

## Фармакологическое прекондиционирование. В фокусе – никорандил\*

Р. Гостищев<sup>1</sup>,

Г. Соболева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

А. Самко<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

А. Осиев<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор

<sup>1</sup>Национальный исследовательский медицинский центр кардиологии Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

E-mail: gostiroman@gmail.com

*Обсуждаются механизм действия, показатели эффективности и безопасности активатора АТФ-зависимых калиевых каналов – никорандила – в фармакологическом preconditionировании миокарда. Приводятся данные клинических исследований, подтверждающих возможность уменьшения риска развития перипроцедурного повреждения миокарда при условии превентивного назначения этого препарата. Представлены данные о позитивном влиянии никорандила на сократительную функцию миокарда и клинические исходы.*

**Ключевые слова:** кардиология, фармакологическое preconditionирование миокарда, никорандил, активатор АТФ-зависимых калиевых каналов, чрескожные коронарные вмешательства, кардиоферменты.

Терапия стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), согласно рекомендациям Минздрава России [1], Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [2], а также рекомендациям Европейского общества кардиологов [3], направлена на улучшение прогноза заболевания (изменение его течения с целью профилактики развития острого инфаркта миокарда – ОИМ, и летальных исходов) и повышение качества жизни пациента (уменьшение выраженности симптомов и урежение повторных эпизодов ишемии) [4]. Реализация второй цели у больных стабильной ИБС достигается проведением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) – транслюминальной ангиопластики коронарных артерий (КА) со стентированием. Успешность таких вмешательств определяется не только полноценной реваскуляризацией стенозированных артерий, но и предупреждением развития такого осложнения, как перипроцедурное повреждение миокарда или инфаркт миокарда (ИМ).

\*Статья публикуется в сокращенном виде. Полная версия статьи опубликована в журнале «Российский кардиологический журнал», 2017, №8 (Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н. и др. Фармакологическое preconditionирование. В фокусе – никорандил // Рос. кардиол. журн. – 2017, 8 (148): 114–21. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-114-121>). Материал публикуется на правах рекламы.

Интенсивное внедрение ЧКВ как метода реваскуляризации миокарда в стратегию лечения больных стабильной ИБС (в Российской Федерации в 2015 г. выполнено 153 979 операций [5]) определяет необходимость подготовки и защиты миокарда от повреждения в ходе этого оперативного вмешательства.

### КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА КАК ЕГО ЗАЩИТА ОТ НЕОБРАТИМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ/НЕКРОЗА

Феномен ишемического preconditionирования (ИПРК) был впервые описан в 1986 г. С. Murry и соавт. [6]. В опытах на собаках, находящихся в состоянии наркоза, было неожиданно обнаружено, что краткосрочные обратимые эпизоды ишемии КА адаптируют кровоснабжаемую этой артерией зону к последующей ишемии или инфаркту. Следующим этапом эта команда ученых продемонстрировала, что 4 последовательных обратимых 5-минутных окклюзий КА с интервалом реперфузии 5 мин приводят к сокращению зоны ИМ при последующем 40-минутном лигировании КА на 75% по сравнению с таковым в группе контроля. Авторы назвали такой механизм ИПРК, так как он основан, по их мнению, на кардиопротективном эффекте [6]. Было доказано также, что реваскуляризация миокарда может вызвать его реперфузионное повреждение, увеличивающее ишемическое [7, 8]. В дальнейшем было установлено, что получить эффект «кондиционирования» можно не только описанным методом, но и другими, с использованием механических и фармакологических приемов [7, 8].

Немаловажно и то, что провоцирование коротких эпизодов ишемии-реперфузии не только до периода длительной миокардиальной ишемии, но и во время и даже после нее существенно снижает степень повреждения миокарда. Указанные явления получили названия соответственно ИПРК, ишемического кондиционирования (ИК) и ишемического посткондиционирования (ИПСК) [8–10].

Суть механизма ИПРК – изменение эффективности метаболических путей и поддержка ионного гомеостаза в кардиомиоцитах (КМЦ), подвергшихся ишемии. Реализуется этот эффект путем образования целого ряда триггеров: аденозина, брадикинина, оксида азота, свободных радикалов кислорода и др.,

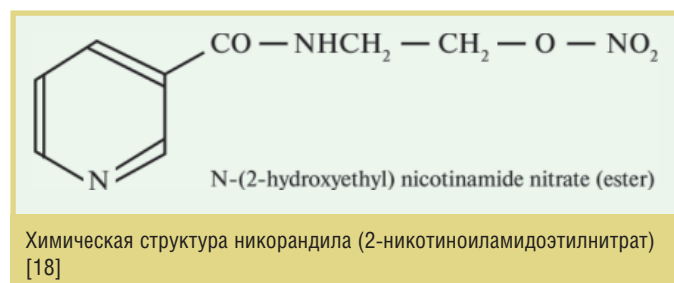
которые, в свою очередь, непосредственно взаимодействуют с рецепторами КМЦ и сосудистого эндотелия или прямо влияют на активность ферментов. Указанные процессы ведут к активации разных путей проведения внутриклеточного сигнала, в которых принимают участие медиаторы и вторичные посредники ИПРК. Наиболее типичны из них L-изоформа протеинкиназы С и АТФ-зависимые калиевые каналы. Результатом ИПРК является улучшение энергосберегающей способности КМЦ, уменьшение их перегрузки ионами Са; при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада аденозинтрифосфата (АТФ), замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря всему этому миокард без последствий переносит ишемию, в том числе более длительную и выраженную [10–13].

Установлено также, что кардиопротективный эффект классического ИПРК может быть воспроизведен путем создания сублетальной ишемии зоны, отдаленной от миокарда [14]. Это явление получило название дистанционного ишемического preconditionирования (ДИП). При кратковременной ишемии верхней конечности происходит выброс биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, опиоидов, норадреналина, свободных радикалов) [15]. Во время реперфузии перечисленные медиаторы вымываются и разносятся с током крови по всему организму. Воспроизводится эффект ИПРК [13, 16, 17]. Однако за эти годы ДИП до сих пор не введен в клиническую практику вследствие противоречивости результатов исследований.

Наиболее перспективное направление защиты миокарда с целью предупреждения его некроза/повреждения при ЧКВ на сегодня – фармакологическое preconditionирование.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Почти полвека назад были открыты вещества, способные открывать или закрывать калиевые каналы клеточных мембран. При дальнейшем изучении этого явления был синтезирован первый активатор (открыватель) АТФ-зависимых калиевых каналов – никорандил (Япония, 1976). Вслед за никорандилом были получены другие активаторы: кромакалим, бимакалим, пинацидил и др. По сути, в большей или меньшей степени все перечисленные активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов обладают вазодилаторными и гипотензивными свойствами. Никорандил реализует двойной механизм действия (нитратоподобный эффект и активация калиевых каналов) имеющимися в его молекуле нитратной группой и остатком амида никотиновой кислоты (см. рисунок). Такая химическая структура обеспечивает периферическую вазодилата-



цию, коронарорасширяющее действие, сбалансированное снижение систолического и диастолического АД [18, 19].

#### ФАРМАКОДИНАМИКА НИКОРАНДИЛА

Никорандил оказывает антиангинальное действие, основанное на сочетании его нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы. Открытие калиевых каналов вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, что ведет к выходу ионов калия из мышечных клеток, приводя к уменьшению поступления в клетки кальция. Такое изменение ионного обмена отмечается, в том числе, в артериях и артериолах, гладкие мышцы которых в результате расслабляются [20], в то время как в КМЦ этот механизм ведет к воспроизведению эффекта ИПРК.

Нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата. Возрастает продукция эндотелийзависимого фактора релаксации, вследствие чего расслабляются гладкие мышцы кровеносных сосудов. Эти фармакологические эффекты вызывают периферическую вазодилатацию, коронарорасширяющее действие и защиту КМЦ при ишемии [20, 21]. Никорандил практически не влияет на частоту сердечных сокращений, проводящую систему сердца и сократительную способность миокарда. АД снижается менее чем на 10% [19].

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА НИКОРАНДИЛА

Никорандил полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме крови за 30–60 мин; не подвергается интенсивному метаболизму в печени; период его полувыведения – 50 мин; преимущественно выводится почками. Фармакокинетические показатели мало зависят от возраста больного, наличия сопутствующей патологии печени или почек, назначения сопутствующей терапии [19].

Давая антиангинальный эффект, никорандил, как доказано в многоцентровом исследовании IONA [21], улучшает также прогноз у больных ИБС. В России препарат зарегистрирован в 2009 г. и производится под торговым наименованием Кординик (компания ПИК-ФАРМА).

#### НИКОРАНДИЛ В ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС (БЕЗ ЧКВ): КАРДИОПРОТЕКЦИЯ В ОТСРОЧЕННОМ ПЕРИОДЕ

Основными рандомизированными плацебоконтролируемыми клиническими исследованиями с доказанной эффективностью никорандила являются IONA (Impact of Nicorandil in Angina) и КВАЗАР (сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у больных ИБС со стабильной стенокардией), а также ряд про-

спективных многоцентровых исследований, в том числе исследование JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study).

В исследовании IONA были включены 5126 пациентов со стабильным течением ИБС. Никорандил приводил к статистически значимому снижению основного показателя смертности от осложнений ИБС, частоты развития несмертельного ИМ и незапланированных госпитализаций по поводу болей в грудной клетке на 17% (с 15,5 до 13,1%; отношение рисков – ОР – 0,83%; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,72–0,97;  $p=0,014$ ) [21].

В многоцентровом проспективном обсервационном исследовании JCAD средний период наблюдения составил 2,7 года. В исследование были включены 5116 пациентов, разделенных на 2 равные группы: группу никорандила (средняя доза никорандила –  $15,04 \pm 4,74$  мг) и контроля [22].

Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была достоверно ниже на 35% (ОР – 0,65 [0,51–0,84];  $p=0,0008$ ), чем в контроле. В группе никорандила отмечалось также достоверное снижение сердечной смертности на 56% ( $p=0,0001$ ), фатального ИМ – на 56% ( $p=0,0022$ ), цереброваскулярной и сосудистой смертности – на 71% ( $p=0,0299$ ), застойной сердечной недостаточности – на 33% ( $p=0,0140$ ) и внебольничной остановки кровообращения и дыхания – на 64% ( $p=0,0042$ ) [22].

С 2011 по 2015 г. в РФ проводилось многоцентровое клиническое исследование КВАЗАР, по результатам которого у больных со стабильной ИБС было продемонстрировано достоверное уменьшение числа приступов стенокардии в 1,5 раза ( $p=0,02$ ) через 2 нед и в 1,7 раза ( $p=0,02$ ) через 6 нед при добавлении никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) к стандартной терапии  $\beta$ -блокаторами [23]. Прием 20 мг никорандила за 12 ч до начала проведения пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле по протоколу Брюса достоверно увеличивал период времени до достижения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм при минимальной активности препарата в организме [24]. Этот факт можно объяснить только воспроизведением эффекта ИПРК.

#### НИКОРАНДИЛ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Применяясь в лечении стабильной ИБС, никорандил эффективен также и в терапии острого коронарного синдрома (ОКС). На протяжении 15 лет проводились многочисленные клинические исследования, целью которых было определить оптимальные время назначения, дозы никорандила на этапах проведения ЧКВ и длительность приема препарата. Предприняты модификации назначения никорандила в парентеральной (внутривенно и интракоронарно) и пероральной формах.

В связи с очевидностью доказательств, полученных в ходе указанных исследований в отношении улучшения клинических исходов, снижения риска смерти и развития сердечно-сосудистых событий в различные сроки после ЧКВ у пациентов, принимавших в различных модификациях никорандил, по сравнению с пациентами, получавшими традиционную антиангинальную терапию, есть основания полагать, что эти результаты предопределены эффектом фармакологического прекондиционирования.

Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Н. Ishii и соавт. участвовали 368 пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST*. Пациенты получали никорандил (болюс 12 мг внутривенно непосредственно перед ЧКВ) или плацебо. За 2,4 года наблюдения отмечено снижение на 61% в группе никорандила частоты наступления первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и внеплановая госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности; ОР — 0,39; 95% ДИ — 0,20–0,76;  $p=0,0058$ ) [25].

Н. Оно и соавт. [26] в проспективном рандомизированном исследовании показали, что на фоне болюса никорандила 4 мг при поступлении в сопровождении дальнейшей инфузии 8 мг/ч на 1 сут выявляется тенденция к снижению частоты случаев реперфузионной аритмии, подъема сегмента *ST* и феномена *no-reflow* у пациентов с ОИМ. Показатель степени антеградного кровотока по количеству кадров (TIMI Frame Count) был достоверно ниже в 1,5 раза в группе никорандила ( $p=0,01$ ). Доказано, что никорандил улучшает сократительную функцию миокарда и клинические исходы у пациентов с ОИМ.

В проспективном рандомизированном исследовании S. Ota и соавт. [27] пациентам с ОИМ внутривенно вводили никорандил (болюс 4 мг), далее проводилась инфузия 6 мг/ч (суммарно — 100 мг), а во время ЧКВ до и после имплантации стента никорандил вводили интракоронарно (1–2 мг суммарно); пациенты 2-й группы получали никорандил исключительно интракоронарно (1–2 мг суммарно); 3-я группа была группой контроля. Постреперфузионная аритмия, боль за грудиной и феномен *no-reflow/slow reflow* были взяты за первичную конечную точку и встречались у 13% пациентов из группы интракоронарного введения, у 10% — из группы комбинированного введения и у 33% — из группы контроля с достоверной разницей между группами комбинированного введения и контроля ( $p<0,05$ ). Боль за грудиной встречалась достоверно реже в группе комбинированного введения (0%), чем в контроле (15%;  $p<0,05$ ). Комбинированное введение никорандила — интракоронарное и внутривенное — снижает уровень реперфузионного повреждения миокарда во время ЧКВ у пациентов с ОИМ. Подобная схема предпочтительнее исключительно интракоронарного введения.

Н. Lee и соавт. [28] в проспективном рандомизированном исследовании продемонстрировали, что у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST*, получавших 2 мг никорандила интракоронарно перед коронарной ангиографией и 2 мг перед установкой стента без внутривенного введения, в 4 раза реже наступала комбинированная конечная точка, чем в группе контроля — постреперфузионная аритмия и феномен *no-reflow/slow reflow* ( $p=0,037$ ), улучшились кровотоки по шкале TIMI и клинические исходы.

В 2007 г. S. Kasama и соавт. [29] оценивали необходимость продолжения терапии никорандилом после ЧКВ. Всем пациентам сразу после установки диагноза ОИМ вводили внутривенно никорандил 4 мг болюсно, затем выполнялось ЧКВ, после чего налаживалась внутривенная инфузия никорандила в течение в среднем 55 ч в дозе 4 мг/ч. И только следующим этапом проводилась рандомизация пациентов на 2 группы: группу дальнейшего перорального приема никорандила (15 мг/сут) и группу плацебо. Через 6 мес в группе никорандила отмечалось достоверно ( $p<0,05$ ) значимое улучшение ряда параметров, отражающих сердечную деятельность — ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), конечное диастолическое давление ЛЖ, конечное систолическое давление ЛЖ, фракция выброса ЛЖ и др.

В 2012 г. опубликовано масштабное проспективное многоцентровое обсервационное исследование OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study), в которое включили 1846 пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ; пациенты были разделены на 2 группы: получавших при выписке пероральную терапию никорандилом и не получавших таковую. Согласно результатам исследования, частота смерти от любых причин в группе никорандила была на 43% ниже, чем в группе контроля ( $p=0,0358$ ), а по данным многомерного регрессионного анализа Кокса терапия никорандилом снижала риск смерти от любых причин после выписки из стационара на 50,5% ( $p=0,0393$ ). Однако при этом не наблюдалось аналогичного снижения риска развития таких сердечно-сосудистых событий, как повторный ОИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт и нарушения сердечного ритма. Итак, исследование продемонстрировало, что пероральный прием никорандила снижает смертность после ОИМ [30].

В 2015 г. J. Yang и соавт. [31] предложили полностью заменить парентеральное введение препарата на пероральное. Целью проспективного и рандомизированного исследования было определить оптимальную дозу перорального приема никорандила для снижения риска повреждения миокарда у больных с ОКС. Пациентов разделили на 3 группы: группу контроля и 2 группы никорандила с пероральным приемом 10 или 20 мг за 2 ч до ЧКВ. Выявлено достоверное различие между группами по частоте повышения уровня сердечного тро-

пониена I: в 1-й группе – на 36,17% случаев, во 2-й – на 20,00%, в 3-й – на 15,22% ( $p=0,0176$ ).

Уникальное свойство никорандила – стабилизировать атеросклеротическую бляшку (АСБ) – продемонстрировано впервые в ретроспективном наблюдательном исследовании Y. Izumiya и соавт. [32]. Пациентам выполняли внутрисосудистое УЗИ КА с использованием метода виртуальной гистологии. По результатам исследования определено, что фиброзной ткани в АСБ было больше на 10% в группе никорандила, чем в группе контроля (соответственно  $68\pm 10$  и  $62\pm 11\%$ ;  $p=0,049$ ), а объем некротического ядра с высоким содержанием липидов меньше в 1,5 раза (соответственно  $11\pm 7$  и  $16\pm 10\%$ ;  $p=0,049$ ) вне зависимости от сопутствующей терапии статинами.

#### НИКОРАНДИЛ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ВО ВРЕМЯ ПЛАНОВЫХ ЧКВ

Аналогичные исследования кардиопротективных свойств никорандила проводились и у больных стабильной ИБС, направленных на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию.

Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании Y. Kawai и соавт. 408 пациентов ( $1/4$  больных с ОКС, остальные – плановые) разделили на 2 группы: группу никорандила и группу контроля. Пациентам в группе никорандила за 1 мин до раскрытия стента внутривенно вводили 6 мг никорандила в 20 мл физиологического раствора, в группе контроля – только 20 мл физиологического раствора. Феномен *slow reflow* встречался у 4,4% пациентов из группы никорандила и в 17,8% случаев в группе контроля ( $p<0,0001$ ). Феномен *slow reflow* развивался значительно реже у больных с ОКС и плановых пациентов в группе никорандила, чем в группе контроля: соответственно 4,3 против 26,2% ( $p=0,003$ ) и 4,4 против 14,2% ( $p=0,004$ ). У пациентов с ОИМ максимальное увеличение уровня креатинкиназы (КК) и МВ-фракции КК (КК-МВ) было значительно ниже в группе никорандила (соответственно  $1767\pm 1272$  против  $2974\pm 2484$  МЕ/мл и  $166\pm 122$  против  $260\pm 180$  МЕ/мл;  $p=0,004$ ). Несмотря на то, что частота реканализации целевого сосуда в группе никорандила была значительно ниже, чем в группе контроля (10,3 против 30,4%;  $p=0,04$ ), достоверной межгрупповой разницы в уровнях МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или сердечная недостаточность и общая смертность) не наблюдалось [33].

В ожидании воспроизведения эффекта ИПРК в проспективном рандомизированном исследовании T. Isono и соавт. [34] продемонстрировано, что никорандил усиливает миокардиальный защитный эффект во время ЧКВ-ассоциированного повреждения. Болюс 4 мг никорандила до планового ЧКВ, сопровождаемый инфузией 6 мг/ч на 1 сут с последующим назначением перорального приема никорандила в



**Кординик®**  
никорандил

Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство



Европейский  
стандарт  
здоровья

- Снижает количество приступов стенокардии
- Оказывает кардиопротективное действие
- Улучшает качество жизни
- Улучшает прогноз ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09

[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)

пик-фарма  
[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца»  
Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике»,  
класс рекомендаций I, уровень доказательств B
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы:  
реабилитация и вторичная профилактика»

дозе 15 мг/сут на срок от 3 до 6 мес, достоверно снижает уровень кардиоферментов через 24 ч после ЧКВ: КК ( $78,1 \pm 34,9$  против  $117,4 \pm 137,9$  Ед/л;  $p=0,0141$ ), КК-МВ ( $1,57 \pm 1,90$  против  $2,67 \pm 4,50$  Ед/л;  $p=0,0485$ ) и тропонин ( $0,37 \pm 0,55$  против  $0,86 \pm 1,65$  нг/мл;  $p=0,0101$ ).

А. Hirohata и соавт. [35] в проспективном рандомизированном исследовании доказали, что 6 мг никорандила, введенные внутривенно болюсно до ЧКВ, в сопровождении инфузии 6 мг/ч на 1 сут значительно снижают индекс микроциркуляторного сопротивления (ИМС) непосредственно после ЧКВ и уровень тропонина через 24 ч после ЧКВ в группе никорандила по сравнению с группой контроля (ИМС –  $17,9 \pm 9,1$  против  $25,4 \pm 12,1$  ед.;  $p < 0,05$ ; тропонин –  $0,12 \pm 0,08$  против  $0,21 \pm 0,13$  нг/мл), а подъем тропонина в 5 раз выше верхней границы нормальных значений ( $> 0,20$  нг/мл) встречался в 3,3 раза чаще в группе контроля: 41 против 12% ( $p < 0,01$ ). Интересно и то, что корреляция между размером бляшки и подъемом уровня тропонина оказалась более существенной в группе контроля (ОР – 0,55 против 0,42;  $p < 0,001$ ).

Результаты представленных клинических исследований, бесспорно, подтверждают значимую позицию никорандила в осуществлении стратегии лечения больных ИБС, направленных на плановое ЧКВ с целью улучшения качества жизни и прогноза. Тем не менее отличительный эффект ИПРК, воспроизводимый препаратом, приобретает особую актуальность в связи с возможностью снижения частоты перипроцедурных повреждений миокарда при ЧКВ.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

В последнем пересмотре Европейских клинических рекомендаций по лечению больных со стабильным течением ИБС [36] никорандил, как и длительно действующие нитраты, ивабрадин, ранолазин, имеет класс рекомендаций IIА для лечения больных стабильной стенокардией. Никорандил рекомендован для длительного лечения в режиме монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к препаратам I-й линии или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности [37].

## Литература

1. Рубрикатор клинических рекомендаций и связанных документов [Электронный ресурс]. Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Национальное общество по атеротромбозу – Электрон. дан. М.: Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/text>.
2. Fraker T. Jr, Fihn S. 2002 Chronic stable Angina Writing Committee, American College of Cardiology, American Heart Association. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007; 50 (23): 2264–746.

3. Fox K., Garcia M., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of stable Angina Pectoris of the European society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2006; 27 (11): 1341–81.
4. Horinaka S. Use of Nicorandil in Cardiovascular Disease and Its Optimization // Drugs. – 2011; 71 (9): 1105.
5. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Состояние рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации (2015 г) // Эндоваскулярная хирургия. – 2016; 3 (2): 5–21.
6. Murry C., Jennings R., Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. – 1986; 74 (5): 1122–36.
7. Turer A., Hill J. Pathogenesis of myocardial ischemia–reperfusion injury and rationale for therapy // Am. J. Cardiol. – 2010; 106: 360–8.
8. Kharbanda R. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia–reperfusion injury // Heart. – 2010; 96: 1179–86.
9. Hausenloy D., Yellon D. Preconditioning and postconditioning: underlying and clinical application // Atherosclerosis. – 2009; 204 (2): 334–41.
10. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2011; 10 (1): 96–103.
11. Hausenloy D., Ong S., Yellon D. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning // Basic Res. Cardiol. – 2009; 104 (2): 189–202.
12. Бойцов С.А. Патогенез хронической формы ишемической болезни сердца. В кн. «Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца». Под ред. Е.И. Чазова / М.: Медиа Медика, 2007; 330–48.
13. Ломиворотов В.В., Пономарев Д.Н., Шмырев В. А. и др. Применение дистанционного ишемического прекодиционирования у кардиохирургических больных // Общая реаниматология. – 2011; 7 (3): 63–9.
14. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion // Circulation. – 1993; 87 (3): 893–9.
15. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Оноприев В.И. и др. Морфологические изменения лёгких при моделировании и лечении ишемических и реперфузионных повреждений конечности // Общая реаниматология. – 2006; II (5–6): 129–32.
16. Miura T., Tanno M., Sato T. Mitochondrial kinase signalling pathways in myocardial protection from ischaemia/reperfusion induced necrosis // Cardiovasc. Res. – 2010; 88 (1): 7–15.
17. Yang X., Cohen M., Downey J. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2010; 24 (3): 225–34.
18. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators // Am. J. Cardiol. – 1989; 63 (21): 18–24.
19. Малышева А.М., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Применение никорандила — препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами у пациентов с ишемической болезнью сердца // Тер. арх. – 2011; 83 (9): 14–9.
20. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990; 4 (4): 1075–88.
21. IONA study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial // Lancet. – 2002; 359 (9314): 1269–75.
22. Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study // Circ. J. – 2010; 74: 503–9.
23. 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; 10: 30–4.
24. Воронина В.П. Марцевич С.Ю. и др. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле (КВАЗАР) // РКЖ. – 2017; 3: 97–103.
25. Ishii H., Ichimiya S., Kanashiro M. et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction // Circulation. – 2005; 112 (9): 1284–8.
26. Ono H., Osanai T., Ishizaka H. et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation // Am. Heart J. – 2004; 148 (4): E15.

27. Ota S., Nishikawa H., Takeuchi M. et al. Impact of Nicorandil to Prevent Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction sigmart Multicenter Angioplasty Revascularization trial (SMART) // *Circ. J.* – 2006; 70: 1099–104.
28. Lee H., An S., Choi J. et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction // *Circ. J.* – 2008; 72 (9): 1425–9.
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: 1676–82.
30. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M. et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* – 2012; 59 (1): 14–21. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.08.001.
31. Yang J., Zhang J., Cui W. et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention // *Anatolian J. Cardiol.* – 2015; 15: 125–31.
32. 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: 415–21.
33. Kawai Y., Hisamatsu K., Matsubara H. et al. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon // *Eur. Heart J.* – 2009; 30 (7): 765–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp077.
34. Isono T., Kamihata H., Sutani Y. et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention // *Int. J. Cardiol.* – 2008; 123 (2): 123–8.
35. Hirohata A., Yamamoto K., Hirose E. et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study // *EuroIntervention.* – 2014; 9 (9): 1050–6. DOI: 10.4244/EIJV9I9A178.
36. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
37. Гиляревский С.П., Резван В.В., Кузьмина И.М. и др. Современные подходы к противоишемической терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца // *Мед. алфавит. Кардиология.* 21 (211): 15–20.

#### PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING. FOCUS ON NICORANDIL

**R. Gostishchev<sup>1</sup>; G. Soboleva<sup>1</sup>, MD; Professor A. Samko<sup>1</sup>, MD; Professor A. Osiev<sup>2</sup>, MD**

<sup>1</sup>National Research Medical Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow

*The paper discusses the mechanism of action, the efficacy and safety of the ATP-dependent potassium channel activator nicorandil in myocardial pharmacological preconditioning. It gives the data of clinical trials confirming the possibility of reducing the risk of periprocedural myocardial damage when this drug is administered for prevention purposes. There are data on the positive effect of nicorandil on myocardial contractility and clinical outcomes.*

**Key words:** cardiology, myocardial pharmacological preconditioning, nicorandil, ATP-dependent potassium channel activator, percutaneous coronary interventions, cardiac enzymes.