

# Первый в классе антиангинальных средств блокатор позднего тока натрия — ранолазин — в лечении прогрессирующей стенокардии

**Общепринятым определением прогрессирующей стенокардии является увеличение количества и тяжести сохраняющихся в течение длительного времени приступов стенокардии напряжения. Обычно больные с этим видом нестабильной стенокардии указывают день (дату) повышения частоты и интенсивности загрудинной боли, отмечают снижение эффекта нитроглицерина наряду с увеличением потребности в нем. К этому варианту следует относить и случаи, когда к стенокардии напряжения присоединяются приступы стенокардии в покое. Нередко они сопровождаются изменениями конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, нарушениями сердечного ритма, элементами развития левожелудочковой недостаточности.**

Прогрессирующая стенокардия напряжения может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев и сопряжена с риском развития инфаркта миокарда (ИМ). Этот вид стенокардии можно рассматривать как своего рода выраженное обострение стабильной стенокардии напряжения. Клиническая картина ее достаточно характерна, и заподозрить прогрессирующую стенокардию можно даже на основании анализа анамнестических данных.

Несмотря на заметный прогресс в фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС), актуальной остается проблема разработки новых лекарственных средств, способных эффективно защитить кардиомиоциты от ишемического повреждения, положительно влиять на течение заболевания и улучшать качество жизни пациентов.

За последние годы во всем мире проведено большое количество экспериментальных

и клинических исследований, доказавших эффективность фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии/реперфузии. Основу лечения нестабильной прогрессирующей стенокардии составляют классические антиангинальные средства — органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов и β-адреноблокаторы, статины, антитромботические препараты, действие которых направлено преимущественно на изменение условий гемодинамики и реологии.

Антиангинальные средства, к сожалению, не всегда устраняют симптомы болезни, многие из них могут вызывать неблагоприятные гемодинамические и метаболические эффекты. В связи с этим весьма актуальной представляется разработка кардиопротекторных препаратов, способных защищать кардиомиоциты от ишемических повреждений, не вызывая изменений системных

гемодинамических параметров. В этом заключается суть концепции метаболического подхода к терапии ИБС. В соответствии с ней были разработаны такие группы кардиопротекторных средств, имеющие разную степень доказанной клинической эффективности:

- препараты, повышающие устойчивость миокарда к гипоксии;
- антиоксидантные средства;
- электроноакцепторы;
- анаболические стероидные и нестероидные средства;
- ингибиторы позднего тока натрия в натриевых каналах.

Ранолазин проявляет антиишемический эффект благодаря ингибированию позднего тока натрия, что, в свою очередь, препятствует перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция через натриево-кальциевый обменник. Таким образом ранолазин снижает тонус миокарда в диастолу, что приводит к уменьшению экстравазальной компрессии в миокарде и улучшению кровоснабжения зон ишемии без влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление.

В данной статье приведем случай эффективного применения ранолазина у больного среднего возраста с нестабильной прогрессирующей стенокардией на фоне компенсированного сахарного диабета (СД) 2 типа и артериальной гипертензии. Характерной особенностью этого случая можно считать тяжелый коронарный анамнез, включающий перенесенный ИМ и коронарографию с установкой 2 стентов.

## Клинический случай

**Мужчина Ч., 56 лет**, поступил в клинику 04.12.2015 г. с жалобами на средней интенсивности загрудинную боль длительностью 15-20 мин с иррадиацией в оба предплечья, одышку при физической нагрузке.

**Анамнез.** Приступообразные боли за грудиной, возникающие при ходьбе, имеющие давящий характер и исчезающие после прекращения нагрузки, отмечает с мая 2011 г. В этом же году 6 декабря перенес ИМ задней стенки левого желудочка (ЛЖ) без зубца Q. 26.12.2011 г. пациенту выполнена коронарография (КГ) (рис. 1), обнаружено мультисосудистое поражение

коронарных артерий с субокклюзией в дистальном сегменте правой коронарной артерии (ПКА; 99%) и критическими стенозами задней межжелудочковой ветви ПКА и в дистальном сегменте передней межжелудочковой ветви — ПМЖВ (75%). В тот же день была протентирована ПКА (стент Resolute 4,0-30), а 27.12.2011 г. — ПМЖВ в III сегменте (стент Promus 3,0-16), которые развернулись без остаточного стеноза.

В течение последующих 3 лет пациенту загрудинной боли не отмечал. В июле 2015 г. после поездки за границу появилась боль давящего характера, связанная с физической нагрузкой, которая исчезала после отдыха. К врачу не обращался. Приступы боли возникали примерно 1-2 р/мес и всегда были связаны с повышенной нагрузкой, после приема нитроглицерина или прекращения нагрузки боль купировалась.

Пациент продолжал принимать карведилол, валсартан, аспирин, триметазидин. В последние 5 дней почувствовал ухудшение состояния, отметил большую продолжительность приступов стенокардии и менее выраженный эффект от приема нитроглицерина.

Мужчина обратился к терапевту и был направлен в КГКБ № 5 с диагнозом «ИБС, нестабильная (прогрессирующая) стенокардия (30.11-04.12.2015 г.), атеросклеротический и постинфарктный (2011 г.) кардиосклероз. Состояние после КГ (2011) и имплантации 2 стентов. СН I ст. Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск — очень высокий. СД 2 типа, тяжелая форма. Универсальная диабетическая ангиопатия (макро- и микроангиопатия) нижних конечностей. Диабетическая ретинопатия — сосудистая форма, макулопатия — непролиферативная стадия, начальная катаракта обоих глаз. Диабетическая периферическая полинейропатия нижних конечностей. Диабетический стеатогепатоз».

Диагноз СД был установлен в 1996 г., в связи с чем пациент регулярно проходит стационарное лечение (последний раз — 29.01-12.02.2015 г.), принимает инсулина детемир 24 ЕД утром и вечером, метформин 1500 мг/сут и саксаглиптин 5 мг утром.

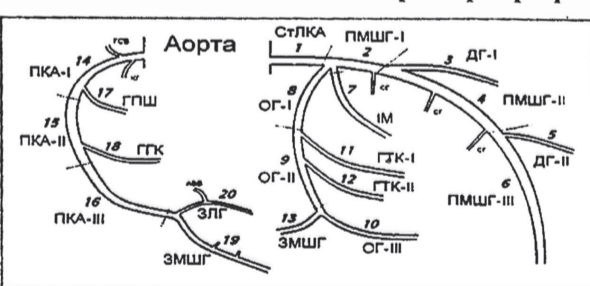
**При поступлении:** состояние относительно удовлетворительное, ЧСС 78 уд./мин, артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. Аскультация легких: дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги. Периферических отеков нет. На ЭКГ при поступлении электрическая ось не отклонена, правильный синусовый ритм. ЧСС — 64 уд./мин. Депрессия ST в I, II, AVF, V3-V6 — 1-1,5 мм, отрицательный

Державне управління справами  
Клінічна лікарня «Феофанія»  
Центр інтервенційної кардіорадіології тел. (044) 259-61-62

ПРОТОКОЛ КОРОНАРОГРАФІЇ № 371

П.І.Б.: Ч. Володимир Єгорович  
Дата: 26.12.2011р час: 10:35. Історія хвороби № 4866/3  
Дата народження 29.07.1959р. повних років 52р. стать: чол.  
Відділення: Центр інтервенційної кардіорадіології.  
Діагноз при направленні: ІХС. Гострий не-Q інфаркт міокарда від 06.12.2011.

**Коронарографія**



Катетери	JL-4 F-5; JR-4 F-5;
Інтродюсер	5-F
Доступ	права стегнова артерія
Анестезія	«Лідокаїн» 1% — 20,0 (місцево)
Контрастна речовина	«Оптірей-350» — 150,0
Реакція на контраст	відсутня

Артерія	Стеноз				
	25%	50%	75%	90%	99% 100%
1 ЛКА (стовбур)					
2 ПМШГ (I сегмент)	X				
3 ДГ-I					
4 ПМШГ (II сегмент)		X			
5 ДГ-II					
6 ПМШГ (III сегмент)			X		
7 ІМ					
8 ОГ (I сегмент)					
9 ОГ (II сегмент)		X			
10 ОГ (III сегмент)					
11 ОГ (ГТК-I)		X			
12 ОГ (ГТК-II)					
13 ОГ (ЗМШГ)					
14 ПКА (I сегмент)					
15 ПКА (II сегмент)					X
16 ПКА (III сегмент)		X			
17 ПКА (ГПШ)					
18 ПКА (ГТК)					
19 ПКА (ЗМШГ)			X		
20 ПКА (ЗЛГ)					
Судини без обструктивних змін					

Тип коронарного кровотоку: правий X, лівий, змішаний

Примітки: Коронарне стентування ПКА, ПМШГ.

Рекомендації: Коронарне стентування ПКА, ПМШГ.

Умовні позначення: ЛКА — ліва коронарна артерія; ПМШГ — передня міжшлуночкова гілка; ДГ — діагональна гілка; ОГ — огинаюча гілка; ГТК — гілка тупого кута; ЗЛГ — задня латеральна гілка; ЗМШГ — задня міжшлуночкова гілка; ПКА — права коронарна артерія; ГПШ — гілка правого шлуночка; ГТК — гілка гострого кута; ГСВ — гілка до синусового вузла; АВВ — гілка до AV вузла

Рис. 1. Протокол КГ больного Ч., 2011 г.

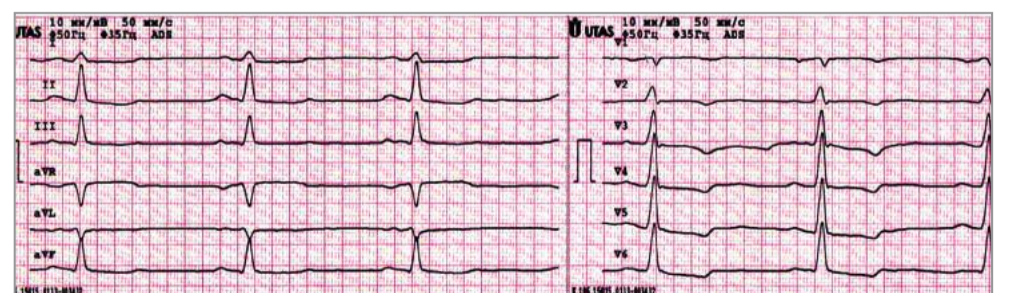


Рис. 2. Результаты ЭКГ больного Ч. при поступлении. Диагноз: нестабильная (прогрессирующая) стенокардия

низкоамплитудный зубец Т в прекардиальных отведениях (рис. 2).

На основании данных лабораторных исследований, выполненных при поступлении (04.12.2015 г.), у пациента выявлены полицитемия, относительное снижение фильтрационной способности почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с 113 до 95 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), повышенные активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) без повышения КФК-МВ, нецелевые уровни общего холестерина и триглицеридов (табл. 1). Двукратное исследование тропонина Т, а также невысокие показатели КФК-МВ при поступлении исключили ИМ.

Пациенту было назначено лечение: эноксапарин 0,8 мл п/к 2 раза, карведилол 50 мг/сут, валсартан 320 мг/сут, аспирин 75 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут, ранолазин (Ранекса) 1000 мг/сут, антидиабетические препараты.

В процессе лечения состояние больного оставалось стабильным, приступы загрудинной боли не рецидивировали, улучшились показатели биохимического анализа крови, липидный спектр. Изменения на ЭКГ при выписке 15.12.2015 г. (рис. 3) были незначительными.

Динамика ЭхоКГ показателей ЛЖ больного представлена в таблице 2. Согласно архивным данным, начиная с 2011 г. при ЭхоКГ визуализировалось уплотнение стенок аорты, незначительная регургитация в створках митрального и трикуспидального клапанов. За последний год отмечена стабилизация объемных характеристик ЛЖ со смешанной (систолической и диастолической) дисфункцией и фракцией выброса ЛЖ 47,7%.

Проведение пробы с дозированной физической нагрузкой 20.01.2016 г. было неинформативным: при достижении пороговой нагрузки 100 Вт пациент прекратил педалирование из-за усталости в ногах без достижения субмаксимальной ЧСС или наличия диагностических критериев ишемии.

Через 1 мес после начала приема Ранексы 1000 мг/сут (04.01.2016 г.) сохранялась умеренная диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушения расслабления, однако сократительная способность ЛЖ улучшилась – фракция выброса ЛЖ

Анализ	Показатели	30.01.2015 г.	04.12.2015 г.	13.01.2016 г.
Клинический анализ крови	Гемоглобин (г/л)	159	177	147
	Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	5,2	5,5	5,0
	Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	4,7	7,3	5,4
	Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	232	245	236
	СОЭ (мм/ч)	8	2	10
Биохимические показатели крови	Креатинин (мкмоль/л)	64,2	74	67
	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	113	95	107
	Общий холестерин (ммоль/л)	3,3	4,1	3,6
	Триглицериды (ммоль/л)	1,2	1,7	0,9
	АЛТ (Ед/л)	12	27	26
	АСТ (Ед/л)	19	36	34
	КФК (Ед/л)	150	386	188
Коагулограмма	КФК-МВ		19	
	Протромбиновый индекс (%)	98	93	84
	Активированное время рекальцификации (с)	100	110	154
	Толерантность плазмы к гепарину (мин, с)	5'15"	3'50"	5'22"
	Фибриноген (г/л)	4,0	3,6	2,2

Примечание: СКФ рассчитывалась по формуле MDRD (для наборов со стандартизацией креатинина по референтному реактиву SRM 967).

Дата исследования	Эхокардиографические размеры ЛЖ		Фракция выброса, %	Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>
	КСО, мл	КДО, мл		
16.03.2011 г.	72,4	133,5	45	
12.02.2015 г.	64,8	128,2	49	120
05.12.2015 г.	68,8	131,5	47,7	124
04.01.2016 г.	68,6	133,1	49,2	
29.02.2016 г.	68,2	135,6	49,6	124

Примечание. КСО – конечнотелостический объем, КДО – конечнодиастолический объем, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ.

увеличилась с 47,7 до 49,2%. Нарушений локальной сократимости обнаружено не было. Важно, что сохранялась высокая антиангинальная эффективность принимаемой терапии: потребность в использовании нитратов короткого действия в форме спрея возникла только 3 раза за весь период наблюдения.

На зарегистрированной от 04.01.2016 г. ЭКГ (рис. 4) депрессия ST в отведениях I, II, III, AVF, V3-V5 исчезла, отрицательный зубец Т в отведениях V1-V5 был низкоамплитудным (0,5-1 мм).

На контрольном визите через 3 мес (29.02.2016 г.) состояние пациента оценивалось как удовлетворительное. Частота ангинозных приступов составляла 1-2 в неделю, при этом они носили кратковременный характер, практически не ограничивали физическую активность

и в большинстве случаев не требовали применения нитратов. Показатели центральной гемодинамики сохранялись на удовлетворительном уровне.

На ЭКГ депрессия ST в стандартных и грудных отведениях не определялась, проявились положительные зубцы Т в прекардиальных отведениях (рис. 5).

Отдельно хотелось бы обратить внимание на динамику гликемического профиля плазмы крови, который на фоне регулярного приема ранолазина стал более стабильным. Если на начальных этапах использования препарата уровень глюкозы натощак повышался в течение суток до 10,3 ммоль/л, то через почти 4 мес этот показатель в течение суток варьировал в пределах 5,7-7,4 ммоль/л без коррекции основной антидиабетической терапией (табл. 3).

При 24-часовом мониторинге ЭКГ, проведенном 23.02.2016 г., отмечено несколько эпизодов депрессии сегмента ST (в 18:30 и 6:33). Оба эпизода, согласно записи из дневника больного, были связаны с чрезмерной физической нагрузкой: в первом случае – с подъемом на 9-й этаж, во втором – со слишком энергичной утренней зарядкой. Пациента проинформировали о недопустимости физических перегрузок подобного характера или (при их необходимости) обязательном предварительном приеме нитратов.

### Обсуждение

Благодаря особому антиишемическому механизму действия ранолазин может считаться препаратом выбора у пациентов с тяжелой и рефрактерной стабильной стенокардией как в дополнение к традиционной антиангинальной терапии, так и вместо препаратов первой линии при их неудовлетворительной переносимости. В 4 рандомизированных исследованиях была продемонстрирована эффективность ранолазина у больных ИБС. Так, на фоне приема препарата отмечались увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение количества эпизодов стенокардии, снижение потребности в приеме нитроглицерина.

В данных исследованиях оценивалась эффективность терапии ранолазином у 9088 пациентов с различными формами

стенокардии (табл. 4). Участники принимали препарат Ранекса в форме таблеток. В целом 1579 больных были включены в 3 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследования – MARISA, ERICA, CARISA продолжительностью от 6 нед до 1 года. Кроме того, дополнительно пациенты (n=1251) получали лечение препаратом Ранекса в открытых долгосрочных исследованиях: на протяжении >1 года – 1221, >2 лет – 613, >3 лет – 531, >4 лет – 326 больных.

В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) изучали влияние трех различных доз ранолазина (500, 1000 или 1500 мг 2 р/сут) у 191 пациента со стенокардией напряжения на общую продолжительность физической нагрузки. Все дозы ранолазина при монотерапии хорошо переносились и оказались эффективными в снижении частоты стенокардии и увеличении продолжительности нагрузки (на 94, 103 и 116 с соответственно; p<0,005 по сравнению с плацебо).

В исследовании ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) изучалось, может ли ранолазин уменьшать частоту приступов стенокардии при персистирующих симптомах, несмотря на прием максимально рекомендуемых доз амлодипина. Больным стабильной стенокардией (n=565), у которых отмечалось  $\geq 3$  приступа стенокардии в неделю на фоне максимальных доз амлодипина, дополнительно назначали ранолазин. Пациентов рандомизировали на группы приема ранолазина в дозе 1000 мг 2 р/сут или плацебо в течение 6 нед. Полученные результаты продемонстрировали, что ранолазин в комбинации с амлодипином достоверно снижает частоту приступов стенокардии по сравнению с монотерапией амлодипином (2,88 vs 3,31 приступа стенокардии в неделю; p=0,028). Средняя частота приема таблеток нитроглицерина в неделю сократилась до 2,03 по сравнению с 2,68 на фоне монотерапии амлодипином (p=0,014).

В исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina)

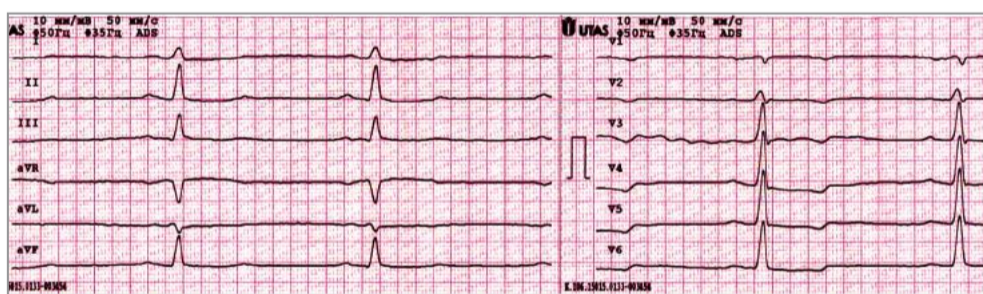


Рис. 3. ЭКГ больного Ч. при выписке

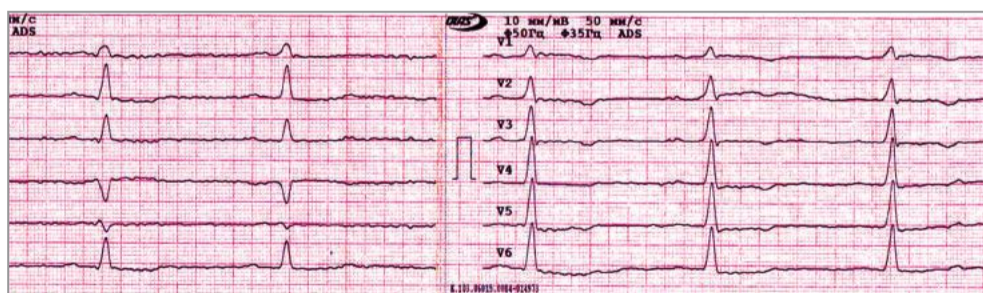


Рис. 4. ЭКГ больного Ч. после 30-дневного курса приема ранолазина 1000 мг/сут

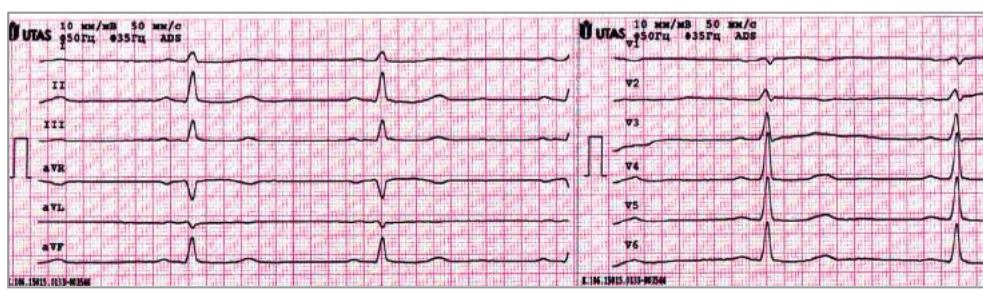


Рис. 5. ЭКГ больного Ч. (29.02.2016 г.) после 3-месячного приема ранолазина 1000 мг/сут

Продолжение на стр. 46.

# Первый в классе антиангинальных средств блокатор позднего тока натрия — ранолазин — в лечении прогрессирующей стенокардии

Продолжение. Начало на стр. 44.

пациенты были рандомизированы на 3 параллельные группы. Первичной целью исследования была оценка влияния использования ранолазина в дозе 750 мг или 1000 мг по сравнению с плацебо на результаты тредмил-теста у 823 больных с персистирующими симптомами стабильной стенокардии на фоне применения средних доз атенолола, амлодипина или дилтиазема. Исследование продемонстрировало способность ранолазина достоверно улучшать переносимость физической нагрузки. Так, продолжительность выполнения нагрузки увеличилась на 115,6 с от исходной в двух группах, принимавших ранолазин, против 91,7 с в группе плацебо ( $p=0,01$ ); кроме того, отмечалось увеличение времени до появления приступа стенокардии.

Исследование TERISA было специально спланировано для изучения эффективности ранолазина у больных СД и стенокардией. В общей сложности в него включили 949 пациентов из 104 центров в 14 странах Европы и США. Средний возраст участников составил 64 года (61% — мужчины), средняя продолжительность СД — 7,5 лет, средний исходный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — 7,3%. На фоне дополнительного приема ранолазина 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,  $p=0,003$ ). Вместе с тем частота серьезных нежелательных явлений в группах ранолазина и плацебо была сопоставимой.

В недавних работах было показано благоприятное влияние препарата на функцию эндотелия сосудов у больных стабильной стенокардией. В исследовании S. H. Deshmukh и соавт. терапия ранолазином (1000 мг 2 р/сут в течение 6 нед) зна-

чительно 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 диметиларгинина, снижались в группе лечения ранолазином. Точные механизмы этих эффектов пока не известны.

Ранолазин способствует уменьшению уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа. При ИБС высокого риска препарат улучшает контроль гликемии у больных СД и снижает вероятность развития гипергликемии у лиц с риском развития СД. При этом ранолазин продемонстрировал эффективное антиангинальное действие у пациентов с СД, в связи с чем его можно считать перспективным антиишемическим препаратом у больных со стабильной стенокардией и нарушенным метаболизмом глюкозы. Механизм влияния ранолазина на обмен глюкозы остается неизвестным. В эксперименте препарат повышал секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, возможно, за счет воздействия на ионные каналы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Путем влияния на поздние натриевые каналы ранолазин оказывает благоприятный эффект на сократимость миокарда и диастолическое напряжение, а также улучшает диастолическую функцию у лиц с сердечной недостаточностью. В исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes — Thrombolysis in Myocardial Infarction) 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 ранолазином.

Эффективность ранолазина у больных с ОКБ без элевации сегмента ST активно дискутируется в медицинской литературе.

В частности, в упомянутом международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERLIN-TIMI 36 оценивалась эффективность и безопасность ранолазина у 6560 пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без элевации сегмента ST. Исследование не продемонстрировало различий между группами ранолазина и плацебо по уровню кардиоваскулярной смертности и частоте повторных ИМ (10,4 vs 10,5% соответственно). В то же время повторные ишемические атаки достоверно реже отмечались в группе ранолазина (13,9 vs 16,1% в группе плацебо;  $p=0,03$ ). В последствии был проведен анализ подгруппы из 3565 пациентов — участников исследования MERLIN-TIMI 36, у которых перед госпитализацией отмечалась стабильная стенокардия (как и в нашем случае). Из этих больных 1789 были рандомизированы в группу ранолазина (внутривенное введение с последующим пероральным приемом по 1000 мг 2 р/сут) и 1776 — в группу плацебо (пероральный прием) в дополнение к стандартной терапии (95% получали аспирин, 89% —  $\beta$ -адреноблокаторы, 78% — статины). Медиана наблюдения составила 350 дней. Частота достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или рецидив ишемии миокарда) была статистически значимо ниже на 14% в группе ранолазина по сравнению с группой плацебо ( $p=0,017$ ). Риск рецидива ишемии миокарда был достоверно ниже на 22% на фоне приема исследуемого препарата ( $p=0,002$ ). После 8 мес лечения продолжительность выполнения нагрузочного теста на беговой дорожке была значительно выше в группе ранолазина (514 с vs 482 с в группе плацебо;  $p=0,002$ ). Следует отметить, что особенностью данного исследования было наличие сопутствующего СД у более трети участников.

Риск кардиоваскулярной смерти или развития ИМ существенно не различался в обеих группах (относительный риск 0,9). Анализ дополнительных конечных точек (табл. 4) подтвердил антиангинальную эффективность ранолазина. Так, на фоне приема препарата на 23% снизился риск ухудшения течения стенокардии и на 19% уменьшилась потребность в дополнительном назначении еще одного антиангинального препарата или увеличении его дозы. Безопасность ранолазина и плацебо была сопоставимой за исключением

незначительного увеличения частоты головокружений, тошноты и запоров в группе ранолазина. В то же время количество регистрируемых при холтеровском мониторинге клинически опасных аритмий было достоверно меньшим в группе ранолазина (73,7 vs 83,1% в группе плацебо, отношение рисков — 0,89;  $p<0,001$ ).

В исследовании MERLIN-TIMI 36 не была показана достоверная разница в уменьшении частоты сердечно-сосудистой смерти и ИМ в группах ранолазина и плацебо. По нашему мнению, это связано с большой разнородностью исследуемой группы больных. В настоящее время в Западной Европе и США широко используется термин «острый коронарный синдром». Он включает нестабильную стенокардию и ИМ без зубца Q, то есть те патологические состояния, которые систематизированы в исследовании MERLIN-TIMI 36. По сути ОКБ представляет собой обострение коронарной болезни с тромботической окклюзией коронарной артерии, иными словами, начальный период острого ИМ. При ведении таких больных ключевое значение имеет как можно более раннее проведение антиромботической терапии с целью реканализации пораженного коронарного сосуда и предупреждения развития данного синдрома.

В приведенном клиническом случае принципиально важным было использование препарата у больного нестабильной стенокардией, в генезе которой превалировала не тромботическая субокклюзия, а хроническое прогрессирующее несоответствие между потреблением кислорода миокардом и его доставкой. В то же время в исследовании MERLIN-TIMI 36 частота возникновения у больных с ОКБ повторных ишемических событий (в виде приступов стенокардии) в группе ранолазина была на 12,4% ниже, чем в группе плацебо ( $p<0,03$ ).

## Выводы

На основании анализа данных исследований с участием более чем 3500 пациентов с ОКБ и предшествующей стабильной стенокардией можно заключить, что ранолазин оказывает значимый антиангинальный эффект, достоверно снижая частоту рецидивирующей ишемии миокарда и препятствуя прогрессированию стенокардии. В международных исследованиях, а также в представленном нами клиническом случае была продемонстрирована безопасность терапии препаратом: ранолазин не увеличивал общую смертность, частоту внезапной смерти и документированной симптомной аритмии. Важно упомянуть — больной Ч., который поступил в нашу клинику с диагнозом нестабильной стенокардии, был выписан с рекомендациями, соответствующими исходной антиангинальной медикаментозной терапии (за исключением назначения вместо триметазидина ранолазина). На фоне приема последнего в течение 3 мес стабилизировалась стенокардия, улучшился гликемический профиль, повысилось качество жизни пациента. Об эффективности проводимой терапии свидетельствовали также подтвержденные признаки улучшения внутрисердечной гемодинамики (уменьшение систолической дисфункции ЛЖ и увеличение фракции выброса ЛЖ).

Список литературы находится в редакции.

Таблица 3. Динамика уровня глюкозы в крови больного Ч. на фоне приема ранолазина 1000 мг/сут

Время	Уровень глюкозы крови, ммоль/л			
	04.12.2015 г.	13.12.2015 г.	18.01.2016 г.	25.02.2016 г.
8:00	9,3	7,2	5,7	6,1
13:00	8,1	5,8	3,9	7,4
17:00	7,7	8,1	7,0	6,9
22:00	10,3	8,7	7,2	5,7

Таблица 4. Основные клинические исследования, посвященные ранолазину

Характеристика	MARISA	CARISA	ERICA	MERLIN-TIMI 36	TERISA
Критерии включения	Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия, ОКБ без элевации сегмента ST	СД и стабильная стенокардия
Количество больных, n	175	823	565	6560	949
Период наблюдения	12 и 24 мес	3, 12 и 24 мес	6 нед	348 дней	8 нед
Доза ранолазина	500, 1000, 1500 мг 2 р/сут	750 или 1000 мг 2 р/сут	1000 мг 2 р/сут	1000 мг 2 р/сут	1000 мг 2 р/сут
Первичная конечная точка (ранолазин против плацебо)	Увеличение продолжительности физической нагрузки	Увеличение продолжительности физической нагрузки	Снижение частоты приступов стенокардии	Комбинированная: (кардиоваскулярная смерть, ИМ, рецидив ишемии*)	Частота приступов стенокардии
Вторичная конечная точка (ранолазин против плацебо)	Время до появления приступа стенокардии, время до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST $\geq 1$ мм	Время до появления стенокардии, при пробе с физической нагрузкой	Частота применения нитратов в неделю	Комбинированная: (кардиоваскулярная смерть, ИМ, тяжелый рецидив ишемии)	Количество случаев использования сублингвальных нитратов
Побочные эффекты	Головокружение, тошнота, астения	Головокружение, запор, астения	Запор, головокружение и периферические отеки	Тошнота и запор	

Примечание. \* Признаками рецидива ишемии считали ЭКГ-изменения, обусловившие госпитализацию или срочную реваскуляризацию миокарда или ухудшение стенокардии на  $\geq 1$  функциональный класс, требовавшее срочного усиления антиангинальной терапии.