

УДК: 616.127-005.4-085

Н.М. ШУБА, д. мед. н., професор; С.П. КИР'ЯЧЕНКО, Т.Д. ВОРОНОВА, Г.І. МЕТЕНЬКАНИЧ, О.С. ЗАЛУЦЬКА, А.А. ЛАВРЕНТЬЄВА

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

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

Резюме

У даній статті проведено оцінку ефективності ранолазину у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), а саме – динаміку симптомів стенокардії та серцевої недостатності (СН). Вивчали функціональний рівень клітин та їх динаміку під час лікування ранолазином. Через 1 місяць після лікування виявлено позитивну клінічну динаміку (кількість нападів стенокардії в середньому зменшилася вдвічі, а їх тривалість – втричі). Виявлено статистично достовірне зниження показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – маломолекулового діальдегіду (МДА), загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), натрію, кальцію, калію, фосфору, хлоридів, С-реактивного білка (СРБ), аланінамінотрансферази (АЛАТ), індексу індукції апоптозу, а також підвищення показників холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), заліза, антиоксидантної системи (АОС). Змін інших показників виявлено не було.

Ключові слова: стенокардія, ішемічна хвороба серця, ранолазин

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – ураження міокарда, зумовлене розладами коронарного кровообігу, що виникає внаслідок порушення рівноваги між доставкою і метаболічною потребою серцевого м'язу у кисні.

Одним із проявів ішемічної хвороби серця є стабільна стенокардія.

Поширеність стенокардії суттєво зростає з віком незалежно від статі. У жінок показник становить 5–7% у віці 45–64 роки та 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 ішемічна хвороба серця, як правило, характеризується наявністю пов'язаних з ішемією епізодів зворотного дисбалансу між потребою та кровопостачанням міокарда, що зазвичай провокуються фізичним навантаженням, емоційним напруженням або іншими чинниками стресового стану і можуть повторюватися, однак можуть також траплятися і спонтанно. Наслідки ішемії розвиваються у передбачуваній часовій послідовності, яка включає [1]:

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

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

У більшості випадків діагноз можна поставити, виходячи виключно з історії хвороби пацієнта, хоча для підтвердження діагнозу часто необхідно провести фізичне обстеження та об'єктивні тести, виключити альтернативні діагнози та оцінити тяжкість основного захворювання. Характеристики дискомфорту, що супроводжує ішемію міокарда (стенокардію), можна поділити на чотири категорії: місце розташування, природа, тривалість і зв'язок з 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 терапія стенокардії базується на препаратах, що впливають на баланс потреби/забезпечення киснем і/або знижують споживання кисню, або підвищують кровопостачання. Однак протягом останніх років на додачу до блокаторів β -адренорецепторів (β -адреноблокаторів), нітратів та антагоністів кальцію було впроваджено ранолазин для лікування стенокардії [3].

У 2008 році Європейське агентство з лікарських засобів (ЄАЛЗ) затвердило ранолазин як препарат додаткової терапії для пацієнтів зі стабільною стенокардією, що важко піддається лікуванню препаратами першої лінії терапії (β -адреноблокаторами та/або антагоністами кальцію), або у випадку непереносимості таких препаратів [1].

Ранолазин – це новий антиангінальний препарат – селективний інгібітор пізнього потоку через натрієві канали, який інгібує пізній натрієвий потік в ішемізованих кардіоміоцитах, перешкоджає тим самим внутрішньоклітинному перенавантаженню іонами натрію і, відповідно, іонами кальцію. Це, в свою чергу, сприяє покращенню діастолічного розслаблення міокарда, за рахунок

чого покращується коронарний кровотік, оскільки заповнення коронарних артерій відбувається в діастолу.

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

Антиішемічна дія ранолозину може бути пов'язана з покращенням кровопостачання в зоні ішемії за рахунок зниження тону м'язів міокарда в діастолу. За допомогою однофотонної емісійної томографії в дослідженнях у хворих на ІХС продемонстрована здатність зменшувати трансмуральну діссинхронію міокарда ліватого шлуночка [16].

Клінічні дослідження з рандомізацією та плацебо-контролем MARISA (монотерапія ранолозином), CARISA (ранолозин на додаток до стандартної антиангінальної терапії), ERICA (ранолозин на додаток до максимальної дози амлодипіну) довели достовірну антиангінальну та антиішемічну ефективність ранолозину як при монотерапії, так і в різних комбінаціях з іншими антиангінальними лікарськими засобами [2, 8, 9].

Враховуючи викладене вище, а саме – механізм дії та позитивний вплив ранолозину на перебіг стенокардії, авторами було проведено дослідження, метою якого було вивчення ефективності ранолозину та його вплив на функцію клітин у хворих з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи дослідження

Дане пілотне дослідження було проведено на базі терапевтичного відділення клінічної міської лікарні №7 м. Києва.

Критерії включення до дослідження:

- ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія ФК (I–III);
- чоловіки та жінки у віці до 80 років;
- хворі з верифікованим діагнозом ішемічна хвороба серця з проявами стенокардії ФК (I–III), серцевої недостатності ФК (I–II).

Критерії виключення із дослідження:

- гіперчутливість до досліджуваних препаратів;
- хронічна хвороба нирок II ст. і більше;
- ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²);
- інфаркт міокарда та його ускладнення;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- наявність злоякісних новоутворень;
- відмова від участі у дослідженні;
- участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні;
- хронічне обструктивне захворювання легень;
- воджені та набуті вади серця.

Проаналізовано показники 10 хворих на ішемічну хворобу серця: стабільна стенокардія ФК (I–III), чоловіки та жінки у віці до 80 років (4 жінки, 6 чоловіків).

Всім хворим до початку лікування та через 1 місяць терапії проводили традиційні клінічні методи дослідження, що включали: збір анамнезу захворювання, об'єктивне обстеження, анкетування, а також загальноклінічні обстеження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів натрію, калію, кальцію, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), білірубину, аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), загального білка, альбуміну, лактатдегідрогенази (ЛДГ), С-реактивного білка (СРБ), тригліцеридів, сечової кислоти, нітритів, заліза, фосфору, магнію, креатиніну, загальної антиоксидантного статусу, малонного діальдегіду (МДА), апоптозу.

Для статистичної обробки даних застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу і обробки даних «Біостатистика», «SPSS Statistics 20» («IBM», США). Для лікування використано ранолозин (торгова назва препарату «Ранекса», виробник – Менаріні-Фон Хейден ГмБХ, Німеччина) у дозі 500 мг двічі на добу протягом 1 місяця у 10 пацієнтів.

Пацієнти, які увійшли до програми дослідження, до та під час лікування продовжували отримувати основну терапію (β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, антагоністи рецепторів ангіотензину II, дезагреганти, інгібітори АПФ).

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

Дослідження концентрації тригліцеридів виконували за методом з використанням набору готових реагентів Triglycerides (BioSystems, Іспанія), дослідження концентрації холестерину – Cholesterollicolor (Human, Німеччина), холестерину ЛПВП – HDL Cholesterol licolor (Human, Німеччина).

Дослідження концентрації натрію у плазмі крові виконували ферментативним колориметричним методом з використанням набору готових реагентів Sodiumlicolor (Human, Німеччина), дослідження концентрації хлоридів у сироватці крові – за методом з використанням набору готових реагентів Chloridelicolor (Human, Німеччина), заліза – Ironlicolor (Human, Німеччина), магнію – Magnesium licolor, фосфору – Phosphorusliquirapid (Human, Німеччина), дослідження концентрації калію у крові виконували за ферментним УФ-методом з використанням набору готових реагентів PotassiumliquiUV (Human, Німеччина).

Дослідження концентрації С-реактивного білка виконували за турбідиметричним методом з використанням набору готових реагентів C-reactiveprotein (BioSystems, Іспанія).

Дослідження концентрації ферментів – з використанням набору готових реагентів Alanine aminotransferase та Aspartate aminotransferase (BioSystems, Іспанія).

Дослідження концентрації білка здійснювали 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 – UricAcid (BioSystems, Іспанія).

Дослідження загального антиоксидантного статусу виконували за методом з використанням набору готових реагентів Total antioxidant status (TAS) (Randox, Великобританія). Дослідження МДА: в основі цього методу лежать реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою вторинних продуктів ПОЛ, в результаті яких утворюється речовина з максимумом поглинання оптичного випромінювання при 532 нм.

Дослідження рівня індексу індукції апоптозу (IIA) мононуклеарних клітин (МНК) відбувалося в два етапи: перший – дослідження рівня спонтанного апоптозу, другий – дослідження рівня індукованого апоптозу. Дослідження спонтанного апоптозу дозволяє оцінити вихідний стан організму. Таким чином, це дає змогу виявити внутрішні порушення, які не виявляються звичайними методами, а саме – визначити ступінь виснаження або функціонального резерву клітин організму. Індекс індукції апоптозу (IIA) розраховували як відношення відсотка спонтанного апоптозу до відсотка індукованого.

Результати та їх обговорення

Кількість нападів стенокардії оцінювали за допомогою анкетування (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників), при цьому було відзначено значне зниження місячної частоти кількості нападів та їх тривалості порівняно з даними до прийому препарату. До початку лікування середнє значення нападів стенокардії становило 9 на місяць з середньою тривалістю до 15 хвилин (найменша кількість нападів була 3 у одного з пацієнтів, а найбільша – до 30). Через 1 місяць після прийому ранолазину середня кількість нападів стенокардії зменшилась в 2,25 рази і становила 4 напади на місяць, з середньою тривалістю нападу 5 хвилин (у одного з пацієнтів під час прийому ранолазину не відмічалось жодного нападу стенокардії за місяць). Таким чином, можна зробити висновок, що ранолазин має виражений антиангінальний ефект у хворих з ІХС та нападами стенокардії та покращує якість життя пацієнтів.

Визначення функціонального рівня клітин

При лікуванні ранолазином відмічається значне зниження концентрації МДА ($p=0,012$) та підвищення загального антиокси-

дантного статусу ($p=0,012$), що надзвичайно важливо для хворих з ІХС, оскільки підвищення показників перекисного окислення ліпідів має негативний вплив на перебіг стенокардії (табл. 1).

Аналіз показників апоптозу показав, що ранолазин знижує індекс індукції апоптозу – IIA ($p=0,012$), тобто зменшується загибель клітини (табл. 2).

Аналіз показників 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 оцінці показників ліпідного обміну виявлено статистично достовірне зниження рівня холестерину ($p=0,012$), зниження рівня холестерину ЛПНГ ($p=0,027$) та підвищення рівня холестерину ЛПВГ ($p=0,036$), що може свідчити про позитивний ефект ранолазину на показники ліпідного обміну (табл. 4). Рівень тригліцеридів не змінювався.

В результаті аналізу було отримано статистично достовірне зниження рівня СРБ ($p=0,012$) (табл. 5). Це важливо, оскільки у хворих на ІХС, у яких виявлено запальний процес за показниками СРБ, захворювання матиме тяжчий перебіг.

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

В результаті дослідження білкового обміну змін не виявлено (табл. 7).

Рівень сечової кислоти в динаміці при лікуванні ранолазином не змінювався (табл. 8).

В результаті проведеного дослідження було виявлено позитивний вплив ранолазину на кількість і тривалість нападів стенокардії. Крім того, спостерігався позитивний вплив на функціональний рівень клітин, що проявлялося нормалізацією процесів перекисного окислення ліпідів за показниками зниження рівня МДА, підвищення АОС, ліпідного обміну (зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНГ, підвищення рівня холестерину ЛПВГ), водноелектролітного обміну (зниження рівнів натрію, кальцію, калію,

Таблиця 1. Динаміка оцінки перекисного окислення ліпідів

Показник	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
Малоновий діальдегід		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

Примітки: Me – медіана, IQR – міжінтервальный кuartиль; * – $p<0,05$ при застосуванні критерію Вілкосона.

Таблиця 2. Показники апоптозу у досліджуваних хворих

Показник	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
Індекс індукції апоптозу	0,75*	0,63*	0,65* 0,84*	0,52* 0,67*

Примітки: * – $p<0,05$ при застосуванні критерію Вілкосона.

Таблиця 3. Динаміка показників водно-електролітного обміну

Показник	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

Примітки: * – $p < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона.

Таблиця 4. Динаміка показників ліпідного обміну

Показник	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
ХС ЛПВГ	>1 ммоль/л	1,04	0,68–1,46	1,50*	1,12–2,17
ХС ЛПНГ	<3 ммоль/л	4,67	4,56–5,65	2,62*	1,82–3,04
Загальний 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: ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини, ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, Me – медіана, IQR – міжінтервальный кuartиль; * – $p < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона.

Таблиця 5. Динаміка показників запального процесу

Показник	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
C-реактивний білок	<5 мг/л	4,35	4,30–8,44	2,11*	1,48–2,55

Примітки: * – $p < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона.

Таблиця 6. Динаміка показників печінкових маркерів

Показник	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
АлАТ	чоловіки – до 45 Од/л жінки – до 34 Од/л	35,338	25,00–36,65	22,89*	18,18–31,54
АсАТ	чоловіки – до 41 Од/л жінки – до 31 Од/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

Примітки: АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспаратамінотрансфераза, ЛДГ – лактатдегідрогеназа; * – $p < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона.

Таблиця 7. Динаміка показників білкового обміну

Показник	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

Примітки: * – $p < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона.

Таблиця 8. Динаміка показників пуринового обміну

Показник	Норма, од. вим.	До лікування		Після лікування	
		Me	IQR	Me	IQR
Сечова кислота	чоловіки – 210–420 мкмоль/л жінки – 150–350 мкмоль/л	328,44	278,46–406,98	294,96	194,65–371,28

Примітка: * $p < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона.

фосфору, хлоридів та підвищення рівня заліза), зниження показників запального процесу (СРБ), зниження печінкових маркерів (АлАТ), а також зниження індексу індукції апоптозу, що є важливим щодо перебігу, прогнозу та оцінки лікування у хворих на ІХС.

Висновки

1. Показано ефективність ранолозину в лікуванні стенокардії, а саме – зниження кількості і тривалості нападів стенокардії.

2. Спостерігалася нормалізація водно-електролітного обміну, а саме – зниження рівнів натрію, кальцію, калію, фосфору, магнію, що свідчить про забезпечення ранолозином належного функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу.

3. Виявлено позитивний вплив ранолозину на показники перекисного окислення ліпідів, а саме – зниження рівня МДА і підви-

щення антиоксидантного статусу. Це означає, що регулярно застосовуючи ранолозин, можна підвищити захист клітин від згубної дії вільних радикалів на білки, ліпіди та ДНК.

4. Під впливом ранолозину виявлено нормалізацію показників ліпідного обміну за рахунок зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНГ і підвищення рівня холестерину ЛПВГ.

5. Виявлено зниження показників індексу індукції апоптозу, що підтверджує поліпшення функції клітин та зменшення їх загибелі.

6. Зниження рівня С-реактивного білка при застосуванні ранолозину свідчить про вплив препарату на зменшення активності запального процесу.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції

Резюме

Определение эффективности ранолозина и его влияние на функцию клеток у больных с ишемической болезнью сердца

Н.М. Шуба, С.П. Кирьяченко, Т.Д. Воронова, Г.І. Метеньканич, О.С. Залуцкая, А.А. Лаврентьева

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

В данной статье проведена оценка эффективности ранолозина у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), а именно – динамика симптомов стенокардии и сердечной недостаточности (СН). Был изучен функциональный уровень клеток и их динамика во время лечения ранолозином. Через 1 месяц после лечения была отмечена положительная клиническая динамика (количество приступов стенокардии в среднем уменьшилось в два раза, а их длительность – в три). Было выявлено статистически достоверное снижение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА), общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), натрия, кальция, калия, фосфора, хлоридов, С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), индекса индукции апоптоза, а также повышение показателей холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), железа, антиоксидантной системы (АОС). Изменений других показателей выявлено не было.

Ключевые слова: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, ранолозин

Summary

Determination of the efficacy of ranolazine and its influence on the function of cells in patients with ischemic heart disease

N.M. Shuba, S.P. Kyriachenko, T.D. Voronova, G.I. Metenkanich, O.S. Zalutskaya, A.A. Lavrentieva

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

This article is to evaluate the efficacy of ranolazine in patients with ischemic heart disease (CHD), namely, the dynamics of symptoms of angina and heart failure (CH). The functional level of cells and their dynamics during treatment with ranolazine were studied. After 1 month after treatment, positive clinical dynamics was noted (the number of angina attacks decreased on average by half, and their duration – by three times). A statistically significant decrease in lipid peroxidation (LPO) was observed – malonic dialdehyde (MDA), total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL), sodium, calcium, potassium, phosphorus, chlorides, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (AlAT), apoptosis induction index, as well as increased cholesterol levels of high-density lipoprotein (HDL), iron, antioxidant system (AOS). Changes in other indicators were not identified.

Key words: angina, ischemic heart disease, ranolazine