

Ранолазин при мікрovasкулярній стенокардії

Коронарна мікрovasкулярна дисфункція (КМД) – кардіальна патологія, яка може зумовлювати симптоми ішемії міокарда в різних клінічних ситуаціях. Причин виникнення КМД багато, серед них хронічне запалення, інсулінорезистентність, порушення адренергічної функції, підвищене сприйняття болю, генетична схильність тощо. Типовими клінічними проявами є симптоми стенокардії у пацієнта без обструктивних змін епікардіальних коронарних артерій і хвороби міокарда, проте з наявністю факторів кардіоваскулярного ризику. За рекомендаціями Європейського товариства кардіології (ESC) першою лінією терапії КМД (за виключенням вазоспастичної стенокардії) є традиційні протиішемічні препарати – нітрати, β -блокатори і/або блокатори кальцієвих каналів. Проте в багатьох пацієнтів ці препарати не забезпечують адекватного ефекту; таким хворим можуть призначатись інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (і, можливо, блокатори рецепторів ангіотензину II), α -адреноблокатори, статини, естрогензамісна терапія (у жінок), а також нові протиішемічні препарати, зокрема ранолазин.

Визначення

КМД визначається як невідповідність кровопостачання міокарда і споживання кисню міокардом внаслідок дисфункції коронарних мікросудин діаметром <500 нм і характеризується структурними змінами, зокрема ремоделюванням, рарефікацією судин і периваскулярним фіброзом, а також функціональними порушеннями, такими як ендотеліальна дисфункція і дисфункція непосмугованих м'язів судин. Сучасна класифікація КМД включає 4 клінічні сценарії (табл.), де КМД 1 типу характеризується відсутністю обструктивної ішемічної хвороби серця (ІХС) і хвороб міокарда, КМД 2 типу – наявністю хвороб міокарда, КМД 3 типу – наявністю обструктивної ІХС і КМД 4 типу – ятрогенною етіологією.

Ранолазин при КМД

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 поліпшується 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 блокаторів кальцієвих каналів 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 пілотному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Mehta і співавт. (2011) спостерігали 20 жінок зі стенокардією за відсутності обструктивної хвороби коронарних артерій. Протягом 4 тиж пацієнтки приймали ранолазин або плацебо. Порівняно з плацебо ранолазин значно покращував оцінки Сіетлського опитувальника стенокардії (SAQ). Крім того, при лікуванні ранолазином відзначалася тенденція до покращення індексу перфузійного резерву міокарда (MPRI) за даними магнітно-резонансної візуалізації серця (MRPVC).

У подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Tagliamonte і співавт. (2014) включили 58 пацієнтів зі стенокардією та ознаками ішемії міокарда за даними візуалізації перфузії міокарда з Tc-99m MIBI, проте без обструктивної хвороби коронарних артерій. Учасників рандомізували для прийому ранолазину ($n=29$; до 500 мг 2 р/добу) або плацебо ($n=29$) протягом 8 тиж.

Тип КМД	Клінічні умови	Основні патогенетичні механізми
Тип 1: відсутність обструктивної хвороби коронарних артерій і хвороб міокарда	Фактори ризику Мікросудинна стенокардія	Ендотеліальна дисфункція Дисфункція непосмугованих м'язів судин Ремоделювання судин
Тип 2: при хворобах міокарда	Гіпертрофічна кардіоміопатія Дилатаційна кардіоміопатія Амілоїдоз Міокардит Аортальний стеноз	Дисфункція непосмугованих м'язів судин Ремоделювання судин Екстрамуральна компресія Обструкція просвіту
Тип 3: при обструктивній хворобі коронарних артерій	Стабільна стенокардія Гострий коронарний синдром	Ендотеліальна дисфункція Дисфункція непосмугованих м'язів судин Обструкція просвіту
Тип 4: ятрогенна	Черезшкірне коронарне втручання Аортокоронарне шунтування	Обструкція просвіту Автономна дисфункція

Резерв коронарного кровотоку (РКК) визначали як співвідношення швидкості діастолічного коронарного кровотоку під час максимальної вазодилатації, індукованої внутрішньовенним дипіридамолом, до швидкості кровотоку в спокої за даними трансторакальної доплерографії лівої передньої низхідної артерії. Після 8 тиж лікування РКК значно підвищився в групі ранолазину і не змінився в групі плацебо.

Метою дослідження Saha і співавт. (2017) було вивчити ефекти ранолазину в пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією, у яких симптоми зберігалися на тлі стандартної протиішемічної терапії. Пацієнтів ($n=65$) рандомізували на дві групи, в одній з яких до стандартної протиішемічної терапії додали ранолазин. Після 6 тиж лікування ранолазином спостерігалось значне зменшення частоти нападів стенокардії, а також покращення оцінки SAQ.

У дослідженні MICRO (Ahmed B. et al., 2017) вивчали ефекти ранолазину в пацієнтів із КМД 1 типу (мікрovasкулярною стенокардією). Первинною кінцевою точкою був індекс мікроциркуляторної резистентності (IMR). Після 4 тиж лікування ранолазином 1000 мг 2 р/добу індекс IMR з початкових $37,25 \pm 16,27$ знизився до $19,48 \pm 5,69$ ($p=0,02$; різниця – 48%). Крім того, значно покращились 4 з 5 доменів опитувальника SAQ, а саме обмеження фізичної активності ($p=0,001$), частота стенокардії ($p=0,04$), стабільність стенокардії ($p=0,05$) і сприйняття хвороби ($p=0,001$), а також спостерігалась тенденція до покращення індексу активності Duke (DASI) і метаболічного еквіваленту навантаження (MET).

У дослідженні Villano і співавт. (2012) 46 пацієнтів зі стабільною мікрovasкулярною стенокардією (стенокардією напруги, позитивним стрес-тестом з фізичним навантаженням, нормальною коронарною ангіографією, резервом коронарного кровотоку $<2,5$), симптоми яких не контролювалися стандартною протиішемічною терапією, рандомізували для прийому івабрадину (5 мг 2 р/добу), ранолазину (375 мг 2 р/добу) або плацебо протягом 4 тиж. Оцінки SAQ і EuroQoL порівняно з плацебо, проте ранолазин продемонстрував кращі результати порівняно з івабрадином. Час до депресії сегмента ST на 1 мм і тривалість стрес-тесту з фізичним навантаженням значно покращувалися в групі ранолазину порівняно з групою плацебо.

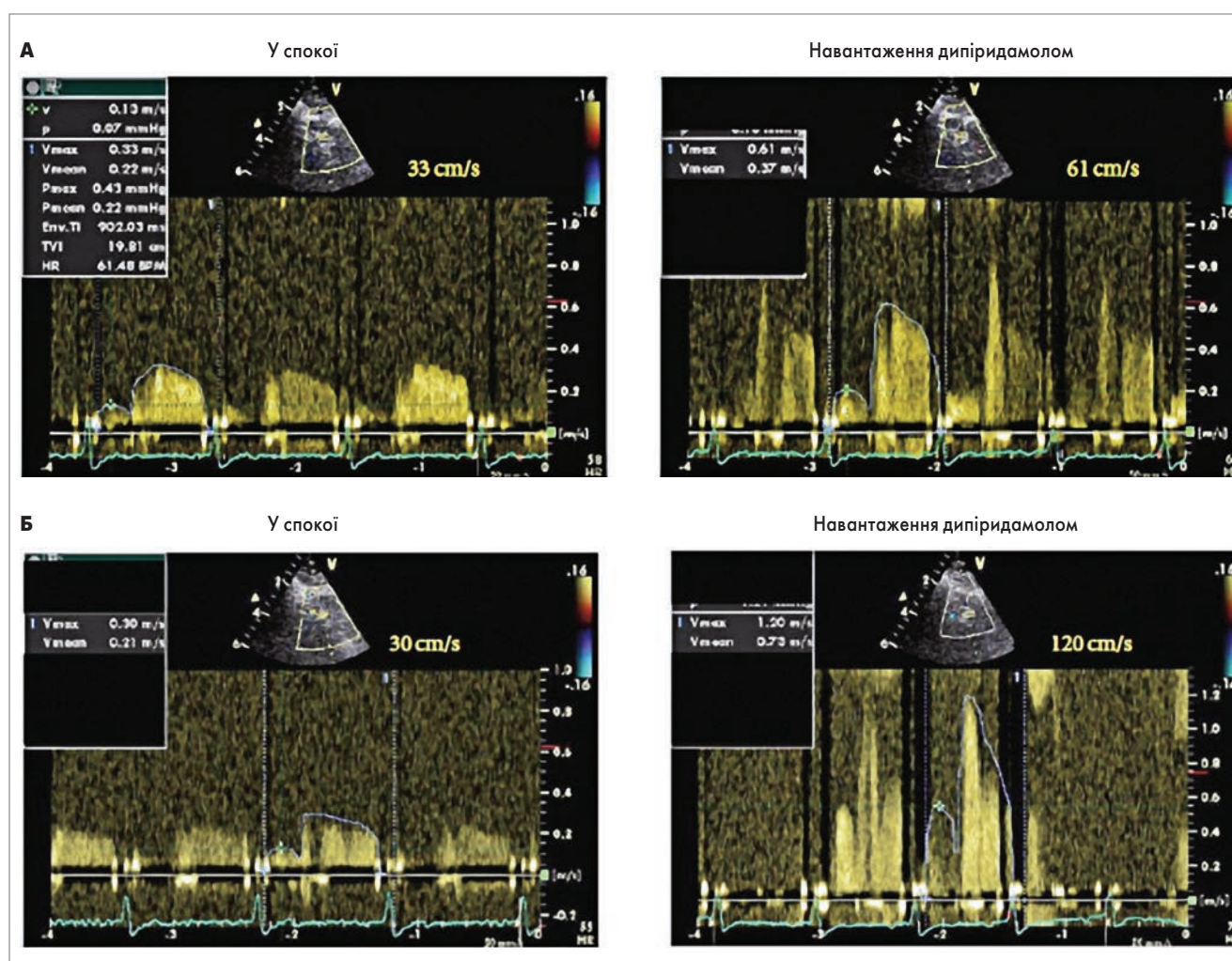


Рис. Стрес-ЕхоКГ до початку (А) і після 6 міс лікування ранолазином (Б)

Клінічний випадок (Santoro et al., 2013)

Жінка, 61 рік, протягом багатьох років має контрольовану артеріальну гіпертензію і гіперхолестеринемію. Курить (щоденно близько 20 сигарет). Упродовж останніх 3 років скаржиться на тяжкі напади стенокардії (5-6 на тиждень). Коронарна ангіографія (КАГ) показала відсутність значимого стенозу епікардіальних коронарних артерій. Пацієнтці призначили бісопролол 10 мг 1 р/добу, валсартан 320 мг 1 р/добу, ізосорбід-5-мононітрат 60 мг 1 р/добу і ацетилсаліцилову кислоту 100 мг 1 р/добу. Незважаючи на лікування, симптоми захворювання зберігалися. Через 6 міс для одночасної оцінки РКК і регіонарної рухливості міокарда було виконано стрес-ЕхоКГ з дипіридамолом (0,84 мг/кг упродовж 6 хв, «швидкий» протокол згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії). За наявності загрози болю значних відхилень фази реполяризації на ЕКГ стрес-ЕхоКГ показала знижений РКК (1,85) без порушень регіонарної рухливості міокарда (рис., А). На підставі результатів дослідження було діагностовано ізолювану КМД. Враховуючи персистенцію симптомів, замість ізосорбід-5-мононітрату пацієнтці призначили ранолазин (перші 2 тиж 375 мг, потім 500 мг 2 р/добу). Через 3 міс від початку лікування ранолaziном пацієнтка відзначила істотне зменшення частоти нападів стенокардії (з 5-6 до 2 на тиж); ще через 2 міс симптоми повністю зникли. Повторна стрес-ЕхоКГ показала збільшення РКК до 4 (норма) (рис., Б). Під час і після цього дослідження пацієнтка не мала жодних скарг; ЕКГ також була абсолютно нормальною. У подальшому лікування ранолaziном продовжувалось, нападів стенокардії більше не спостерігалось.

Обговорення

Ранолазин шляхом селективного пригнічення пізнього натрієвого току запобігає

перевантаженню кардіоміоцитів іонами натрію, тим самим блокуючи накопичення іонів кальцію в клітині. Це є одним з основних механізмів його протиішемичної дії.

Ранолазин також знижує ступінь тяжкості ішемічної та постішемичної діастолічної дисфункції лівого шлуночка шляхом зменшення перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що є вторинним ефектом пригнічення пізнього натрієвого току. Покращення діастолічної функції лівого шлуночка на тлі застосування ранолазину відбувається без погіршення його систолічної функції, оскільки препарат не зменшує піковий вхідний натрієвий ток або піковий вхідний кальцієвий ток. Натомість блокатори кальцієвих каналів та β-блокатори можуть погіршувати систолічну функцію серця: перші прямо впливають на зниження скоротливої функції серця, тоді як другі послаблюють кардіостимулюючий ефект симпатичної нервової системи.

Покращення механічної та електричної функцій міокарда шляхом поліпшення діастолічного розслаблення і збільшення коронарного кровотоку при лікуванні ранолaziном не супроводжується змінами ЧСС та артеріального тиску, що робить ранолазин особливо привабливим для застосування в пацієнтів зі схильністю до брадикардії та гіпотонії.

Нещодавні дослідження свідчать, що ранолазин чинить певну протизапальну й антиоксидантну дію. Цей факт надає ще одне пояснення стосовно покращення ендотеліальної функції і, відповідно, зменшення симптомів у пацієнтів із КМД.

Обґрунтуванням для використання ранолазину при КМД, що супроводжується фібриляцією передсердь, може бути той факт, що, крім блокування пізніх натрієвих каналів, ранолазин також є передсердно-селективним блокатором швидких натрієвих каналів. Пригнічуючи аритмогенез

передсердь, ранолазин не впливає на аритмогенез шлуночків, не стимулює проаритмогенні ефекти. Найсучасніші дані свідчать, що застосування ранолазину може навіть сприяти зниженню частоти розвитку шлуночкових аритмій, що виникають на тлі фібриляції передсердь. На думку професора Н.Ю. Осовської, ранолазин також може застосовуватися як препарат для самостійного усунення нападу фібриляції передсердь за принципом «таблетка в кишені». Докази щодо ефективності цього підходу були отримані в дослідженні D.K. Murdock і співавт. (2009).

Висновки

У багатьох пацієнтів із КМД, незважаючи на традиційну протиішемичну терапію, спостерігаються стійкі прояви і навіть погіршення в подальшому перебігу захворювання, виникнення більш частих сильних тривалих нападів стенокардії, стійких до медикаментозного лікування. Зазначені симптоми не тільки обмежують повсякденну активність, а й можуть призводити до госпіталізації. Тому КМД є одним із соціально та економічно значимих захворювань. Лікування КМД є більш складним, ніж терапія стабільної стенокардії, через високу варіабельність симптомів та низьку відповідь на медикаментозні комбінації. Ранолазин є одним із сучасних препаратів другої лінії або комбінованої антиангінальної терапії всіх стабільних форм стенокардії, у тому числі мікровазкулярної стенокардії. Він достовірно знижує ймовірність прояву ішемії і ступінь вираження пов'язаних з нею симптомів стенокардії завдяки запобіганню розвитку дисбалансу натрію і кальцію всередині клітини, покращенню діастолічної функції та зменшенню аритмогенної активності міокарда.

Підготував **Олександр Гладкий**

**ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ****НОВОСТИ FDA****FDA одобрило тесты для диагностики некоторых видов лейкоза и лимфом**

29 июня Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) разрешило маркетинг ClearLLab Reagents (T1, T2, B1, B2, M) – первого утвержденного FDA теста, основанного на методе проточной цитометрии, для выявления определенных видов лейкоза и лимфомы, включая хронический лейкоз, острый лейкоз, неходжкинскую лимфому, миелому, миелодиспластический синдром (МДС) и миелопролиферативные новообразования (МПН).

«Это важное достижение в онкогематологии, – считает Альберто Гутierrez, руководитель отделения диагностики in vitro и радиологического здоровья Центра FDA по устройствам и радиологическому здоровью. – Специалисты в области здравоохранения теперь имеют доступ к одобренному FDA тесту, который дает надежные результаты и поможет диагностировать эти серьезные формы рака».

В соответствии с определением Национального института рака, лейкоз – это рак крови, который возникает в незрелых клетках крови (лейкоцитах). Они вытесняют здоровые клетки крови в костном мозге. Лейкоз встречается как у взрослых старше 55 лет, так и у детей младше 15 лет. Развитие лимфомы происходит в клетках лимфатической системы, являющейся важной частью иммунитета.

Тест ClearLLab используется для выявления раковых клеток в крови, костном мозге и лимфатических узлах; кроме того, он предоставляет клиницистам информацию о типе опухоли. Тест основан на маркировке флуоресцентными красителями белков на поверхности опухолевых клеток для дальнейшего их выявления в образце ткани с помощью проточного цитометра.

Согласно позиции FDA, ClearLLab характеризуется низким или средним уровнем риска и на сегодня не имеет аналогов. Одобрение FDA было основано на результатах исследования, проведенного на 279 образцах в 4 независимых клиниках с использованием альтернативных методов выявления белков. Было показано, что результаты теста совпали с окончательным диагнозом у 93,4% пациентов и помогли диагностировать опухолевый процесс в 84,2% случаев.

FDA также установило критерии специального контроля, которые описывают ожидания относительно точности теста, его надежности и клинической значимости. Эти критерии в совокупности с общими критериями контроля, утвержденными FDA, обеспечивают достаточный уровень безопасности и эффективности реагентов ClearLLab, а также аналогичных тестов, которые планируется использовать для диагностики лейкозов и лимфом. После применения нового теста пациенты должны консультироваться у специалистов.

Маркетингом тестов ClearLLab Reagents (T1, T2, B1, B2, M) будет заниматься компания Beckman Coulter Inc.

Охлаждающий шлем, снижающий степень алопеции, разрешен для применения у пациентов с солидными опухолями

3 июля FDA расширило показания к применению охлаждающего шлема DigniCap Cooling System, с помощью которого можно предотвратить выпадение волос при химиотерапии. Это первое приспособление, одобренное FDA для использования у пациентов с различными солидными опухолями.

Облысение – один из наиболее распространенных побочных эффектов химиотерапевтического лечения основных форм солидных опухолей. Некоторые химиотерапевтические препараты вызывают полную алопецию, другие – диффузную или очаговую. Как правило, это временное явление, однако оно существенно снижает качество жизни пациентов.

Устройство представляет собой плотно сидящий шлем, соединенный с охлаждающим прибором. Этот головной убор состоит из двух частей – мягкого шлема, в котором циркулирует охлаждающая жидкость, и защитного фиксирующего шлема из неопрена, препятствующего нагреванию системы. Устройство охлаждает кожу головы. Пациентам рекомендуется надевать его за полчаса до приема химиотерапевтических препаратов и затем носить еще полтора часа. Охлаждение вызывает замедление клеточного метаболизма и ослабление кровотока за счет сужения сосудов, что препятствует попаданию лекарственных агентов к волосяным фолликулам и разрушению последних.

В 2015 г. FDA одобрило применение DigniCap для использования у пациенток с раком грудной железы. Одобрение было основано на результатах исследования с участием 122 пациенток, у которых диагностировали рак на ранних стадиях. Всем пациенткам была назначена химиотерапия препаратами, применение которых приводит к выпадению волос. Согласно полученным результатам, свыше 66% пациенток, использовавших DigniCap, смогли сохранить более 50% волос.

Для обоснования расширения показаний производитель устройства использовал данные опубликованных исследований с участием пациентов с солидными опухолями других локализаций (помимо грудной железы). На основании анализа предоставленных сведений FDA сделало вывод относительно эффективности и безопасности охлаждающего шлема у таких пациентов.

Эффективность DigniCap может варьировать в зависимости от используемого химиотерапевтического препарата. Применение устройства у детей противопоказано. Также не показано использование DigniCap у пациентов с холодовой аллергией и гиперчувствительностью.

Наиболее частыми побочными эффектами при использовании охлаждающего шлема являются головная боль и боль в шее. На сегодня неизвестны долгосрочные эффекты применения данного устройства и риска метастазирования в кожу головы на фоне его использования.

Устройство DigniCap Cooling System производит компания Dignitana Inc.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov.

Подготовила **Ольга Татаренко**