



ВОЗМОЖНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ МИОКАРДА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Н.Л. Цапаева¹, Н.В. Тарашкевич¹, Е.В. Миронова¹, П.Ф. Черноглаз², Д.И. Юрлевич³

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»; кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь¹;

Учреждение здравоохранения «1 городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь²;

Учреждение здравоохранения «9 городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь³

УДК 616.127-089.819

Ключевые слова: чрезкожное коронарное вмешательство, полная и неполная реваскуляризация миокарда, микроциркуляция, ранолазин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Л. Цапаева, Н.В. Тарашкевич, Е.В. Миронова, П.Ф. Черноглаз, Д.И. Юрлевич. Возможности антиангинальной терапии у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда в отдаленном периоде первичного чрезкожного коронарного вмешательства. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 392–396.

Цель Исследовать клинический статус и состояние микроциркуляции у пациентов ИБС с неполной реваскуляризацией миокарда в отдаленном периоде первичного ЧКВ и изучить возможность использования препарата ранолазин у этой категории пациентов.

Методы. Обследовано 69 пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда через 6–8 месяцев после первичного чрезкожного коронарного вмешательства по поводу ОКС, включающее: тест 6-минутной ходьбы; эхокардиографию; исследование состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии, утилизации и транспорта O₂ полярографическим методом.

Результаты. Выявлены выраженные нарушения сосудистого звена микроциркуляции, нарушения утилизации и транспорта O₂ у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда. Изучена возможность применения ранолазина в дозе 1000 мг в сутки.

Заключение. Установлена эффективность ранолазина у пациентов с функционально неадекватной реваскуляризацией миокарда.

ANTIANGINAL TREATMENT OPTIONS OF PATIENTS WITH INCOMPLETE MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

N.L.Tsapaeva¹, N.V. Tarashkevich¹, E.V. Mironova¹, Chernoglaz², D.I. Yurlevich³

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Diseases, Minsk, Belarus⁶

1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus²;

9th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus³

Key words: percutaneous coronary intervention, complete and incomplete myocardial revascularization, microvascular dysfunction, ranolazin.

FOR REFERENCES. N.L.Tsapaeva, N.V. Tarashkevich, E.V. Mironova, Chernoglaz, D.I.Yurlevich. Antianginal Treatment Options of Patients with Incomplete Myocardial Revascularization in the Long-Term Period after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 392–396.

The aim of the present study is to investigate the clinical and microcirculatory status and possibilities of ranolazin treatment in patients with incomplete myocardial revascularization in long-term follow-up after primary percutaneous coronary intervention.

Methods. 69 patients with incomplete myocardial revascularization 6–8 months after primary percutaneous coronary intervention for ACS were evaluated on the basis of a 6-minute walking test, echocardiography, parameters of microcirculation condition and oxygen transfer to tissues.

Results. Marked microcirculatory vascular disorders, significant decrease in oxygen uptake and transfer to tissues were detected. Possibilities of ranolazin treatment (1000 mg per day) in patients with incomplete myocardial revascularization were investigated. Conclusions. Efficacy of ranolazin treatment in patients with incomplete myocardial revascularization was confirmed.



Основная цель экстренной рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда (РЭРМ) у пациентов с ОКС – реализация концепции максимально полной реперфузии миокарда. Одной из сложнейших проблем интервенционной кардиологии при стентировании инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОКС является наличие сопутствующих хронических коронарных окклюзий, выявляемых у 30–40 % пациентов [1, 2, 3]. Известно, что тромбоз эпикардиальных коронарных артерий приводит к патологическим изменениям в системе миокардиального микроциркуляторного русла, и у 25 % пациентов с восстановленным эпикардиальным коронарным кровотоком не удается восстановить перфузию клеток миокарда, что обуславливает развитие микроциркуляторной дисфункции, снижение величины коронарного резерва, который является независимым предиктором риска повторных коронарных событий и более частого развития кардиальных осложнений [4, 5]. Установлено, что результативность как полной, так и неполной реваскуляризации миокарда должна оцениваться не менее, чем через 6 месяцев после ее проведения [6, 7]. Это объясняется тем, что после восстановления достаточного антеградного кровотока по коронарному руслу и наличии адекватного коллатерального кровотока даже при неполной реваскуляризации миокарда, но сохраненном жизнеспособном миокарде в зоне хронической ишемии, наблюдается восстановление функции этих участков миокарда и значительное уменьшение миокардиальной микроциркуляторной дисфункции. Однако у пациентов, которым дальнейшее проведение хирургической реваскуляризации невозможно вследствие множественного поражения венечных артерий, проблема прогрессирования коронарной недостаточности не решена [8]. В этих случаях в зоне хронической ишемии антеградный кровоток не восстанавливается, коллатеральный кровоток не увеличивается, обуславливая критическое снижение коронарного резерва, клиническим проявлением которого является высокий класс стенокардии и крайне низкая толерантность даже к бытовым физическим нагрузкам [9]. В этих ситуациях первичное ЧКВ расценивается как функционально неадекватная реваскуляризация миокарда. В рамках научно-исследовательской работы «Изучить механизмы формирования резистентности к антитромбоцитарной терапии у пациентов ишемической болезнью сердца после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» подпрограммы «Диагностика и терапия заболеваний» нами определены критерии полной и неполной (функционально адекватной и функционально неадекватной экстренной РЭРМ у пациентов с ОКС [7], разработана и апробирована схема эффективной коррекции микроциркуляторных нарушений с помощью низкоинтенсивной инфракрасной лазеротерапии у пациентов с функционально неадекватной РЭРМ [8]. Однако практически все пациенты с мультифокальным поражением коронарного русла нуждаются в комбинации больших доз пролонгированных нитратов и дополнительного приема нитроглицерина. Наряду со снижением риска

осложнений и увеличением продолжительности жизни, другой основной целью в лечении стенокардии постманипуляционного периода ОКС является уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии с улучшением качества жизни пациента, которая может быть достигнута с помощью рационального применения новых медикаментозных средств. Это послужило мотивацией проведения пилотного исследования – изучения возможности повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения микроциркуляторного миокардиального кровотока с помощью препарата Ранолазин – селективного ингибитора позднего натриевого тока, который устраняет нарушения желудочковой реполяризации и сократимости миокарда, ассоциированных с ишемией миокарда [10, 11].

Цель исследования

Изучить эффективность нового антиангинального препарата ранолазин на клинический статус, состояние микроциркуляции, динамику транспорта кислорода и толерантность к физическим нагрузкам, у пациентов ИБС с неполной, функционально неадекватной реваскуляризацией миокарда в отдаленном периоде первичного ЧКВ.

Материалы и методы

Объект исследования – 69 пациентов с неполной РЭРМ после первичного ЧКВ по поводу ОКС (по заключению ангиохирурга). *Селективная коронароангиография*, как правило, выполнялась по методу Judkins, не менее, чем в 7-ми проекциях для системы левой коронарной артерии и не менее, чем в 4-х проекциях для правой коронарной артерии.

Рентгенэндоваскулярная реваскуляризация миокарда – осуществлялась в соответствии с протоколами проведения первичного ЧКВ пациентам с ОКС и ОИМ с применением нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг. Успех стентирования оценивали согласно стандартным Рекомендациям по первичному и плановому ЧКВ, дополненным и уточненным (ACC/AHA/SCAI/ESC/ВНОК, 2012), целью которого было восстановление кровотока в коронарных артериях – TIMI3 с сохранением всех ветвей стентированной КА (рисунок 1).

Однако в ряде случаев восстановить кровоток во всех пораженных коронарных артериях не удавалось (рисунок 2.).

Результативность реваскуляризации (функциональная адекватность или неадекватность) оценивалась через 6–8 месяцев после экстренной РЭРМ по результатам клинико-инструментального обследования, включающего: *тест 6 минутной ходьбы; эхокардиографическое обследование; исследование состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии (КБМ)* с расчетом количества функционирующих капилляров (FC), наличия микротромбозов (Mtr), сладж-феномена эритроцитов (SI) в артериолах и капиллярах; *исследование показателей утилизации и транспорта кислорода в условиях пробы с локальной ишемией полярографическим методом (Radiometer,*

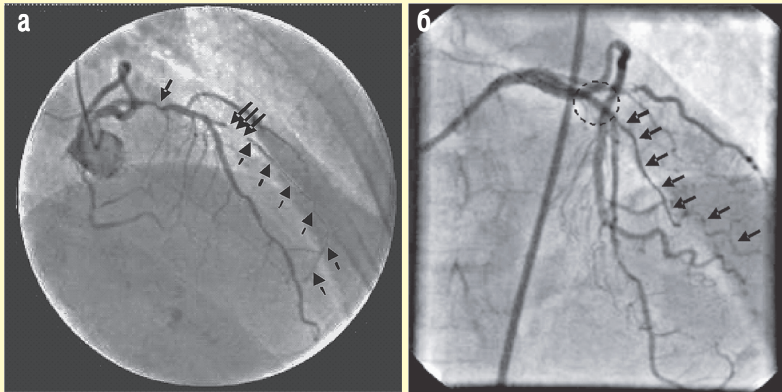


Рисунок 1 – Пример полной реваскуляризации миокарда: а – окклюзия диагональной ветви и сопутствующее стенотическое поражение передней нисходящей артерии; б – окклюзия и сопутствующее стенотическое поражение реканализированы в ходе первичного ЧКВ.

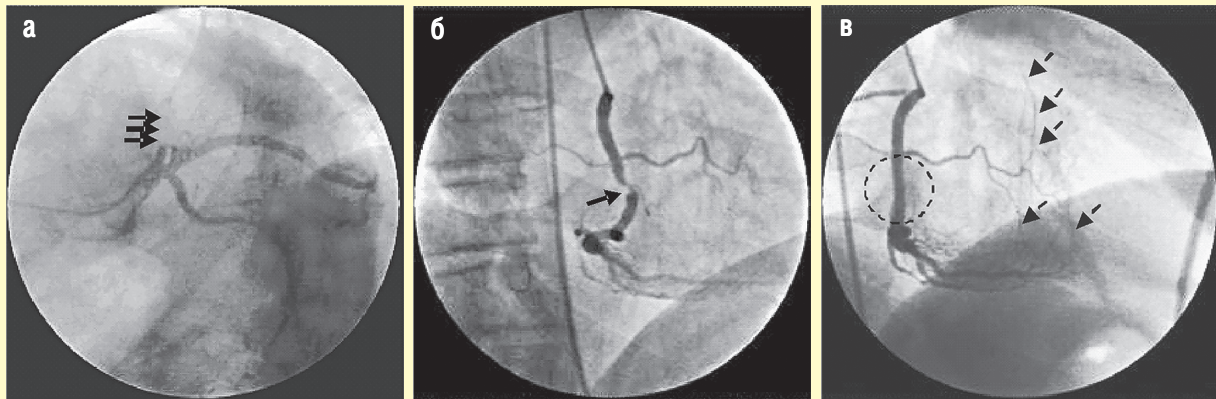


Рисунок 2 – Пример неполной реваскуляризации миокарда: а – тромбоз и окклюзия передней нисходящей артерии, полностью не скорректировано; б – сопутствующее стенотическое поражение правой коронарной артерии; в – сопутствующее стенотическое поражение скорректировано, определяется коллатеральный кровоток к передней нисходящей артерии.

Дания) с определением рО₂ (мм рт. ст.) – парциальное давление кислорода в ткани; V₁ (мм рт. ст./сек.) – скорость утилизации кислорода в ткани; V₂ (мм рт. ст./сек.) – скорость восстановления напряжения кислорода в ткани; LP (мм рт. ст./сек.) – латентный период (капиллярный кровоток).

Сформированы группы наблюдения: 1 группа – 22 пациента, средний возраст 67 (53; 74) с неполной функционально адекватной реваскуляризацией миокарда и 2 группа – 47 пациентов, средний возраст 68 (59; 72) с неполной функционально неадекватной реваскуляризацией миокарда. Учитывая наличие возвратной стенокардии III–IV ФК, потребность в больших дозах нитратов и дополнительном приеме нитроглицерина у пациентов 2 группы, 28 пациентам (группа 2а) был назначен препарат Ранолозин (ГП «Академфарм», РБ) в дозе 1000 мг в сутки, 19 пациентов из 2 группы составили группу сравнения (группа 2б), ранолозин не был включен в схему лечения. Все пациенты с первых суток принимали аспирин, клопидогрель, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны, статины. Клинические критерии эффективности ранолозина –

уменьшение суточной дозы нитратов и потребности в нитроглицерине. За конечные точки результативности ранолозина были приняты: повторные коронарные атаки, госпитализация, летальность. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica 5» и «Excel-5» с вычислением среднего значения и его ошибки. Статистические различия считались достоверными при уровне значимости α -ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходя из того, что потребность в нитратах ассоциируется с наличием у пациентов симптомов коронарной недостаточности (приступов стенокардии)

нами проведен анализ динамики исследуемых показателей в группе пациентов с неполной РЭРМ для установления функциональной адекватности или неадекватности реваскуляризации миокарда (таблица 1). Улучшение и нормализация основного функционального показателя миокарда ЛЖ – фракции выброса и достоверное увеличение дистанции 6 минутной ходьбы у 22 пациентов с неполной, но функционально адекватной реваскуляризацией миокарда, обусловлены восстановлением антеградного тока крови по магистральным артериям и ветвям коронарного русла с одновременной редукцией интра- и гетерокоронарных коллатералей, что согласуется с результатами других авторов [9] и подтверждается данными исследования микроциркуляторного русла и транспорта кислорода у пациентов с неполной РЭРМ в зависимости от функционально адекватной или неадекватной реваскуляризации [8]. Таким образом, процедура вынужденной неполной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС – обоснованный подход к тактике эндоваскулярной коррекции окклюзионно-стенотического поражения коронарного русла при ОКС.



Таблица 1 – Клинико-инструментальные показатели функциональной адекватности или неадекватности экстренной РЭРМ у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда (через 6–8 месяцев после первичного ЧКВ) (X+S)

Клинико-инструментальные показатели	Неполная РЭРМ n=22 (функционально адекватная)		Неполная РЭРМ n=47 (функционально неадекватная)	
	ч/з 1 мес. после ОКС	ч/з 6–8 мес. (исх)	ч/з 1 мес. после ОКС	ч/з 6–8 мес. (исх)
ФВ ЛЖ, (%)	44,8±4,5	54,8±5,7**	39,6±4,4* #	42,8±5,2* ###
Дистанция 6 минут ходьбы (м)	379,8±49,8	501,8±29,8***	311,8±48,2*#	351,8±59,2* ###
Постоянный прием нитратов, абс. число/%	10/83,3	Нет ***	47/100###	47/100###
FC, балл	2,87±0,04	2,03±0,01**	3,12±0,03#	3,2±0,04###
SI, балл	1,12±0,04	1,01±0,04	1,20±0,07	1,1±0,04
Mtr, балл	1,01±0,02	0,79±0,02**	1,12±0,04##	0,89±0,04**
PO ₂ , мм рт. ст.	36,93±3,08	42,60±1,01**	35,60±2,02	38,33±1,08* #
V ₂ , мм рт. ст./сек	1,21±0,14	1,49±0,06***	1,19±0,12	1,21±0,08 #
LP (мм рт. ст./сек.)	0,72±0,03	0,48±0,03***	0,82±0,03	0,69±0,02*##

Примечание: 1 – Различия между показателями по сравнению с исходными достоверны при уровне значимости: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; 2 – Различия между показателями у пациентов с функционально адекватной и неадекватной РЭРМ достоверны при уровне значимости: # – $p < 0,01$; ## – $p < 0,001$.

Таблица 2 – Оценка эффективности применения ранолозина (через 2 месяца приема препарата в дозе 1000 мг в сутки) у пациентов с неполной функционально неадекватной РЭРМ (X+Sx)

Показатели	Группа 2а, n=20			Группа 2б, n=19
	Исх.	2 мес.	Исх.	2 мес.
Дистанция 6 мин. ходьбы (м)	319,2±29,8	396,8±19,6**	311,8±49,2	318,8±59,2
Нитраты, абс. число%/мг в сутки	20/100 69,8 (60; 80)	20/100 52,2 (40; 60)**	19/100 71,8 (60; 80)	19/100 71,8 (60; 80)
Дополнительный прием НГ абс. число/%	20/100	12/60**	19/100	19/100
ФВ ЛЖ, (%)	41,8±6,2	48,7±4,2*	40,8±4,2	42,8±5,2
PO ₂ , мм рт. ст.	38,93±2,08	43,60±2,05**	39,60±2,02	38,93±1,08
V ₂ , мм рт. ст./сек	1,20±0,04	1,51±0,09***	1,19±0,12	1,21±0,08
LP (мм рт. ст./сек.)	0,78±0,04	0,44±0,06***	0,76±0,07	0,74±0,06

Примечание: Различия между показателями по сравнению с исходными достоверны при уровне значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

У пациентов с функционально неадекватной реваскуляризацией миокарда показатели клинико-инструментального обследования достоверно отличаются от значений показателей пациентов 1 группы и указывают на резко сниженный коронарный резерв, обуславливающий наличие возвратной стенокардии высокого функционального класса, требующей постоянного приема больших доз нитратов и нитроглицерина, что

не только ухудшает качество жизни, но и ассоциируется с высоким риском повторных коронарных событий. В этом аспекте представлялось целесообразным включить в схему медикаментозной терапии нового антиангинального препарата Ранолозина с оригинальным механизмом действия. Ранолозин – селективный ингибитор позднего натриевого тока, уменьшающий ишемию у больных со стабильной стенокардией [10]. В физиологических условиях, обладая свойствами слабого α - и β -антагониста, препарат влияет на автономную нервную систему [11] и, блокируя поздние натриевые потенциалы сердца, не ингибируют «peak transient current» [12]. Предполагается, что этот новый «антиангинальный механизм» реализуется путем устранения внутриклеточной перегрузки кардиомиоцитов натрием, вызванной ишемией [13] и частичного торможения окисления жирных кислот, что тоже способствует уменьшению ишемии. Препарат ингибирует поздний натриевый ток в ишемизированных кардиомиоцитах, препятствуя тем самым внутриклеточной перегрузке ионами натрия и, соответственно, ионами кальция, что, в свою очередь, способствует улучшению диастолического расслабления миокарда, за счет чего улучшается коронарный кровоток, поскольку заполнение коронарных артерий происходит в диастоле [14]. Препарат Ранолозин в дозе 1000 мг в сутки (500 мг 2 раза) был назначен 28 пациентам с установленной неполной, функционально неадекватной РЭРМ через 6–8 месяцев после первичного ЧКВ сроком на 2 месяца. 8 пациентов с мультифокальным поражением коронарных артерий прекратили прием препарата (через 5–15 дней после его назначения) в связи с появляющимися головокружениями, которые пациенты связывали с приемом препарата. Проведенное УЗИ БЦА диагностировало у этих пациентов поражение двух или трех артерий брахиоцефальной области (стенозы 30–50 %). Двое пациентов из 8 самостоятельно продолжили прием препарата в дозе 500 мг в сутки. К дате контрольного обследования жалоб не предъявляли. Надо отметить, что все 8 пациентов отметили

Н.П. Цапаева и др. – Возможности антиангинальной терапии у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда...



повышение толерантности к бытовым физическим нагрузкам при приеме ранолозина, уменьшение частоты дополнительного приема нитроглицерина. Два пациента через 2 месяца уменьшили суточную дозу нитратов (с 80 мг до 60 мг и с 80 мг до 40 мг, соответственно). В таблице 2 представлены предварительные данные оценки эффективности ранолозина у 20 пациентов 2а группы, принимавших препарат в дозе 1000 мг в сутки в течение 2-х месяцев, и 19 пациентов 2б группы, не принимавших препарат.

Включение в схему лечения пациентов с неполной, функционально неадекватной реваскуляризацией миокарда Ранолозина способствовало достоверному увеличению капилляризации тканей, улучшению кинетики транспорта кислорода и насосной функции сердца (повышение ФВ на 17 %), увеличению дистанции при 6-ти минутной ходьбе на 21 %, отказом от дополнительного приема нитратов у 40 % пациентов, уменьшению суточной дозы нитратов. Летальных случаев за период наблюдения не зарегистрировано.

Таким образом, оценка результативности экстренной РЭРМ должна проводиться через 6–8 месяцев после первичного ЧКВ. Функциональная адекватность или неадекватность реваскуляризации миокарда определяется по динамике прироста фракции вы-

броса, дистанции теста 6-ти минутной ходьбы, потребности в нитратах и нитроглицерине, состоянию системы микроциркуляции и транспорта кислорода, отражающих наличие микроциркулярной миокардиальной дисфункции, обуславливающих резкое снижение коронарного резерва. Решение этой проблемы возможно, включив в схему лечения пациентов, новый антиангинальный препарат Ранолозин – селективный ингибитор позднего натриевого тока. Назначение препарата позволило улучшить, а в ряде случаев нормализовать сосудистые и кислородтранспортные нарушения в системе микроциркуляции за счет повышения скорости утилизации и восстановления кислорода ($p < 0,001$) и увеличения капиллярного кровотока ($p < 0,001$). Назначение Ранолозина в дозе 1000 мг в сутки способствовало улучшению насосной функции сердца (повышение ФВ на 17 %), увеличению дистанции при 6-ти минутной ходьбе на 21 %, что сопровождалось отказом от дополнительного приема нитроглицерина у 40 % пациентов с функционально неадекватной реваскуляризацией миокарда и высоким риском кардиоваскулярных осложнений в отдаленном периоде после первичного ЧКВ.

Конфликт интересов: отсутствует.

References:

- [1] Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T., Garg S., Huber K., James S., Knuuti J., Lopez-Sendon J., Marco J., Menicanti L., Ostojic M., Piepoli M.F., Pirlet C., Pomar J.L., Reifart N., Ribichini F.L., Schali J.M.J., Sergeant P., Serruys P.W., Silber S., Sousa Uva M., Taggart D. [Collaborators 58] Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, № 20, pp. 2501–555. doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.
- [2] Widimsky P., Fajadet J Danchin N., Wijns W. «Stent 4 Life». Targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac. *EuroIntervention*, 2009, vol. 4, № 5, pp. 555–557.
- [3] Safley D.M., House J.A., Marso S.P., Grantham J.A., Rutherford B.D. Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, vol. 1, № 3, pp. 295–302.
- [4] Meier B., Luethy P., Finci L., Steffeno G.D., Rutishauser W. Coronary wedge pressure in relation to spontaneously visible and recruitable collaterals. *Circulation*, 2008, vol. 75, № 5, pp. 906–913.
- [5] Sambuceti G., Marzilli M., Mari A., Marini C., Schluter M., Testa R., Papini M., Marraccini P., Ciriello G., Marzullo P., L'Abbate A. Coronary microcirculatory vasoconstriction is heterogeneously distributed in acutely ischemic myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, vol. 288, № 5, pp. H2298–H2305.
- [6] Safley D., House J. Marso S. (2008) / Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. *JACC Cardiovasc Interv.*, vol. 1(3), pp. 295–302.
- [7] Tsapaeva N.L., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I., Mironova E.V., Kolb M.V., Zhuk O.I. Otdalennyye rezul'taty endovaskulyarnoy revaskulyarizatsii miokarda u pazientov s ostrym koronarnym sindromom [Long-term effectiveness of endovascular myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya v Belarusi*, vol. 9, № 3, pp. 614–619. (in Russian).
- [8] Tsapaeva N.L., Tarashkevich N.V., Mironova E.V., Jn Shojan, Konstantinova E.E., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I. Mikroziirkulyatornaya disfunkziya u pazientov s nepolnoy revaskulyarizatsiey miokarda v otdalennom periode pervichnogo chrezkozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva (vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya) [Microvascular dysfunction in patients with incomplete myocardial revascularization in the long-term period of primary percutaneous coronary intervention (diagnosis and treatment opportunities)]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski*, 2017, vol. 1, № 1, pp. 125–130. (in Russian).
- [9] Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J., Wiste H.J., Singh M., Holmes D.R.Jr. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic totalocclusions: a 25-year experience from the mayo clinic. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49, № 15, pp. 1611–1618.
- [10] Aslam S., Gray D. Ranolazine (Ranexa) in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther*, 2010, vol. 27, № 4, pp. 193–201.
- [11] Letienne R., Vie B., Puech A., Vieu S., Le Grand B., John G.W. Evidence that ranolazine behaves as a weak beta1- and beta2- adrenoceptor antagonist in the cat cardiovascular system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2001, vol. 363, № 4, pp. 464–471.
- [12] Estacion M., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D. Effects of ranolazine on wildtype and mutant hNav1.7 channels and on DRG neuron excitability. *Mol Pain*, 2010, vol. 6, № 35, pp. 35. doi: 10.1186/1744-8069-6-35.
- [13] Karpov Yu.A. Antianginal'naya terapiya: fokus na ranolazin [Antianginal Therapy: Focus on Ranolazine]. *Consilium medicum*, 2013, № 5, pp. 26–30. (in Russian).
- [14] Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., Skopal J., Chumakova G., Kuch J., Wang W., Skettino S.L., Wolff A.A. 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, pp. 309–316.

Поступила 17.07.2018