

ПРОГРАМА «СМАРТ ЕКГ – РАНОЛАЗИН» - ВЛАСНИЙ ДОСВІД ТА СВІТОВИЙ ПІДХІД

В.К. Ташук¹, О.В. Малинєвська-Білійчук¹, Д.І. Онофрейчук², П.Р. Іванчук¹, М.В.Ташук¹

¹ Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна

² Обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
STEMI, ранолоазин,
дигіталізація ЕКГ.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 4 (96).
С. 110-116.

DOI: 10.24061/2413-0737.
XXIV.4.96.2020.

E-mail: vtashuk@ukr.net

Мета роботи – комплексний аналіз світового підходу до застосування ранолоазину в різних клінічних дослідженнях та впровадження власного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» для оцінки ефективності ранолоазину. **Матеріал і методи.** Оцінка європейських рекомендацій, аналіз світових рандомізованих клінічних досліджень щодо застосування ранолоазину, а також презентація власних результатів обстеження 40 хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (STEMI), яким була призначена базисна терапія згідно із сучасними рекомендаціями, що включала інтервенційне втручання з відновленням прохідності інфаркт-зумовленої коронарної артерії, подвійну антитромбоцитарну терапію, статини, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи альдостерону тощо з додаванням ранолоазину (група I, 30 пацієнтів з STEMI), контроль - група II, 10 пацієнтів з STEMI, які отримували базисну терапію без додавання ранолоазину.

Результати. Аналіз клінічних досліджень (CARISA, MARISA, ERICA, TERISA, MERLIN-TIMI 36, RIVER-PCI, RIMINI-TRIAL) довів ефективність ранолоазину як антиангінального та антиішемічного препарату. Використання власної програми «Смарт-ЕКГ» демонструє позитивний вплив ранолоазину за STEMI та потребує подальшого впровадження.

Висновки. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо лікування стабільної стенокардії ранолоазин отримав рекомендації класу IIa (рівень доказовості B) як засіб другої лінії для зменшення симптомів стенокардії і покращення переносимості фізичних навантажень у пацієнтів, які не переносять, мають протипокази або симптоми недостатньо контролюються за застосування β-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів та нітратів пролонгованої дії. У пацієнтів з базисним низьким артеріальним тиском та низькою частотою серцевих скорочень ранолоазин можна розглянути як препарат першої лінії для зменшення симптомів стенокардії і покращення переносимості фізичних навантажень – рекомендації класу IIb (рівень доказовості C). Власне дослідження, яке певною мірою відображає світовий підхід відповідно до проаналізованих клінічних досліджень, демонструє позитивний вплив ранолоазину за STEMI – про що свідчили дані аналогової шкали EQ-VAS, позитивні зміни маркерів електричної нестабільності: зниження ймовірності випадків зменшення SDNN, дисперсії QT та можливо приріст показника відношення максимальної швидкості за диференційованої електрокардіографії, тому дане дослідження є актуальним і потребує подальшого впровадження.

ПРОГРАММА «СМАРТ ЕКГ – РАНОЛАЗИН» - СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ И МИРОВОЙ ПОДХОД

В.К. Ташук, А.В. Малиневская-Билийчук, Д.И. Онофрейчук, П.Р. Иванчук, М.В. Ташук

Цель работы - комплексный анализ мирового подхода к применению ранолоазина в различных клинических исследованиях и внедрение собственного

Ключевые слова:
STEMI, ранолазин,
дигитализация ЭКГ.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 4 (96). С.110-116.

программного обеспечения «Смарт-ЭКГ» для оценки эффективности ранолазина.

Материал и методы. Оценка европейских рекомендаций, анализ мировых рандомизированных клинических исследований по применению ранолазина, а также презентация собственных результатов обследования 40 больных с острым Q-инфаркт миокарда (STEMI), которым была назначена базисная терапия согласно современных рекомендаций, включающая интервенционное вмешательство с восстановлением проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии, двойную антитромбоцитарную терапию, статины, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты альдостерона и т.п. с добавлением ранолазина (группа I, 30 пациентов со STEMI), контроль - группа II, 10 пациентов с STEMI, которые получали базисную терапию без добавления ранолазина.

Результаты. Анализ клинических исследований (CARISA, MARISA, ERICA, TERISA, MERLIN-TIMI 36, RIVER-PCI, RIMINI-TRIAL) доказал эффективность ранолазина как антиангинального и антиишемического препарата. Использование собственной программы «Смарт-ЭКГ» демонстрирует положительное влияние ранолазина при STEMI и требует дальнейшего внедрения.

Выводы. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии ранолазин получил рекомендации класса IIa (уровень доказательности B) как средство второй линии для уменьшения симптомов стенокардии и улучшения переносимости физических нагрузок у пациентов, которые не переносят, имеют противопоказания или симптомы недостаточно контролируются при применении β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и нитратов пролонгированного действия. У пациентов с базисным низким артериальным давлением и низкой частотой сердечных сокращений ранолазин можно рассмотреть как препарат первой линии для уменьшения симптомов стенокардии и улучшения переносимости физических нагрузок - рекомендации класса IIa (уровень доказательности C). Собственное исследование, которое частично отражает мировой подход в соответствии с проанализированными клиническими исследованиями, демонстрирует положительное влияние ранолазина при STEMI - о чем свидетельствовали данные аналоговой шкалы EQ-VAS, положительные изменения маркеров электрической нестабильности: снижение вероятности случаев уменьшения SDNN, дисперсии QT и возможно прирост показателя отношения максимальных скоростей при дифференцированной электрокардиографии, поэтому данное исследование является актуальным и требует дальнейшего внедрения.

PROGRAM «SMART ECG – RANOLAZIN» - OWN EXPERIENCE AND WORLD APPROACH

V.K. Tashchuk, O.V. Malinevska-Biliichuk, D.I. Onofreichuk, P.R. Ivanchuk, M.V. Tashchuk

Key words: STEMI, ranolazine, ECG digitalization.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 4 (96). P. 110-116.

Purpose - comprehensive analysis of the world approach of the use of ranolazine in various clinical trials and the introduction of the program "Smart ECG" to assess the effectiveness of ranolazine.

Material and methods. Evaluation of European guidelines, analysis of global randomized clinical trials of the ranolazine use, presentation of our own trial: we examined 40 patients with Q wave myocardial infarction (STEMI), were instituted basic therapy according to the modern recommendations which contained interventional treatment with restoration of patency of a heart attack-conditioned

Оригінальні дослідження

coronary artery, double antiplatelet therapy, statins, β -adrenergic blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aldosterone antagonists with addition of ranolazine (group I, 30 patients diagnosed STEMI), control - group II, 10 patients with STEMI, who received basic therapy without addition of ranolazine.

Results. Analysis of clinical trials (CARISA, MARISA, ERICA, TERISA, MERLIN-TIMI, RIVER-PCI, RIMINI-TRIAL) proved the effectiveness of ranolazine as an antianginal and anti-ischemic drugs. The use of own program «Smart-ECG» demonstrates the positive effect of ranolazine on STEMI and requires further implementation.

Conclusion. In the European Society of Cardiology guidelines of the management of stable angina pectoris, ranolazine is given a class IIa (level of evidence B) recommendation as a second-line treatment to reduce angina frequency and improve exercise tolerance in subjects who cannot tolerate, have contraindications to, or whose symptoms are not adequately controlled by β -adrenergic blockers, calcium channel blockers and long-acting nitrates. In subjects with baseline low heart rate and low blood pressure, ranolazine may be considered as a first-line drug to reduce angina frequency and improve exercise tolerance - class IIa (level of evidence C) recommendation. Own study, which partially reflects the global approach according to the analyzed clinical studies, demonstrates the positive effect of ranolazine for patients with STEMI - analogue scale EQ-VAS indicates a positive effect, positive influence on the markers of electrical myocardial instability: decreasing of the probability of cases of SDNN decrease, depression of QT and maybe increase of ratio of maximum velocity for differentiated T wave.

Вступ. Кардіоваскулярні захворювання є лідируючою причиною смертності у всьому світі. Хоча більшість пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) отримують лікування, яке включає інтервенційні процедури, значна частина потребує медичної оптимізації прогнозу і полегшення симптомів, а звичні препарати цієї ситуації, такі як β -адреноблокатори (β -АБ) та блокатори кальцієвих каналів (БКК), демонструють виражені гемодинамічні впливи і в тих пацієнтів, що зазвичай мають низький артеріальний тиск (АТ) [1].

Ранолазин – перспективний засіб, що не має значного впливу на частоту серцевих скорочень (ЧСС) (незначне сповільнення <2 уд/хв) та АТ (незначне зниження <3 мм рт.ст.). Застосування цього препарату отримало широке впровадження для лікування різних ССЗ, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС), серцеву недостатність (СН) та аритмії. Дискусійним питанням лишається роль ранолазину для лікування різних ССЗ, чи є він плуріпотентним агентом усіх ССЗ чи препаратом, який «за все береться, нічого толком не вміє» [1].

Ранолазин — синтетичний препарат, який за хімічним складом є похідним піперазину, інгібує пізні потоки іонів натрію через міокардіальні канали, що спричиняє зниження внутрішньоклітинного накопичення клітинами міокарда натрію, що, у свою чергу призводить до зниження зворотного натрій-кальцієвого обміну в міокарді. Зниження натрій-кальцієвого обміну призводить до зменшення внутрішньоклітинного накопичення кальцію в клітинах міокарда, що спричиняє розслаблення міокарда та подовження діастолі, внаслідок – покращується механічна та електрична функції міокарда [2].

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування стабільної стенокардії (СтСт) ранолазин отримав рекомендації класу IIa (рівень доказовості B) як засіб другої лінії для зменшення симптомів стенокардії і покращення переносимості фізичних навантажень у пацієнтів, які не переносять, мають протипокази або симптоми недостатньо контролюються за застосування β -АБ, БКК та нітратів пролонгованої дії [3].

У пацієнтів із базисним низьким АТ та низькою ЧСС ранолазин можна розглядати як препарат першої лінії для зменшення симптомів стенокардії і покращення переносимості фізичних навантажень – рекомендації класу IIb (рівень доказовості C) [3].

У рекомендаціях ESC'2020 з гострого коронарного синдрому (ГКС) без елевації сегмента ST – у розділі «Інші антиангінальні засоби» вказано, що ранолазин з антиангінальною дією, інгібує пізній натрієвий струм з недоведеним ефектом у зменшенні основних серцево-судинних подій для зменшення ішемії при ГКС без елевації сегмента ST (MERLIN-TIMI 36), але зменшував частоту повторних ішемії [4].

Рекомендації ESC стосовно лікування СтСт із симптоматичною СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (функціональний клас II-IV по NYHA) вказують на можливість застосування ранолазину у пацієнтів з непереносимістю β -АБ для полегшення ангінальної симптоматики (ефективний антиангінальний препарат, безпечність при СН не доведена) – рекомендації класу IIb (рівень доказовості C) [5].

У рекомендаціях ESC стосовно лікування шлуноч-

кових аритмій згадується, що ранолазин застосовували в комбінації з іншими антиаритмічними препаратами для впливу на резистентні до стандартного лікування шлуночкові порушення ритму, проте зазначено, що він не є затвердженим у рекомендаціях [6].

Мета дослідження – комплексний аналіз сучасного підходу до застосування ранолазину в клінічних дослідженнях та впровадження власного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» для оцінки ефективності препарату.

Матеріал і методи. Оцінка європейських рекомендацій, аналіз світових рандомізованих клінічних досліджень щодо застосування ранолазину, а також презентація власних результатів обстеження 40 хворих на гострий Q-ІМ (STEMI), яким була призначена базисна терапія згідно із сучасними рекомендаціями, що включала інтервенційне втручання з відновленням прохідності інфаркт-зумовленої коронарної артерії, подвійну антитромбоцитарну терапію, статини, β-АБ, інгібітори ангіотензиперетворювального ферменту, антагоністи альдостерону з додаванням ранолазину (група I, 30 пацієнтів з STEMI), контроль - група II, 10 пацієнтів з STEMI, які отримували базисну терапію без додавання ранолазину.

Обговорення. Значна частина пацієнтів, що отримали інтервенційне лікування, потребують подальшого контролю симптомів, а такі препарати як нітрати, β-АБ, БКК мають небажаний гемодинамічний ефект у вигляді гіпотензії, що часто призводить до припинення лікування, тому антиангінальний агент, що володіє ефективною дією, є добре переносимим та не впливає на АТ, потребував активного впровадження в клінічних дослідженнях [1]. Рандомізоване контрольоване дослідження (ПКД) CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina), у якому оцінювали 823 пацієнти із хронічною симптоматичною СтСт, що отримували 750 чи 1000 мг ранолазину повільного виведення двічі на день (пацієнти також приймали стандартну антиангінальну терапію – атенолол, амлодипін, дилтіазем) протягом трьох місяців демонструвало зменшення нападів стенокардії та потребу в нітрогліцерині (НГ)[7]. В ПКД MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) визначена кореляція між дозою ранолазину та антиангінальним ефектом у пацієнтів зі СтСт – всі дози (500 мг, 1000 мг та 1500 мг двічі на добу) ранолазину при монотерапії добре переносилися пацієнтами та збільшували тривалість навантаження, а отже, покращилася толерантність до навантаження [8]. У ПКД ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) оцінювали можливість зменшення вираженості стенокардії при додаванні ранолазину до максимально рекомендованої дози амлодипіну, на тлі якої зберігалися напади стенокардитичного болю. Пацієнти, яких включили в дослідження, були об'єктивізовані з приводу ІХС за даними коронарографії, в анамнезі – перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) або стрес-індукованою оборотною ішемією при перфузійному чи ультразвуковому скануванні, пацієнти демонстрували СтСт (упродовж

щонайменше трьох місяців) з ангіонозними нападами (не менше трьох епізодів на тиждень), незважаючи на прийом максимальної дози амлодипіну. Доза ранолазину складала 500 мг 2 р/добу протягом тижня зі збільшенням до 1000 мг 2 р/добу протягом шести тижнів. Для оцінки ефективності ранолазину застосовували аналіз частоти нападів протягом шести тижнів згідно зі щоденниками пацієнтів, середню щотижневу кількість доз НГ і зміну суми балів за Сіетльського опитувальника для хворих зі СтСт (Seattle Angina Questionnaire - SAQ). Дослідження демонструє зниження частоти стенокардитичних нападів у групі ранолазину та зниження середнього числа таблеток НГ [9]. У ПКД TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina) визначена ефективність ранолазину в пацієнтів з 2-им типом цукрового діабету, ураженням коронарних артерій та СтСт із доведенням ефективності препарату за зниження частоти стенокардитичних нападів та денної потреби в НГ. Варто зазначити, що користь ранолазину виявилася більш помітною у пацієнтів із високим рівнем глікованого гемоглобіну [10]. У ПКД MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction) проводили оцінку ефективності і безпечності ранолазину в пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія чи ІМ без підйому сегмента ST). Частота виникнення первинної «кінцевої точки» (смерть від ССЗ, ІМ та рецидиву ішемії міокарда) була майже однаковою в групах ранолазину та плацебо, проте ризик рецидивної ішемії був істотно нижчий у групі ранолазину, також аналіз додаткових кінцевих точок підтвердив антиангінальну ефективність ранолазину. Тобто ранолазин є ефективним антиангінальним та антиішемічним препаратом, проте не має впливу на смертність від ССЗ та ризик розвитку ІМ, тому не може бути використаний для вторинної серцево-судинної профілактики [11]. У ПКД RIVER-PCI (Ranolazine in Patients with Incomplete Revascularisation after Percutaneous Coronary Intervention) оцінювали вплив ранолазину на стан пацієнтів після неповної реваскуляризації. У порівнянні з плацебо ранолазин не призводив до зниження комбінованого показника частоти виконання реваскуляризацій, зумовлених ішемією міокарда, та частоти госпіталізацій без проведення реваскуляризацій у хворих із СтСт та неповною реваскуляризацією міокарда після перкутанного коронарного втручання, хоча відзначалося зменшення стенокардитичних нападів [12]. У ПКД RIMINI-Trial (Effect of Ranolazine on Ischemic Myocardium IN Patients With Acute Cardiac Ischemia) було включено двадцять учасників із нестабільною стенокардією, гострою ішемією серця та дискінезією міокарда, що діагностована за допомогою методу спекл-трекінг ехокардіографії (10 учасників отримували ранолазин у доповнення до стандартної терапії, контрольна група – лише стандартне лікування). У даному попередньому дослідженні показано, що 6-тижнева терапія ранолазином зменшує площу дискінетичного міокарда у пацієнтів із ГКС. Отримані дані слугують хорошим базисом для

Оригінальні дослідження

подальших досліджень [13].

Власне дослідження базувалося на обстеженні 40 хворих на гострий Q-ІМ (STEMI), які отримували базисну терапію згідно із сучасними рекомендаціями, що включала інтервенційне втручання з відновленням прохідності інфаркт-зумовленої коронарної артерії, подвійну антитромбоцитарну терапію, статини, β -АБ, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи альдостерону тощо з додаванням ранолазину (група І, 30 пацієнтів з STEMI), контролем слугувала група ІІ, 10 пацієнтів з STEMI, що отримували базисну терапію без додавання ранолазину [14]. Всі хворі використовували анкету EQ-5D-3L на 1-й та 10-й добі, яка дозволила отримати інформацію про якість життя пацієнта у вигляді профілю здоров'я в трьох рівнях і п'яти компонентах (рухливість, самообслуговування, звична діяльність, біль/дискомфорт, тривога/депресія) (а), використовували візуальну аналогову шкалу EQ-VAS (б) та індекс EQ-5D (в) [15], а також проводилося обстеження, що включало комплексну оцінку ЕКГ з її дигіталізацією, дослідженням показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) і дисперсії інтервалу QT (dQT), оцінкою феноменів фази реполяризації («кутів QRS-T», нахилу “ST slope”), побудовою першої похідної ЕКГ з дослідженням показника відношення максимальної швидкості (ВМШ) зубця Т диференційованої ЕКГ. Обрахунки проводили за застосування власної системи оцінки «Смарт-ЕКГ» (свідцтво про реєстрацію авторського права N73687 від 05.09.2017 р.) після аналізу 30-секундної реєстрації ЕКГ за допомогою електрокардіографа «Easy ECG Monitor Prince 180В» («HealForce», КНР).

Бальна оцінка якості життя за допомогою візуальної аналогової шкали EQ-VAS свідчила про кращий рівень життя в 1-шу добу в групі ранолазину (38%, $p < 0,001$), недостовірною тенденцією до якого зберігалася і на 10-ту добу в групі ранолазину (5,4%, $p > 0,05$). Дослідження ВСР у власному дослідженні свідчить, що ймовірність кількості і процентного приросту показника стандартного відхилення інтервалів RR від норми (SDNN) у розподілі випадків збільшення і зменшення понад 10% ($\Delta\%$ випадків “+” $\geq 10\%$ або “-” $\geq 10\%$), що була в групах ранолазину і контролю на початку лікування однакова ($p > 0,05$), а на 10-й добі ймовірність випадків зменшення показника SDNN ($\Delta\%$ випадків “-” $\geq 10\%$) у групі ранолазину стає меншою, ніж у контролі ($p < 0,001$), а отже, є позитивним прогностичним фактором, оскільки зниження ВСР є ризик-фактором загальної та серцевої смертності. dQT зменшилась на ранолазині на 17,7 мс ($p < 0,05$) і оцінювалась як позитивний ефект, оскільки підвищена мінливість dQT є предиктором ризику раптової серцевої смерті [16], і дещо несподівано зросла в контролі на 39,6 мс ($p > 0,1$), хоча і недостовірно. Відповідно до динаміки ЕКГ гострої фази ІМ аналіз «кутів QRS-T» і “ST slope” у динаміці STEMI є ускладненим, проте відомо, що косовисхідна депресія сегмента ST на 30 % знижує ризик розвитку ІХС порівняно зі «звичайним» розподілом «сповільненого» сегмента ST [17]. Показник ВМШ диференційованого зубця Т

також залежав від динаміки “tombstone” ST-елевації, приріст співвідношення фаз диференційованого зубця Т трактувався як позитивний, був подвоєним у групі ранолазину ($p < 0,01$) проти контролю ($p > 0,01$).

Висновки

1. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо лікування стабільної стенокардії ранолазин отримав рекомендації класу Іа (рівень доказовості В) як засіб другої лінії для зменшення симптомів стенокардії і покращення переносимості фізичних навантажень у пацієнтів, які не переносять, мають протипокази або симптоми, що недостатньо контролюються за застосування β -адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів та нітратів пролонгованої дії. У пацієнтів із базисним низьким артеріальним тиском та низькою частотою серцевих скорочень ранолазин можна розглянути як препарат першої лінії для зменшення симптомів стенокардії і покращення переносимості фізичних навантажень – рекомендації класу Ів (рівень доказовості С).

2. Власне дослідження, яке певною мірою відображає світовий підхід відповідно до проаналізованих клінічних досліджень, демонструє позитивний вплив ранолазину за STEMI – про що свідчили дані аналогової шкали EQ-VAS, позитивні зміни маркерів електричної нестабільності: зниження ймовірності випадків зменшення SDNN, дисперсії QT та можливо приріст показника відношення максимальної швидкості за диференційованої ЕКГ.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити впровадження дигіталізації ЕКГ для оптимізації лікування пацієнтів з ГКС за застосування ранолазину, об'єктивізувати його ефективність у пацієнтів з ІМ.

Список літератури

1. Mezincescu A, Karthikeyan VJ, Nadar SK. Ranolazine: A true pluripotent cardiovascular drug or jack of all trades, master of none? Sultan Qaboos University Med J [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 30];18(1):e13-e23. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892807/pdf/squmj1802-e13_23.pdf. DOI: 10.18295/squmj.2018.18.01.003.
2. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. J Am Heart Assoc [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 30];5(3):e003196. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943285/pdf/JAH3-5e003196.pdf>. DOI: 10.1161/JAHA.116.003196.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, 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 (ESC). Eur Heart J. 2020;41(3):407-7.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) - Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J.

2016;37(27):2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

6. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 European Society of Cardiology guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2757-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv445>.

7. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. 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;291(3):309-16. DOI: 10.1001/jama.291.3.309.

8. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1375-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.045.

9. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):566-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.044>.

10. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina. Results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2038-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.011>.

11. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297(16):1775-83. DOI: 10.1001/jama.297.16.1775.

12. Weisz G, Gèneveux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10014):136-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00459-6.

13. Schwemer TF, Radziwolek L, Deutscher N, Diermann N, Sehner S, Blankenberg S, et al. Effect of Ranolazine on Ischemic Myocardium IN Patients With Acute Cardiac Ischemia (RIMINI-Trial): A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(1):62-9. DOI: 10.1177/1074248418784290.

14. Ташук ВК, Маковійчук ІО, Онофрейчук ДІ, Іванчук ПР, Ташук МВ, Маліневська-Білійчук ОВ, та ін. Запровадження інформаційних систем у діагностиці – дигіталізація ЕКГ і впровадження «СМАРТ-ЕКГ» з оцінкою ефективності ранолазину, оптимізація лікування синдрому з елевацією сегмента ST. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(2):62-70. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.9>.

15. Janssen MF, Bonsel G, Luo N. Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A Head-to-Head Comparison of Descriptive Systems and Value Sets from Seven Countries. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):675-97. DOI: 10.1007/s40273-018-0623-8.

16. van den Berg ME, Kors JA, van Herpen G, Bots ML, Hillege H, Swenne CA, et al. Normal Values of QT Variability in 10-s Electrocardiograms for all Ages. *Front Physiol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 30];10:1272. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788348/pdf/fphys-10-1272.pdf> DOI: 10.3389/fphys.2019.01272.

17. Hodnesdal C, Prestgaard E, Erikssen G, Gjesdal K, Kjeldsen SE, Liestol K, et al. Rapidly Upsloping ST-segment on Exercise ECG: A Marker of Reduced Coronary Heart Disease Mortality Risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(4):541-8. DOI: 10.1177/2047487312444370.

References

1. Mezincescu A, Karthikeyan VJ, Nadar SK. Ranolazine: A true pluripotent cardiovascular drug or jack of all trades, master of none? *Sultan Qaboos University Med J* [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 30];18(1):e13-e23. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892807/pdf/squmj1802-e13_23.pdf. DOI: 10.18295/squmj.2018.18.01.003.

2. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 30];5(3):e003196. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943285/pdf/JAH3-5_e003196.pdf. DOI: 10.1161/JAHA.116.003196.

3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, 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 (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-7.

4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.

5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) - Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

6. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 European Society of Cardiology guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2757-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv445>.

7. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. 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;291(3):309-16. doi:10.1001/jama.291.3.309.

8. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.045.

9. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):566-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.044>.

10. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina. Results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2038-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.011>.

11. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297(16):1775-83. DOI: 10.1001/jama.297.16.1775.

12. Weisz G, Gèneveux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10014):136-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00459-6.

13. Schwemer TF, Radziwolek L, Deutscher N, Diermann N, Sehner S, Blankenberg S, et al. Effect of Ranolazine on Ischemic Myocardium IN Patients With Acute Cardiac Ischemia (RIMINI-Trial): A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(1):62-9. DOI: 10.1177/1074248418784290.

14. Ташук ВК, Маковійчук ІО, Онофрейчук ДІ, Іванчук

Оригінальні дослідження

PR, Taschuk MV, Malinevs'ka-Biliichuk OV, et al. Zaprovadzhennia informatsiinykh system u diahnostytsi – dyhitalizatsiia EKH i vprovadzhennia «SMART-EKH» z otsinkoiu efektyvnosti ranolazynu, optymizatsiia likuvannia syndromu z elevatsiieiu sehmenta ST [Introduction of information systems in diagnostics - digitalization of ECG and introduction of "SMART-ECG" with an assessment of efficiency of ranolazine, optimization of treatment of a syndrome with elevation of the ST segment]. Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. 2020;19(2):62-70. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.9>. (in Ukrainian).

15. Janssen MF, Bonsel G, Luo N. Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A Head-to-Head Comparison of Descriptive Systems and Value

Sets from Seven Countries. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):675-97. DOI: 10.1007/s40273-018-0623-8.

16. van den Berg ME, Kors JA, van Herpen G, Bots ML, Hillege H, Swenne CA, et al. Normal Values of QT Variability in 10-s Electrocardiograms for all Ages. Front Physiol [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 30];10:1272. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788348/pdf/fphys-10-01272.pdf> DOI: 10.3389/fphys.2019.01272.

17. Hodnesdal C, Prestgaard E, Erikssen G, Gjesdal K, Kjeldsen SE, Liestol K, et al. Rapidly Upsloping ST-segment on Exercise ECG: A Marker of Reduced Coronary Heart Disease Mortality Risk. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(4):541-8. DOI: 10.1177/2047487312444370.

Відомості про авторів

Ташук В.К. – проф, д-р мед. наук, зав. каф. внутрішньої медицини, фіз. реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Маліневська-Білійчук О.В. – аспірант каф. внутрішньої медицини, фіз. реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Онофрейчук Д.І. – зав. відділення реанімації, Обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна.

Іванчук П.Р. – к.мед.наук, доц. каф. внутрішньої медицини, фіз. реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Ташук М.В. – студент 6-го курсу, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Ташук В.К. – проф, д-р мед. наук, зав. каф. внутренней медицины, физ. реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Малиневская-Билийчук А.В. – аспирант каф. внутренней медицины, физ. реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Онофрейчук Д.И. – зав. отделения реанимации Областного клинического кардиологического центра, г. Черновцы, Украина.

Иванчук П.Р. – к.мед.н., доц. каф. внутренней медицины, физ. реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Ташук М.В. – студент 6-го курса, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Tashchuk V.K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Malinevska-Biliichuk O.V. – post-graduate fellow of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Onofreichuk D.I. - Head of the Intensive Care Unit, Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine.

Ivanchuk P.R. - Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tashchuk M.V. – 6th year student, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 10.10.2020

Рецензент — проф. Глазук Т.О.

© В.К. Ташук, О.В. Маліневська-Білійчук, Д.І. Онофрейчук, П.Р. Іванчук, М.В. Ташук, 2020