

Для лікування стабільної стенокардії¹



Інноваційний антиангінальний препарат²

- знижує частоту нападів стенокардії^{3,4}
- збільшує толерантність до фізичного навантаження³
- не впливає на гемодинаміку⁵

Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 або 1000 мг

Показання.

Лікування стабільної стенокардії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.

Побічні реакції.

Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори СYP3A4 та P-гр.

Ранолазин є субстратом СYP3A4, тому інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.

Ранолазин є субстратом P-гр. Інгібітори P-гр (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.

При одночасному застосуванні ранолазину та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися ризик розвитку шлункових аритмій.

UA-Ran-02-2016_V1_print

Затверджено до друку 28.11.2016.

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмБХ

Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні

Україна ГмБХ» Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб

для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Ранекса.

Р. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02 від 16.06.2014

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ранекса № 730 від 19.07.2016;

2. A. Di Monaco, et al. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012;16:1611-36;

3. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16;

4. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;

5. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Ранолазин покращує прогноз пацієнтів з ішемічною хворобою серця: результати дослідження

В Україні ішемічна хвороба серця (ІХС) – основна причина смерті, яка щороку забирає сотні тисяч життів. Однак сучасна медицина надає переконливі докази того, що ця хвороба не вирок і є реальні можливості суттєво змінити прогноз хворих. Для більшості хворих на ІХС основою лікування є якісна медикаментозна терапія, що за ефективністю та економічністю здатна конкурувати з інвазивними методами ревазуляризації.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013) пріоритетною метою фармако-терапії стабільної стенокардії є поліпшення прогнозу життя пацієнтів, запобігання виникненню загрозливих кардіоваскулярних ускладнень та збільшення тривалості життя. Доведено здатність зменшувати частоту ускладнень та смертність при ІХС мають антитромбо-цитарні препарати, статини, β-блокатори та інгібітори АПФ. Значний інтерес для практичної кардіології становить вивчення дії гемодинамічно нейтральних препаратів (без впливу на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень) з новим механізмом антиангінальної дії.

Ранолазин – інноваційний антиангінальний препарат, селективний інгібітор пізнього току натрієвих каналів, який діє на ішемізовані кардіоміоцити, перешкоджаючи внутрішньоклітинному перенавантаженню іонами натрію і, відповідно, іонами кальцію. Це, у свою чергу, сприяє покращенню діастолічного розслаблення міокарда. 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 чинить суттєвого впливу на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень. Гемодинамічна нейтральність ранолазину дозволяє проводити ефективну антиангінальну терапію в пацієнтів зі схильністю до гіпотонії або брадикардії.

У пацієнтів з ІХС високий симпатичний тонус і кардіальна автономна нейропатія (КАН; визначається як дуже низька парасимпатична активність) асоціюються з гострими коронарними подіями, застійною серцевою недостатністю (ЗСН), зловживаннями шлуночковими аритміями і підвищеною смертністю. Високий симпатичний тонус є предиктором майбутніх коронарних подій, тоді як нормальний парасимпатичний тонус захищає від них.

У 2014 р. американські дослідники G. Murray і співавт. встановили, що за наявності ЗСН ранолазин знижує високий симпатичний тонус і підвищує парасимпатичний тонус, покращуючи симпатовагальний баланс (СВБ). Автори припустили, що завдяки цим ефектам ранолазин може знижувати частоту гострих коронарних подій і смерті в пацієнтів з ІХС. Щоб перевірити це припущення, у 2016 р. G. Murray і J. Colombo провели нове дослідження, в якому проаналізували вплив терапії ранолазином на парасимпатичну і симпатичну активність, а також частоту кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ІХС та ЗСН.

У ході дослідження пацієнти (n=51) з попередньою успішною ревазуляризацією отримували ранолазин 500-1000 мг 2 р/день перорально. Для участі в дослідженні були обрані пацієнти з ревазуляризацією в анамнезі, оскільки в цій популяції частота ВКП є очікувано вищою порівняно з пацієнтами, у яких ревазуляризація не проводилася. Важливо, що ранолазин призначався додатково до стандартної терапії, яка включала аспірин, статини, інгібітори АПФ / блокатори рецепторів ангіотензину II, β-блокатори і/або блокатори кальцієвих каналів.

Пацієнтів спостерігали на предмет виникнення великих кардіальних подій (ВКП). Під ВКП вбачали гострі коронарні синдроми (ГКС), у тому числі

нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда з елевациєю і без елевациї сегмента ST; планову ревазуляризацію або кардіальну смерть. Результати в пацієнтів групи ранолазину порівнювали з такими в 54 успішно ревазуляризованих пацієнтів без стенокардії, які не отримували ранолазин.

Для оцінки парасимпатичної і симпатичної функції автори використовували неінвазивний метод – автономний монітор ANX-3.0. Показники парасимпатичної і симпатичної активності розраховували одночасно і незалежно, ґрунтуючись на паралельних безперервних частотно-часових аналізах дихальної активності і варіабельності серцевого ритму. Парасимпатичну активність оцінювали за респіраторним частотним діапазоном (RFa), симпатичну – за низькочастотним діапазоном (LFa). СВБ вважали високим при відношенні LFa/RFa >3,0 (визначено в лабораторії при обстеженні 260 здорових добровольців). Також визначали E/I (відношення максимального інтервалу R-R до мінімального інтервалу R-R, приведене до середнього за 6 циклів), індекс 30:15 (відношення максимального інтервалу R-R на 30-му ударі до мінімального інтервалу R-R на 15-му ударі) і коефіцієнт Вальсальви VR (відношення максимального інтервалу R-R у IV фазі до мінімального інтервалу R-R у II фазі).

На додаток до оцінки парасимпатичної і симпатичної активності за допомогою стандартного автономного тесту (після 5-хвилинного відпочинку, 1 хв дихання зі швидкістю 6 дихальних рухів за хвилину, проби Вальсальви з 15-секундним маневром і швидкого вставання з наступним 5-хвилинним стоянням у спокої) один раз на рік пацієнтам проводили однофотонну емісійну комп'ютерну томографію з візуалізацією перфузії міокарда (SPECT MPI).

Згідно з отриманими результатами, ВКП спостерігались у 15 з 51 (29%) пацієнта групи ранолазину і в 25 з 54 (46%) пацієнтів контрольної групи (рис.). ГКС зустрічалися у 2,77 рази частіше без лікування ранолазином: 9 із 25 подій (36%) у контрольній групі та 2 з 15 подій у групі ранолазину (13%).

Пацієнти групи ранолазину мали нижчий СВБ (1,99 vs 2,34 у контрольній групі; p=0,0346), більший RFa (0,85 vs 0,73 уд./м²; p=0,0262) і нижчу частоту високого СВБ або КАН (13 з 51 пацієнта, 25,5% vs 19 з 54 пацієнтів; p=0,0439) (табл.). Крім того, пацієнти з ВКП

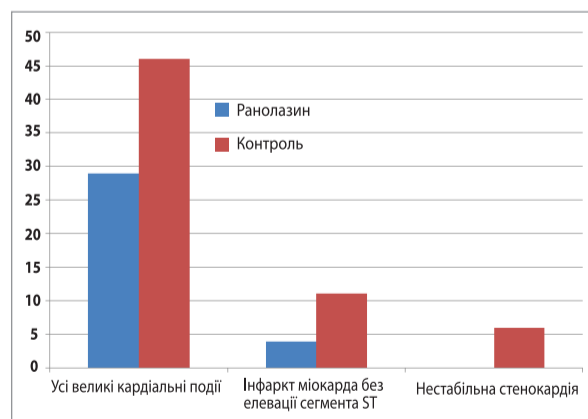


Рис. У пацієнтів з ІХС ранолазин значно знижував загальну частоту великих кардіальних подій і їх окремих складових (нестабільної стенокардії й інфаркту міокарда без елевациї сегмента ST)

мали високий СВБ частіше порівняно з пацієнтами без подій (17 із 40 пацієнтів, 42,5% vs 7 із 65 пацієнтів, 10,8%; p=0,0237) (табл.).

При порівнянні показників симпатичної і парасимпатичної активності в пацієнтів двох груп (ранолазин vs контроль) залежно від наявності ВКП автори виявили одну суттєву (p<0,05) відмінність: до лікування високий СВБ був у 9 з 36 (36%) пацієнтів групи ранолазину без ВКП, після лікування він залишився високим лише в 3 із цих 9 хворих (8,3%); у контрольній групі до лікування високий СВБ спостерігався в 7 з 29 (24%) пацієнтів без ВКП, після лікування високий СВБ зберігся в 4 із цих 7 хворих (13,8%; p=0,02275 для динаміки високого СВБ).

На думку авторів, головний результат проведеного дослідження полягає в тому, що в пацієнтів групи ранолазину частота ВКП була на 37% нижчою порівняно з контрольною групою: 15 з 51 (29%) vs 25 з 54 (46%) відповідно; ця різниця досягалася переважно за рахунок зменшення частоти ГКС на 64%.

Ранолазин блокує Na_v1.7 через локальний анестетичний рецептор. Ймовірно, це є механізмом, завдяки якому ранолазин безпосередньо знижує високий СВБ і покращує RFa в пацієнтів із ЗНС. Оскільки високий симпатичний тонус асоціюється з гострими коронарними подіями і є їх предиктором, а парасимпатичний тонус, навпаки, захищає від таких подій, ранолазин може забезпечувати унікальні корисні ефекти в пацієнтів з ІХС. Дійсно, у групі ранолазину спостерігали нижчий СВБ і більший RFa порівняно з контрольною групою. Крім того, пацієнти з ВКП мали вищий СВБ і нижчий RFa, у тому числі більш виражену КАН (що свідчить передусім про дуже низький парасимпатичний тонус) порівняно з пацієнтами без ВКП.

Важливо, що 9 із 36 пацієнтів (36%) групи ранолазину без ВКП протягом спостереження мали високий СВБ до початку лікування, і лише в 3 пацієнтів СВБ залишився високим після лікування. У цілому ВКП розвинулись у 17 з 24 пацієнтів (71%) зі стійким підвищенням СВБ. Зважаючи на це, за умови персистенції високого СВБ у 9 пацієнтів групи ранолазину ВКП розвинулись би ще у 6 хворих, а загальна частота ВКП становила б 21 з 51 (41%) у групі ранолазину vs 25 з 54 (46%) у контрольній групі. Отже, значне зниження частоти ВКП у групі ранолазину відбулося завдяки нормалізації симпатичної і парасимпатичної активності.

У багатьох попередніх дослідженнях було продемонстровано, що КАН асоціюється з німим інфарктом міокарда, підвищеною смертністю, ЗСН і зловживаннями шлуночковими аритміями. Найчастіше цей стан діагностують у пацієнтів з діабетом. Наявність КАН свідчить про критично низький RFa незалежно від LFa. У проведеному дослідженні КАН мали лише 8 пацієнтів: 4 із 40 (10%) з ВКП vs 4 з 65 (6,2%) без ВКП (p=0,245), і 3 з 51 (5,8%) у групі ранолазину vs 5 з 54 (9,2%) у контрольній групі (p=0,0791). Очевидно, надто мала кількість пацієнтів з КАН не дозволила отримати статистично значиму різницю. Проте слід зазначити, що RFa був значно більшим у групі ранолазину порівняно з контрольною групою – 0,85 vs 0,73 уд./м² відповідно (p=0,0262), так само як у пацієнтів без подій порівняно з пацієнтами з ВКП – 0,88 vs 0,54 уд./м² відповідно (p=0,0268). Ці результати узгоджуються з тим, що ранолазин підвищує парасимпатичний тонус і його захисний ефект.

Автори не змогли встановити, чому ранолазин не знижив СВБ у пацієнтів із ВКП до рівня цього показника в пацієнтів без ВКП. Дозування препарату в цих хворих було однаковим. Втім серед пацієнтів із ВКП частіше зустрічалася багатосудинна ІХС, яка, як відомо, асоціюється з підвищеною симпатичною активністю.

Отже, ґрунтуючись на отриманих результатах, Murray і Colombo дійшли висновку, що в пацієнтів з ІХС ранолазин може знижувати ризик ВКП, зокрема ГКС. На додаток до покращення кровопостачання міокарда як запропонованого механізму полегшення стенокардії ранолазин нормалізував показники парасимпатичної і симпатичної активності, що є новим механізмом дії, завдяки якому препарат може покращувати прогноз.

Підготував **Олексій Терещенко**

	Ранолазин (n=51)	Контроль (n=54)	p	З подіями (n=40)	Без подій (n=65)	p
СВБ	1,99	2,34	0,0346	2,91	1,73	0,0105
RFa	0,85	0,73	0,0262	0,64	0,88	0,0268
E/I	1,11	1,09	0,1370	1,12	1,08	0,0102
VR	1,22	1,09	0,0414	1,20	1,18	0,1516
30:15	1,16	1,12	0,5520	1,11	1,16	0,0635
Високий СВБ	10/51 (19,6%)	14/54 (25,9%)	0,0439	17/40 (42,5%)	7/65 (10,8%)	0,0237
КАН	3/51 (5,9%)	5/54 (9,3%)	0,0791	4/40 (10%)	4/65 (6,2%)	0,0245