РАНОЛАЗИН У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ TERISA (TYPE 2 DIABETES EVALUATION OF RANOLAZINE IN SUBJECTS WITH CHRONIC STABLE ANGINA — ИССЛЕДОВАНИЕ РАНОЛАЗИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ)

M. Kosiborod[1,2]*, S.V. Arnold[1,2], J.A. Spertus[1,2], D.K. McGuire[3], Y. Li[1], P Yue[4], O. Ben-Yehuda[4], A. Katz[5], P.G. Jones[1], A. Olmsted[4], L. Belardinelli[4], B.R. Chaitman[6]

[1] Отдел сердечно-сосудистых исследований, Институт сердца Saint Luke's Mid America, Канзас-Сити, штат Миссури

[2] Отдел медицины, Университет Миссури-Канзас-Сити, Канзас-Сити, штат Миссури

[3] Отдел внутренней медицины, Юго-западный медицинский центр, Университет Техаса, Даллас, штат Техас

[4] Компания Gilead Sciences, Фостер Сити, Калифорния

[5] Отдел кардиологии, Медицинский центр Barzilai, Ашкелон и Факультет наук о здоровье, Университет Ben Gurion, Ашкелон, Израиль

[6] Отдел внутренних болезней, отделение кардиологии, Университет Сент-Луиса, Сент-Луис, штат Миссури

Цель. Изучить влияние терапии ранолазином по сравнению с плацебо на еженедельную частоту приступов стенокардии и сублингвальное использование нитроглицерина у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и стабильной стенокардией, которая сохранялась, несмотря на лечение одним или двумя антиангинальными препаратами.

Введение. У больных сахарным диабетом отмечается более выраженное поражение коронарных артерий, чем у пациентов без диабета, и часто наблюдается стенокардия. Применение ранолазина не только эффективно для лечения стенокардии, но и может улучшить гликемический контроль у больных СД, обеспечивая тем самым несколько потенциальных преимуществ в этой группе больных высокого риска. Мы провели рандомизированное исследование, чтобы оценить антиангинальный эффект ранолазина у больных СД и стабильной стенокардией.

Материал и методы. Проведенное исследование TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina – исследование Ранолазина у больных сахарным диабетом 2 типа и стабильной стенокардией) было международным, рандомизированным, двойным слепым испытанием ранолазина по сравнению с плацебо у пациентов с сахарным диабетом и стабильной стенокардией, которые получали один или два антиангинальных препарата. После 4-нед «вводного» (run-in) периода простого слепого приема плацебо пациенты были рандомизировано распределены в группы двойного слепого лечения ранолазином (с целевой дозой 1000 мг 2 раза в день), либо плацебо в течение 8 нед. Приступы стенокардии и применение нитроглицерина регистрировались в электронном дневнике каждый день. Первичным исходом была средняя частота приступов стенокардии в неделю на протяжении последних 6 нед исследования.

Результаты. Всего 949 пациентов в 104 центрах из 14 стран были рандомизировано распределены в группы лечения. Средний возраст больных был 64 года, мужчин было 61%, средняя длительность сахарного диабета у больных составляла 7,5 лет, а средний исходный уровень HbA_{1c} был 7,3%. Полнота регистрации данных в электронных дневниках была 98% в обеих группах. Средняя частота приступов стенокардии в нед при лечении ранолазином была достоверно ниже по сравнению с частотой в группе плацебо (3,8 эпизодов [95% доверительный интервал (95%ДИ) 3,6-4,1] против 4,3 эпизодов [95%ДИ 4,0-4,5], p=0,008), так же, как и среднее еженедельное количество принятых сублингвально доз нитроглицерина (1,7 доз [95%ДИ 1,6-1,9] против 2,1 доз [95%ДИ 1,9-2,3], p =0,003). Частота серьезных нежелательных явлений в группах лечения не различалась.

Заключение. У пациентов с сахарным диабетом и стабильной стенокардией, сохранявшейся, несмотря на лечение одним или двумя антиангинальными препаратами, ранолазин уменьшал частоту стенокардии и сублингвального применения нитроглицерина и хорошо переносился.

Ключевые слова: клинические испытания, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ранолазин, стабильная стенокардия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):323–332

*Автор, ответственный за переписку: mkosiborod@saint-lukes.org

Исследование было спонсировано Gilead Sciences (Фостер Сити, Калифорния). Институт сердца Saint Luke's Mid America получил финансирование для независимого статистического анализа исследования TERISA от компании Gilead Sciences, а также получал от Gilead Sciences финансирование, не относящееся к исследованию TERISA. Доктор Kosiborod получал средства для поддержки исследований, не имеющих отношения к исследованию TERISA от компании Gilead Sciences, а также от Американской ассоциации сердца, компаний Medtronic Minimed, Genentech, Sanofi-Aventis и Glumetrics; а также как консультант компаний Gilead Sciences, Genentech, F Hoffmann-La Roche, Boehringer-Ingelheim, Medtronic Minimed и CardioMEMS. Доктор Arnold получала средства для поддержки исследований, не имеющих отношения к исследованию TERISA от компании Gilead Sciences, а также от компаний Genentech, Sanofi-Aventis, и Eli Lilly; и работала в консультативном совете компании Gilead Sciences. Доктор Spertus получал средства для поддержки исследований, не имеющих отношения к исследованию TERISA от компании Gilead Sciences, а также от NHLBI, ACCF, AHA, PCORI, Amorcyte, Genentech, и Eli Lilly; как консультант получал финансирование от компаний Gilead Sciences, Genentech, Amgen, United Healthcare (Scientific Advisory Group) и St. Jude Medical; является членом правления Health Outcomes Sciences и держателем патента в SAQ, KCCQ, PAQ, и Prism tool. Доктор McGuire является консультантом компаний Janssen Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Regeneron, Genentech, F Hoffmann-La Roche, Merck, Bristol-Myers Squibb, Tethys Biosciences, AstraZeneca, Orexigen, Eli Lilly и Takeda. Доктор Yue, доктор Ben Yehuda, доктор Belardinelli и доктор Olmsted являются сотрудниками компании Gilead Sciences и владельцами акций и опционов на акции компании Gilead Sciences. Доктор Katz получил финансирование для проведения исследования TERISA от компании Gilead Sciences. Доктор Chaitman получал средства для поддержки исследований, не имеющих отношения к исследованию TERISA от компании Gilead Sciences, а также от NHLBI; работает консультантом компаний Gilead Sciences, Merck, Pfizer, Forest Pharmaceuticals, Takeda, Eli Lilly, Sanofi-Aventis, и Roche; входит в состав правления докладчиков компании Gilead Sciences; и получал гонорары как лектор от компании Gilead Sciences. Все остальные авторы сообщили, что не имели финансовых связей, которые требуется раскрывать в соответствии с темой статьи.

Рукопись поступила 10.02.2013; переработанная рукопись получена 18.02.2013; принята 19.02.2013.

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов РКО. Статья M. Kosiborod, S.V. Arnold, J.A. Spertus, D.K. McGuire, Y. Li, P Yue, O. Ben-Yehuda, A. Katz, P.G. Jones, A. Olmsted, L. Belardinelli, B.R. Chaitman. 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) впервые опубликована в журнале J Am Coll Cardiol 2013; 61:2038-45; http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.011© 2013 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Н.С. Чипигина

Несмотря на применение многочисленных медикаментозных и интервенционных технологий для уменьшения ишемии миокарда, стабильной стенокардией по-прежнему страдает около 8 миллионов человек в США [1]. Хотя стенокардия ассоциирована с ухудшением качества жизни [2,3], повторными госпитализациями и увеличением расходов на здравоохранение [4], лечение стенокардии часто остается недостаточно эффективным [5,6]. Пациенты со стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) представляют собой особенно сложную группу, так как они имеют более распространенную и выраженную патологию коронарных артерий по сравнению с пациентами без СД 2 типа [7,8]. Кроме того, у больных СД 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) может наблюдаться более тяжелая стенокардия, чем у больных без диабета [9,10]. Лечебные воздействия, направленные на уменьшение выраженности стенокардии могут оказать существенное влияние на качество жизни из-за здоровья пациентов с СД 2 типа.

Доказано, что ранолазин – селективный ингибитор позднего тока ионов натрия (поздний I_{Na}) [11] эффективен при лечении стабильной стенокардии как в виде монотерапии [12,13], так и при применении в сочетании с другими часто назначаемыми антиангинальными препаратами [14,15]. Кроме того, у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа ранолазин может снизить уровень глюкозы натощак и HbA_{1c} [10,16,17]. Хотя вторичный (post hoc) анализ в предшествующих исследованиях выявил возможность антиангинального эффекта ранолазина у пациентов с СД 2 типа [10,17], эта гипотеза не была проверена проспективно. Поэтому в нашем исследовании была поставлена цель оценить эффективность ранолазина для уменьшения симптомов стенокардии у пациентов с СД 2 типа и стабильной стенокардией, которая сохранялась, несмотря на лечение другими антиангинальными препаратами.

Материал и методы

Общие данные об исследовании. В исследовании TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina – исследование Ранолазина у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической стабильной стенокардией), которое было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, больные со стабильной стенокардией и СД 2 типа были рандомизировано распределены в группы применения плацебо два раза в день или ранолазина два раза в день в течение 8 нед (рис. 1). Исследование проводилось в 14 странах Азии, Европы и Северной Америки и было одобрено национальным регулирующим органом в каждой стране-участнице, а также экспертными советами организаций и местными эти-



Соответствующим больным в вводном (run-in) периоде исследования в течение 4 нед назначалось одностороннее слепое применение плацебо. Для дальнейшей рандомизации больные должны были соответствовать следующим критериям: 1) ⩾85% соблюдения ежедневной записи данных в электронном дневнике (в том числе указания частоты стенокардии и использования СЛД НТГ), так, чтобы не было ни одной недели с использованием дневника менее 5 дней; 2) средняя частота стенокардии в нед от 1 до 28 эпизодов и, по крайней мере, один эпизод стенокардии в течение каждой нед 3) ⩾80% соблюдения режима одностороннего слепого приема плацебо. Рандомизированные пациенты, которые приняли хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (ранолазина или плацебо), были включены в анализ безопасности. В анализ эффективности были включены все рандомизированные больные, которые принимали исследуемый препарат не менее 14 дней, полностью сделали запись в дневнике хотя бы за 1 день, и отвечали всем основным критериям включения

Рисунок 1. Включение и рандомизация больных сахарным диабетом 2 типа со стабильной стенокардией в исследовании TERISA

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах исследования

	Ранолазин (n=462)	Плацебо (n=465)
Возраст, лет	63,2±8,5	64,2±8,4
Мужчины	283 (61,3%)	286 (61,5%)
Белая раса	456 (98,7%)	462 (99,4%)
Артериальная гипертензия	438 (95,0%)	445 (95,9%)
Дислипидемия	350 (79,4%)	355 (80,3%)
Текущее курение	71 (15,4%)	77 (16,6%)
Ранее перенесенный инфаркт миокарда	346 (75,4%)	336 (72,7%)
Ранее проведенная ангиопластика	197 (42,7%)	180 (38,8%)
Ранее проведенное шунтирование коронарных артерий	84 (18,2%)	88 (18,9%)
Длительность сахарного диабета, годы	7,2±6,7	7,7±7,0
HbA_{1c},%	7,3±1,5	7,3±1,5
Лечение антидиабетическими препаратами	431 (93,3%)	431 (92,7%)
Инсулинотерапия	81 (17,5%)	96 (20,6%)
Антиангинальные препараты		
1 антиангинальный препарат	259 (56,1%)	259 (55,7%)
2 антиангинальных препарата	203 (43,9%)	206 (44,3%)
Бета-блокаторы	418 (90,5%)	418 (89,9%)
Блокаторы кальциевых каналов	124 (26,8%)	143 (30,8%)
Нитраты длительного действия	161 (34,8%)	151 (32,5%)
Статины	381 (82,5%)	383 (82,4%)
Дезагреганты	415 (89,8%)	402 (86,5%)
Ингибиторы АПФ/БРА	407 (88,1%)	407 (87,5%)
Исходная ЧСС (уд / мин)	69,0±8,0	70,0±9,8
Исходное систолическое АД (мм рт.ст.)	131,0±11,0	131,0±11,3
Исходное диастолическое АД (мм рт.ст.)	79,0±7,7	79,0±7,8

Значения: n, среднее±стандартное отклонение или %. АД артериальное давление; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина

ческими комитетами в каждом центре. Все участвующие больные дали письменное информированное согласие.

Полный протокол исследования и список участвующих центров и исследователей представлен в Приложении онлайн (Приложение А, онлайн табл. 1). Основной целью исследования было изучить влияние лечения ранолазином по сравнению с плацебо на еженедельную частоту приступов стенокардии у пациентов с СД 2 типа и стабильной стенокардией, у которых сохранялись приступы стенокардии, несмотря на лечение одним или двумя антиангинальными препаратами.

Отбор больных. Полные критерии включения и исключения приведены в Приложении онлайн (Приложение А онлайн). Кратко, для рандомизации в группы исследования TERISA подходили больные, у которых имелась документированная история как СД 2 типа, так и ИБС, и наблюдалась стабильная стенокардия, по крайней мере, в течение 3 мес. Следующим требованием было лечение одним или двумя антиангинальными препаратами, включая бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия в стабильной дозе в течение, по крайней мере, 2-х нед до включения в исследование. Основными критериями исключения были симптомы сердечной недостаточности, соответствующие III или IV функциональным классам Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; острый коронарный синдром в предыдущие 2 мес; планируемая коронарная реваскуляризации в течение периода исследования; перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 6 мес до скрининга; неконтролируемая артериальная гипертензия, клинически значимая печеночная недостаточность, предшествовавшее лечение ранолазином и диализ.

Дизайн исследования. В вводном периоде всем соответствующим больным назначалось 4-нед одностороннее слепое применение плацебо, им были предоставлены портативные электронные дневники (LogPad LV diary, PHT Corporation, Boston, Massachusetts) (Онлайн рис. 1) со встроенными электронными формами с напоминанием для ежедневной записи. Участники были проинструктированы записывать и передавать каждый вечер в координирующий центр свои данные, включающие число приступов стенокардии и количество сублингвальных доз нитроглицерина (СЛД НТГ), принятых после предыдущего вечера. Больным, принимавшим более двух антиангинальных препаратов при скрининге, разрешалось отменить дополнительное антиангинальное лечение за 2 нед до вводного периода. Для рандомизации в конце вводного периода больные должны были соответствовать следующим критериям: 1) ⩾85% соблюдения ежедневной записи данных в электронном дневнике (в том числе указания частоты стенокардии и использования СЛД НТГ), так, чтобы не было ни одной нед с использованием дневника менее 5 дней; 2) средняя частота стенокардии в нед от 1 до 28 эпизодов и, по крайней мере, один эпизод стенокардии в течение каждой нед; 3) ⩾80% соблюдения режима одностороннего слепого приема плацебо. Далее больные были рандомизированы в группы двойного слепого применения ранолазина или плацебо в течение 8 нед (Онлайн рис. 2). Ранолазин (Gilead Sciences, Фостер Сити, Калифорния) или соответствующее плацебо сначала назначали по 500 мг дважды в день в течение 1 нед и далее, при хорошей переносимости дозу увеличивали до 1000 мг два раза в день (больным, принимающим верапамил или дилтиазем, ранолазин или плацебо назначали только в дозе 500 мг два раза в день). Рандомизированные больные

были распределены в подгруппы в соответствии с: 1) средним количеством еженедельных эпизодов стенокардии во время вводного периода (⩾1 и <3 против ⩾3 и ⩽28), 2) количеством принимаемых сопутствующих антиангинальных средств (1 против 2), 3) географическим регионом (Россия, Украина и Белоруссия против других). Доля больных, получающих сопутствующую терапию двумя антиангинальными препаратами, была ограничена 50%, а доля пациентов с базовой средней частотой приступов стенокардии <3 в нед была в пределах 30%. В соответствии с протоколом количество и дозы сопутствующих антиангинальных препаратов в ходе исследования сохранялись стабильными.

Конечные точки исследования. Первичным исходом было среднее число приступов стенокардии в нед в период от 2 нед до 8 нед фазы лечения. Заранее выбранные вторичные конечные точки включали среднюю частоту использования СЛД НТГ, число дней, «свободных» от стенокардии, долю пациентов со снижением средней еженедельной частоты стенокардии на ⩾50% и качество жизни, связанное со здоровьем, по оценке с использованием опросника «Medical Outcomes Short Form-36» (SF-36) [18] и оценке в баллах по шкале общего впечатления пациента об изменениях [19].

Статистический анализ. Полная информация о плане статистического анализа представлена в Приложении онлайн (Приложение В онлайн). При предположении, что средняя недельная частота эпизодов стенокардии будет составлять 2,0 при приеме плацебо, выборка 900 больных, которые будут рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения ранолазином и плацебо, позволит с 90% мощностью доказать относительное снижение еженедельной частоты стенокардии на 20% при лечении ранолазином по сравнению с плацебо.

В заранее запланированный анализ эффективности включали всех рандомизированных пациентов, которые принимали исследуемый препарат не менее 14 дней, полностью заполнили, по крайней мере, 1 запись в дневнике, и отвечали всем основным критериям. Первичный анализ эффективности проводили путем сравнения средней частоты стенокардии в нед в группах лечении, используя обобщенную линейную модель с отрицательным биномиальным распределением, так же сравнивали и среднее количество сублингвальных доз нитроглицерина, принятых в течение нед. Заранее запланированный анализ проводился в подгруппах, выделенных в соответствии с: 1) средним количеством еженедельных эпизодов стенокардии в начале исследования (<3 против ⩾3), 2) числом сопутствующих антиангинальных средств (1 против 2), 3) географическим регионом (Россия, Украина и Белоруссии против других), 4) возрастом (<65 против ⩾65 лет) и 5) полом (мужчины против женщин). Кроме того, был проведен ряд поисковых анализов в подгруппах, в том числе со стратификацией в соответствии с ранее проведенным (или не проведенным) чрескожным вмешательством на коронарных артериях; ранее проведенным (или не проведенным) коронарным шунтированием, а также разным пороговым уровнем HbA_{1c}.

Все анализы проводились с использованием 9.2 версии SAS (SAS Institute, Inc, Cary, Северная Каролина). Статистическая значимость определялась 2-сторонним значением p<0,05. Для сохранения определенной доли ошибок I типа была использована предварительно заданная последовательность сравнения с применением поправки Хохберга.

Контроль за исследованием. Исследование финансировалось Gilead Sciences (Фостер Сити, Калифорния). Статистический анализ был выполнен в Институте сердца Saint Luke's Mid America независимо от спонсора. Решение о передаче рукописи для публикации было принято комитетом по публикациям (Онлайн табл. 2).

Результаты

Популяция больных, включенных в исследование. С 5 октября 2011 года по 20 июля 2012 года было обследовано 1185 пациентов (рис. 1). Из них 1142 пациента, соответствующих включению в исследование, подписали информированное согласие и были включены в 4-нед простой слепой вводный плацебо-период. В общей сложности 193 больных не смогли завершить вводный период и были исключены до рандомизации; 949 пациентов были рандомизированы (473 в группу лечения ранолазином, 476 в группу лечения плацебо). Двадцать два пациента, которые либо не начали прием исследуемого препарата или прекратили участие в исследовании препарата в течение первых 2 нед (11 в группе лечения ранолазином и 11 в группе лечения плацебо), были исключены из анализа, после чего окончательную аналитическую выборку составили 927 пациентов (462 в группе лечения ранолазином и 465 в группе лечения плацебо). Целевая доза ранолазина или соответствующая доза плацебо (1000 мг два раза или 500 мг два раза в случае сопутствующего приема дилтиазема или верапамила) была достигнута у >95% больных.

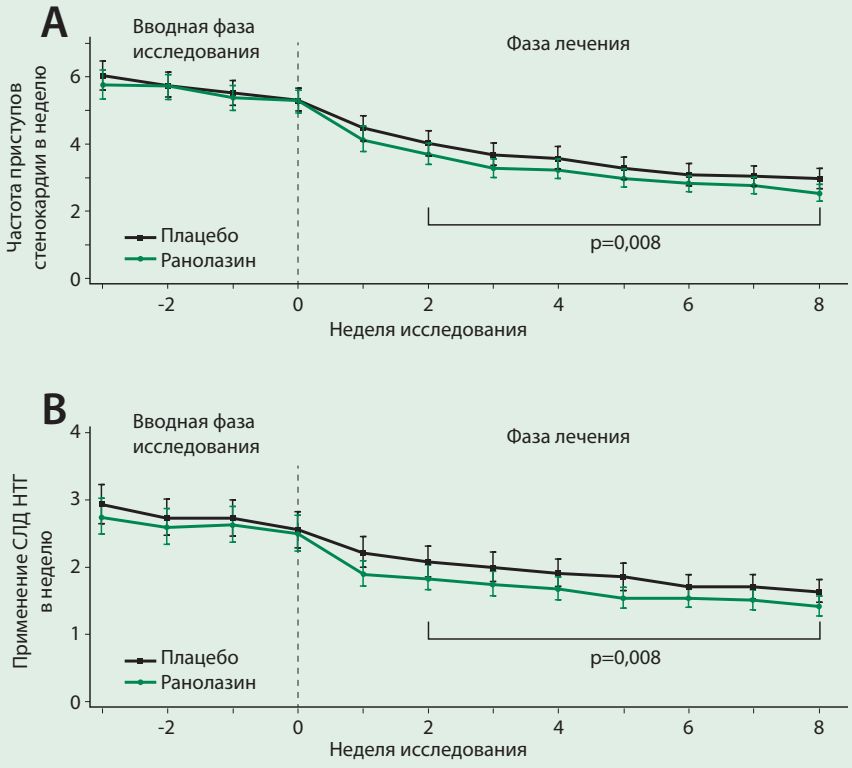
Исходные характеристики рандомизированных пациентов приведены в табл. 1, и были сопоставимы в группах ранолазина и плацебо. Средний возраст пациентов был 64±8,5 лет, 61% пациентов составляли мужчины, 99% больных были белой расы. Семьдесят процентов из всех больных было включено в России, Украине и Белоруссии, а 30% – в других странах (число включенных больных в отдельных странах при-

ведено в Онлайн табл. 3). У больных были распространены факторы риска ИБС, в том числе артериальная гипертония (96%), дислипидемия (80%) и курение (16%); и у большинства пациентов был инфаркт миокарда в анамнезе (74%) и реваскуляризация коронарных артерий в прошлом (51%). Средняя длительность заболевания диабетом составляла 7,5±6,8 лет, средний HbA_{1c} был 7,3±1,5%, и 93% пациентов получали сахароснижающие препараты, в том числе 19% больных лечились инсулином.

В начале исследования 56% пациентов получали 1 антиангинальный препарат, остальные больные – 2 антиангинальных препарата. Большинство пациентов лечились бета-блокаторами (90%) и реже получали блокаторы кальциевых каналов (29%) и нитраты длительного действия (34%). Больные часто применяли другие сопутствующие сердечно-сосудистые препараты, включая статины (82%), антитромбоцитарные средства (88%) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина (88%).

Первичный исход. Частота соблюдения больными регулярной регистрации числа эпизодов стенокардии и количества принятых сублингвально доз нитроглицерина в электронном дневнике была высокой (ежедневные записи в дневниках делались в 98% всех пациенто-дней в течение 2-8 нед лечения как в группе ранолазина, так и в группе плацебо). Во время 4-нед вводного этапа средняя недельная частота стенокардии в группах лечения ранолазином и плацебо не различалась (6,6 [95% ДИ: 6,27 до 7,02] эпизодов в сравнении с 6,8 [95% ДИ: 6,42 к 7,19] эпизодами, p=0,54). Хотя в период от 2 нед до 8 нед после рандомизации у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось значительное снижение частоты стенокардии, средняя еженедельная частота стенокардии была значительно ниже в группе лечения ранолазином, чем в группе плацебо (3,8 [95% ДИ: 3,57 до 4,05] эпизодов в сравнении с 4,3 [95% ДИ: 4,01 до 4,52] эпизодами, p=0,008) (рис. 2, табл. 2).

Вторичные конечные точки. В начале исследования среднее количество сублингвальных доз нитроглицерина, принятых за нед в группе ранолазина и группе плацебо, статистически не различалось (4,1 [3,74 до 4,60] дозы в сравнении с 4,5 [4,05 до 4,98] дозами, p=0,27). В период от 2 нед до 8 нед после рандомизации среднее количество сублингвальных доз нитроглицерина, принятых за нед, значительно снизилось в группе лечения ранолазином (рис. 2б), и стало досто-



Средняя частота приступов стенокардии в нед (А) и среднее количество использованных доз нитроглицерина сублингвально (СЛД НТГ) в нед (В) в группах исследования согласно отчетам в электронных дневниках. Вводная фаза исследования включает 4 нед простого слепого плацебо-периода. Рандомизация проводилась после 4 нед (пунктирная линия), затем больные вступали в фазу двойного слепого лечения. Ранолазин или соответствующее плацебо вначале назначалось по 500 мг два раза в день в течение 1 нед, после чего, при хорошей переносимости, дозу ранолазина и, соответственно, плацебо увеличивали до 1000 мг два раза в день. Первичной конечной точкой была еженедельная частота стенокардии в период от 2 нед до 8 нед фазы лечения. Ключевым вторичным исходом было еженедельное количество принятых СЛД НТГ в период от 2 нед до 8 нед фазы лечения. Среднее геометрическое и 95% доверительные интервалы построены с учетом асимметричного распределения

Рисунок 2. Частота приступов стенокардии и количество использованных СЛД НТГ в неделю в группах исследования

Таблица 2. Клинические исходы

	Ранолазин	Плацебо	Значение p
Конечные точки оценки эффективности*	n=462	n=465	
Первичная конечная точка			
Исходная частота приступов стенокардии, n/нед	6,6 (6,3–7,0)	6,8 (6,4–7,2)	0.54
Частота приступов стенокардии в фазу лечения, n/нед	3,8 (3,6–4,1)	4,3 (4,0–4,5)	0,008
Вторичные конечные точки			
Исходное количество использованных СЛД НТГ, n/нед	4,1 (3,7–4,6)	4,5 (4.1–5.0)	0.27
Количество использованных СЛД НТГ в фазу лечения, n/нед	1,7 (1,6–1,9)	2,1 (1,9–2,3)	0,003
Процент дней свободных от стенокардии,%	67 (65–70)	64 (61–67)	0,068
Больные со снижением числа приступов стенокардии ⩾50%,%	47 (43–51)	42 (38–46)	0,034
SF-36 оценка психического компонента, изменение от исходного уровня	1,0 (0,2–1,8)	1,1 (0,3–1,9)	0,77
SF-36 оценка физического компонента, изменение от исходного уровня	2,9 (2,3–3,5)	1,9 (1,3–2,5)	0,005
Оценка по шкале PGIC	4,0 (3,8–4,2)	3,9 (3,7–4,1)	0.41
Соблюдение регулярности отчетов в дневнике, %	98 (95–98)	98 (95–98)	0,46
Конечные точки безопасности *	n=470	n=474	
Серьезные нежелательные явления			
Серьезные нежелательные явления	16 (3.4)	20 (4.2)	0.51
Смерть	3 (0,6)	2 (0,4)	0,69
Нефатальный инфаркт миокарда	1 (0,2)	3 (0,6)	0,62
Инсульт / транзиторная ишемическая атака	1 (0,2)	4 (0,8)	0,37
Нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация	6 (1,3)	7 (1,5)	0,79
Значимые нетяжелые нежелательные явления			
Головокружение	17 (3,6)	6 (1,3)	0,019
Тошнота	17 (3,6)	2 (0,4)	<0,001
Головная боль	7 (1.5)	9 (1.9)	0.63
Запор	8 (1,7)	2 (0,4)	0,063
Гипогликемия	3 (0,6)	0 (0,0)	0,12
Любые неблагоприятные события	126 (26,8)	105 (22,2)	0,096

Значения: среднее наименьших квадратов (95% доверительный интервал), n (%) или среднее (интерквартильный диапазон) (среднее арифметическое для частоты стенокардии и использования СЛД НТГ представлены в Онлайн табл. 5)

*В анализ безопасности включались данные пациентов, которые приняли любую дозу исследуемого препарата, тогда как в аналитические выборки для оценки эффективности вошли только данные пациентов, которые завершили 14 дней приема исследуемого препарата

СЛД НТГ – сублингвальные дозы нитроглицерина; PGIC – Patient's Global Impression of Change – Общее мнение больного об изменениях; SF-36 – краткая форма опросника оценки качества здоровья-36

верно ниже в группе лечения ранолазином по сравнению с группой лечения плацебо (1,7 [95% ДИ: 1,58 до 1,92] доз в сравнении с 2,1 [95% ДИ: 1,92 до 2,31] дозами, p=0,003) (рис. 2 б, табл. 2).

В период от 2 нед до 8 нед исследования после рандомизации доля дней без стенокардии не различалась в группах лечения ранолазином и плацебо (67% в сравнении с 64%, p=0,068) (табл. 2). Доля пациентов, у которых было достигнуто, по крайней мере, 50% снижение частоты приступов стенокардии в нед была выше в группе лечения ранолазином по сравнению с группой лечения плацебо (47% в сравнении с 42%, p=0,034), в конце лечения в группе ранолазина наблюдалось более выраженное, чем в группе плацебо, улучшение по сравнению с исходным уровнем оценки баллов по опроснику «SF-36 Суммарная оценка физического компонента» (2,9 [95% ДИ: 2,3 до 3,5] балла против 1,9 [95% ДИ: 1,3 до 2,5] баллов, p=0,005). Тем не менее, несмотря на значения p<0,05, последние два различия не были расценены как статистически значимые, учитывая заранее определенную процедуру множественных сравнений. Изменения к концу исследования оценок по опроснику «SF-36 Суммарная оценка психического компонента» (1,0 [95% ДИ: 0,18 до 1,82] балл против 1,1 [95% ДИ: 0,28 до 1,92] баллов, p=0,77) и по шкале общего впечатления пациента об изменениях (4,0 [95% ДИ: 3,82 до 4,19] против 3,9 [95% ДИ: 3,74 к 4,10], p=0,41) в группах лечения ранолазином и плацебо не различались.

Анализ в подгруппах. Результаты анализа в подгруппах представлены на рис.3А и 3В. Более высокая эффективность ранолазина по сравнению с плацебо при оценке первичной конечной точки была достоверной в подгруппах, заранее выделенных в зависимости от исходной средней частоты эпизодов стенокардии в нед (<3 против ⩾3; p для взаимодействия=0,85), количества сопутствующих антиангинальных препаратов (1 против 2; p для взаимодействия=0,89), возраста (<65 против ⩾65; p для взаимодействия=0,97), и пола (p для взаимодействия=0,46). Значительное взаимодействие получено при оценке эффектов ранолазина и плацебо на первичную конечную точку в подгруппах в за-

висимости от географического региона включения больных (Россия, Украина и Белоруссия против других; p для взаимодействия=0,016). Исходные характеристики в подгруппах, выделенных в зависимости от региона включения с разбивкой в соответствии с рандомизированным назначением лечения представлены в Онлайн табл. 4. Среднее число еженедельных эпизодов стенокардии во время фазы лечения значительно уменьшились в обеих группах лечения (Онлайн рис. 3), но статистически не различалось в группах лечения ранолазином и плацебо среди пациентов, включенных в России, Украине и Беларуси (4,1 [95% ДИ: от 3,9 до 4,4] в сравнении с 4,3 [95% ДИ: 4,1 до 4,6], p=0,31). Однако среди пациентов, включенных в других странах, при лечении ранолазином наблюдалось более значительное снижение средней частоты эпизодов стенокардии в нед по сравнению с лечением плацебо (3,1 [95% ДИ: 2,8 до 3,5] в сравнении с 4,1 [95% ДИ: 3,7 до 4,6], p=0,002) (Онлайн рис. 3).

В поисковых анализах более выраженный терапевтический эффект ранолазина в сравнении с плацебо был значимым в подгруппах, выделенных в соответствии с перенесенной ранее реваскуляризицией коронарных артерий (рис. 3А). Терапевтические преимущества ранолазина в сравнении с плацебо при оценке уменьшения еженедельной частоты стенокардии были выраженнее у пациентов с более высоким HbA_{1c}, независимо от используемого порога уровня HbA_{1c} (p для взаимодействия=0,027) (рис.3В).

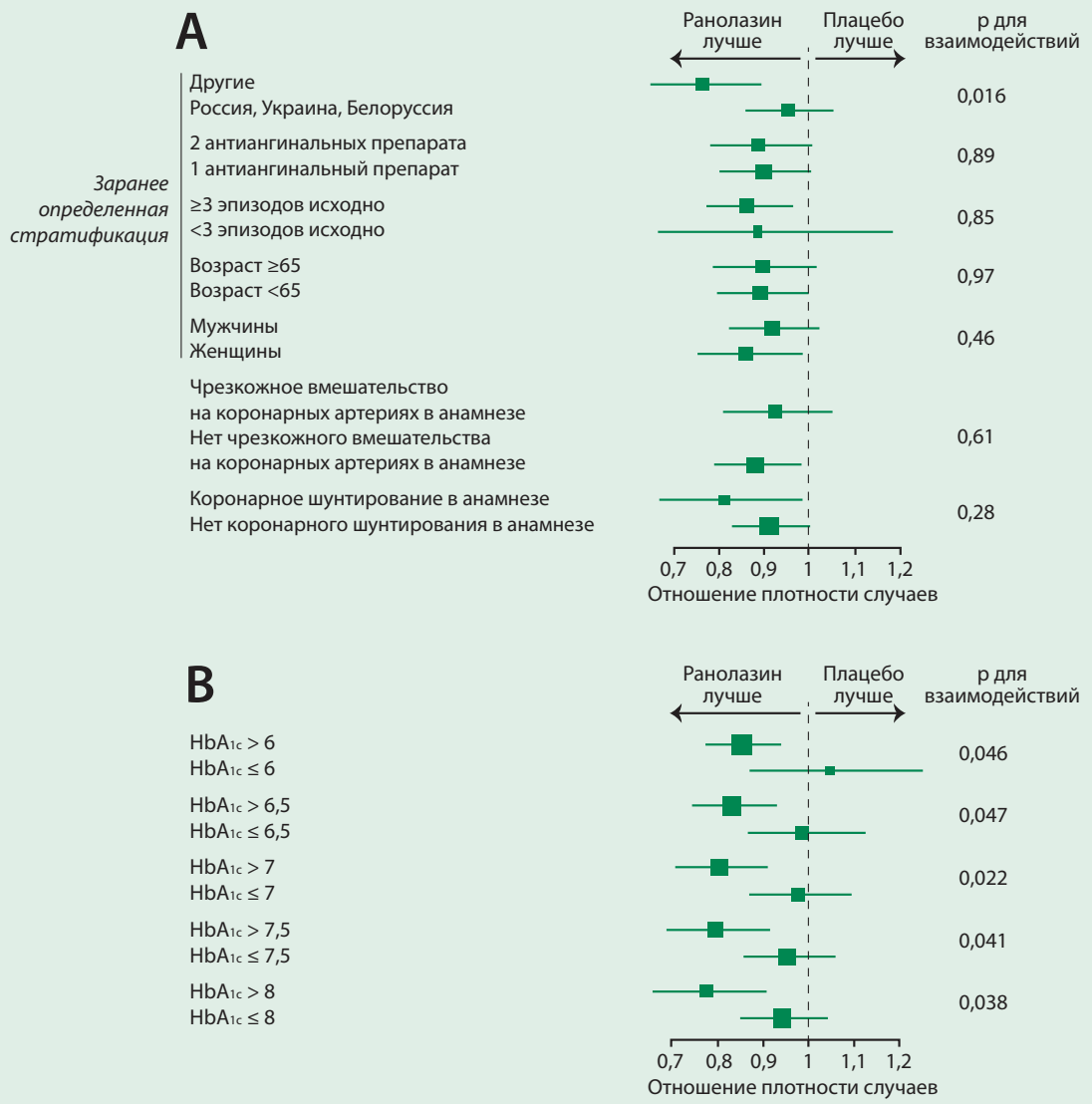
Профиль безопасности. Никакой разницы в частоте серьезных нежелательных явлений между группами не было (табл. 2). Из 20 больных, исключенных из исследования из-за побочных эффектов, 9 были в группе лечения ранолазином, и 11 – в группе лечения плацебо. Пять больных умерли в период исследования, 3 – в группе лечения ранолазином (2 случая инфаркта миокарда и 1 случай внезапной сердечной смерти) и 2 – в группе лечения плацебо (1 случай острой сердечной недостаточности и 1 случай тромбоэмболии легочной артерии). Незначительные побочные явления – тошнота, головокружения и запоры чаще развивались при лечении ранолазином по сравнению с плацебо.

Обсуждение

В этом исследовании у пациентов с СД 2 типа, ИБС и стабильной стенокардией ранолазин был более эффективным, чем плацебо в снижении первичной конечной точки исследования – средней частоты эпизодов стенокардии в нед, а также среднего количества сублингвальных доз нитроглицерина, принятых за нед. Эти результаты были достоверны в подгруппах, выделенных в зависимости от исходного среднего числа приступов стенокардии в нед, количества сопутствующих антиангинальных препаратов, возраста и пола больных. Терапевтическая польза ранолазина по сравнению с плацебо была выше среди пациентов, включенных за пределами России, Украины и Белоруссии, а также среди людей с более высоким исходным HbA_{1c}. Лечение ранолазином в этой популяции пациентов характеризовалось высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Несомненно, больные с СД 2 типа и ИБС имеют более распространенную коронарную патологию [7,8] и худшие исходы [20,21], чем больные без СД, но данные о том, что они испытывают больше приступов стенокардии, противоречивы. В нескольких исследованиях ранее было показано, что пациенты с СД реже страдают стенокардией, чем соответствующие больные без СД, в связи с увеличением вероятности безболевой ишемии миокарда из-за диабетической автономной нейропатии [22–24]. Однако последние наблюдательное исследование и многонациональное клиническое испытание показали, что после острого коронарного синдрома больные СД больше страдали от стенокардии по сравнению с пациентами без СД [9,10]. Учитывая высокую распространенность стенокардии у больных СД, а также снижение качества жизни в связи с ухудшением здоровья [2,3], больший риск повторных госпитализаций и увеличение расходов на здравоохранение [4], эффективные терапевтические стратегии для лечения стенокардии в этой группе пациентов являются клинически значимыми.

Насколько нам известно, исследование TERISA – это первое рандомизированное специальное клиническое исследование для изучения антиангинальной медикаментозной терапии (ранолазином или иным образом) у больных СД 2 типа – терапевтически сложной группы с высокой степенью риска. В рандомизированном исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina), которое оценивало эффект лечения ранолазином по сравнению с плацебо у пациентов со стабильной стенокардией, вторичный (post hoc) анализ показал, что при лечении ранолазином частота стенокардии снизилась в одинаковой степени у пациентов с СД 2 типа и без СД [17]. Кроме того, при анализе в подгруппах исследования MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) после острого коронарного синдрома у больных была показана тенденция большей терапевтической пользы ранолазина в сравнении с плацебо для уменьшения рецидивов ишемии у пациентов с СД 2 типа, чем у больных без СД 2 типа [10]. Хотя это наблюдательное исследование позволило предположить, что антиангинальный эффект ранолазина более значим у пациентов с СД 2, эта гипотеза до сих пор не была испытана проспективно. Сосредотачивая внимание на пациентах с СД 2 типа в про-



(A) Отношение плотности случаев (*) (или относительная разность частоты случаев) еженедельной частоты стенокардии, в соответствии с обобщенной линейной моделью с отрицательным биномиальным распределением в заранее определенных подгруппах. (B) показывает результаты поискового анализа в подгруппах, выделенных в соответствии с рангом уровня HbA_{1c}

Рисунок 3. Анализ первичной конечной точки частоты стенокардии в неделю в подгруппах

спективном рандомизированном клиническом исследовании TERISA, мы впервые изучили терапевтическую эффективность ранолазина в этой популяции пациентов.

Интригующим результатом исследования TERISA является установленная большая эффективность ранолазина по сравнению с плацебо у пациентов с более высоким HbA_{1c}. Лежащие в основе этого механизмы еще предстоит определить. Существуют, однако, доказательства того, что в кардиомиоцитах, которые подвергаются воздействию высокого уровня глюкозы в эксперименте ex vivo или выделены из сердца животных с сахарным диабетом, активирована фосфорилированная Ca^{2+}/кальмодулин-зависимая киназа (CaMKII) [25] – киназа, которая как известно, участвует в фосфорилировании сердечных натриевых каналов, приводя к повышенному позднему току ионов натрия (поздний INa) [26] и к увеличению, таким образом, внутриклеточного натрия и кальция [27]. Поэтому можно ожидать, что ранолазин – ингибитор позднего INa [11], будет иметь больший терапевтический эффект у пациентов с низким гликемическим контролем, хотя могут существовать и альтернативные объяснения этого наблюдения. Помимо антиангинального эффекта, ранолазин может также снижать уровень HbA_{1c}, особенно у пациентов с субоптимальным контролем уровня глюкозы [16,17]. Гипергликемия может ухудшать перфузию миокарда через нарушение микроциркуляции и дисфункцию эндотелия, усиление агрегации тромбоцитов и протромботическое состояние, а также увеличение

окислительного стресса – те вредные эффекты, которые можно уменьшить при лучшем контроле уровня глюкозы [28]. Таким образом, антиангинальный эффект ранолазина, достигаемый за счет ингибирования позднего INa, может быть усилен его сахароснижающими свойствами путем модификации некоторых из этих механизмов. Однако, поскольку никогда не было доказано, что снижение глюкозы как таковое уменьшает выраженность стенокардии, этот механизм является менее правдоподобным. Независимо от физиологических механизмов, если эти результаты подтвердятся в будущих клинических испытаниях, это будет означать, что терапия ранолазином имеет преимущественную пользу у больных СД 2 типа со стенокардией и субоптимальным контролем глюкозы, как с точки зрения антиангинального, так и сахароснижающего эффектов.

Мы также наблюдали различие в терапевтической эффективности ранолазина среди пациентов, включенных в России, Украине и Белоруссии по сравнению с другими странами. Предварительный анализ показал, что этот результат был получен в основном за счет данных нескольких центров, расположенных в России и не был связан с различиями исходных характеристик больных в географических регионах. Причины этого результата не установлены и будут подробно проанализированы в будущем.

Исследование TERISA имеет несколько сильных сторон. Это – дизайн исследования, в том числе – вводный простой слепой плацебо-период, обеспечивающий высокую частоту стенокардии в начале исследования и точное соблюдение пациентами режима приема исследуемого препарата и регулярного предоставления больными сведений о требуемых результатах лечения. Исследование позволило надлежащим образом учесть выраженный эффект плацебо, который имеет серьезное значение в клинических испытаниях антиангинальных средств. В предшествующих испытаниях антиангинальных препаратов обычно сравнивали частоту стенокардии при лечении с исходной частотой без параллельной группы плацебо [29–31]. Основная конечная точка исследования TERISA (сообщение пациентов о частоте стенокардии) была одновременно ориентированной на пациента и клинически значимой. Другие исследования, даже если они и выявили снижение промежуточных косвенных характеристик стенокардии (например, времени до лимитирующего приступа стенокардии при тесте с физической нагрузкой), не смогли продемонстрировать снижение частоты приступов стенокардии [32,33]. Кроме того, мы использовали новый электронный дневник (Онлайн рис. 2) для записи отчетов пациентов о частоте стенокардии и использовании сублингвальных доз нитроглицерина с очень высоким комплаенсом. Исследования с использованием традиционных бумажных дневников часто имеют ограничения в связи неправильным внесением данных при возможности повторных записей за один отчетный период (так называемое «накопление») и низким комплаенсом (только 11% в 1 из исследований) [34]. Наш успешный опыт применения электронного дневника целесообразно использовать при разработке будущих клинических исследований, которые оценивают сообщения пациентов об исходах. Наконец, в нашем исследовании в обеих группах лечения часто использовалась сопутствующая лекарственная терапия ИБС, включая антитромбоцитарные средства, антигипертензивные препараты и статины.

Ограничения исследования. Результаты этого исследования должны интерпретироваться в контексте нескольких потенциальных ограничений. Большинство больных были включены в европейских центрах, тем самым ограничивая исследование влияния ранолазина в различных расовых популяциях. Необходимы дополнительные данные о влиянии ранолазина у чернокожих, латиноамериканцев и азиатов. Кроме того, некоторые анализы в подгруппах не были предварительно запланированы и должны рассматриваться в качестве поисковых и гипотезообразующих. В частности, несмотря на то, что выявленная более высокая эффективность ранолазина у пациентов с более высоким HbA_{1c} была скорректирована с учетом нескольких ключевых факторов (в том числе географического региона), возможность неустановленной ошибки не может быть окончательно исключена. Наконец, относительно короткая продолжительность лечения в исследовании TERISA ограничивает возможность оценить долговременность наблюдаемого антиангинального эффекта ранолазина, хотя предыдущие исследования продемонстрировали, что этот эффект сохраняется в течение не менее 12 мес [35].

Заключение

Среди пациентов с СД 2 типа, ИБС и персистирующей стенокардией, несмотря на применение одного или двух антиангинальных средств, лечение ранолазином значительно снижало частоту стенокардии и используемых сублингвально доз нитроглицерина, характеризовалось высоким профилем безопасности и хорошо переносилось.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложения А и В и дополнительные таблицы и рисунки см. в онлайн-версии данной статьи.

Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013;127:e6–245.
2. Brown N, Melville M, Gray D, et al. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population. Heart 1999;81:352–8.
3. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. Heart 2002;87:140–5.
4. Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:344–3.
5. Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, Tavella R, Spertus JA. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: the Coronary Artery Disease in General Practice (CADENCE) study. Arch Intern Med 2009;169:1491–9.
6. Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. Arch Intern Med 2008;168:1310–6.
7. Duarte R, Castela S, Reis RP, et al. Acute coronary syndrome in a diabetic population–risk factors and clinical and angiographic characteristics. Rev Port Cardiol 2003;22:1077–88.
8. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. Diabetes Care 1996;19:698–703.
9. Peterson PN, Spertus JA, Magid DJ, et al. The impact of diabetes on one-year health status outcomes following acute coronary syndromes. BMC Cardiovasc Disord 2006;6:41.
10. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. Circulation 2009;119:2032–9.
11. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. Circulation 2004;110:904–10.
12. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, 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.
13. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. Am J Cardiol 2005;95:311–6.
14. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, 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;291:309–16.
15. 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;48:566–75.
16. Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK, et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Diabetes Care 2010;33: 1163–8.
17. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1c} in patients with chronic angina and diabetes. Eur Heart J 2006;27:42–8.
18. Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473–83.
19. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (DHEW Publication No. ADM 76–338). Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1976.
20. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229–34.
21. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2007;298:765–75.
22. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993;22:1433–7.
23. Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. Diabet Med 1990;7:580–4.
24. Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. Am Heart J 1985;110:529–34.
25. Nishio S, Teshima Y, Takahashi N, et al. Activation of CaMKII as a key regulator of reactive oxygen species production in diabetic rat heart. J Mol Cell Cardiol 2012;52:1103–11.
26. Koval OM, Snyder JS, Wolf RM, et al. Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II-based regulation of voltage-gated Na^{+} channel in cardiac disease. Circulation 2012;126:2084–94.
27. Yao L, Fan P, Jiang Z, et al. Nav1.5-dependent persistent Na+ influx activates CaMKII in rat ventricular myocytes and N1325S mice. Am J Physiol Cell Physiol 2011;301:C577–86.
28. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2008;117:1610–9.
29. Jackson G, Schwartz J, Kates RE, Winchester M, Harrison DC. Atenolol: once-daily cardioselective beta blockade for angina pectoris. Circulation 1980;61:555–60.
30. Weiss R, Ferry D, Pickering E, et al. Effectiveness of three different doses of carvedilol for exertional angina. Carvedilol-Angina Study Group. Am J Cardiol 1998;82:927–31.
31. Estrada JN, Saglietti H, Di Marco M, Casabe H, Oliveri R. Antiischemic properties of amlodipine, a new calcium antagonist, in patients with severe coronary artery disease: a prospective trial. Am Heart J 1989;118:1130–2.
32. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009;30:540–8.
33. Frishman WH, Heiman M. Usefulness of oral nisoldipine for stable angina pectoris. The Nisoldipine Multicenter Angina Study Group. Am J Cardiol 1991;68:1004–9.
34. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient non-compliance with paper diaries. BMJ 2002;324:1193–4.
35. Arnold SV, Morrow DA, Wang K, et al. Effects of ranolazine on disease-specific health status and quality of life among patients with acute coronary syndromes: results from the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008;1:107–15.