



Нові перспективи в лікуванні ішемічної хвороби серця у пацієнтів із порушеннями ритму серця й артеріальною гіпертензією

В.Б. Яблонська, Л.С. Холопов, О.В. Хижняк, В.А. Баташова-Галинська

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Анотація. Мета: встановити ефективність комбінованої фармакотерапії стенокардії у пацієнтів із порушеннями ритму серця із застосуванням ранолоазину. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено відкрите проспективне дослідження за участю 17 пацієнтів із ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруги III–IV функціонального класу. Ефективність терапії оцінювали за допомогою опитування та клінічного огляду через 6 міс лікування. **Результати.** Наприкінці 1-го місяця напади стенокардії не виявили в жодного пацієнта зі стенокардією напруги III функціонального класу та у 50% хворих зі стенокардією напруги IV функціонального класу. Такі самі результати отримані під час опитування пацієнтів наприкінці 6 міс спостереження. Передсердну і шлуночкову екстрасистолію не відмічено наприкінці 1-го місяця у 5 із 9 пацієнтів з цими порушеннями ритму серця. Наприкінці 3 міс спостереження у жодного пацієнта не відзначали порушень ритму серця. **Висновок.** Ранолоазин є ефективним компонентом антиангінальної терапії, що істотно впливає на якість життя пацієнта. Застосування ранолоазину може бути ефективним у пацієнтів зі стенокардією, що супроводжується шлуночковою і передсердною аритмією, оскільки він є антиангінальним препаратом з доведеним не тільки антиішемічним і метаболічним, а також і антиаритмічним ефектами.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця, артеріальна гіпертензія.

Вступ

У лікуванні пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) важливим є підвищення якості життя, яке для пацієнта полягає у відсутності нападів стенокардії, поліпшенні толерантності до фізичного навантаження, контролі порушень ритму серця. На сьогодні питання контролю симптомів стенокардії залишається проблематичним, особливо в умовах хронічного стресу.

Для зменшення вираженості больового синдрому відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) застосовують препарати як 1-ї, так і 2-ї лінії [1]. Одним із можливих напрямів зниження частоти виникнення нападів стенокардії, а також порушень ритму серця, покращання кардіоваскулярного прогнозу у пацієнтів із ІХС є призначення метаболічної терапії, зокрема ранолоазину. Застосування такого антиангінального препарату, як ранолоазин, стає особливо актуальним у пацієнтів із аритмією.

Ранолоазин шляхом селективного пригнічення пізнього натрієвого току запобігає перевантаженню кардіоміоцитів іонами натрію, тим самим блокуючи накопичення іонів кальцію в клітині; це є одним із основних механізмів його антиішемічної дії. Крім того, ранолоазин знижує ступінь тяжкості ішемічної та постішемічної діастолічної дисфункції лівого шлуночка шляхом зниження перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що є вторинним ефектом пригнічення пізнього натрієвого току. Ранолоазин зменшує вираженість електричної дисфункції та діастолічного напруження, певною мірою посилює скоротливість міокарда та покращує його метаболізм [2–7].

У результаті пригнічення пізнього натрієвого току відмічається зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію і покращення діастолічного розслаблення. Зниження діастолічного напруження сприяє наповненню коронарних судин, що поліпшує кровопостачання міокарда і попереджає розвиток аритмії та прогресування серцевої недостатності [2, 8, 9].

Відомо, що наявність ішемії міокарда у пацієнтів із ІХС підвищує ризик розвитку порушень ритму серця. З іншого боку, у пацієнтів із ІХС підвищується ймовірність аритмогенної дії антиаритмічних препаратів, що обмежує їх вибір для лікування передсердних і шлуночкових аритмій. Це призводить до необхідності пошуку нових рішень для ефективного лікування ІХС, усунення нападів стенокардії та шлуночкових і передсердних аритмій. Ці завдання можна вирішити, використовуючи новий напрямок у терапії порушень ритму при ІХС, який ґрунтується на антиаритмічних ефектах таких антиішемічних засобів, як блокатор пізнього натрієвого току ранолоазин [10–13].

Метааналіз 8 рандомізованих досліджень вказує на те, що ранолоазин як монотерапія чи в поєднанні з аміодароном знижує частоту нових випадків фібриляції передсердь у пацієнтів із ІХС або без неї на 40%, а також підвищує ймовірність конверсії в синусний ритм на 18% порівняно із застосуванням лише внутрішньовенного аміодарону [14].

З урахуванням цих даних застосування ранолоазину як препарату 2-го ряду для лікування стабільної стенокардії відкриває нові можливості для антиангінальної терапії, особливо у пацієнтів із порушеннями ритму серця.

Мета: встановити ефективність лікування тяжкої форми стенокардії у пацієнтів із порушеннями ритму серця, застосовуючи в комбінованій фармакотерапії селективний інгібітор пізнього натрієвого току ранолозин.

Об'єкт і методи дослідження

У Центрі реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету протягом 2022 р. проведено відкрите проспективне дослідження за участю 17 пацієнтів із ІХС, стабільною стенокардією напруги III–IV функціонального класу (ФК). У дослідження включали пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги III–IV ФК [1], яким з метою посилення антиангінального ефекту на фоні прийому базисної прогностомодифікуючої терапії (статици, антитромбоцитарні препарати, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, блокатори β -адренорецепторів) призначали ранолозин (Ранекса® 500) у дозі 500 мг 2 рази на добу вранці та ввечері незалежно від прийому їжі. Дозу препарату у 2 пацієнтів підвищено через 2 тиж з початку лікування до 1000 мг 2 рази на добу у зв'язку з недостатнім клінічним ефектом, але з хорошою переносимістю. При виборі препарату, який усуває ішемію на рівні кардіоміоциту, враховували наявність у 9 (52,9%) пацієнтів, включених у дослідження, порушення ритму серця у вигляді передсердної і шлуночкової екстрасистолії.

У всіх учасників дослідження відмічали артеріальну гіпертензію (АГ), але на момент включення в дослідження вони досягли цільових параметрів частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу виявлено у 11 (64,7%) пацієнтів.

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні, мали високу прихильність до прийому базисної терапії.

У дослідження не включали хворих з перенесеним протягом 90 днів до включення гострим коронарним синдромом, гострим порушенням мозкового кровообігу, наявністю декомпенсованої серцевої недостатності, тяжкого декомпенсованого ЦД 2-го типу, онкологічного захворювання в активній фазі, непереносимості будь-якого з препаратів базисної терапії або ранолозину.

Ефективність проведеної терапії щодо клінічного перебігу стенокардії оцінювали за допомогою опитування та клінічного огляду через 6 міс лікування. Також з метою виключення небажаних явищ, корекції доз та проміжної оцінки додаткові візити проводили наприкінці 1-го та 3-го місяця спостереження.

Результати

Чоловіки становили 58,8% учасників дослідження, жінки — 41,2%. Розподіл пацієнтів за віком такий: 60–69 років — 35,3%, 70–79 років — 47,1%, 80–89 років — 17,6%.

У таблиці наведено характеристику нападів стенокардії у пацієнтів на початку та через 6 міс спостереження.

У більшості пацієнтів (76,5%) виявлено стенокардію напруги III ФК, стенокардію напруги IV ФК — у 23,5% пацієнтів. При цьому у 82,4% пацієнтів відмічали напади стенокардії щодня, у 52,9% пацієнтів реєстрували стенокардію спокою.

Наприкінці 1-го місяця застосування ранолозину в усіх хворих зі стенокардією напруги як III, так і IV ФК відмічено позитивну динаміку у вигляді клінічного зменшення вираженості стенокардії, тривалості та інтенсивності ангінозних нападів. Крім того, до кінця 1-го місяця спостереження припинилися напади стенокардії спокою, які реєстрували до початку дослідження, в усіх пацієнтів зі стенокардією напруги III ФК та у 50,0% хворих зі стенокардією напруги IV ФК. У 76,5% пацієнтів кількість нападів стенокардії та застосування нітратів зменшилася більше ніж у 2 рази. У 23,5% пацієнтів наприкінці 1-го місяця спостереження нападів стенокардії не виявлено.

Наприкінці 3-го місяця ангінозні напади не зафіксовані в усіх пацієнтів зі стенокардією напруги III ФК та у 50% — IV ФК. У 2 (50,0%) пацієнтів зі стенокардією напруги IV ФК продовжили реєструвати ангінозні напади під час фізичного навантаження та емоційної напруги, але не частіше 1 разу на тиждень, при цьому були відсутні напади стенокардії у спокої. Такі самі результати отримані під час опитування пацієнтів наприкінці 6 міс спостереження.

Передсердну і шлуночкову екстрасистолію не виявили наприкінці 1-го місяця у 5 із 9 пацієнтів з цим порушенням ритму серця. Наприкінці 3 міс спостереження у жодного з пацієнтів не відзначено порушень ритму серця.

Обговорення

Метаболічні процеси в міокарді здорової людини та при захворюваннях серця є предметом багатьох сучасних досліджень. Пропонують різні варіанти терапії, спрямованої на поліпшення метаболізму міокарда та інших ланок серцево-судинної системи, зокрема застосування таких препаратів, як триметазидин, пергексилін, мельдоній, ранолозин тощо [15, 16].

Продемонстровано, що у хворих зі стабільною стенокардією, які отримували ранолозин як додаткову терапію, відмічали менше епізодів стенокардії, але підвищувався ризик виникнення несерйозних побічних ефектів порівняно з тими, хто отримував плацебо [17].

Результати, подібні до нашого дослідження, отримані у великому обсерваційному дослідженні ARETHA AT, проведеному в Австрії, за участю 292 пацієнтів зі стабільною стенокардією. Вираженість симптомів зменшилася, про що свідчать зменшення кількості

Таблиця Характеристика нападів стенокардії у досліджуваних пацієнтів

Показник	На початку спостереження			Через 6 міс спостереження		
	III ФК	IV ФК	Усі	III ФК	IV ФК	Усі
Напади стенокардії, загальна кількість за тиждень	14,4±8,7	22,2±9,1	16,9±9,1	–	7,9±4,8	2,3±1,0
Напади стенокардії у стані спокою, кількість за тиждень	6,7±4,3	10,6±6,1	7,8±5,5	–	–	–
Тривалість нападів, хв	5,9±3,2	11,4±5,7	7,2±3,5	–	4,1±2,3	1,2±0,7
Прийом нітратів, кількість доз на тиждень	20,9±11,8	36,4±15,5	24,3±12,2	–	11,3±6,9	3,1±1,1



нападів стенокардії, зниження частоти застосування нітратів, зниження балів за оцінкою Канадського товариства серцево-судинних захворювань (Canadian Cardiovascular Society) та покращання якості життя [18]. Крім того, у деяких публікаціях повідомляли про антиаритмічну активність ранолазину [19, 20].

Обмеженнями нашого дослідження є відносно короткий період спостереження, враховуючи те, що предметом дослідження є пацієнти із хронічними захворюваннями, а також невелика кількість учасників. Згодом необхідно збільшити кількість пацієнтів та оцінювати їх стан протягом більш тривалого періоду.

Результати нашого дослідження можуть бути використані при лікуванні хворих на ІХС, АГ з наявністю порушень ритму серця, які зазнають хронічного психологічного стресу, зокрема під час бойових дій або внаслідок інших стресових факторів.

Висновки

1. Ефективним компонентом антиангінальної терапії, який патогенетично зменшує вираженість ішемії на рівні кардіоміоциту при лікуванні стабільної стенокардії, є призначення селективного інгібітора пізнього натрієвого току ранолазину, що істотно впливає на якість життя пацієнта.

2. Доведена клінічна ефективність, гемодинамічна нейтральність, відмінна переносимість, добре вивчений профіль безпеки, можливість застосування у пацієнтів із супутніми захворюваннями дозволяє ранолазину стати хорошим доповненням до антиішемічних засобів, що є в арсеналі лікаря, і зайняти гідне місце в ряду препаратів для антиангінальної терапії.

3. Застосування ранолазину може бути ефективним у пацієнтів зі стенокардією, що супроводжується шлуночковою і передсердною аритмією, оскільки ранолазин є антиангінальним препаратом з доведеним не тільки антиішемічним і метаболічним, а також і антиаритмічним ефектами.



Список використаної літератури

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. (2019) ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 41(3): 407–477. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Cattaneo M., Halasz G., Cattaneo M.M. et al. (2022) The Central Nervous System and Psychosocial Factors in Primary Microvascular Angina. *Front. Cardiovasc. Med.*, 9: 896042. doi.org/10.3389/fcvm.2022.896042.
3. Ismaiel A., Spinu M., Leucuta D.C. et al. (2022) Anxiety and Depression in Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *J. Clin. Med.*, 11(9): 2488. doi.org/10.3390/jcm11092488.
4. Kofler T., Hess S., Moccetti F. et al. (2020) Efficacy of Ranolazine for Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction—A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Canad. J. Cardiol.*, 3(1): 101–108. doi.org/10.1016/j.cjco.2020.09.005.
5. Reed M., Kerndt C.C., Gopal S., Nicolas D. (2023) Ranolazine. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publ.*
6. Sharp R.P., Patatanian E., Sirajuddin R. (2021) Use of Ranolazine for the Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 21(5): 513–521. doi.org/10.1007/s40256-020-00462-6.
7. Maulana S., Nuraeni A., Nugraha B.A. (2022) The Potential of Prognostic Biomarkers of Uric Acid Levels in Coronary Heart Disease Among Aged Popu-

- lation: A Scoping Systematic Review of the Latest Cohort Evidence. *J. Multidiscip Healthc*, 15: 161–173. doi.org/10.2147/JMDH.S340596.
8. Kaplan A., Amin G., Abidi E. et al. (2022) Role of ranolazine in heart failure: From cellular to clinic perspective. *Eur. J. Pharmacol.*, 919: 174787. doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174787.
9. Lovelock J.D., Monasky M.M., Jeong E.M. et al. (2012) Ranolazine improves cardiac dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity. *Circ. Res.*, 110: 841–850. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.258251.
10. Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. (2015) Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int. J. Cardiol.*, 181: 376–381.
11. Putri D.K.S.C., Andrianto A., Al-Farabi M.J. et al. (2023) Efficacy of Ranolazine to Improve Diastolic Performance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Cardiol.*, 18: e02. doi: 10.15420/ecr.2022.10.
12. Ghosh G.C., Ghosh R.K., Bandyopadhyay D. et al. (2018) Ranolazine: Multifaceted Role beyond Coronary Artery Disease, a Recent Perspective. *Heart Views*, 19(3): 88–98. doi.org/10.4103/heartviews.heartviews_18_18.
13. Manolis A., Kallistratos M., Poulimenos L. et al. (2022) Effects of ranolazine on various outcomes in patients with stable angina: an updated meta-analysis. *Hellenic J. Cardiol.*, S1109-9666(22)00176-2. doi: 10.1016/j.hjc.2022.12.002.
14. De Vecchis R., Ariano C., Giasi A., Cioppa C. (2018) Antiarrhythmic effects of ranolazine used both alone for prevention of atrial fibrillation and as an add-on to intravenous amiodarone for its pharmacological cardioversion: a meta-analysis. *Minerva Cardioangiol.*, 66(3): 349–359. doi: 10.23736/S0026-4725.17.04349-3.
15. Rosano G.M.C., Vitale C. (2018) Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Card. Fail. Rev.*, 4(2): 99–103. doi.org/10.15420/cfr.2018.18.2.
16. Volynskiy D., Vakaliuk I. (2019) Use Of Meldonium In The Treatment Of Patients With Coronary Artery Disease And Concomitant Arterial Hypertension. *Eureka: Health Sciences*, 6(6): 9–14. doi.org/10.21303/2504-5679.2019.001018.
17. Salazar C.A., Flores J.E.B., Espinoza L.E.V. et al. (2017) Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2(2): CD011747. doi: 10.1002/14651858.
18. Zweiker R., Aichinger J., Metzler B. et al. (2019) Ranolazine: impact on quality of life in patients with stable angina pectoris, results from an observational study in Austria — the ARETHA AT study. *Wien Klin. Wochenschr.*, 131(7–8): 165–173. doi: 10.1007/s00508-019-1481-x.
19. Andrievskaya S., Krotenko V., Kolesnik V. (2019) New components of contemporary arrhythmology — the basics of pathogenesis and their clinical justification. *Medicine of Ukraine*, 16–23. doi: 10.37987/1997-9894.2019.8(234).187158.
20. Leelapatana P., Thongprayoon C., Prasitlumkum N. et al. (2021) Role of Ranolazine in the Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diseases*, 9(2): 31. doi: 10.3390/diseases9020031.

New perspectives in the treatment of coronary artery disease in patients with heart arrhythmia and arterial hypertension

lablonska V.B., Kholopov L.S., Khyzhnyak O.V., Batashova-Halinska V.O.

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Abstract. *The aim of the study* was to establish the effectiveness of combined pharmacotherapy of angina pectoris in patients with heart arrhythmia using ranolazine. **Materials and methods.** We conducted an open prospec-

tive study of 17 patients with coronary artery disease, stable angina pectoris of III–IV functional class. The effectiveness of the therapy was assessed using a survey and a clinical examination after six months of treatment. **Results.** At the end of the first month, anginal attacks were not observed in all patients with angina pectoris of III functional class and in 50% of patients with angina pectoris of IV functional class. The same results were obtained during the survey of patients at the end of 6 months of observation. Atrial and ventricular extrasystoles were not observed at the end of the first month in 5 of 9 patients with such

rhythm disturbances. At the end of three months of observation, none of the patients noted heart arrhythmia. **Conclusion.** Ranolazine is an effective component of anti-anginal therapy, which significantly improves the patient's quality of life. The use of ranolazine can be effective in patients with angina accompanied by ventricular and atrial arrhythmia, as it is an anti-anginal drug with proven anti-ischemic and metabolic, as well as anti-arrhythmic effects.

Key words: ischemic heart disease, heart arrhythmia, arterial hypertension.

Інформація про авторів:

Яблонська Вікторія Борисівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9533-3593

Холопов Леонід Семенович — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0002-3803-8827

Хижняк Олена Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0003-0942-2261

Баташова-Галинська Вікторія Олександрівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0002-6368-3481

Адреса для кореспонденції:

Яблонська Вікторія Борисівна
65009, Одеса, вул. Тініста, 8
E-mail: 93vi_63@ukr.net

Information about the authors:

Iablonska Victoriia B. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9533-3593

Kholopov Leonid S. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-3803-8827

Khyzhnyak Olena V. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-0942-2261

Batashova-Halinska Viktoriia O. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-6368-3481

Address for correspondence:

Victoriia Iablonska
65009, Odesa, Tinista str., 8
E-mail: 93vi_63@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 31.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 03.04.2023