

УДК 616.12-009.72+615.22

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.1925>**О.А. Єпанчінцева^{1, 2}, О.Й. Жарінов², І.В. Шклянка¹, А.В. Хохлов¹**¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Лікування рефрактерної стенокардії. Місце ранолозину

ТЕХНОЛОГІЇ
ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ

У статті обговорюються механізми формування рефрактерності до антиангінальної терапії в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Клінічний випадок демонструє можливість використання ранолозину в доповнення до лікування препаратами першої лінії у випадку рефрактерної стенокардії за неможливості проведення ревазуляризації міокарда. Зроблено акцент на важливості багатокomпонентної корекції факторів ризику. Згідно з чинними міжнародними настановами, призначення ранолозину потрібно розглядати як доповнення до базисної терапії ішемічної хвороби серця у випадку неможливості проведення ревазуляризації міокарда, при виникненні рефрактерної стенокардії, багатосудинному ураженні коронарного русла, а також при недостатній корекції факторів ризику. Результати багатьох клінічних досліджень довели протиішемічну дію та безпечність застосування ранолозину після стентування коронарних артерій.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, рефрактерна стенокардія, медикаментозне лікування, ранолозин.

Посилання: Єпанчінцева О.А., Жарінов О.Й., Шклянка І.В., Хохлов А.В. Лікування рефрактерної стенокардії. Місце ранолозину // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2021.– № 4.– С. 19–25.

To cite this article: Yepanchintseva OA, Zharinov OJ, Shklianka IV, Khokhlov AV. The treatment of refractory angina. The place of ranolazine. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2021;4(35):19-25 (in Ukr.).

Одним із ключових завдань ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) є профілактика ангінозних нападів, що дає змогу сподіватися на поліпшення якості життя хворих [6]. Утім навіть за умов значного збільшення кількості ревазуляризаційних втручань у сучасній клініці нерідко спостерігається рефрактерність до медикаментозного лікування. У випадку, якщо вона спостерігається на тлі терапії препаратами першої лінії (β-адреноблокаторами і антагоністами кальцію), виникає потреба в пошуку альтернативних шляхів оптимізації антиішемічної фармакотерапії [3].

Безумовно, неефективність оптимальної медикаментозної терапії ІХС зі зниженням якості життя пацієнтів є підставою для здійснення ревазуляризації міокарда у всіх випадках,

коли це можливо. У нещодавно завершеному багатоцентровому міжнародному рандомізованому дослідженні ISCHEMIA за участю 5179 стабільних пацієнтів із середньою та тяжкою ішемією не було показано переваг раннього інвазивного лікування над оптимальною медикаментозною терапією (ОМТ) щодо основних серцево-судинних подій. Частота первинної кінцевої точки – серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, зупинка серця (з успішною реанімацією), госпіталізація у зв'язку з нестабільною стенокардією або хронічною серцевою недостатністю – становила 13,3 % у групі рутинного інвазивного лікування та 15,5 % – у групі ОМТ (p = 0,34). Однак це дослідження виявило здатність ревазуляризації (аортокоронарного шунтування або стентування) поліпшувати якість життя пацієн-

тів зі стабільною ІХС у контексті сучасного медикаментозного лікування: половина пацієнтів не мали ознак стенокардії протягом 1 року порівняно з 20 % пацієнтів, яким проводилася тільки ОМТ [8]. Водночас нещодавно оприлюднені дані метааналізу з урахуванням даних 25 досліджень і 19 806 пацієнтів свідчать про сприятливий прогностичний ефект планової реваскуляризації за умови збільшення тривалості спостереження та урахування функціонального значення стенозів коронарних артерій [10].

З огляду на здатність реваскуляризації модифікувати якість життя пацієнтів з ангінозними нападами, при визначенні стенокардії як рефрактерної обов'язково враховують не лише відсутність достатньої відповіді на медикаментозну терапію, а й неможливість (з різних причин) проведення реваскуляризації. Хоча показник смертності пацієнтів, які живуть з рефрактерною стенокардією (РС), становить менше 4 % на рік [5], такі пацієнти мають значне обмеження якості життя, пов'язане з періодичним або постійним боєм, поганий загальний стан здоров'я, психологічні розлади, обмеження діяльності та неможливість самообслуговування.

У пацієнтів з РС нерідко наявне багатосудинне ураження коронарних артерій, неодноразово виконуються черезшкірні коронарні втручання та/або коронарне шунтування, а надалі виникають оклюзії або рестенози. Виникнення РС пов'язують також зі спазмом епікардіальних судин, залишковим стенозом дрібних коронарних артерій та «мікросудинною» стенокардією [11]. Крім того, в деяких випадках реваскуляризацію міокарда неможливо виконати внаслідок дифузного ураження коронарних артерій, хронічних коронарних оклюзій, малого діаметра судин або наявності тяжких супутніх захворювань. Формуванню рефрактерності також сприяють недостатня корекція факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, дисліпідемія, куріння, а також апное сну.

Унаслідок старіння населення, збільшення кількості супутніх захворювань, планових реваскуляризаційних втручань, а також досягнень у реперфузійному лікуванні гострих форм ІХС частота виявлення РС зростає [7]. Водночас розширюється спектр можливостей базисної та протиішемічної фармакотерапії.

Мета цієї публікації – обговорення можливостей оптимізації медикаментозного лікування хронічної ІХС з використанням ранолазину. Наведений клінічний приклад ілюструє підхід до лікування РС після кількох реваскуляриза-

ційних втручань і при обмежених можливостях терапії антиішемічними засобами першої лінії.

Клінічний випадок

Пацієнт Г., 1960 року народження, у серпні 2020 р. звернувся зі скаргами на дискомфорт, тиснучий біль за грудниною при незначному фізичному навантаженні (підйом сходами на перший поверх або ходьба у звичайному темпі на відстані до 200 метрів), що супроводжувався відчуттям нестачі повітря інспіраторного характеру. Напади стенокардії зникали після припинення навантаження. З анамнезу відомо, що скарги поступово посилювалися протягом кількох місяців.

У 2013 р. переніс інфаркт міокарда, було проведено ургентне стентування передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА) (два стенти), правої коронарної артерії (ПКА) та обвідної гілки (ОГ) ЛКА. З огляду на відновлення ангінозних нападів у 2015 р. виконана балонна ангіопластика ПМШГ ЛКА, а у березні 2020 р. – стентування ПКА. Раніше діагностували також цукровий діабет 2-го типу, легкого ступеня, синдром обструктивного апное сну, а також вроджену єдину праву нирку.

Постійно приймає бісопролол 2,5 мг/добу, олмесартан 5 мг/добу, клопідогрель 75 мг/добу, розувастатин 20 мг/добу, амлодипін 5 мг/добу, ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 100 мг/добу. Погано переносив спроби призначення нітратів з огляду на виникнення гіпотензії та головного болю. З огляду на фонову брадикардію та порушення атріовентрикулярної (АВ) провідності збільшити дозу бісопрололу було неможливо.

Об'єктивно: частота скорочень серця (ЧСС) 58 за хвилину, артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст. У легенях застійних хрипів немає. Набряки відсутні. Зріст 180 см, маса тіла 98 кг. Індекс маси тіла 30,2 кг/м².

На електрокардіограмі – синусовий ритм з частотою 54 скорочення за хвилину, АВ-блокада I ступеня (PQ 0,23 с). Великовогнищеві (рубцеві) зміни міокарда по задньо-діафрагмальній ділянці лівого шлуночка (ЛШ) (рис. 1).

При ехокардіографічному обстеженні: аортальний клапан – стулки дещо потовщені, максимальний градієнт тиску – 4 мм рт. ст.; мітральний клапан – псевдопролапс задньої стулки, зворотний потік ++. Кінцеводіастолічний об'єм ЛШ – 142 мл, фракція викиду ЛШ – 50 %. Товщина задньої стінки ЛШ – 0,8 см, міжшлуночкової перегородки – 0,8–1,0 см. Ліве передсердя: діаметр – 4,5 см, індекс об'єму – 30 мл/м². Систолічний тиск у легеневій артерії –

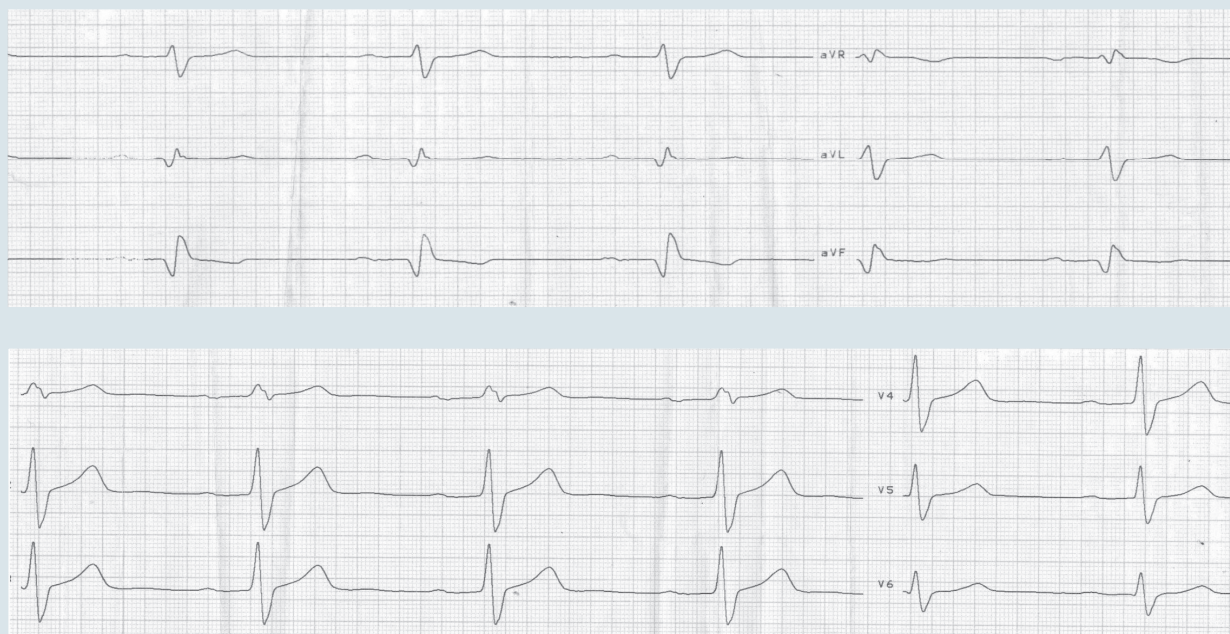


Рис. 1. ЕКГ-ритм синусовий з частотою 54 за хвилину. АВ-блокада I ступеня. Рубцеві зміни міокарда задньо-діафрагмальної стінки лівого шлуночка невизначеної давності

29 мм рт. ст. Акінезія нижньо-бічної стінки ЛШ з переходом на верхівку. Ознаки діастолічної дисфункції ЛШ I типу.

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 173 г/л, еритроцити – $5,63 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити – $9,74 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити – $239 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 2 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: креатинін – 104 мкмоль/л, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – 66,4 мл / (хв · 1,73 м²),

глюкоза – 5,9 ммоль/л, загальний холестерин – 3,44 ммоль/л, тригліцериди – 0,92 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів високої щільності – 1,2 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності – 1,82 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності – 0,418 ммоль/л.

За даними коронарографії: стентовані ділянки коронарних артерій прохідні, без особливостей. ПМШГ, ОГ – прохідні, гемодинамічно незначно звужені. Стеноз задньої міжшлуночкової гілки ПКА дистально 75 %

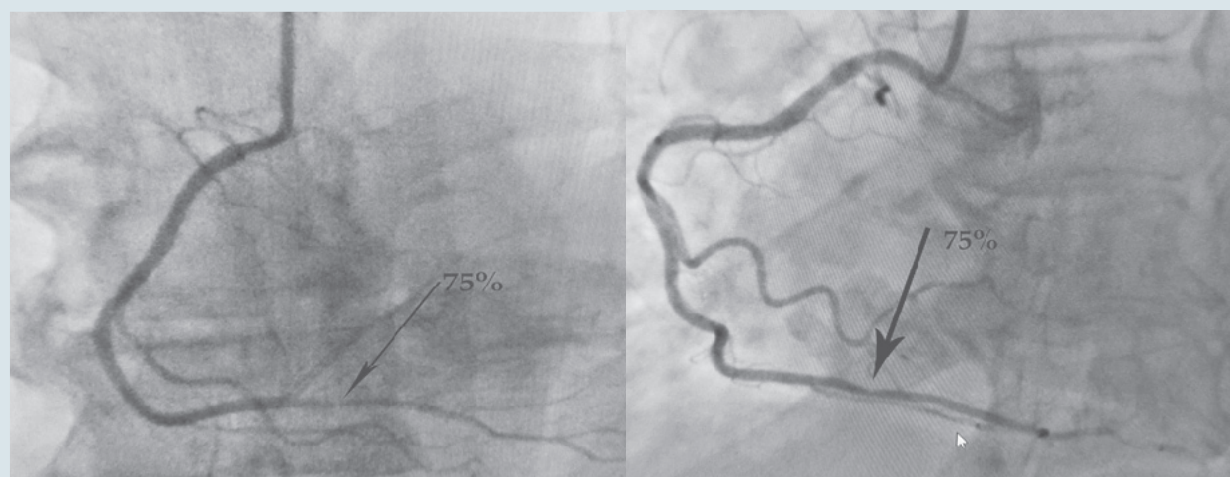


Рис. 2. Коронарографія пацієнта Г. (серпень 2020 р.). Стентовані ділянки коронарних артерій прохідні, без особливостей. ПМШГ, ОГ – прохідні, гемодинамічно незначно звужені. Стеноз задньої міжшлуночкової гілки ПКА дистально 75 %

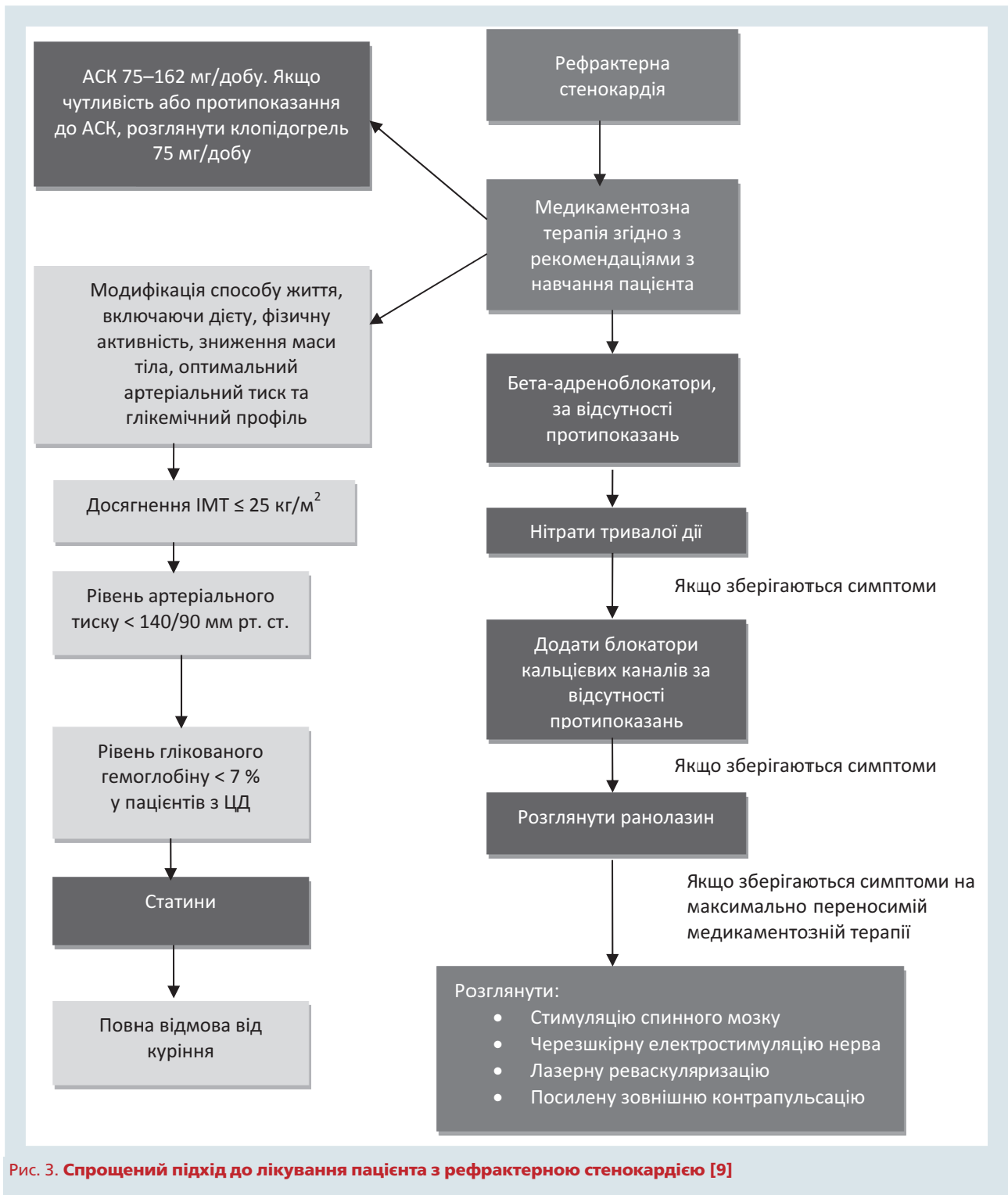


Рис. 3. Спрощений підхід до лікування пацієнта з рефрактерною стенокардією [9]

чно звужені. Стеноз задньої міжшлуночкової гілки ПКА дистально 75 % (рис. 2). Стентування задньої міжшлуночкової гілки ПКА технічно виконати не було можливим унаслідок дуже малого діаметра коронарної артерії в місці стенозу.

Встановлено діагноз: ІХС. Стенокардія напруження II–III функціонального класу. Післяінфарктний (2013) кардіосклероз. Стан після стентування – 4 (2013), балонної ангіопластики (2015), стентування – 1 (березень 2020). Відносна недостатність мітрального клапана I–II сту-

пеня, АВ-блокада I ступеня. Гіпертонічна хвороба III стадії. Серцева недостатність I–IIA стадії. Дисліпідемія.

Пацієнту було додано до лікування ранолазин 500 мг двічі на добу. При повторному огляді через 10 днів стан пацієнта поліпшився, дискомфорт за грудниною при фізичному навантаженні зменшився. Рекомендовано продовжити прийом медикаментів у вищевказаних дозах, у тому числі ранолазину 1000 мг/добу, а також з метою корекції наявних факторів ризику розвитку ІХС – дозоване фізичне навантаження, дієта з обмеженням тваринних жирів та зниження маси тіла.

При огляді через 4 місяці активних скарг немає. Артеріальний тиск 110/70 мм рт. ст., ЧСС 55 за 1 хв, пульс ритмічний. У легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Набряки на гомілках та стопах відсутні. Індекс маси тіла зменшився до 28,7 кг/м². При проведенні тредміл-тесту – проба на ІХС негативна, нормотонічна реакція артеріального тиску на навантаження. Пацієнту продовжили лікування: клопідогрель 75 мг/добу, бісопролол 2,5 мг/добу, олімесартан 5 мг/добу, амлодипін 5 мг/добу, розувастатин 20 мг/добу, ацетилсаліцилова кислота 100 мг/добу, ранолазин 1000 мг/добу.

Клінічний випадок цікавий тим, що ранолазин виявився ефективним у пацієнта, в якого неможливо було збільшити дозу β-адреноблокаторів з огляду на синусову брадикардію та АВ-блокаду; обмеження щодо можливості прийому нітратів тривалої дії були обумовлені зниженням артеріального тиску та головним болем. Також у пацієнта були наявні фактори ризику: цукровий діабет, порушення ліпідного обміну, надлишкова маса тіла. Безумовно, зниження індексу маси тіла завдяки збільшенню обсягу фізичних навантажень та корекції дієти також могло посприяти зменшенню нападів стенокардії.

Ранолазин внесено до європейських настанов як один із можливих засобів ведення пацієнтів зі стабільною ІХС зі збереженням нападів стенокардії на тлі застосування β-адреноблокаторів та/або антагоністів кальцію [6]. У низці досліджень додавання ранолазину в дозі 500 або 1000 мг двічі на добу до максимально переносимої антиангінальної медикаментозної терапії в пацієнтів після реваскуляризації міокарда (черезшкірне втручання та/або коронарне шунтування) дозволило зменшити кількість епізодів стенокардії та потребу в прийомі нітратів короткої дії, а також поліпшити функціональний стан пацієнтів [4]. При проспективному однорічному спостереженні за 100 пацієнтами з РС додавання ранолазину в дозі 500 мг двічі

на добу сприяло зниженню симптомів стенокардії загалом у 77 % пацієнтів, а у 43 % клас стенокардії зменшився на 2 та більше. Крім того, при прийомі ранолазину зменшилися необхідність у реваскуляризації міокарда і кількість великих серцево-судинних подій [1]. В іншому дослідженні при трирічному проспективному спостереженні за 158 послідовними пацієнтами з РС призначення ранолазину в дозі 500 мг двічі на добу (у 70 % пацієнтів) або 1000 мг двічі на добу (у 30 % пацієнтів) сприяло зменшенню стенокардії на два функціональні класи і більше у 48 % пацієнтів. Пацієнти, які отримували ранолазин протягом 3 років, менше потребували проведення реваскуляризації порівняно з тими, хто припинив прийом (29 % проти 47 %, відповідно), та мали меншу кількість великих несприятливих серцево-судинних подій загалом (34 % проти 60 % відповідно) [12].

Ранолазин, інгібуючи пізні натрієві канали, запобігає перевантаженню кардіоміоцитів іонами натрію, тим самим блокуючи зворотний натрієво-кальцієвий обмін і накопичення іонів кальцію в клітині. Механізм дії ранолазину обумовлює його гемодинамічні ефекти: поліпшення коронарного кровообігу, поліпшення діастолічної функції серця, потенційні антиаритмічні ефекти. Слід зазначити, що ці ефекти виявляються без суттєвого впливу на артеріальний тиск та ЧСС [2]. Ранолазин чинить ефективну антиангінальну та антиішемічну дію, доведено знижує частоту нападів стенокардії і підвищує толерантність до фізичного навантаження у хворих з РС. Цей препарат може бути застосований у комбінації з оптимальними дозами β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію або нітратів, або при їх непереносимості. Отже, додавання ранолазину є однією з додаткових можливостей при веденні пацієнтів з РС (рис. 3) [9].

Висновки

Таким чином, стенокардію можна вважати рефрактерною за умови неефективності засобів базисної і протиішемічної медикаментозної терапії в максимально переносних дозах і неможливості виконання реваскуляризаційних втручань. Важливим компонентом ведення пацієнтів з РС є заходи з модифікації способу життя (дозоване фізичне навантаження, контроль артеріального тиску, глікемічного та ліпідного профілів, відмова від куріння, дієта та зниження маси тіла). Описаний клінічний випадок відображає ефективність ранолазину для усунення рефрактерної стенокардії.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Bennett N.M., Iyer V., Arndt T.L. et al. Ranolazine refractory angina registry: 1-year results // Crit. Pathw. Cardiol.– 2014.– Vol. 13 (3).– P. 96–98.
2. Carbone F., Montecucco F., Mach F. Update on evidence for treatment with ranolazine in stable angina // Swiss. Med. Wkly.– 2013.– Vol. 143.– P. 1–8.
3. Davies A., Fox K., Galassi A.R. et al. Management of refractory angina: an update // Eur. Heart J.– 2021.– Vol. 42 (Issue 31).– P. 269–283. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa820.
4. Greenea R.S., Rangela R.M., Edwardsa K.L. et al. Ranolazine for the treatment of refractory angina in a veterans population // Cardiovasc. Revasc. Med.– 2012.– Vol. 13 (2).– P. 141.e1–141.e5. doi: 10.1016/j.carrev.2011.06.001.
5. Henry T.D., Satran D., Hodges J.S. et al. Long-term survival in patients with refractory angina // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (34).– P. 2683–2688. doi: 10.1093/eurheartj/ehz165.
6. 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.
7. Makowski M., Makowska J.S., Zielińska M. Refractory angina-unsolved problem // Cardiol. Clin.– 2020.– Vol. 38 (4).– P. 629–637. doi: 10.1016/j.ccl.2020.07.009.
8. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease // New Engl. J. Med.– 2020.– Vol. 382.– P. 1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
9. Mukherjee D. Management of refractory angina in the contemporary era // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2655–2657. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190.
10. Navarese E.P., Lansky A.J., Kereiakes D.J. et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart J.– 2021.– Vol. 00.– P. 1–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehab246.
11. 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.
12. Storey K.M., Wang J., Garberich R.F. et al. Long-Term (3 Years) Outcomes of Ranolazine Therapy for Refractory Angina Pectoris (From the Ranolazine Refractory Registry) // Am. J. Cardiol.– 2020.– Vol. 129.– P. 1–4. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.020.

О.А. Епанчинцева^{1,2}, О.И. Жаринов², И.В. Шклянка¹, А.В. Хохлов¹

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины» Киев

² Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев

Лечение рефрактерной стенокардии. Место ранолозина

В статье обсуждаются механизмы формирования рефрактерности к антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Клинический случай демонстрирует возможность использования ранолозина в дополнение к лечению препаратами первой линии в случае рефрактерной стенокардии при невозможности проведения реваскуляризации миокарда. Сделан акцент на важности многокомпонентной коррекции факторов риска. Согласно действующим международным руководствам, назначение ранолозина следует рассматривать как дополнение к базисной терапии ишемической болезни сердца в случае невозможности проведения реваскуляризации миокарда, при возникновении рефрактерной стенокардии, многососудистом поражении коронарного русла, а также при недостаточной коррекции факторов риска. Результаты многих клинических исследований доказали противоишемическое действие и безопасность применения ранолозина после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, рефрактерная стенокардия, медикаментозное лечение, ранолозин.

O.A. Yepanchintseva^{1,2}, O.J. Zharinov², I.V. Shklianka¹, A.V. Khokhlov¹

¹ Heart Institute, Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The treatment of refractory angina. The place of ranolazine

The article discusses the mechanisms of refractoriness to antianginal therapy in patients with stable ischemic heart disease. The clinical case demonstrates the possibility of using ranolazine in addition to first-line treatment of refractory angina in case of impossibility of myocardial revascularization. According to the current international guidelines, the use of ranolazine should be considered as an adjunct to basic therapy of the ischemic heart disease in case of impossibility of myocardial revascularization, refractory angina and multivessel coronary atherosclerosis. The results of many clinical studies have proven the anti-ischemic effect and safety of ranolazine after coronary artery stenting. A special emphasis is made on the importance of multicomponent correction of risk factors.

Key words: stable coronary heart disease, refractory angina, drug treatment, ranolazine.