

Н.М. Шуба, д.м.н., професор, Т.Д. Воронова, к.м.н., С.П. Кир'яченко, Г.І. Метеньканич, О.С. Залуцька, А.А. Лаврентьєва,
кафедра терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Визначення ефективності ранолазину та його вплив на функцію клітин у хворих з ішемічною хворобою серця

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – ураження міокарда, зумовлене розладами коронарного кровообігу, що виникає внаслідок порушення рівноваги між надходженням і метаболічною потребою серцевого м'яза в кисні. Одним із проявів ІХС є стабільна стенокардія.

Поширеність стенокардії суттєво зростає з віком незалежно від статі. У жінок цей показник становить 5-7% у віці 45-64 роки і 10-12% у віці 65-84 роки. У чоловіків – 4-7% у віці 45-64 роки та 12-14% у 65-84 роки [1]. Стенокардія значно поширена серед людей зрілого, а також літнього віку.

Стабільна ІХС характеризується наявністю пов'язаних з ішемією епізодів зворотного дисбалансу між потребами та кровопостачанням міокарда, що зазвичай провокуються фізичним навантаженням, емоційним напруженням або іншими чинниками стресового характеру і можуть повторюватися, проте можуть з'являтися й спонтанно. Наслідки ішемії розвиваються в прогнозованій послідовності, яка включає [1]:

- підвищення концентрацій Na^+ та K^+ у венозній крові у ділянці ішемії;
- ознаки діастолічної дисфункції шлуночка та, як наслідок, систолічної дисфункції з регіональними порушеннями скоротливості стінок;
- виникнення змін комплексу ST-T;
- серцевий ішемічний біль (стенокардія).

Залежно від толерантності до фізичного навантаження розрізняють 4 функціональні класи (ФК) стабільної стенокардії (за класифікацією Канадського кардіологічного товариства) [4].

У більшості випадків діагноз встановлюється виходячи виключно з історії хвороби пацієнта, хоча нерідко для його підтвердження необхідно провести фізичне обстеження та об'єктивні тести для виключення альтернативних діагнозів, а також оцінки тяжкості основного захворювання. Характеристики дискомфорту, що супроводжує ішемію міокарду (стенокардії), можна поділити на 4 категорії: місце розташування, природа, тривалість і зв'язок із фізичним навантаженням та іншими чинниками, що спричиняють посилення або послаблення дискомфорту.

Лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією є складною проблемою та базується на сучасних уявленнях про патогенез цього захворювання.

Традиційно в терапії стенокардії застосовують препарати, що впливають на баланс потреби/забезпечення киснем і/або знижують споживання кисню чи підвищують кровопостачання. Однак протягом останніх

років додатково до β -блокаторів, нітратів та антагоністів кальцію рекомєндований ранолазин [3].

У 2008 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) затвердило ранолазин як додаткову терапію для пацієнтів зі стабільною стенокардією, що важко піддається лікуванню препаратами першої лінії терапії (β -блокаторами та/або антагоністами кальцію), або в разі непереносимості таких препаратів [1].

Ранолазин – це новий антиангінальний препарат – селективний інгібітор пізнього тока через натрієві канали, який пригнічує пізній натрієвий ток в ішемізованих кардіоміоцитах, тим самим перешкоджаючи внутрішньоклітинному перенавантаженню іонами натрію і, відповідно, іонами кальцію. Це, у свою чергу, сприяє покращенню діастолічного розслаблення міокарда. Відповідно, за рахунок цього покращується коронарний кровоток, оскільки заповнення коронарних артерій відбувається в діастолу.

Клінічний ефект ранолазину полягає в зменшенні частоти нападів стенокардії та потреби в нітрогліцерині. На відміну від нітратів, β -блокаторів та антагоністів кальцію ранолазин не впливає на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень. Гемодинамічна нейтральність ранолазину дозволяє проводити ефективну антиангінальну терапію в пацієнтів зі схильністю до гіпотонії або брадикардії [6]. Ранолазин був включений як препарат другого ряду в сучасних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів зі стабільної ІХС у 2013 р. Водночас у рекомендаціях щодо лікування стабільної коронарної хвороби серця в США ранолазин – перша лінія в антиангінальній терапії [7].

Антиішемічна дія ранолазину може бути пов'язана з покращенням кровопостачання в ділянки ішемії за рахунок зниження тону міокарда в діастолу. За допомогою однофотонної емісійної томографії в дослідженнях у хворих на ІХС продемонстрована здатність зменшувати трансмуральну дисинхронію міокарда лівого шлуночка [16].

Ранодомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження MARISA (монотерапія ранолазином), CARISA (ранолазин на додачу до стандартної антиангінальної

терапії), ERICA (ранолазин на додачу до максимальної дози амлодипіну) довели достовірну антиангінальну та антиішемічну ефективність ранолазину як у монотерапії, так і в різних комбінаціях з іншими антиангінальними лікарськими засобами [2, 8, 9].

Враховуючи вищевикладене, а саме механізм дії та позитивний вплив ранолазину на перебіг стенокардії, ми провели дослідження, метою якого було вивчити ефективність ранолазину та його вплив на функцію клітин у хворих на ІХС.

Критерії включення в дослідження: ІХС зі стабільною стенокардією ФК I-III; чоловіки та жінки віком до 80 років. У дослідження включалися хворі з верифікованим діагнозом ІХС із проявами стенокардії ФК I-III, серцевої недостатності ФК I-III.

Критерії виключення: гіперчутливість до досліджуваних препаратів; хронічна хвороба нирок $\geq$ II стадії; ожиріння (ІМТ понад 30 кг/м²); інфаркт міокарда та його ускладнення; гостре порушення мозкового кровообігу; наявність злоякісних новоутворень; відмова від участі в дослідженні; участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні; хронічне обструктивне захворювання легень; вроджені та набуті вади серця.

Матеріал та методи

Дане пілотне дослідження було проведено на базі терапевтичного відділення клінічної міської лікарні № 7 м. Києва. Проаналізовано показники 10 хворих на ІХС: стабільна стенокардія ФК I-III, чоловіки та жінки віком від 55 до 80 років (4 жінки, 6 чоловіків).

Усім хворим до початку лікування та через місяць терапії проводили традиційні клінічні методи дослідження, що включали: збір анамнезу захворювання, об'єктивне обстеження, анкетування. Також проводили загальноклінічні обстеження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів натрію, калію, кальцію, холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, білірубину, аланін-амінотрансферази (АлАТ), аспартат-амінотрансферази (АсАТ), загального білка, альбуміну, лактатдегідрогенази (ЛДГ), С-реактивного білка (СРБ), тригліцеридів, сечової кислоти, нітриту, заліза, фосфору, магнію, креатиніну, загального антиоксидантного статусу, малонового діальдегіду (МДА), апоптозу.



Н.М. Шуба

Для статистичного оброблення даних застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера Microsoft Excel 2007 (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та обробки даних «Біостатистика», SPSS Statistics 20 (IBM, США). Для лікування використано ранолазин (Ранекса, виробник – «Менаріні-Фон Хейден ГмбХ», Лейпцігер штрассе 7-13, Дрезден, Німеччина) у дозі 500 мг двічі на добу протягом місяця в 10 пацієнтів.

Пацієнти, які увійшли в програму дослідження, до та під час лікування залишалися на своїй основній терапії (β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, антагоністи рецепторів ангіотензину II, дезагреганти, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту).

Дослідження концентрації показників проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Labline-100 (WestMedika, Австрія).

Дослідження концентрації тригліцеридів виконували з використанням готових реагентів Triglycerides (BioSystems, Іспанія); дослідження концентрації холестерину – Cholesterolliquicolor (Human, Німеччина), холестерину ЛПВЩ – HDL Cholesterol liquicolor (Human, Німеччина).

Дослідження концентрації натрію у плазмі крові виконували за ферментативним колориметричним методом з використанням набору готових реагентів Sodium liquicolor (Human, Німеччина), концентрації хлоридів у сироватці крові – за методом з використанням набору готових реагентів Chloride liquicolor (Human, Німеччина), заліза – Iron liquicolor (Human, Німеччина), магнію – Magnesium liquicolor, фосфору – Phosphorus liquirapid (Human, Німеччина), дослідження концентрації калію у крові виконували за ферментним УФ-методом з використанням набору готових реагентів Potassium liquiUV (Human, Німеччина).

Дослідження концентрації СРБ виконували за турбідиметричним методом з використанням набору готових реагентів C-reactive protein (BioSystems, Іспанія).

Дослідження концентрації ферментів виконували з використанням набору готових реагентів Alanine amino transferase та Aspartate amino transferase (BioSystems, Іспанія).

Дослідження концентрації білка виконували за методом з використанням набору готових реагентів Liquick Cor-Total Protein (Cormay, Польща).

Дослідження концентрації креатиніну виконували за методом Яффе з використанням набору готових реагентів Creatinine (BioSystems, Іспанія), сечової кислоти – Uric Acid (BioSystems, Іспанія).

Дослідження загального антиоксидантного статусу виконували з використанням набору готових реагентів Total antioxidant status (TAS) (Randox, Велика Британія). Дослідження МДА: в основі цього методу лежать реакції із 2-тіобарбітуровою кислотою вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), внаслідок яких утворюється речовина із максимальним поглинанням оптичного випромінювання при 532 нм.

Дослідження рівня індексу індукції апоптозу (ІА) мононуклеарних клітин (МНК) відбувалося в два етапи: перший – дослідження рівня спонтанного апоптозу, другий – індукованого апоптозу. При дослідженні спонтанного апоптозу оцінюється вихідний стан організму. Таким чином, це дає можливість виявити внутрішні порушення, які неможливо встановити за допомогою звичайних методів, а саме визначити ступінь виснаження або функціонального резерву клітин організму. ІА розраховували як відношення відсотка спонтанного апоптозу до відсотка індукованого.

Результати та обговорення

Кількість нападів стенокардії оцінювали за допомогою анкетування (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників), відзначено суттєве зниження місячної кількості нападів та їхньої тривалості порівняно з даними до прийому препарату. До початку лікування середнє значення нападів стенокардії становило 9 на міс із середньою тривалістю до 15 хв (найменша кількість нападів – 3, в одного з пацієнтів, найбільша – до 30). Через місяць після прийому ранолазину середня кількість нападів стенокардії зменшилась у 2,25 рази і становила 4 напади на міс, із середньою тривалістю нападу 5 хв (в одного пацієнта під час прийому ранолазину не було зафіксовано жодного нападу стенокардії за місяць). Можна зробити висновок, що ранолазин має виражений антиангінальний ефект у хворих на ІХС з нападами стенокардії та поліпшує якість життя.

Визначення функціонального рівня клітин

При лікуванні ранолазином відзначаються суттєве зниження концентрації МДА ($p=0,012$) та підвищення загального антиоксидантного статусу ($p=0,012$), що надзвичайно важливо у хворих із ІХС, оскільки посилення показників перекисного окислення ліпідів має негативний вплив на перебіг стенокардії (табл. 1).

Аналіз показників апоптозу показав, що ранолазин знижує ІА

Таблиця 1. Динаміка оцінювання перекисного окислення ліпідів					
Показники	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
МДА		1,93	1,56-2,33	1,70*	1,35-2,01
Антиоксидантний статус	1,3-1,77 ммоль/л	1,27	0,94-1,53	1,42*	1,31-1,68
Примітка: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона.					

Таблиця 2. Показники апоптозу				
Показники	До лікування		Після лікування	
	Me	IQR	Me	IQR
Індукований апоптоз	22,21	19,66-30,23	22,95	18,46-28,32
Спонтанний апоптоз	16,19	14,41	13,56 24,20	9,77 18,43
ІІА	0,75*	0,63*	0,65* 0,84*	0,52* 0,67*
Примітка: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона.				

Таблиця 3. Динаміка показників водно-електролітного обміну					
Показники	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
натрій	123-140 ммоль/л	144,89	137,86-158,35	131,44*	125,52-135,04
калій	3,5-5,5 ммоль/л	5,71	4,73-6,44	4,00*	3,85-5,80
кальцій	2,15-2,65 ммоль/л	2,44	2,18-2,65	2,19*	2,15-2,27
фосфор	0,87-1,45 ммоль/л	1,21	1,00-1,36	1,14*	0,96-1,31
магній	0,8-1,2 ммоль/л	0,86	0,80-1,62	0,90	0,81-1,14
залізо	8,95-30,43 мкмоль/л	13,05	11,99-17,91	16,80*	12,93-18,87
хлориди	95,0-110, ммоль/л	99,70	98,29-107,67	97,48*	95,86-100,19
Примітка: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона.					

Таблиця 4. Динаміка показників ліпідного обміну					
Показники	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
ЛПВЩ	> 1 ммоль/л	1,04	0,68-1,46	1,50*	1,12-2,17
ЛПНЩ	< 3 ммоль/л	4,67	4,56-5,65	2,62*	1,82-3,04
Холестерин	< 5 ммоль/л	7,15	6,33-7,97	3,45*	2,31-4,59
Тригліцериди	< 2 ммоль/л	2,12	0,79-3,20	0,86	0,40-2,79
Примітки: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона; Me – медіана, IQR – міжінтервальный діапазон.					

Таблиця 5. Динаміка показників запального процесу					
Показники	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
СРБ	< 5 мг/л	4,35	4,30-8,44	2,11*	1,48-2,55
Примітка: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона.					

Таблиця 6. Динаміка показників печінкових маркерів					
Показники	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
АлАТ	Чоловіки до 45 Ед/л, жінки до 34 Ед/л	35,338	25,00-36,65	22,89*	18,18-31,54
АсАТ	Чоловіки до 41 Ед/л, жінки до 31 Ед/л	29,56	24,28-30,60	25,98	21,26-28,83
ЛДГ	20-30 г/дл	31,29	24,75-36,64	29,11	22,49-43,20
Примітка: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона.					

Таблиця 7. Динаміка показників білкового обміну					
Показники	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
Альбумін	35-54 г/л	35,83	32,98-38-50	39,90	34,07-41,82
Загальний білок	64-83 г/л	61,48	55,23-75,64	57,99	55,90-73,36
Примітка: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона.					

Таблиця 8. Динаміка показників пуринового обміну					
Показники	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
Сечова кислота	жінки 150-350 мкмоль/л, чоловіки 210-420	328,44	278,46-406,98	294,96	194,65-371,28
Примітка: * $p<0,05$, оцінювання за критерієм Вілкоксона.					

($p=0,012$) (табл. 2), тобто зменшується загибель клітин.

Аналіз показав статистично достовірне зниження рівня натрію ($p=0,012$), калію ($p=0,028$), кальцію ($p=0,018$), фосфору ($p=0,010$), хлоридів ($p<0,012$) та підвищення рівня заліза ($p=0,012$) (табл. 3), що може свідчити про належне функціонування іонних

насосів та трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу.

При оцінюванні показників ліпідного обміну виявлено статистично достовірне зниження рівня холестерину ($p=0,012$), зниження рівня ЛПНЩ ($p=0,027$) та збільшення рівня ЛПВЩ ($p=0,036$), що може свідчити

про позитивний ефект ранолазину на показники ліпідного обміну (табл. 4). Рівень тригліцеридів не змінювався.

Аналіз показав статистично достовірне зниження рівня СРБ ($p=0,012$) (табл. 5), що важливо, у хворих на ІХС, у яких наявність за цим показником запалення може свідчити про більш тяжкий перебіг захворювання.

Зниження печінкових маркерів стосується тільки АлАТ ($p=0,012$), у той час як показники АсАТ, ЛДГ не змінювалися, що може свідчити про позитивний вплив на альтерацію гепатоцитів (табл. 6). Водночас у дослідженні на щурах було виявлено зниження як АлАТ, так і ЛДГ.

При дослідженні білкового обміну змін не виявлено (табл. 7).

Динаміка сечової кислоти при лікуванні ранолазином не змінювалася (табл. 8).

У рамках проведеного дослідження було виявлено позитивний вплив ранолазину на кількість і тривалість нападів стенокардії. Крім того, спостерігався позитивний вплив на функціональний рівень клітин, який проявлявся нормалізацією перекисного окислення ліпідів (зниження показників МДА, підвищення АОС), ліпідного обміну (зниження рівня холестерину, ЛПНЩ, підвищення рівня ЛПВЩ), водно-електролітного обміну (зниження рівня натрію, кальцію, калію, фосфору, хлоридів, та підвищення заліза), зниження показників запального процесу (СРБ), зниження рівня печінкових маркерів (АлАТ), а також зниження індексу індукції апоптозу, що є важливим у перебігу, прогнозі та оцінюванні лікування у хворих на ІХС.

Висновки

- Показано ефективність ранолазину в лікуванні стенокардії, а саме зниження кількості і тривалості нападів стенокардії.
- Спостерігалася нормалізація водно-електролітного обміну, а саме зниження рівня натрію, кальцію, калію, фосфору, магнію, підвищення рівня заліза.
- Виявлено позитивний вплив ранолазину на показники перекисного окислення ліпідів, а саме зниження рівня МДА та підвищення антиоксидантного статусу.
- Під впливом ранолазину виявлено нормалізацію ліпідного обміну за рахунок зниження рівня холестерину, ЛПНЩ, підвищення ЛПВЩ.
- Встановлено суттєвий вплив ранолазину на рівень СРБ – основного показника запального процесу.
- Виявлено зниження показників індексу індукції апоптозу.

Враховуючи отримані дані щодо клінічної ефективності ранолазину та його позитивного впливу на функціональний рівень клітин, ранолазин можна рекомендувати до застосування в лікуванні хворих на ІХС.