

УДК 616.127-005.4-085-089

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.510>**О.А. Єпанчинцева<sup>1,2</sup>, О.Й. Жарінов<sup>2</sup>, І.В. Шклянка<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Вплив ранолазину на перебіг ішемічної хвороби серця після черезшкірного коронарного втручання

У багатьох пацієнтів зі стабільними формами ішемічної хвороби серця після ревазуляризаційних втручань або при їх виконанні існує потреба в оптимізації антиішемічної терапії. З позицій чинних настанов, додавання препаратів другого ряду, зокрема ранолазину, до  $\beta$ -адреноблокаторів та/або антагоністів кальцію розглядається при збереженні ангінозних нападів унаслідок неповної ревазуляризації, з метою профілактики пошкодження міокарда при виконанні черезшкірних коронарних втручань, а також у випадках неможливості виконання ревазуляризації. Результати багатьох клінічних досліджень довели протиішемічну дію та безпечність застосування ранолазину після стентування коронарних артерій. Потенційними перевагами ранолазину порівняно з іншими антиангінальними засобами другого ряду є відсутність значущих змін гемодинамічних показників, добра переносимість і доведені антиаритмічні ефекти.

**Ключові слова:** хронічна ішемічна хвороба серця, черезшкірне коронарне втручання, ранолазин.

**Посилання:** Єпанчинцева О.А., Жарінов О.Й., Шклянка І.В. Вплив ранолазину на перебіг ішемічної хвороби серця після черезшкірного коронарного втручання // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2020. – № 4. – С. 5–10.

**To cite this article:** Yepanchintseva OA, Zharinov OI, Shklianka IV. Effect of ranolazine on the course of ischemic heart disease after percutaneous coronary intervention. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2020;4(31):5-10 (in Ukr.).

Незважаючи на суттєве збільшення кількості хірургічних та ендоваскулярних ревазуляризаційних втручань, а також постійне вдосконалення стандартів медикаментозної терапії, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається в сучасному світі найпоширенішою причиною смерті й важливим фактором погіршення якості життя пацієнтів [34]. За даними офіційної статистики з 54 країн, які є членами Європейського товариства кардіологів, у 2017 р. було зареєстровано 34,9 млн пацієнтів загалом і 3,6 млн нових випадків ІХС за рік [31]. Численні рандомізовані дослідження не виявили відмінностей впливу оптимального медикаментозного лікування і планової ревазуляризації міокарда на прогноз виживання пацієнтів зі стабільною ІХС, незалежно від наявності супутнього цукрового діабету і типу використаних стентів [13, 20, 30]. З огляду на це, ключовим критерієм оцінки ефективності ліку-

вання пацієнтів зі стенокардією після ревазуляризації залишається асоційована зі станом здоров'я якість життя [22].

Основною складовою погіршення якості життя пацієнтів з ІХС є наявність ангінозних нападів, причому протягом одного року після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) стенокардія може відновлюватися у третини пацієнтів [12]. Збереження або відновлення стенокардії пов'язують з рестенозом у стенті, спазмом епікардіальних судин, залишковим стенозом дрібних коронарних артерій та порушеннями мікроциркуляції [25, 26]. Рефрактерна стенокардія може бути обумовлена також недостатньою корекцією факторів ризику, зокрема, куріння, ожиріння, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

Збереження ангінозних нападів після ревазуляризації або за неможливості виконання рева-

куляризаційних втручань дає підстави для того, щоб розглянути можливості антиангінальної терапії антиішемічними засобами другого ряду, такими як нітрати тривалої дії, ранолазин, три-метагидин або івабрадин. Важливо зважати на те, що жоден з антиангінальних препаратів першої лінії ( $\beta$ -адреноблокатори та антагоністи кальцію) або другої лінії не впливає на прогноз виживання пацієнтів зі стабільною стенокардією [19]. Тому найбільш раціональним вважають індивідуалізований підхід до вибору антиангінальних препаратів з урахуванням рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та супутньої патології. Причому доцільність додавання ранолазину як можливого варіанта ведення пацієнтів з ІХС зі збереженням нападів стенокардії позначається у європейських настановах класом IIa і рівнем доказів B [15], а в настановах американських експертів – класом IIa і рівнем доказів A [11].

У цій публікації узагальнено наявні дані про ефективність антиангінальних засобів другого ряду в пацієнтів з ІХС після ЧКВ.

### **Підстави для вивчення ефективності ранолазину при проведенні черезшкірного коронарного втручання**

Ранолазин – єдиний представник класу блокаторів пізнього потоку натрію в натрієвих каналах, який нормалізує іонний дисбаланс у кардіоміоциті та зменшує перевантаження міокарда кальцієм під час ішемії, поліпшуючи перфузію, та знижує діастолічну релаксацію міокарда. Застосування ранолазину не погіршує скоротливу здатність міокарда, а також не чинить негативного хроно- або дромотропного ефекту. У багатьох дослідженнях отримано докази ефективності та безпечності застосування ранолазину для лікування хворих зі стабільною стенокардією [7, 8, 29]. Крім того, заслуговують на увагу наявні дані про антиаритмічні ефекти ранолазину, які насамперед можуть мати значення в пацієнтів з активною ішемією міокарда [27].

У плацебоконтрольованому дослідженні MERLIN-TIMI 36 за участю 6560 пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST додавання ранолазину в дозі 1000 мг двічі на добу до стандартного лікування не показало ефективності щодо зменшення серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда чи рецидивної ішемії. Водночас, за результатами вторинного аналізу даних у великій підгрупі пацієнтів зі стабільною стенокардією ( $n = 3565$ ), яким виконували ЧКВ, застосування ранолазину дозволило зменшити смертність від серцево-судинних ускладнень, а також частоту повторної

ішемії міокарда та несприятливих подій, зокрема зниження ризику прогресування стенокардії, потреби в інтенсифікації антиангінальної терапії, госпіталізації та реваскуляризації міокарда (відношення шансів 0,86; 95 % довірчий інтервал 0,75–0,97;  $p = 0,017$ ) [33]. Висока частота неповної реваскуляризації міокарда, виникнення ішемії міокарда (депресія сегмента ST на ЕКГ при проведенні тесту з фізичним навантаженням або при холтеровському моніторингу) та стенокардії після ЧКВ дали підстави для подальшого вивчення ефективності ранолазину після ЧКВ, зокрема як засобу додаткового захисту міокарда від ішемії.

### **Неповна реваскуляризація і рефрактерна стенокардія після черезшкірного коронарного втручання**

Очевидною підставою для тривалого використання протиішемічних засобів після виконання ЧКВ може бути неповна реваскуляризація. У деяких хворих повне відновлення коронарного кровоплину неможливе внаслідок анатомічних особливостей коронарного русла, що своєю чергою призводить до залишкової стенокардії. У дослідженні RIVER-PCI ( $n = 2651$ ) оцінювали вплив прийому ранолазину порівняно з плацебо в пацієнтів зі стенокардією, у яких ЧКВ не забезпечила повної реваскуляризації за даними коронарографії [32]. Застосування ранолазину в добовій дозі 1000 мг протягом 7 діб, далі 2000 мг на добу не зменшило комбінований показник частоти виконання реваскуляризації, зумовленої ішемією міокарда, і частоти повторних реваскуляризацій порівняно з плацебо [1]. Незважаючи на неповне відновлення коронарного кровоплину, в цьому дослідженні не було клінічно значущих залишкових уражень. Утім за цих обставин зменшувалася ймовірність досягнення раннього ефекту ЧКВ. Відсутність поліпшення перебігу стенокардії в дослідженні RIVER-PCI не спростовувала результатів попередніх досліджень, а вказувала на труднощі уніфікації лікування досить гетерогенної популяції пацієнтів [24].

У дослідженні S. Calcagno оцінювали вплив додаткового призначення ранолазину в дозі 375 мг двічі на добу в пацієнтів із залишковою стенокардією після ЧКВ унаслідок неповної реваскуляризації, обумовленої малим діаметром гілок коронарних артерій. У дослідженні брали участь 49 пацієнтів, яким здійснювали коронароангіографію та велоергометричну (ВЕМ) пробу та перед початком терапії ранолазином та ВЕМ-пробу через 30 діб. Додавання ранолазину до оптимальної медикаментозної терапії забезпечи-

ло значне поліпшення результатів ВЕМ-проби, зокрема статистично значущого (+1 хвилина,  $p = 0,01$ ) збільшення тривалості тесту, зменшення частоти нападів стенокардії, поліпшення толерантності до фізичного навантаження та зменшення кількості стрес-індукованих аритмій (на 63 %,  $p < 0,05$ ) [5].

Ефективність і безпечність ранолазину в доповненні до стандартної медикаментозної терапії при тривалому лікуванні пацієнтів з ІХС, у тому числі після стентування коронарних артерій, оцінювали також у дослідженні за участю 98 пацієнтів. Ранолазин у добовій дозі 750 мг забезпечив зменшення частоти виникнення стенокардії під час ВЕМ-проби, ішемічних змін ЕКГ та збільшив тривалість виконання навантажувальної проби через 30 діб лікування, а також зменшення частоти госпіталізацій протягом 12 місяців [6]. В одноцентровому подвійному сліпому проспективному рандомізованому дослідженні за участю 27 пацієнтів з відкладеною реваскуляризацією у зв'язку з показником фракційного резерву кровоплину  $\geq 0,81$  оцінювали вплив ранолазину в дозі 1000 мг на добу порівняно з плацебо на рівень активності пацієнтів. На тлі застосування ранолазину збільшилися фізична активність та середня кількість кроків на день [18].

### **Профілактика пошкодження міокарда при проведенні черезшкірного коронарного втручання**

Ранолазин виявився також ефективним для профілактики пошкодження міокарда при проведенні ЧКВ. Зокрема, у рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому пілотному дослідженні оцінювали вплив ранолазину в дозі 1000 мг двічі на добу на пошкодження міокарда при проведенні ЧКВ у 70 пацієнтів зі стабільною стенокардією. Рівні креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ) і тропоніну I вимірювали на початку проведення ЧКВ та через 8 і 24 год після процедури. Перипроцедурний інфаркт міокарда рідше спостерігали в групі ранолазину, ніж у групі плацебо (6 проти 22 %,  $p = 0,041$ ). Підвищення рівнів КФК-МВ і тропоніну I у групі ранолазину через 8 год та одну добу були значно нижчими порівняно з плацебо ( $p = 0,011$  та  $p < 0,05$  відповідно) [23].

В аналогічному дослідженні за участю 110 пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією ранолазин у дозі 1000 мг двічі на добу протягом 7 діб також виявився ефективним для зниження частоти виникнення інфаркту міокарда при виконанні ЧКВ. Зокрема, перипроцедурне пошкодження міокарда в групі ранолазину вияв-

ляли рідше, ніж у контрольній групі (11 % проти 27 %,  $p = 0,0001$ ), а інфаркт міокарда – відповідно в 1,8 % проти 5,45 % ( $p = 0,0002$ ). Через 24 год після ЧКВ рівні серцевих маркерів також були значно нижчими в групі ранолазину порівняно з контрольною групою [14].

Дані експериментальних і клінічних досліджень вказують загалом на можливість профілактики реперфузійного ушкодження кардіоміоцитів за допомогою препаратів, які мають цитопротекторні властивості, що веде до обмеження зони некрозу, запобігання дилатації порожнини лівого шлуночка та сприяє електричній стабільності міокарда. Цитопротекторний ефект реалізується за допомогою нейтралізації або зменшення впливу факторів пошкодження на мембрани клітин життєздатного міокарда при ішемії та/або реперфузії [17, 28]. Унаслідок зниження внутрішньоклітинного накопичення натрію на тлі застосування ранолазину зменшується надлишок внутрішньоклітинних іонів кальцію, що своєю чергою дозволяє запобігти внутрішньоклітинному іонному дисбалансу при ішемії. Зменшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію асоціюється також з поліпшенням розслаблення міокарда. Крім того, ранолазин здатний запобігати аритмії, асоційованій з ішемією і реперфузією [2]. У дослідженні MERLIN-TIMI 36 на тлі застосування ранолазину спостерігали зменшення кількості зареєстрованих порушень ритму серця протягом першого тижня після гострого коронарного синдрому ( $p < 0,001$ ). А при спостереженні протягом року ризик виникнення фібриляції передсердь зменшився на 29 % ( $p < 0,01$ ) [27]. За даними метааналізу 8 рандомізованих та двох нерандомізованих досліджень, у пацієнтів з ІХС після операції аортокоронарного шунтування ризик виникнення фібриляції передсердь на тлі застосування ранолазину був нижчим на 61 % ( $p = 0,02$ ) [27].

### **Ефективність інших антиішемічних препаратів другого ряду після реваскуляризаційних втручань**

Місце ранолазину після реваскуляризаційних втручань потрібно розглядати в контексті можливості застосування альтернативних засобів антиішемічної терапії, зокрема івабрадину та триметазидину, внесених у європейські рекомендації з лікування стабільних форм ІХС 2013 і 2019 р. [15, 21]. Наголосимо, що для антиангінальних препаратів у пацієнтів зі стабільною коронарною хворобою серця не існує доказів впливу на про-

гноз захворювання та здатності модифікувати ризик серцево-судинних ускладнень. Крім того, дотепер не було досліджень з прямого порівняння ефективності та безпечності вказаних засобів фармакотерапії.

Можливість застосування інгібітора I<sub>1</sub>-каналів клітин синусового вузла івабрадину рекомендують розглядати як доповнення до β-адреноблокаторів або як альтернативний засіб корекції синусової тахікардії при неможливості призначення β-адреноблокаторів. За даними ретроспективного аналізу підгрупи пацієнтів зі стабільною стенокардією після реваскуляризації із проспективного неінтервенційного дослідження (n = 926), додавання івабрадину дозволяло зменшити частоту нападів стенокардії, потребу в нітратах та поліпшити якість життя хворих (p < 0,001) [35]. Але з огляду на відсутність рандомізації та обсерваційний характер аналізу, інтерпретація цих даних пов'язана із суттєвими обмеженнями. В іншому дослідженні додавання івабрадину до стандартної терапії у 28 пацієнтів із залишковою стенокардією після ЧКВ асоціювалося з кращою переносимістю фізичних вправ (p = 0,003), зменшенням симптомів стенокардії (p = 0,07) та поліпшенням показників діастолічної функції лівого шлуночка (p = 0,047) [4]. Обмеженням цього дослідження був малий обсяг вибірки та невелика тривалість спостереження (30 днів).

Інший варіант підвищення ефективності протиішемічної терапії та модифікації перебігу періоду після реваскуляризаційних втручань полягає в застосуванні цитопротекторного засобу триметазидину. Зокрема, результати пілотного рандомізованого подвійного сліпого плацебоконтрольованого дослідження за участю 20 пацієнтів дозволили припустити, що триметазидин має прямий антиішемічний ефект на клітині міокарда під час проведення ЧКВ на передньо-нижхідній гілці лівої коронарної артерії [16]. В іншому проспективному рандомізованому

дослідженні за участю 266 пацієнтів навантажувальна доза 60 мг триметазидину перед плановим ЧКВ значно зменшувала перипроцедурне пошкодження міокарда [3]. Отримані результати дали підстави для проведення великого рандомізованого дослідження АТРСІ за участю більше 6 тисяч пацієнтів. Його результати були оприлюднені на Європейському конгресі кардіологів 2020 р. У підсумку, додавання триметазидину в дозі 35 мг двічі на добу до оптимальної медикаментозної терапії після ЧКВ не вплинуло на частоту виникнення стенокардії та серцево-судинних подій протягом 47 місяців спостереження [10].

Безумовно, доцільність призначення ранолазину після реваскуляризації потрібно розглядати через призму даних про антиішемічний і антиаритмічний ефекти цього препарату в пацієнтів зі стабільними формами ІХС [7, 8]. Логічно припускати, що додавання ранолазину може мати особливий сенс у пацієнтів з неповною реваскуляризацією та/або рефрактерною стенокардією, які вже отримують оптимальні дози антиангінальних препаратів першого ряду (зокрема, β-адреноблокатори й антагоністи кальцію) або в яких спостерігається їх непереносимість. Важливою перевагою препарату порівняно з «гемодинамічними» протиішемічними засобами є відсутність значущих змін частоти серцевих скорочень та рівня артеріального тиску. В дослідженні MERLIN TIMI-36 не виявили значних побічних ефектів, пов'язаних з прийомом ранолазину [24].

Таким чином, у багатьох пацієнтів зі стабільною ІХС виникає потреба в оптимізації антиішемічної терапії при виконанні ЧКВ та після реваскуляризаційних втручань. Застосування ранолазину є ефективним у лікуванні залишкової стенокардії або рецидиву ішемії міокарда після реваскуляризації, а також у профілактиці пошкодження міокарда безпосередньо при виконанні ЧКВ.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, редагування тексту – О.Є., О.Ж.; написання тексту – О.Є., О.Ж., І.Ш.; огляд літератури – І.Ш.*

## Література

- Alexander K.P., Weisz G., Prather K. et al. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial // *Circulation*.– 2016.– Vol. 133 (1).– P. 39–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019768.
- Antzelevitch C., Burashnikov A., Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine // *Heart Rhythm*.– 2011.– Vol. 8 (8).– P.1281–1290. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.045.
- Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // *Heart (British Cardiac Society)*.– 2007.– Vol. 93 (6).– P. 703–707. doi: 10.1136/hrt.2006.107524.
- Calcagno S., Infusino F., Dettori O. et al. Effects of Ivabradine

- on Residual Myocardial Ischemia after PCI Evaluated by Stress Echocardiography // *Cardiology Research and Practice*.– 2019.– Vol. 38.– P. 1–7. doi: 10.1155/2019/9185876.
5. Calcagno S., Infusino F., Salvi N. et al. The Role of Ranolazine for the Treatment of Residual Angina beyond the Percutaneous Coronary Revascularization // *J. Clin. Med.*– 2020.– Vol. 9 (7).– P. 2110. doi: 10.3390/jcm9072110.
  6. Calcagno S., Taccheri T., Carnesale R. et al. Complete coronary revascularization in different clinical settings is not enough: role of ranolazine // *JACC*.– 2014.– Vol. 63, Iss. 12 (Suppl.).– P. A1596. doi: 10.1016/S0735-1097(14)61599-0.
  7. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) Investigators. 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.– P. 309–316. doi: 10.1001/jama.291.3.309.
  8. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.045.
  9. De Vecchis R., Ariano C., Giasi A., Cioppa C. 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.*– 2018.– Vol. 66 (3).– P. 349–359.
  10. Ferrari R., Ford I., Fox K. et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.– 2020.– Published Online August 30. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31790-6.
  11. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease // *Circulation*.– 2012.– Vol. 126.– P. e354–e471.
  12. Gaglia M.A., Torguson R., Lipinski M.J. et al. Frequency of Angina Pectoris After Percutaneous Coronary Intervention and the Effect of Metallic Stent Type // *Am. J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 117 (4).– P. 526–531. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.036.
  13. Han Y., Xu B., Fu G. et al. A Randomized Trial Comparing the NeoVas Sirolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stents // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.*– 2018.– Vol. 11 (3).– P. 260–272.
  14. Iqbal S.M.M., Ahsan S.A., Jahan K.A., Eva S.N. Effectiveness of Ranolazine to Prevent Myocardial Injury During Elective Percutaneous Coronary Intervention // *AKMMC*.– 2019.– Vol. 10 (1).– P. 43–49. doi: 10.3329/akmmc.v10i1.43664.
  15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41.– P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
  16. Kober G., Buck T., Sievert H., Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine // *Eur. Heart J.*– 1992.– Vol. 13 (8).– P. 1109–1115. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060322.
  17. Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia-reperfusion syndrome // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. G).– P. 34–40.
  18. Malhotra A., Cheema Y., Patel D. et al. Effect of ranolazine on activity level in patients with angina after fractional flow reserve based deferred intervention // *JACC*.– 2019.– Vol. 73 (Iss. 9, Suppl. 1).– P. 141. doi: 10.1016/S0735-1097(19)30749-1.
  19. Manolis A.J., Poulimenos L.E., Ambrosio G. et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach // *Intern. J. Cardiology*.– 2016.– Vol. 220.– P. 445–453.
  20. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease // *New Engl. J. Med.*– 2020.– Vol. 382.– P. 1395–407.
  21. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. 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 (Iss. 38).– P. 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
  22. Mukherjee D. Management of refractory angina in contemporary era // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2655–2657.
  23. Pelliccia F., Pasceri V., Marazzi G. et al. A pilot randomized study of ranolazine for reduction of myocardial damage during elective percutaneous coronary intervention // *Am. Heart J.*– 2012.– Vol. 163 (6).– P. 1019–1023. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.018.
  24. Redfors B., Généreux P. Ranolazine following percutaneous coronary intervention: For whom? For what? // *Exp. Review Cardiovasc. Therapy*.– 2016.– Vol. 14 (Iss. 5).– P. 541–543. doi: 10.1586/14779072.2016.1150176.
  25. Sardella G., Mancone M., Stio R.E. et al. Prasugrel or Ticagrelor in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients with Diabetes Mellitus // *Circulation*.– 2017.– Vol. 136 – P. 602–604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028745.
  26. Sardella G., Stella P., Chiarito M. et al. Clinical outcomes with reservoir-based polymer-free amphiphilic-eluting stents in real-world patients according to diabetes mellitus and complexity: The INVESTIG8 registry // *Catheter. Cardiovasc. Interv.*– 2018.– Vol. 91.– P. 884–891. doi: 10.1002/ccd.27187.
  27. Scirica B., Morrow D., Hod H. et al. Effect of ranolazine an antianginal agent with novel electrophysiological properties on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome (from MERLIN-TIMI 36 the randomized controlled trial) // *Circulation*.– 2007.– Vol. 116.– P. 1647–1652. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724880.
  28. Shibata M., Ueshima K., Harada M. et al. Effect of magnesium sulphate pre-treatment and significance of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-6 levels in coronary reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction // *Angiology*.– 1999.– Vol. 50, N 7.– P. 573–582.
  29. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48 (3).– P. 566–575.
  30. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 2503–2515.
  31. Timmis A., Townsend N., Gale C. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (Iss.1).– P. 12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
  32. Weisz G., Généreux P., Iñiguez A. et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.– 2016.– Vol. 387 (Iss.10014).– P. 136–145. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00459-6.
  33. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53 (17).– P. 1510–1516. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.037.
  34. World Health Organization Website [http:// www.who.int](http://www.who.int). Accessed March 26.– 2012.
  35. Zarifis J., Grammatikou V., Kallistratos M., Katsivas A. Anti-anginal Efficacy of Ivabradine in Patients With History of Coronary Revascularization // *Angiology*.– 2017.– Vol. 68 (1).– P. 10–18. doi: 10.1177/0003319716630499.

**О.А. Епанчинцева<sup>1,2</sup>, О.И. Жаринов<sup>2</sup>, И.В. Шклянка<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

### Влияние ранолазина на течение ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства

У многих пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца после реваскуляризационных вмешательств или при их выполнении существует потребность в оптимизации антиишемической терапии. С позиций действующих установок, добавление препаратов второго ряда, в частности ранолазина, к  $\beta$ -адреноблокаторам и/или антагонистам кальция рассматривается при сохранении ангинозных приступов вследствие неполной реваскуляризации, с целью профилактики повреждения миокарда при выполнении чрескожных коронарных вмешательств, а также в случаях невозможности выполнения реваскуляризации. Результаты многих клинических исследований доказали противоишемическое действие и безопасность применения ранолазина после стентирования коронарных артерий. Потенциальными преимуществами ранолазина по сравнению с другими антиангинальными средствами второго ряда являются отсутствие значимых изменений гемодинамических показателей, хорошая переносимость и доказанные антиаритмические эффекты.

**Ключевые слова:** хроническая ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, ранолазин.

**O.A. Yepanchintseva<sup>1,2</sup>, O.J. Zharinov<sup>2</sup>, I.V. Shklianka<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Effect of ranolazine on the course of ischemic heart disease after percutaneous coronary intervention

Optimization of antiischemic therapy is necessary in many patients with stable forms of coronary heart disease after or during revascularization. From the standpoint of current guidelines, the addition of second-line drugs, in particular ranolazine, to beta-blockers and/or calcium antagonists is considered during anginal attacks due to incomplete revascularization, to prevent myocardial damage during percutaneous coronary interventions, and in cases when revascularization is not possible. The results of many clinical studies have proven the antiischemic effect and safety of ranolazine after coronary artery stenting. Potential advantages of ranolazine compared with other second-line antianginal drugs are the absence of significant changes in hemodynamic parameters, good tolerability and proven antiarrhythmic effects.

**Key words:** chronic ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, ranolazine.