

УДК: 616.127-005.4-085

Н.Ю. ОСОВСЬКА, д. мед. н., професор

/Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова/

Можливості ранолоазину в лікуванні стабільної стенокардії у жінок: клінічний випадок

Резюме

У статті відмічено гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця, зумовлено переважанням різних факторів ризику. Ґрунтуючись на даних проведених численних клінічних досліджень, виявлено, що у жінок в три рази частіше, ніж у чоловіків, незалежно від віку, зустрічається мікросудинна стенокардія – форма стабільної ішемічної хвороби серця, при якій напади стенокардії розвиваються у пацієнта з ознаками міокардіальної ішемії при відсутності значущого стенозу коронарних артерій за даними коронароангіографії. Лікування мікросудинної стенокардії більш складне, ніж лікування стабільної стенокардії, у зв'язку з приєднанням ряду ускладнень, через високу варіабельність симптомів та низьку відповідь на медикаментозні комбінації, особливо у жінок. Ранолоазин є одним із сучасних нових оригінальних антиангіальних препаратів другої лінії комбінованої антиангіальної терапії всіх стабільних форм стенокардії, в тому числі мікросудинної стенокардії.

Наведено клінічний випадок пацієнтки з мікросудинною стенокардією, атипичним больовим синдромом, епізодами фібриляції передсердь та минулими порушеннями провідності та ефективним застосуванням терапії, до складу якої було включено ранолоазин.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гендерні особливості, мікросудинна стенокардія, ранолоазин

Згідно з даними Фремінгемського епідеміологічного дослідження, яке тривало понад 65 років та вважається найбільш фундаментальним дослідженням в історії медицини, стабільна стенокардія є найчастішим проявом ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок (65% порівняно з 37% у чоловіків). Клінічно стабільна стенокардія у жінок має більш сприятливий перебіг, ніж у чоловіків. Зокрема, у жінок, хворих на стенокардію, інфаркт міокарда (ІМ) розвивається вдвічі рідше, ніж у чоловіків. У будь-якому віці у жінок ІХС найчастіше маніфестує у вигляді стенокардії (в 47% випадків) і рідше – як ІМ (32%), тоді як у чоловіків це співвідношення є зворотним (відповідно 32% і 46% випадків). Проте ризик 50-річної жінки померти від ішемічної хвороби серця в 10 разів більше, ніж ризик смертності від переломів стегна і раку молочної залози, поєднані разом. Відносно молоді жінки мають гірший прогноз щодо перебігу та ускладнень гострого ІМ, ніж чоловіки такого самого віку: серед жінок у віці до 50 років смертність від ІМ приблизно в два рази вище, ніж у чоловіків [1].

Гендерні особливості перебігу ІХС певною мірою зумовлені перевагою різних факторів ризику. У жінок частіше, ніж у чоловіків, зустрічаються артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння переважно за чоловічим типом, цукровий діабет і рідше – куріння. При цьому останній фактор ризику, хоча і зустрічається у жінок рідко, має для них особливу роль. Так, куріння у жінок є одним з основних факторів ризику розвитку раннього інфаркту міокарда і меншою мірою – стенокардії. Ризик зростає зі збільшенням числа викурених сигарет, однак навіть у жінок, що палять 1–4 сигарети на день, вірогідність фатального ІМ подвоюється. Що ж стосується гіперхолестеринемії,

її значення в розвитку у жінок ІХС взагалі і стенокардії зокрема має менше значення, ніж у чоловіків, що можна пояснити високим рівнем в крові у жінок холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) та більш сприятливим співвідношенням загального холестерину (ЗХ) до ХС ЛПВГ. Не можна не відзначити, що в період менопаузи (природної або після хірургічного втручання) ймовірність розвитку ІХС у жінок помітно зростає, що дає підставу вважати рівень естрогенів важливим фактором розвитку даної патології.

Клінічна картина стенокардії у жінок має свої особливості. І тут, перш за все, необхідно відзначити, що у кардіальному больовому синдромі жінок присутній синдром невротичного болю. Останній, нерідко виступаючи на перший план, дуже ускладнює діагностику стенокардії взагалі і визначення функціонального класу зокрема. При проведенні коронароангіографії (КАГ) серед хворих на стенокардію жінок частіше, ніж у чоловіків, виявляється нормальний стан коронарних артерій, що раніше було підставою для виключення діагнозу ІХС.

Тест із фізичним навантаженням є доступним і досить інформативним методом, що підтверджує наявність у хворого стенокардії. Однак у жінок він значно частіше, ніж у чоловіків, буває хибно-позитивним. Особливо висока частота хибно-позитивних результатів у жінок із нетиповим для стенокардії кардіобольовим синдромом. При однаковому з чоловіками клінічно визначеному функціональному класі стенокардії толерантність жінок до динамічного навантаження є істотно нижчою. Тому результати тесту з фізичним навантаженням у жінок досить суттєво обмежені. Слід

також зазначити, що при холтерівському моніторингу електrokардіограми (ЕКГ) у жінок, хворих на ІХС, частіше, ніж у чоловіків, виявляються порушення серцевого ритму, що слід враховувати при визначенні прогнозу і призначенні лікарських засобів.

Таким чином, стенокардія у жінок характеризується своєрідністю клінічних проявів, наявністю низки особливостей патогенезу, складністю використання та інтерпретації даних традиційних інструментальних тестів, а також важкістю підбору антиангінальної терапії, зважаючи на низький поріг до вазодилататорного головного болю.

Хоча епідеміологічні методи виявлення стенокардії у жінок піддаються серйозній критиці, до висновків Фремінгемського дослідження ставлення дещо змінилось з появою поняття та певного пояснення патогенезу мікросудинної стенокардії (МСС). Виявилось, що МСС – досить поширена форма стабільної ІХС: саме цей діагноз згодом встановлюють у 20–30% пацієнтів, яким проводять КАГ [2, 3]. Захворювання в три рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, незалежно від віку [4]. Більшість цих пацієнок знаходиться в періоді менопаузи у віці 45–60 років.

Відповідно до останньої класифікації [5] первинну МСС діагностують методом виключення, коли напади стенокардії розвиваються у пацієнта з очевидними ознаками міокардіальної ішемії за відсутності значущого стенозу коронарних артерій за даними КАГ. Це визначення стосується переважно випадків стенокардії на фоні неускладненої артеріальної гіпертензії, цукрового діабету і гіперхолестинемії, при яких дисфункція коронарних мікросудин може супроводжуватися відповідними клінічними проявами.

Вважається, що основну роль у виникненні МСС відіграє зниження коронарного резерву в результаті вираженої ендотеліальної дисфункції дрібних коронарних артерій. В механізмах задіяні патологічна адренергічна активність, резистентність до інсуліну, запальний процес, у жінок – зниження рівня естрогену та низький больовий поріг до ішемії [4, 6]. Значну роль у патогенезі МСС відводять діастолічній дисфункції лівого шлуночка. На етапі порушення діастолічного розслаблення (початкові розлади діастоли) певну роль у розвитку МСС відіграє порушення мікроциркуляції в інтраміокардіальних судинах в діастолу. На більш пізніх етапах ремоделювання лівого шлуночка за рахунок інтерстиціального та периваскулярного фіброзу міокарда зростає жорсткість міокарда, що призводить до більш глибоких порушень діастоли та, відповідно, мікроваскулярного кровообігу [7, 8].

Первинна МСС характеризується високою варіабельністю перебігу і низькою відповіддю на традиційне антиангінальне лікування, особливо у жінок. У зв'язку з цим залишається відкритим питання подальшого пошуку антиангінальних препаратів, які можна використовувати додатково до стандартної терапії як у пацієнтів, які не переносять препаратів першої лінії, так і у пацієнтів з персистою або рефрактерною до лікування стенокардією.

На сьогоднішній день не існує заснованих на доказах настанов, присвячених лікуванню первинної МСС, тим більше, в існуючих рекомендаціях не враховано гендерні особливості. Більшість підходів до лікування даного стану мають емпіричний характер, зважаючи на значну кількість можливостей для зменшення кардіалгії. Терапія першої лінії базується на стандартних антиангінальних засобах (нітрати, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи кальцію), проте контроль симптомів часто залишається недо-

статнім саме при МСС. Запропоновано декілька препаратів другої лінії, до яких належить і ранолазин.

Ранолазин (торгова назва Ранекса) – новий оригінальний антиангінальний препарат, що не впливає на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та периферичний опір судин, тобто не має впливу на центральну та периферичну гемодинаміку. Тому застосування ранолазину буде особливо доречним у пацієнтів зі схильністю до брадикардії та гіпотензії, тобто у випадках, коли використання інших класичних антиангінальних препаратів, особливо блокаторів β-адренорецепторів (β-адреноблокаторів) та антагоністів кальцію, значно обмежене [9–11].

Проте ранолазин є препаратом, який шляхом селективного пригнічення пізнього Na⁺-току суттєво впливає на внутрішньосерцеву гемодинаміку, а саме – на діастолічне напруження лівого шлуночка [5, 6, 8, 12, 13]. Найважливішою складовою відповіді міокарда на пригнічення пізнього натрієвого току є зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що супроводжується, в першу чергу, покращенням діастолічного розслаблення. Зменшення діастолічного напруження зумовлює більш якісне та легке наповнення коронарних судин, що не тільки значно покращує кровопостачання міокарда, а й опосередковано попереджає розвиток аритмій та прогресування серцевої недостатності [13–15]. На сьогодні саме цей механізм вважається основним у комплексі антиішемічних та антиангінальних ефектів ранолазину.

Слід зазначити, що покращення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) при застосуванні ранолазину відбувається без погіршення його систолічної функції, тому що ранолазин не зменшує піковий вхідний натрієвий потік або піковий вхідний кальцієвий потік. Цей ефект дозволяє використовувати ранолазин у пацієнтів з будь-якою фракцією викиду, що вигідно відрізняє його від інших антиангінальних препаратів (β-адреноблокаторів та антагоністів кальцію) і робить його препаратом вибору у пацієнтів з ішемічною систолічною дисфункцією міокарда (переважна більшість післяінфарктних пацієнтів).

В результаті проведення ряду вагомих досліджень було доведено антиішемічну та антиангінальну ефективність ранолазину при застосуванні у вигляді монотерапії, а також у потенціюванні антиангінальної активності антагоністів кальцію, β-адреноблокаторів та нітратів тривалої дії (MARISA, CARISA, ERICA) [17–19]. У досліджуваних пацієнтів достовірно зростала толерантність до фізичних навантажень, зменшувалася кількість нападів стенокардії та потреба у прийомі нітратів короткої дії.

Накопичені дані клінічних досліджень дозволяють констатувати той факт, що ранолазин покращує глікометаболічний гомеостаз, тобто ефективний у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом (ЦД). Це підтвердили результати субаналізів кількох досліджень (MERLIN-TIMI, CARISA, TERISA), в яких продемонстровано статистично достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну і повторних епізодів ішемії у пацієнтів із ЦД, а також зниження частоти випадків прогресування порушень вуглеводного обміну до діабету [18, 20, 21]. Крім того, у пацієнтів з ЦД на фоні прийому ранолазину було продемонстровано не тільки зменшення частоти та сили нападів стенокардії, а й зменшення дози та частоти прийому нітратів. Механізм цієї дії певним чином пов'язують з опосередкованим через глюкагон стимулюючим впливом ранолазину на бета-клітини підшлункової залози, що виробляють інсулін [22].

Як інгібітор швидкого компоненту калієвого току в фазі реполяризації ранолоазин збільшує на декілька мілісекунд тривалість потенціалу дії та QT-інтервалу. Проте ранолоазин не впливає на механізми, що підвищують ризик розвитку шлуночкової тахікардії *Torsade de pointes*, тобто не має проаритмогенного ефекту [8]. Найбільш сучасні дані свідчать, що застосування ранолоазину може навіть знижувати частоту випадків розвитку як шлуночкових аритмій, так і фібриляції передсердь (ФП) [23–26]. На сьогоднішній день ранолоазин можна позиціонувати як препарат «другого ряду» або препарат комплексної антиаритмічної терапії ФП. Ранолоазин навіть запропоновано як препарат для самостійного зняття приступу ФП за принципом «pill in the socket» (таблетка в кармані) в перші 10 хвилин виникнення нападу [27]. Такі дані дозволяють надавати переваги призначенню ранолоазину у пацієнтів зі стенокардією та ФП, особливо при неефективності чи неможливості призначення β -адреноблокаторів (гіпотензія, брадикардія) або в комплексі з β -адреноблокаторами чи аміодароном. Кажучи про антиаритмічну активність ранолоазину, слід зазначити, що його не слід поєднувати з антиаритміками класу Ia (хінідин та ін.) та класу III (соталол). Це застереження не стосується аміодарону.

Зважаючи на те, що у виникненні як власне стенокардії, так і зокрема мікроvasкулярної стенокардії значну роль відведено ендотеліальній дисфункції, ранолоазин сьогодні вбачається досить перспективним препаратом: в нещодавно опублікованих роботах висловлюється припущення, що ранолоазин має протизапальну та антиоксидантну дію, що може зумовити поліпшення ендотеліальної функції в різних клінічних умовах [18–21]. Доведений суттєвий вплив на ендотеліальну дисфункцію може вивести препарат із групи антиангінальних у групу прогноз-модифікуючих препаратів, що ще не сталося з жодним із відомих на сьогодні антиангінальних препаратів. Справедливості заради слід наголосити на тому, що застосування ранолоазину не впливає на жорсткі кінцеві точки при ІХС. Проте й жоден з антиангінальних препаратів першої лінії не має переконливих доказів щодо жорстких кінцевих точок. Таким чином, основною метою комплексної антиангінальної терапії та монотерапії ранолоазином слід вважати, по-перше, зниження вираженості симптомів стенокардії, по-друге – пов'язаних з нею порушень ритму.

Зважаючи на те, що МСС певною мірою є прерогативою жінок, останнім часом було заплановано та проведено декілька показових щодо ефективності ранолоазину досліджень за участі переважно жінок.

Р.К. Mehta та співавтори [28] виконали пілотне рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження, критеріями включення до якого були: наявність симптомів стенокардії, відсутність обструктивного ураження коронарних артерій за даними ангіографії $\geq 10\%$, ішемізованого міокарда за даними магнітно-резонансної візуалізації міокарда на фоні фармакологічної проби з аденозином. Двадцять жінок було розподілено в групу прийому ранолоазину (500 мг перорально 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшим підвищенням дози до 1000 мг 2 рази на добу, враховуючи переносимість) або плацебо протягом 4 тижнів. У дослідженні проводилась оцінка кінцевих точок як клінічних показників, так і даних візуалізації наприкінці 4-тижневого періоду. Всі учасники самостійно відповідали на два опитувальника про стан здоров'я: Seattle Angina

Questionnaire (SAQ) та Duke Activity Status Index (DASI), що давали можливість оцінити відповідно зміни вираженості стенокардії та здатності виконувати фізичні навантаження. Додатково проводили напівкількісну та кількісну оцінку індексу резерву міокардальної перфузії, тобто коронарну реактивність та коронарний резерв. У пацієток групи ранолоазину відзначали достовірно вищий показник опитувальників, включаючи фізичну активність, стабільність стенокардії та якість життя. У жінок, які отримували ранолоазин і брали участь у показаному з клінічної точки зору інвазивному дослідженні коронарної реактивності, підгрупа осіб з меншим резервом коронарного кровотоку демонструвала статистично значуще його поліпшення порівняно з жінками, у яких коронарний резерв мав більше значення, проте ранолоазин вони не отримували.

До другого рандомізованого подвійного сліпого дослідження, яке було виконано А. Villano та співавторами [29], були включені пацієнти з первинною МСС і недостатнім контролем симптомів стенокардії при прийомі антиангінальних препаратів першої лінії. Пацієнти були рандомізовані для отримання івабрадину 5 мг 2 рази на добу, ранолоазину 375 мг 2 рази на добу або плацебо 2 рази на добу протягом 4 тижнів. У дослідженні проводилося вивчення даних опитувальників (SAQ і EuroQoL) з метою визначення первинних клінічних кінцевих точок, оцінка зміни максимального результату тесту з фізичним навантаженням, проводилася неінвазивна оцінка змін реакції коронарного кровотоку на дію різних вазоконстрикторів, зміни периферичної потік- і нітрат-опосередкованої вазодилатації (вплив на ендотеліальну функцію). Обидва препарати сприяли покращенню показників SAQ і EuroQoL порівняно з плацебо, проте бали в групі ранолоазину були достовірно кращими. Результати оцінки функціонального статусу за даними тесту з фізичним навантаженням не відрізнялися між групами. Водночас було виявлено розбіжності у рівні та тривалості депресії сегмента ST на ЕКГ на користь ранолоазину. Не було встановлено статистично значущих відмінностей у показниках функції ендотелію, хоча мала місце тенденція до поліпшення потік-опосередкованої вазодилатації в групі ранолоазину.

Останнє рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження виконано Е. Tagliamonte та співавторами [30]. У дослідженні було включено пацієнтів з МСС та ішемією міокарда, що була підтверджена даними позитронно-емісійної сцинтиграфії. Пацієнти були рандомізовані для отримання ранолоазину 350 мг на добу перорально 2 рази на добу протягом 4 тижнів з титрацією дози до 500 мг 2 рази на добу додатково на 4 тижні. Оцінку резерву коронарного кровотоку як маркера мікросудинної дисфункції проводили неінвазивним методом, використовуючи спектральні доплерівські сигнали в передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) при проведенні фармакологічної проби з дипіридамолом. Висновок дослідження був досить лаконічним: у пацієнтів, які отримували ранолоазин, відзначали статистично достовірно вищий показник SAQ і достовірне покращення коронарного резерву. Результати даних досліджень показали, що ранолоазин є ефективним та безпечним антиангінальним та антиішемічним препаратом у пацієнтів саме з мікроvasкулярною стенокардією.

Слід зазначити, що незважаючи на те, що було припущено більшу ефективність ранолоазину при застосуванні у жінок, дані останніх досліджень свідчать, що ранолоазин не виявляє достовірних відмінностей у зменшенні стенокардитичного болю і змінах на

ЕКГ між чоловіками і жінками при проведенні простого тесту з фізичним навантаженням [31].

На сьогоднішній день затвердженим показанням для призначення ранолозину є стабільна стенокардія. Ранолозин може застосовуватися в режимі монотерапії або в комбінації з іншими антиангінальними препаратами. Протипоказаннями до його призначення є: підвищена чутливість до діючої речовини або допоміжного компонента препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв), печінкова недостатність середнього та тяжкого ступеня, одночасне використання сильних інгібіторів цитохрому СYP3A4 (імунодепресанти, трициклічні антидепресанти, макроліди та деякі інші препарати). Рекомендована стартова доза препарату Ранекса – 500 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Через 2–4 тижні, при необхідності, доза підвищується до 1000 мг 2 рази на добу (максимально рекомендована) [32].

Прикладом антиангіальної, антиішемічної та антиаритмічної ефективності ранолозину є клінічний випадок пацієнтки з МСС, атипичним больовим синдромом, епізодами ФП та минулими порушеннями провідності.

Клінічний випадок використання ранолозину (препарат Ранекса)

Жінка 46 років протягом останніх 5 років скаржилася на напади за грудного болю. Кардіалгії виникали з частотою від 1–2 разів на тиждень до 1–2 разів на місяць, тривали іноді до кількох годин і варіювали від легких до сильних залежно від її фізичної активності та метеорологічних умов. Останні 2 роки у жінки була діагностована артеріальна гіпертензія (АГ) І стадії 1-го ступеня; лікування проводили антигіпертензивними препаратами не систематично, зважаючи на нестійкий характер гіпертензії. Підйоми артеріального тиску (АД) відмічалися максимально до 150/90 мм рт. ст., що вона сама впевнено

пояснювала метеочутливістю (з її слів, «вітерзалежністю»). Дану пацієнтку цілком можна охарактеризувати як людину спокійну, врівноважену, навіть флегматичну. Перші симптоми стенокардії виникли відразу після 40 років на фоні появи порушень менструального циклу. Аменорея настала протягом наступного року після 40, з приводу чого до лікарів не зверталася. В 42 роки, зважаючи на стійкий за часом (майже 2 роки) кардіалгічний синдром, пацієнтка звернулася до кардіолога, який відразу призначив проведення КАГ. Вірогідно, причиною досить швидкого рішення кардіолога стало поєднання клінічно акцентованого стенокардитичного болю з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса за даними ЕКГ, час виникнення якої так і не було з'ясовано (рис. 1). Будь-якого ураження коронарних судин у пацієнтки виявлено не було (рис. 2). Толерантність до глюкози була нормальною. Очевидно дисліпідемії також виявлено не було. За даними ехокардіографії ні ремоделювання лівого шлуночка, ні атеросклеротичних змін з боку аорти виявлено не було. На даному етапі діагностичний пошук було припинено, діагноз звучав так: Міокардіофіброз. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН 1, ФК І. Конституціонально-аліментарне ожиріння 1-го ступеня (зріст 169 см, маса тіла 78 кг). Генералізований остеохондроз хребта з больовим синдромом.

Наступні 3 роки пацієнтка майже постійно приймала кардіоселективний β-адреноблокатор небіволол 5 мг, що зменшило коливання АТ, проте жодним чином не вплинуло на кардіалгії, які мали практично таку саму картину, як і при появі декілька років тому.

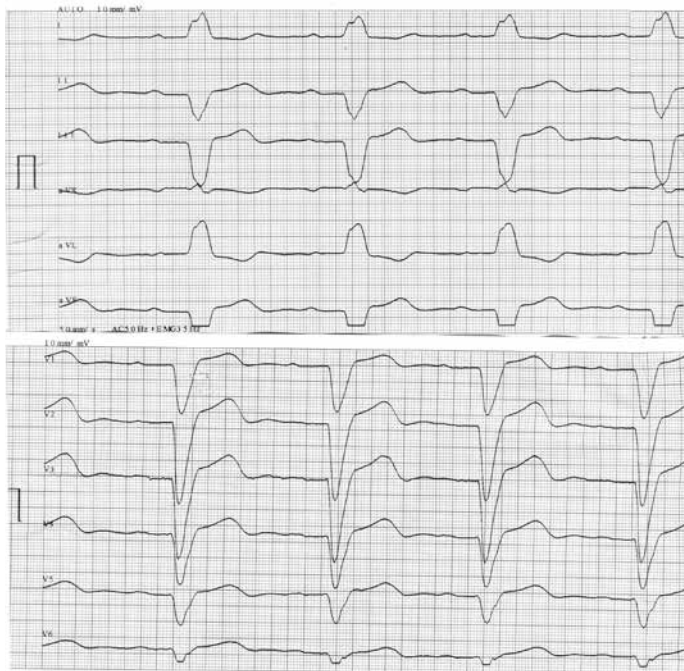


Рис. 1. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ

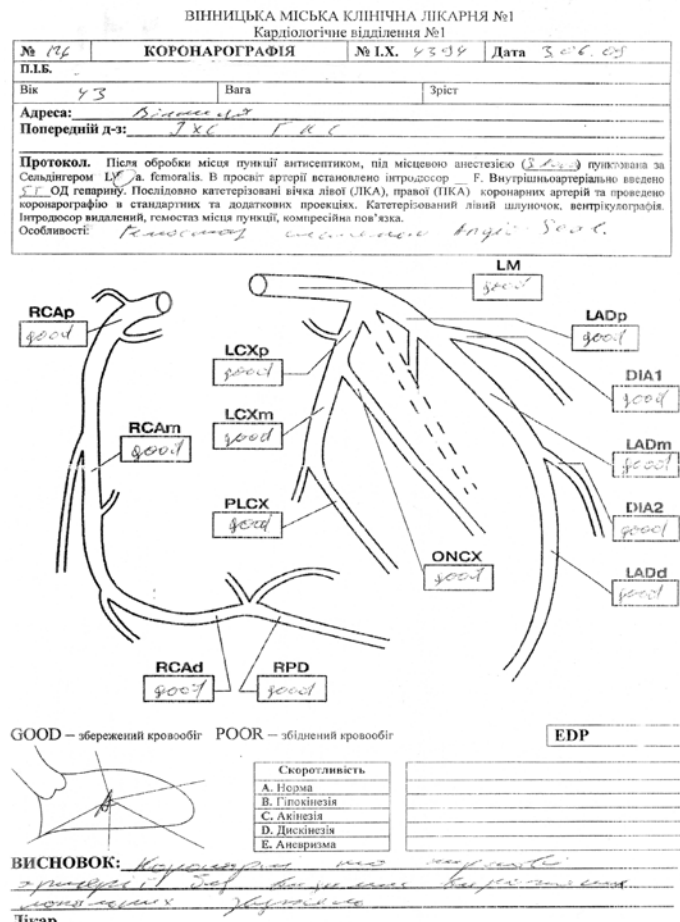


Рис. 2. Відсутність ураження коронарних артерій на схемі КАГ

Через 5 років від початку захворювання, коли вік пацієнтки сягнув 46 років, вона почала відмічати епізоди серцебиття, які були чітко пов'язані з фізичним навантаженням. Пацієнтку знову було обстежено, результати даних обстеження протягом місяця наведено нижче. При проведенні холтеровського моніторингу (ХМ) ЕКГ виявлено такі феномени: інтермітуюча блокада лівої ніжки пучка Гіса та епізоди фібриляції передсердь (рис. 3). Цукровий діабет виявлено не було (рівень глюкози натще – 5,4 ммоль/л), проте було виявлено порушення толерантності глюкози. Проведено визначення рівня гормонів щитоподібної залози – тиреотропного гормону (ТТГ), Т4 вільного та доведено стан еутиреозу на фоні двох вузлів у щитовидній залозі. Було виявлено ознаки атерогенної дисліпідемії: рівень загального холестерину становив 6,1 ммоль/л, тригліцеридів - 2,2 ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів низької густини - 2,9 ммоль/л. За даними ЕхоКГ було зареєстровано ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) становив 124 г/м², відносна товщина стінок (ВТС) – 0,4, дилатація лівого шлуночка (44 мм), фракція викиду (ФВ) – 59%. Цікавим є той факт, що дисфункція коронарних судин у вигляді МСС у пацієнтки виникла за декілька років до порушення метаболізму глюкози та дисліпідемії.

Пацієнтку було госпіталізовано та проведено лікування в стаціонарі: аміодарон, нітрати тривалої дії, ацетилсаліцилова кислота, β-адреноблокатори, статини, метаболічні препарати.

В діагнозі з'явилася стенокардія II ФК, персистуюча ФП. Після виписки зі стаціонару пацієнтка продовжувала прийом бісопрололу (10 мг на добу), ізосорбїду мононітрату (20 мг двічі на добу), ацетилсаліцилової кислоти (75 мг на добу), аторвастатину (20 мг на добу). Під час виписки зі стаціонару на ЕКГ реєструвалася повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, аналогічно тій, що представлена на рисунку 1, тобто на ЕКГ, зробленій 5 років тому.

Пацієнтці було рекомендовано повторити ХМ ЕКГ через місяць, результат якого наведено на рисунку 4. Весь період моніторингу реєструвалася повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, атипова графіка якої могла свідчити про наявність тахізалежної ішемії, та зберігалися епізоди ФП. Від прийому аміодарону пацієнтка відмовилась у зв'язку з наявністю вузлів у щитовидній залозі. Через головний біль після прийому ізосорбїду мононітрату (20 мг двічі на добу) пацієнтка під час нападів перейшла на розсмоктування комбінованого антиангінального препарату, що містить магладен, молсидомін та фолієву кислоту, хоча тривалість його ефекту пацієнтку очевидно не задовольняла.

Пацієнтці на додаток до вищевказаної терапії було призначено ранолазин 500 мг двічі на добу, який нещодавно (в 2015 році) з'явився на фармацевтичному ринку в Україні.

Через місяць прийому ранолазину стан пацієнти змінився на краще: епізодів порушення ритму пацієнтка не відмічала, ЧСС за добу, зі слів пацієнтки, не перевищувала 70 уд./хв (вірогідно завдяки



Рис. 3. ЕКГ з фібриляцією передсердь та інтермітуючою блокадою лівої ніжки пучка Гіса

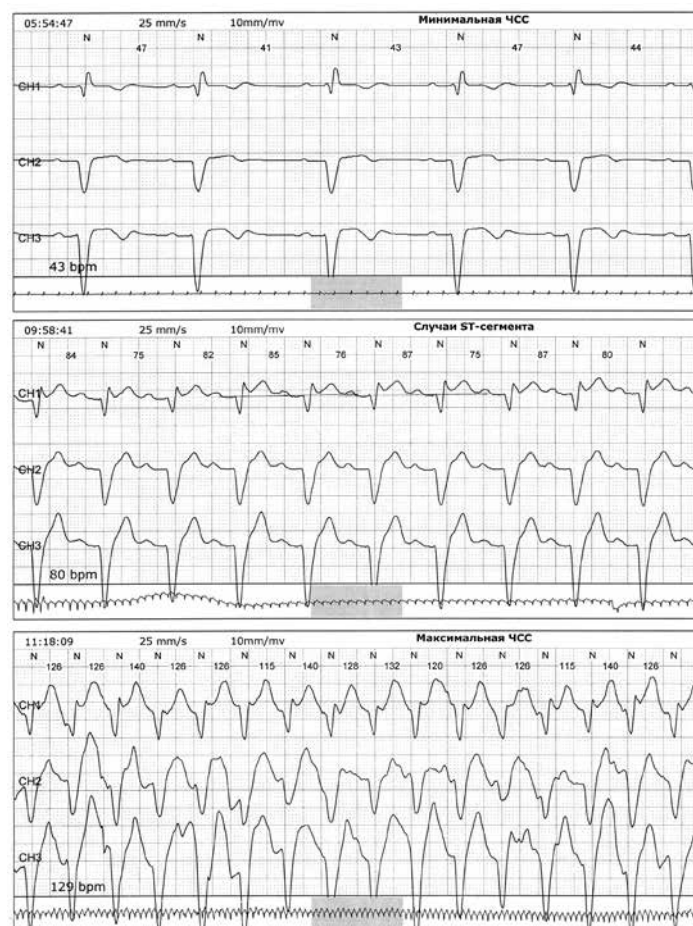


Рис. 4. ЕКГ з фібриляцією передсердь та інтермітуючою блокадою лівої ніжки пучка Гіса

прийому 10 мг бісопрололу), тривалість та сила больових епізодів значно зменшилися, прийом комбінованого антиангінального препарату, що містить магладен, молсидомін та фолієву кислоту, за місяць був 2–3 рази при суттєвій зміні погоди. При цьому відмічено значне зростання толерантності до фізичного навантаження, що пацієнтка охарактеризувала як «активно включилась у будову хати», допомагала бригаді будівельників фізично працювати з метою перевірки ефективності лікування. Проте найбільш переконливим ефектом лікування стали результати ЕКГ – без ознак повної блокади лівої ніжки пучка Гіса (рис. 5), що надалі підтвердилося також даними ХМ ЕКГ.

Зникнення ознак блокади лівої ніжки пучка Гіса, яка в даному випадку очевидно мала ішемічне походження, на погляд авторів, можна пояснити властивостями ранолоазину, які реалізуються через позитивний вплив на діастолічне розслаблення лівого шлуночка та опосередкований вплив на едотеліальну дисфункцію [18, 20, 26]. Як вже було наголошено, заповнення артерій кров'ю відбувається в період діастоли. Ймовірно, ранолоазин-індуковане зниження діастолічної напруги зменшувало екстравазальну компресію дрібних судин і покращувало міокардіальний кровоток. Важливе значення мав позитивний вплив на септальну зону кровопостачання міокарда, де при повній блокаді лівої ніжки пучка Гіса більшою мірою проявляється гіпоперфузія. Подібні дані вже були отримані і опубліковані, що робить даний ефект ранолоазину не поодиноким випадковим, а закономірним клінічним явищем [33].

Слід сказати про дуже серйозне ускладнення прогнозу нашої пацієнтки – фібриляцію передсердь. ФП має чіткий патогенетичний зв'язок з ІХС, у тому числі з первинною МСС. Приєднання ФП відразу значно погіршує прогноз у пацієнтів з «прогностично безпечною» мікровазкулярною стенокардією, в першу чергу – через високу ймовірність тромбоемболій. Обґрунтуванням для використання при ФП ранолоазину може бути той факт, що крім блокування пізніх Na⁺-

каналів, ранолоазин також є передсердно-селективним блокаторм швидких Na⁺-каналів. Пригнічуючи аритмогенез передсердь, ранолоазин не впливає на аритмогенез шлуночків, не стимулює проаритмогенні ефекти [16, 25]. Найбільш сучасні дані свідчать про те, що застосування ранолоазину може навіть знижувати частоту випадків розвитку шлуночкових аритмій, що виникають на фоні ФП [25, 26]. Ранолоазин в даному випадку був ефективним не тільки як препарат антиангінальної та антиішемічної дії, а й як препарат комплексної антиаритмічної терапії ФП разом з бісопрололом та аміодароном.

Таким чином, незважаючи на сприятливий прогноз, у деяких пацієнтів з мікросудинною стенокардією спостерігаються стійкі прояви і погіршення перебігу захворювання з часом, виникнення більш частих, сильних і тривалих нападів стенокардії, стійких до медикаментозного лікування, приєднання порушень ритму та провідності ішемічного походження. Симптоми обмежують не тільки повсякденну активність через зниження толерантності до фізичного навантаження, а й можуть призводити до частішої госпіталізації. Тому мікросудинна стенокардія є соціально та економічно значущим захворюванням з невизначеним на сьогодні прогнозом внаслідок приєднання ряду ускладнень, наприклад аритмій та блокад серця. Лікування МСС більш складне, ніж лікування стабільної стенокардії, через високу варіабельність симптомів та низьку відповідь на медикаментозні комбінації, особливо у жінок. Ранолоазин є одним із сучасних препаратів другої лінії або комбінованої антиангінальної терапії всіх стабільних форм стенокардії, в тому числі МСС. Він достовірно знижує ймовірність проявів ішемії і вираженість пов'язаних з нею симптомів стенокардії, порушень провідності та ритму за рахунок запобігання розвитку дисбалансу натрію і кальцію всередині клітини, поліпшення внутрішньосерцевої гемодинаміки та інтраміокардіального коронарного кровотоку.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Adarsh Kumar. Coronary artery disease in women: How does it differ from men? // JIACM. – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 43–47.
2. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., Critchley J.A., Labarthe D.R., Kottke T.E. et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000 // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 2388–2398.
3. Bugiardini R. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms / R. Bugiardini, O. Manfrini, C. Pizzi et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2518–2523.
4. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the national heart, lung and blood institute WISE (women's ischemia syndrome evaluation) study / Pepine C.J., Anderson R.D., Sharaf B.L., Reis S.E., Smith K.M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2825–2832.
5. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2949–3003.
6. Primary Coronary Microvascular Dysfunction Clinical Presentation, Pathophysiology, and Management / Lanza G.A., Crea F. // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2317–2325.
7. Coronary microvascular dysfunction: an update / Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (17). – P. 1101–1111.
8. Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 181. – P. 376–381.
9. Phelps C.E., Buysman E.K., Gomez Rey G. Costs and clinical outcomes associated with use of ranolazine for treatment of angina // Clin. Ther. – 2012. – Vol. 34 [6]. – P. 1395–1407. e1394.



Рис. 5. ЕКГ: значні дифузні зміни міокарда на фоні блокади передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, шлуночкова екстрасистола

10. Kohn C.G., Parker M.W., Limone B.L., Coleman C.I. Cost-effectiveness of ranolazine added to standard-of-care treatment in patients with chronic stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113 [8]. – P. 1306–1311.
11. Hidalgo-Vega A., Ramos-Goni J.M., Villoro R. Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain // *Eur. J. Health Econ.* – October 12, 2013. – Epub ahead of print.
12. Michels G., Kochanek M., Hoppe U.C. Ranolazine – an additional anti-anginal drug // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2010. – Vol. 135 [41]. – P. 2037–2040.
13. Maier L.S. A novel mechanism for treatment of angina, arrhythmias, and diastolic dysfunction: inhibition of late I_{Na} using ranolazine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 54 [4]. – P. 279–286.
14. Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 181. – P. 376–381.
15. Lovelock J.D., Monasky M.M., Jeong E.M. et al. Ranolazine improves cardiac diastolic dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 110. – 841150 PMID:22343711.
16. Татарский Б.А. Антиаритмический потенциал ранолазина: от теории к практике // *Consilium Medicum.* – 2014. – №10. – С. 32–39.
17. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1375–1382.
18. Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Chaitman Br. et al. 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.* – 2004. – Vol. 291 [3]. – P. 309–316.
19. Maier L.S., Layug B., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 1 [2]. – P. 115–122.
20. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI randomised controlled trial // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2032–2039.
21. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A. et al. 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.* – 2013. – Vol. 61 [20]. – P. 2038–2045.
22. Arvinder K. Dhalla, Blockade of Na⁺ Channels in Pancreatic Cells Has Antidiabetic Effects // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63. – P. 3545–3556.
23. Vaishnav A., Vaishnav A., Lokhandwala Y. Refractory atrial fibrillation effectively treated with ranolazine // *Indian Heart J.* – 2014. – Vol. 66 [1]. – P. 115–118.
24. Miles R.H., Passman R., Murdock D.K. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 108 [5]. – P. 673–676.
25. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov, Menarini Group. Ranolazine in atrial fibrillation following an electrical cardioversion, RAFFAELLO, Clinical Trials.gov identifier NCT01534962. – Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534962>. – Accessed May 13, 2014.
26. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov, Gilead Sciences. A study to evaluate the effect of ranolazine and dronedarone when given alone and in combination in patients with paroxysmal atrial fibrillation. HARMONY, ClinicalTrials.gov identifier NCT01522651. – Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522651>. – Accessed May 13, 2014.
27. Murdock D.K., Kersten M., Kaliebe J. et al. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible «Pill in the pocket» approach to atrial fibrillation // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* – 2009. – Vol. 9. – P. 260–267.
28. Mehta P.K., Goykhman P., Thomson L.E., Shufelt C., Wei J. et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (5). – P. 514–522. – doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007.
29. Villano A., Di Franco A., Nerla R., Sestito A., Tarzia P. et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112 (1). – P. 8–13. – doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045. Epub 2013 Apr 1.
30. Tagliamonte E., Rigo F., Cirillo T., Astarita C., Quaranta G. et al. Echocardiography. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease // *ЖУРНАЛ* – 2015. – Vol. 32 (3). – P. 516–521. – doi: 10.1111/echo.12674. Epub 2014 Jul 4.
31. Thadani U. A critical appraisal. Should ranolazine be used for all patients with ischemic heart disease or only for symptomatic patients with stable angina or for those with refractory angina pectoris? // *Expert Opin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 13 (17). – P. 2555–2563.
32. Ранекса. Инструкция по применению. – Режим доступа: http://vidal.ru/poisk_preparatov/ranexa. RANEXA (ranolazine) tablet, film coated, extended release. DailyMed. Current Medical Information. – Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov>.
33. Андриевская С.А. Потенциальные возможности негемодинамика в терапии больных ИБС (клинический случай) // *Здоровье Украины.* – 2015. – №17. – С. 12–15.

Резюме

Возможности ранолазина в лечении стабильной стенокардии у женщин: клинический случай

Н.Ю. Осовская

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

В статье отмечены гендерные особенности течения ишемической болезни сердца, что обусловлено преобладанием разных факторов риска. На основании данных проведенных многочисленных клинических исследований установлено, что у женщин в три раза чаще, чем у мужчин, независимо от возраста, встречается микрососудистая стенокардия – форма стабильной ишемической болезни сердца, при которой приступы стенокардии развиваются у пациента с признаками миокардиальной ишемии при отсутствии значимого стеноза коронарных артерий по данным коронароангиографии. Лечение микрососудистой стенокардии более сложное, чем лечение стабильной стенокардии, в связи с присоединением осложнений, высокой вариабельностью симптомов и низким ответом на медикаментозные комбинации, особенно у женщин. Ранолазин является одним из современных новых оригинальных антиангинальных препаратов второй линии комбинированной антиангинальной терапии всех стабильных форм стенокардии, в том числе микрососудистой стенокардии.

Приведен клинический случай пациентки с микрососудистой стенокардией, атипичным болевым синдромом, эпизодами фибрилляции предсердий и преходящими нарушениями проводимости и эффективным применением терапии, в состав которой был включен ранолазин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гендерные особенности, микрососудистая стенокардия, ранолазин

Статья найдена в редакцию: 29.04.2016

Статья прошла рецензування: 24.05.2016

Статья принята до друку: 10.06.2016

Summary

Potential of ranolazine in treatment of stable angina in women: clinical case

N.Yu. Osovs'ka

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

The article deals with gender peculiarities of coronary heart disease, conditioned by the prevalence of different risk factors. Based on the numerous clinical studies, it was revealed that women are three times more likely than men, regardless of age, to develop microvascular angina – a form of stable coronary artery disease in which angina attacks appear in patients with signs of myocardial ischemia without severe stenosis in coronary arteries according to coronary angiography. The treatment of microvascular angina is more complicated than the treatment of stable angina because of a number of complications due to the high variability of symptoms and poor response to drug combinations, especially in women. Ranolazine is one of new modern original second-line antianginal drugs of combined antianginal treatment of all forms of stable angina, including microvascular angina.

There is a clinical case of the patient with microvascular angina, atypical pain, episodes of atrial fibrillation and transient asyndrome shown in the article with the effective use of therapy including ranolazine.

Key words: coronary heart disease, gender peculiarities, microvascular angina, ranolazine

Received: 29.04.2016

Reviewed: 24.05.2016

Published: 10.06.2016