

## АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

**Л. Минушкина**, доктор медицинских наук, профессор  
Центральная государственная медицинская академия  
Управления делами Президента РФ, Москва  
**E-mail:** minushkina@mail.ru

*Лечение стабильной стенокардии предусматривает применение препаратов, способствующих увеличению продолжительности жизни больных (антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны), и антиангинальных лекарственных средств. К антиангинальным препаратам 1-го ряда, назначаемым при стенокардии, относятся β-адреноблокаторы и антагонисты кальция, 2-го ряда – пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, триметазидин, ранолазин. Обсуждается антиишемическая эффективность никорандила, приводятся основные отечественные и зарубежные исследования, в которых он изучался. Представлены данные о дополнительных свойствах никорандила, которые могут использоваться в терапии ишемической болезни сердца*

**Ключевые слова:** кардиология, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, никорандил, антиангинальные препараты.

Терапия больного со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) имеет несколько целей. Она должна способствовать увеличению продолжительности жизни больного, снижать риск неблагоприятных исходов [1]. Для достижения этой цели наибольшее значение имеют длительное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (или клопидогрела при ее непереносимости) и гиполипидемические средства (прежде всего – статины). Больным из группы высокого риска, имеющим сопутствующий сахарный диабет или сердечную недостаточность, показано также назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина. Не менее значима и антиангинальная терапия, обеспечивающая эффективный контроль клинической симптоматики и улучшение качества жизни, а также увеличение толерантности к физической нагрузке. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, как средства начальной антиангинальной терапии у всех больных должны использоваться короткодействующие нитраты. В качестве препаратов 1-й линии антиангинальной терапии обычно применяются β-адреноблокаторы, при их непереносимости – недигидропиридиновые ритмурежающие антагонисты кальция. Эти препараты используются для контроля клинической симптоматики и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, к препаратам 1-й линии можно отнести и дигидропиридины, которые могут назначаться в комбинации с β-адреноблокаторами. Однако до 30% больных имеют резистентную к такой терапии стенокардию, и им требуется назначение дополнительных средств [2]. Ко 2-й линии терапии относятся нитраты длительного действия, триметазидин, никорандил и ранолазин.

Выбор конкретного препарата может быть обусловлен уровнем АД, ЧСС, переносимостью терапии. В России производится препарат никорандила под торговым наименованием Кординик (компания ПИК-ФАРМА). Препарат прошел ряд регистрационных испытаний, результаты которых наряду с данными зарубежных исследований представлены ниже.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИКОРАНДИЛА

Молекула никорандила содержит нитратную группу и остаток амида никотиновой кислоты, поэтому обладает свойствами органических нитратов и активаторов калиевых каналов. Открытие калиевых каналов вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, что приводит к вазодилатации преимущественно артерий, т.е. к снижению посленагрузки. Донация NO способствует увеличению внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к преимущественно венозной дилатации, т.е. к снижению преднагрузки. Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда – обеспечивает одновременное снижение после- и преднагрузки на левый желудочек (ЛЖ) при минимальном влиянии на гемодинамику и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии. При оценке гемодинамики оказалось, что препарат снижает конечное диастолическое давление в ЛЖ в среднем на 7,4 мм рт. ст. и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление на 19%. Отмечены снижение систолического (на 24%) и диастолического (на 21%) АД, а также коронаролитическое действие. Таким образом, компонентами антиангинального действия никорандила являются уменьшение пред- и посленагрузки, а также увеличение доставки кислорода к миокарду [3].

Никорандил хорошо и достаточно полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его абсолютная биодоступность – около 75%. Никорандил не имеет эффекта первого прохождения через печень. Максимальная его концентрация в плазме достигается через 30–60 мин после приема внутрь. Препарат слабо связывается с белками плазмы крови (около 25%). Его выведение из организма имеет 2 фазы. В 1-ю фазу происходит быстрая элиминация (около 1 ч) примерно 90% препарата. Остаточной его концентрации достаточно для обеспечения фармакологического эффекта. Дальнейшее выведение препарата продолжается от 8 до 24 ч. В незначительной степени никорандил подвергается метаболизму, в основном – денитрированию [4].

### АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИКОРАНДИЛА

При лечении ИБС никорандил назначают с титрованием дозы по 10–20 мг 2–3 раза в сутки в зависимости от клинического состояния больного. Никорандил не обладает синдромом отмены, не вызывает толерантности, не влияет на АД, ЧСС, проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы. Препарат рекомендуют для лечения больных микроваскулярной стенокардией (при неэффективности β-адреноблокаторов и антагонистов кальция). Кординик может также использоваться для купирования приступов стенокардии [5], что особенно важно для больных

с непереносимостью нитратов короткого действия. Им показан сублингвальный прием препарата по 20 мг.

Антиишемическая эффективность никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) как препарата 2-го ряда в лечении стенокардии была продемонстрирована в рандомизированном плацебоконтролируемом российском многоцентровом исследовании КВАЗАР. Всего в исследование были включены 120 больных со стабильной ИБС II–III функционального класса (ФК). Наличие ИБС было доказано указанием в анамнезе на инфаркт миокарда (ИМ), данными коронароангиографии, сцинтиграфией миокарда. У больных выполнялись стентирование или шунтирование коронарных сосудов. Все больные имели воспроизводимые признаки ишемии при нагрузочном тесте. До рандомизации они получали базовую антиангинальную терапию метопрололом (50 мг 2 раза в сутки). Эффективность терапии оценивали по клиническим данным (число приступов стенокардии, потребность в нитроглицерине) и по данным нагрузочных тестов. Пациенты в начале исследования получали никорандил в дозе 10 мг 2 раза в сутки, затем дозу увеличивали до 20 мг 2 раза в сутки. Терапия позволила достоверно уменьшить число приступов стенокардии в неделю и потребность в дополнительном приеме нитратов короткого действия. Некоторое уменьшение потребности в нитратах наблюдалось и в группе плацебо, однако следует отметить большую статистическую значимость динамики этого показателя при приеме никорандила. В группах Кординика и плацебо отмечено увеличение времени до развития приступа стенокардии при нагрузочных тестах, более значительное при лечении никорандилом. Увеличение времени до появления значимой депрессии сегмента *ST* и времени до достижения критериев прекращения нагрузочной пробы зарегистрировано к концу исследования только в группе никорандила [6]. В группе никорандила отмечалась несколько большая частота нежелательных событий (16,4%), чем в группе плацебо (11,9%), однако различия недостоверны. Ни у одного больного не зарегистрировано специфических побочных эффектов в виде эрозий и язв желудочно-кишечного тракта [7].

Никорандил по антиангинальному действию сопоставим с антиангинальными препаратами 1-го ряда. Сопоставимое антиишемическое действие оказывают никорандил в дозе 20 мг 2 раза в сутки и атенолол в дозе 100 мг/сут или метопролол в дозе 100 мг 2 раза в сутки [8, 9]. Есть примеры сравнения эффективности никорандила с антагонистами кальция — дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми. Так, сопоставимой оказалась эффективность терапии никорандилом в дозе 20 мг 2 раза в сутки и дилтиаземом (60 мг 3 раза в сутки) или нифедипином (20 мг 2 раза в сутки) [10, 11].

При сопоставлении с пролонгированными формами нитратов никорандил продемонстрировал антиангинальную активность, не только сопоставимую с таковой или даже большей, чем у ретардированных форм нитроглицерина [12] или изосорбида динитрата [13], но и ряд дополнительных свойств, важных при лечении больных ИБС. В рандомизированном исследовании, проведенном у 93 больных со стабильной ИБС, было показано, что никорандил (Кординик) сопоставим по антиангинальному действию с изосорбида динитратом и даже превосходит его. Добавление никорандила в дозе 10–20 мг 2 раза в сутки к стандартной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами более значимо по сравнению с изосорбида динитратом (20–40 мг 2 раза в сутки) усилило антише-

мическое действие терапии, что проявилось уменьшением глубины сегмента *ST* ( $p=0,0259$ ). При этом наблюдалось достоверное снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ( $p=0,04$ ) на фоне приема розувастатина, что подтверждает положительное влияние никорандила на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления [14].

Кординик как препарат 2-го ряда в лечении стенокардии достоверно превосходит изосорбида динитрат в способности улучшать качество жизни больных со стенокардией [15]. В другом исследовании Кординик увеличивал скорость мозгового кровотока в сравнении с таковой на фоне приема изосорбида-5-мононитрата, что особенно важно для пожилых пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения [16].

Есть несколько исследований, в которых никорандил применялся у больных ИБС и с поражением микрососудистого русла. У таких больных лечение никорандилом в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед приводило к достоверному увеличению как общего времени нагрузки, так и времени до достижения значимой депрессии сегмента *ST*. Применение никорандила существенно не влияло на центральную гемодинамику и не изменяло вариабельность сердечного ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ [17]. У больных с вазоспастической стенокардией, резистентной к стандартной терапии антагонистами кальция и нитратами, добавление к терапии никорандила способствовало повышению эффективности лечения, купированию и профилактике ангинозных болей [18]. При сравнении эффективности никорандила и пролонгированной формы нитроглицерина у больных с типичной стенокардией и отсутствием значимого стенозирования артерий по данным коронарографии (больные с феноменом замедления кровотока) оказалось, что у больных, получавших никорандил, было на 14% меньше приступов стенокардии и их интенсивность была на 8% слабее. У значительной доли больных в группе никорандила достигнут I ФК стенокардии [19].

В европейских и американских рекомендациях по лечению больных со стабильной стенокардией [1, 20] подчеркивается, что наиболее значимые доказательства эффективности никорандила не только с точки зрения контроля симптоматики, но и с точки зрения влияния на прогноз представлены в исследовании IONA (Impact Of Nicogandil in Angina). 5126 больных были рандомизированы для приема никорандила в дозе 20 мг/сут или плацебо. Первичными конечными точками в исследовании были острый ИМ и внеплановая госпитализация в связи с ангинозными болями. Кроме того, оценивались исходы госпитализаций. Всего за время наблюдения зарегистрировано 724 первичных и 240 вторичных конечных точек. Частота развития первичных конечных точек была достоверно ниже в группе никорандила (соответственно 13,3 и 15,5%), снижение риска составило 17%; достоверно, на 21%, была меньше частота случаев сердечно-сосудистой смерти и нефатальных ИМ (соответственно 4,2 и 5,2%); на 21% был меньше и риск острого коронарного синдрома (соответственно 6,1 и 7,6%), на 24% — ниже риск любых коронарных событий [21]. Наиболее значимыми предикторами развития неблагоприятных исходов были III или IV ФК стенокардии, пожилой возраст и наличие в анамнезе перенесенного ИМ [22]. В национальных рекомендациях отмечено, что исследование IONA на сегодня — единственное, в котором удалось доказать, что антиангинальный препарат способен положительно повлиять на течение ИБС [23].

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НИКОРАНДИЛА**

Возможно применение никорандила и у больных, перенесших процедуры реваскуляризации. При проведении вмешательства на коронарных сосудах никорандил выступает в качестве кардиопротектора, способствуя уменьшению ишемического повреждения. В метаанализе 10 исследований с включением 1337 больных, в которых никорандил назначали больным с острым ИМ после реперфузии, показано, что при лечении никорандилом после вмешательства улучшаются параметры кровотока и насосная функция миокарда — несколько увеличиваются фракция выброса и ударный объем [24].

У больных ИБС и сахарным диабетом изучали эффективность никорандила после планового стентирования. Препарат назначали за 1 нед до реваскуляризации, лечение продолжалось 6 мес. Согласно результатам наблюдения, в группе больных, получавших никорандил, выявлена достоверно большая фракция выброса, чем в контроле, что может свидетельствовать о кардиопротективных свойствах никорандила и его эффективности в защите от ишемических эпизодов, связанных с проведением стентирования. Кроме того, на фоне терапии никорандилом отмечалась тенденция к уменьшению числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [25].

Дополнительные свойства никорандила, полезные в лечении ИБС, — его способность стабилизировать коронарную бляшку [26], снижать выраженность свободнорадикального окисления [27], нормализовать функцию эндотелия [28] и симпатическую нервную активность в сердце [29, 30]. В экспериментальных исследованиях показано, что никорандил может способствовать уменьшению тромбообразования — вероятно, благодаря снижению агрегации тромбоцитов, а также влиянию на систему фибринолиза [31]. Описана способность никорандила уменьшать количество желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма у больных с острым коронарным синдромом; возможно, эта способность вторична по отношению к антиишемическому действию препарата [32]. Антиаритмическое действие никорандила может быть связано и с активацией работы натрий-кальциевого транспортера и гуанилатциклазы, что показано в эксперименте на культуре кардиомиоцитов [33].

Таким образом, никорандил — один из эффективных антиангинальных препаратов, значительно расширяющий возможности лечения больных со стабильной стенокардией напряжения благодаря ряду дополнительных свойств и хорошей переносимости. Это может быть особенно значимым для пациентов пожилого возраста, с сахарным диабетом, поражением микроциркуляторного русла.

**Литература**

- Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2013; 34 (38): 2949–3003.
- Ong P., Athanasiadis A., Sechtem U. Treatment of Angina Pectoris Associated with Coronary Microvascular Dysfunction // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2016; 30 (4): 351–6. DOI: 10.1007/s10557-016-6676-z.
- Krumenacker M., Roland E. Clinical profile of nicorandil: an overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992; 20 (Suppl. 3): 93–102.
- Frydman A., Chapelle P., Diekmann H. et al. Pharmacokinetics of nicorandil // *Am. J. Cardiol.* — 1989; 63 (21): 25J–33J.
- Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации // *Кардиол. вестн. Бюл. рос. кардиол. научно-производственного комплекса.* — 2015; 3: 3–33.
- Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР // *Рос. кардиол. журн.* — 2017; 3 (143): 97–103.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // *Кардиология.* — 2016; 56 (10): 30–4.
- Rafferty E., Lahiri A., Hughes L. et al. A double-blind comparison of a beta-blocker and a potassium channel opener in exercise induced angina // *Eur. Heart J.* — 1993; 14 (Suppl. B): 35–9.
- Di Somma S., Liguori V., Petitto M. et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1993; 7 (1): 119–23.
- Guermonprez J., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris // *Eur. Heart J.* — 1993; 14 (Suppl. B): 30–4.
- Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G. et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992; 20 (Suppl. 3): 67–73.
- Sani H., Eshraghi A., Nezafati M. et al. Nicorandil Versus Nitroglycerin for Symptomatic Relief of Angina in Patients With Slow Coronary Flow Phenomenon: A Randomized Clinical Trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2015; 20 (4): 401–6. DOI: 10.1177/1074248415571457.
- Zhu W., Shan Y., Guo J. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China // *Circ J.* — 2007; 71 (6): 826–83.
- Резванова Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией // *Кардиология.* — 2015; 8: 21–5.
- Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В. и др. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения // *Кардиология.* — 2016; 6: 5–11.
- Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС // *Сердце.* — 2013; 12 (2): 83–7.
- Chen J., Lee W., Hsu N. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina // *Am. J. Cardiol.* — 1997; 80 (1): 32–8.
- Lee K., Kim S., Lim H. Effectiveness of intravenous administration of nicorandil in a patient with variant angina refractory to continuous intravenous nitroglycerin // *Int. J. Cardiol.* — 2007; 120 (1): 9–12.
- Hanai Y., Mita M., Hishinuma S. et al. Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of  $\beta$ -blockers, nitrates and calcium antagonists // *Yakugaku Zasshi.* — 2010; 130 (11): 1549–63.
- Fihn S., Gardin J., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012; 60 (24): 44–164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
- IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet.* — 2002; 359 (9314): 1269–75.
- IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study // *Am. Heart J.* — 2005; 150 (4): 689.
- Национальные клинические рекомендации. ВНОК. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2011; 7 (5): 2–72.

24. Sakai K., Yamagata T., Teragawa H. et al. Nicorandil-induced preconditioning as evidenced by troponin T measurements after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris // *Jpn. Heart J.* – 2002; 43 (5): 443–53.

25. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* – 2012; 59 (1): 14–21.

26. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis.* – 2011; 214 (2): 415–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.032.

27. Markham A., Plosker G., Goa K. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects // *Drugs.* – 2000; 60: 955–74.

28. Sekiya M., Sato M., Funada J. et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005; 46 (1): 63–7.

29. Kasama S., Toyama T., Sumino H. et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction // *J. Nucl. Med.* – 2007; 48 (10): 1676–82.

30. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am. Heart J.* – 2005; 150 (3): 477.e1–477.e8.

31. Eguchi Y., Takahari Y., Higashijima N. et al. Nicorandil Attenuates FeCl<sub>3</sub>-Induced Thrombus Formation Through the Inhibition of Reactive Oxygen Species Production // *Circ. J.* – 2009; 73 (3): 554–61.

32. Patel D., Purcell H., Fox K. On behalf of the CESAR 2 investigation. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina // *Eur. Heart J.* – 1999; 20: 51–7.

33. Wei J., Watanabe Y., Takeuchi K. et al. Nicorandil stimulates a Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger by activating guanylate cyclase in guinea pig cardiac myocytes // *Pflugers Arch.* – 2016; 468 (4): 693–703.

---

## **ANTIANGINAL THERAPY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA**

Professor **L. Minushkina**, MD

Central State Medical Academy, Presidential Administration  
of the Russian Federation, Moscow

*The treatment of stable angina involves the use of life expectancy-increasing drugs (antiaggregants, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and sartans), and antianginal medications. The first-line antianginal drugs prescribed for angina include β-adrenoblockers and calcium antagonists, the second-line medications are long-acting nitrates, ivabradine, nicorandil, trimetazidine, and ranolazine. The paper discusses the anti-ischemic efficacy of nicorandil and describes Russian and foreign trials investigating the drug. It gives data on the additional properties of nicorandil, which allow its use in the therapy of coronary heart disease.*

**Key words:** cardiology, coronary heart disease, angina pectoris, nicorandil, antianginal drugs.