

Применение нового отечественного лекарственного средства Ранолазин-НАН позволяет обеспечить возможность терапии стабильной стенокардии в соответствии с международными стандартами (Американские рекомендации по диагностике и лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (2012), а также Европейские рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца (2013)) (табл. 1).

### **Способ применения и дозы [3]**

Ранолазин принимается внутрь вне зависимости от времени приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком (не размельчая, не разламывая и не разжевывая), запивая достаточным количеством воды.

Рекомендованная доза препарата Ранолазин-НАН составляет 500 мг 2 раза в сутки. При необходимости через 2–4 недели доза может быть повышена до максимально рекомендованной – 1000 мг 2 раза в сутки.

При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранолазин-НАН (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить суточную дозу до 500 мг 2 раза в сутки. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено.

**Таблица 4**

**Основные побочные эффекты, противопоказания, межлекарственные взаимодействия и предостережения при приеме антиишемических препаратов (ESC Guidelines, 2013, с добавлениями) [8]**

Класс препаратов	Побочные эффекты (часто или очень часто)	Противопоказания	Межлекарственные взаимодействия	Предостережения
Короткодействующие и пролонгированные нитраты	<ul style="list-style-type: none"> <li>– головная боль;</li> <li>– приливы жара, покраснение лица;</li> <li>– гипотензия;</li> <li>– обмороки и постуральная гипотензия;</li> <li>– рефлекторная тахикардия;</li> <li>– метгемоглобинемия</li> </ul>	гипертрофическая обструктивная кардиопатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил или подобные препараты);</li> <li>– α-адренергические блокаторы (фентоламин, празозин, пирроксан и др.);</li> <li>– блокаторы кальциевых каналов</li> </ul>	–
БАБ (атенолол, метопролол медленного высвобождения, бисопролол, карведилол)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– усталость, депрессия;</li> <li>– брадикардия;</li> <li>– блокада сердца;</li> <li>– бронхоспазм;</li> <li>– периферическая вазоконстрикция;</li> <li>– постуральная гипотензия;</li> <li>– импотенция;</li> <li>– гипогликемия/маскировка признаков гипогликемии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– низкая ЧСС или нарушение проводимости сердца;</li> <li>– кардиогенный шок;</li> <li>– астма;</li> <li>– осторожность при ХОБЛ; могут использоваться кардиоселективные β-блокаторы, если проводится лечение полностью с применением ингаляций стероидных препаратов или длительно действующими β-агонистам (изопротеренол, салбутамол и др.);</li> <li>– тяжелое сосудистое заболевание периферических артерий;</li> <li>– декомпенсированная сердечная недостаточность;</li> <li>– вазоспастическая стенокардия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– урежающие ритм антагонисты кальция;</li> <li>– депрессоры синусового угла или атриовентрикулярного проведения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Сахарный диабет;</li> <li>– ХОБЛ</li> </ul>
БКК (урежающие ЧСС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– брадикардия;</li> <li>– дефект (блокада) проведения сердца;</li> <li>– низкая фракция выброса;</li> <li>– запор;</li> <li>– гиперплазия десен</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– низкая ЧСС или нарушение ритма сердца;</li> <li>– симптом слабости синусового узла;</li> <li>– застойная сердечная недостаточность;</li> <li>– низкое АД</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– кардиодепрессанты (β-блокаторы, флекаинид);</li> <li>– одновременный прием СYP3A4-субстратов</li> </ul>	–



Окончание таблицы 4.

БКК (дигидропиридины)	<ul style="list-style-type: none"><li>– головная боль;</li><li>– отеки лодыжек;</li><li>– усталость;</li><li>– приливы;</li><li>– рефлекторная тахикардия</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– кардиоганный шок;</li><li>– тяжелый аортальный стеноз;</li><li>– обструктивная кардиомиопатия</li></ul>	СYP3A4-субстраты	–
Ивабрадин	<ul style="list-style-type: none"><li>– визуальные нарушения (фотопсия и затуманенность зрения);</li><li>– головная боль, головокружение;</li><li>– брадикардия;</li><li>– фибрилляция предсердий;</li><li>– блокада сердца</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– низкая ЧСС или нарушение ритма сердца;</li><li>– аллергия;</li><li>– тяжелое заболевание печени</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– лекарства, удлиняющие интервал QT;</li><li>– одновременный прием мощных ингибиторов цитохрома СYP3A4: антибиотиков (макролиды), коназолов, ингибиторов ВИЧ-протеаз (человеческого вируса иммунодефицита);</li><li>– антигрибковые препараты</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– возраст &gt;75 лет;</li><li>– тяжелая почечная недостаточность</li></ul>
Никорандил	<ul style="list-style-type: none"><li>– головная боль;</li><li>– приливы, покраснение лица;</li><li>– головокружение, слабость;</li><li>– тошнота;</li><li>– гипотензия;</li><li>– оральная, анальная, гастроинтестинальная язва</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– кардиогенный шок;</li><li>– сердечная недостаточность;</li><li>– низкое АД</li></ul>	ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил или подобные препараты)	–
Триметазидин	<ul style="list-style-type: none"><li>– дискомфорт в желудке;</li><li>– тошнота;</li><li>– головная боль;</li><li>– нарушения движения и походки</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– аллергия;</li><li>– болезнь Паркинсона;</li><li>– тремор и нарушения движения;</li><li>– тяжелая почечная недостаточность</li></ul>	не сообщалось	<ul style="list-style-type: none"><li>– умеренная почечная недостаточность;</li><li>– пожилые</li></ul>
Ранолазин	<ul style="list-style-type: none"><li>– головокружение;</li><li>– запор;</li><li>– тошнота;</li><li>– увеличение интервала QT</li></ul>	цирроз печени	<ul style="list-style-type: none"><li>– одновременный прием ингибиторов цитохрома СYP3A4 (дигоксин, симва-статин, циклоспорин);</li><li>– лекарств, удлиняющих интервал QT</li></ul>	–
Аллопуринол	<ul style="list-style-type: none"><li>– сыпь;</li><li>– дискомфорт в желудке</li></ul>	гиперчувствительность	меркаптопурины/азатиоприны	тяжелая почечная недостаточность

---

**Почечная недостаточность.** Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) рекомендуется осторожный подбор дозы препарата. Ранолазин-НАН противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин).

**Печеночная недостаточность.** Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени рекомендуется осторожный подбор дозы препарата. Ранолазин-НАН противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени.

**Пациенты пожилого возраста.** Подбор дозы препарата для пожилых пациентов должен проводиться с осторожностью. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться увеличение экспозиции ранолазина из-за возрастного снижения функции почек, повышенная частота возникновения побочных эффектов.

**Масса тела.** Повышенная частота возникновения побочных эффектов характерна для пациентов с низкой массой тела ( $\leq 60$  кг). Подбор дозы препарата для пациентов, относящихся к этой группе, должно проводиться с осторожностью.

**Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).** Подбор дозы для пациентов с ХСН средней или тяжелой степени (классы NYHA III–IV) должен проводиться с осторожностью) [3].

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к ранолазину или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- печеночная недостаточность средней или тяжелой степени;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) – одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), кроме амиодарона;
- беременность и кормление грудью;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены) [3].

■ **Выводы**

1. Ранолазин – новый антиангинальный препарат, эффективный в лечении стабильной стенокардии. Препарат рекомендуется назначать пациентам со стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты) или отмечаются выраженные побочные эффекты. 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).
2. В настоящее время на фармацевтическом рынке Республики Беларусь наряду с оригинальным лекарственным средством Ранекса (Берлин-Хеми/Менарини) присутствует отечественный генерик



препарат Ранолазин-НАН. Применение нового отечественного лекарственного средства Ранолазин-НАН (производства государственного предприятия «Академфарм») позволяет обеспечить возможность терапии стабильной стенокардии в соответствии с международными стандартами.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bagrij A., Prikolota O., Bagrij V. Seminar «Khronicheskaya ishemicheskaya bolezn' serdtsa: patogenez, klinika i sovremennye voprosy lecheniya» (02.06.2015 – 02.06.2016) [Seminar «Chronic ischemic heart disease: pathogenesis, clinic and modern issues of treatment» (02.06.2015–02.06.2016)]. Available at: <http://med-obuch.kz/khronicheskaya-ischemicheskaya-bolezn-ser>.
2. Baryshnikova A., Chorbinskaya S., Stepanova I. Mesto innovatsionnogo preparata ranolazina v lechenii ishemicheskoy bolezn'i serdtsa [The place of innovative drug ranolazina in the treatment of coronary heart disease]. *Novosti meditsiny portala Remedium.ru*. 29.12.2015. Available at: [www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=67768](http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=67768).
3. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva Ranolazin-NAH. Registratsionnoe udostoverenie № 16/06/2589 ot 06.06.2016. [Instructions for the medical use of the drug Ranolazin-NAH. Registration Certificate No. 16/06/2589 of 06/06/2016]. Available at: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/16\\_06\\_2589\\_s.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/16_06_2589_s.pdf).
4. Karpov Yu. (2011) Lechenie stabil'noj stenokardii – prioritet medikamentoznoj terapii [Treatment of stable angina pectoris is a priority of drug therapy]. *RMZH*, no 26, pp. 1593–1598.
5. Karpov Yu. (2013) Antianginal'naya terapiya: fokus na ranolazin [Antianginal therapy: focus on ranolazine]. *Consilium medicum*, no 5, pp. 26–31.
6. Lupanov V. (2003) Stabil'naya stenokardiya: taktika lecheniya i vedeniya bol'nykh v stacionare i ambulatornykh usloviyakh [Stable angina: tactics of treatment and management of patients in hospital and outpatient settings]. *RMZH*, 2003, no 9, pp. 556–563.
7. Lupanov V. (2012) Ranolazin pri ishemicheskoy bolezn'i serdtsa [Ranolazine in patients with coronary heart disease]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*, no 8 (1), pp. 103–109.
8. Lupanov V. (2014) Novye Evropejskie metodicheskie rekomendatsii 2013 g. po lecheniyu stabil'noj ishemicheskoy bolezn'i serdtsa [New European methodological recommendations 2013 on the treatment of stable coronary heart disease]. *RMZH*, no 2, pp. 98–105.
9. Lutaj M. (2008) Sovremennye printsipy medikamentoznogo lecheniya bol'nykh so stabil'noj stenokardiej [Modern principles of drug treatment of patients with stable angina]. *Ratsional'na farmakoterapiya*. no 2/1. Available at: <http://rpht.com.ua/ru-issue-article-107>.
10. Lutaj M., Lysenko A. (2015) Medikamentoznoe lechenie stabil'noj stenokardii [Drug treatment for stable angina]. *Zdorov'ya Ukraïni*. Available at: <http://health-ua.com/articles/2227>.
11. Makolkin V., Osadchij K. (2002) Sovremennye osobennosti lecheniya stabil'noj stenokardii [Modern features of treatment of stable angina pectoris]. *Farmatsevticheskij vestnik*, no 15, pp. 7–9.
12. Rekomendatsii polecheniyu stabil'noj ishemicheskoy bolezn'i serdtsa ESC 2013 [Recommendations for treatment of stable ischemic heart disease ESC 2013]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2014, no 7, vol. 111, pp. 7–79.
13. Solovej S. (2016) Novye perspektivy v lechenii stabil'noj stenokardii: fokus na ranolazin [New perspectives in the treatment of stable angina pectoris: focus on ranolazine]. *Meditsinskie novosti*, no 7, pp. 29–35.

- 
14. Tumarenko A., Skvortsov V. (2013) Perspektivnye voprosy farmakoterapii ishemicheskoy bolezni serdtsa [Perspective questions of pharmacotherapy of coronary heart disease]. *RMZH*, no 17, pp. 891–895.
  15. Frolova E. (2008) Stabil'naya stenokardiya: printsipy diagnostiki i lecheniya [Stable angina: principles of diagnosis and treatment]. *Rossiyskij semejnyj vrach*, no 1, vol. 12, pp. 4–29.
  16. Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A. (2004) Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*, vol. 110, pp. 904–910.
  17. Bairey Merz C.N., Handberg E.M., Shufelt C.L. (2016) A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*, vol. 37, no 19, pp. 1504–1513.
  18. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. (2004) Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, pp. 1375–1382.
  19. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. (2004) 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*, vol. 291, pp. 309–316.
  20. Codolosa J.N., Subroto Acharjee, Figueredo V.M. (2014) Update on ranolazine in the management of angina. *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 10, pp. 353–362.
  21. DeFerrari G.M., Maier L.S., Mont L. (2015) Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical CardioVersion) study. *Heart Rhythm*, vol. 12, pp. 872–878.
  22. Eckel R.H., Henry R.R., Yue P. (2015) Effect of ranolazine monotherapy on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, vol. 38, pp. 1189–1196.
  23. Keating G.M. (2008) Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs*, vol 68 (17), pp. 2483–2503.
  24. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A. (2013) 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*, vol. 61, pp. 2038–2045.
  25. Koskinas K.C., Fragakis N., Katritsis D. (2014) Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace*, vol. 16, no 7, pp. 973–979.
  26. Maier L.S. (2009) A novel mechanism for treatment of angina, arrhythmias, and diastolic dysfunction: inhibition of late I(Na) using ranolazine. *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 54, no 4, pp. 279–286.
  27. Makielski J.C., Valdivia C.R. (2006) Ranolazine and late cardiac sodium current – a therapeutic target for angina, arrhythmia and more? *Br J Pharmacol*, vol. 148, no 1, pp. 4–6.
  28. Mehta P.K., Goykhman P., Thomson LE. (2011) Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 4, pp. 514–522.
  29. Michels G., Kochanek M., Hoppe U.C. (2010) Ranolazine – an additional anti-anginal drug. *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 135, no 41, pp. 2037–2040.
  30. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. (2007) Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*, vol. 297, pp. 1775–1783.
  31. Pepine C.J., Wolff A.A. (1999) A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Ranolazine Study Group. *Am J Cardiol*, vol. 84, no 1, pp. 46–50.
  32. Reddy B.M., Weintraub H.S., Schwartzbard A.Z. (2010) Ranolazine. A New Approach to Treating an Old Problem. *Tex Heart Inst J*, vol. 37, no 6, pp. 641–647.



33. Reffelmann T., Klöner R.A. (2010) Ranolazine: anti-anginal drug with further therapeutic potential. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 8, no 3, pp. 319–329.
34. Reiffel J.A., Camm A.J., Belardinelli L. (2015) The HARMONY Trial: combined ranolazine and dronedarone in the management of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic and therapeutic synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, vol. 8, pp. 1048–1056.
35. Rousseau M.F., Pouleur .H, Cocco G., Wolff A.A. (2005) Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.*, vol. 5, pp. 311–316.
36. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. (2007) 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*, vol. 116, pp. 1647–1652.
37. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. (2006) Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 48, pp. 566–575.
38. Stone P.Y. (2010) The Anti-Ischemic Mechanism of Action of Ranolazine in Stable Ischemic Heart Disease. *JACC*, vol. 56, no 12, pp. 934–942.
39. Tagliamonte E., Rigo F., Cirillo T. (2015) Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography*, vol. 32, pp. 516–521.
40. Thadani U., Ezekowitz M., Fenney L., Chiang Y.K. (1994) Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. *Circulation*, vol. 90, pp. 726–734.
41. Truffa A.M., Newby L.K., Melloni C. (2011) Extended-release ranolazine: critical evaluation of its use in stable angina. *Vasc Health Risk Manag.*, vol. 7, pp. 536–539.
42. Velodaver Z., Wilson R.F., Garry D.J. (2012) Coronary heart disease: clinical, pathological, imaging and molecular profiles. 1st ed. New York: Springer Science, pp. 1–523.
43. Villano A., Di Franco A., Nerla R. (2013) Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.*, vol. 112, pp. 8–13.
44. Weisz G., Genereux P., Iniguez A. (2016) Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, vol. 387, pp. 136–145.

---

Поступила/Received: 07.08.2017

Контакты/Contacts: production@academpharm.by