

Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца при плановых чрескожных коронарных вмешательствах¹

Р. Гостищев,

Г. Соболева, доктор медицинских наук,

А. Самко, доктор медицинских наук, профессор,

А. Минасян

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Национального медицинского исследовательского центра
кардиологии Минздрава России, Москва

E-mail: gostiroman@gmail.com

Продемонстрировано влияние никорандила на воспроизведение эффекта фармакологического прекондиционирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца во время планового чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: кардиология, фармакологическое прекондиционирование, никорандил, открыватель калиевых каналов, чрескожные коронарные вмешательства, кардиоферменты.

В ряду современных препаратов, рекомендованных для лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [1], особого внимания заслуживает никорандил, не только дающий антиангинальный эффект, но и благоприятно влияющий на прогноз жизни у этих пациентов [2, 3]. Такой уникальный фармакологический профиль обеспечивается двойным механизмом действия препарата: он активизирует АТФ-зависимые калиевые каналы и проявляет нитратоподобные свойства. Кардиопротекция обеспечивается никорандилом благодаря не только снижению пред- и постнагрузки на левый желудочек, но и уникальному свойству – моделированию эффекта ишемического прекондиционирования. Открывая калиевые каналы митохондрий, препарат повышает адаптацию миокарда к прерывистой ишемии, предотвращает гибель кардиомиоцитов в результате последующей коронарной окклюзии. Оче-

¹ Публикация основана на исследовании, материалы которого были впервые опубликованы в журнале «Consilium Medicum», 2018, №5 (Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Минасян А.А. Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца при плановых чрескожных коронарных вмешательствах // Consilium Medicum. – 2018; 20 (5): 61–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.61-65). Материал публикуется на правах рекламы.

видно, что в случае развития коронарной окклюзии и последующей ее реканализации благоприятные исходы реперфузии могут быть обеспечены фармакологическим прекондиционированием (ФПК), в частности терапией никорандилом.

Никорандил на протяжении многих лет демонстрировал эффективность при остром коронарном синдроме. В многочисленных клинических исследованиях определяли оптимальное время назначения, дозу никорандила на этапах проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и длительность приема препарата. Предприняты модификации назначения никорандила в парентеральной (внутривенной и интракоронарной) и пероральной формах [4]. Успешность подобной практики была доказана несколькими клиническими исследованиями: Н. Ishii и соавт., 2005 [5]; Н. Оно и соавт., 2004 [6]; S. Ota и соавт., 2006 [7]; Н. Lee и соавт., 2008 [8]; S. Kasama и соавт., 2007 [9]; OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study), 2011 [10]; J. Yang и соавт., 2015 [11].

Аналогичные исследования кардиопротективных свойств никорандила проводились и у больных стабильной ИБС, направленных на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию: Y. Kawai и соавт., 2009 [12]; T. Isono и соавт., 2008 [13]; A. Hirohata и соавт., 2014 [14]. Но в указанных исследованиях препарат назначался парентерально (интракоронарно или внутривенно).

У больных же стабильной ИБС окклюзия артерии возникает в результате механических манипуляций при плановых ЧКВ. По данным разных исследований, в 15–45% случаев [15–17] при плановых ЧКВ возникают повреждения миокарда, приступы стенокардии, несмотря на успешное восстановление кровотока в коронарных артериях (КА). Исследования, которые бы показывали эффект снижения повреждения миокарда методом ФПК у больных после пластики и стентирования КА при стабильном течении ИБС, отсутствуют.

Мы поставили перед собой цель изучить степень снижения повреждения миокарда методом ФПК с использованием пероральной формы никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) у больных после плановых ЧКВ (пластика и стентирование КА) при стабильном течении ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 88 пациентов со стабильной формой ИБС, направленные на плановое ЧКВ и давшие информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

В исследование вошли:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет со стабильной ИБС и показаниями к ЧКВ (ангиопластика со стентированием КА), давшие информированное согласие на участие в исследовании;

- не принимавшие никорандил в течение 5 дней до начала исследования и имевшие нормальный уровень кардиоферментов (высокочувствительный тропонин, креатинфосфокиназа — КФК, КФК-МВ) до ЧКВ.

Критерии не включения в исследование:

- противопоказания к приему никорандила: <3 мес после острого инфаркта миокарда (ИМ); хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА); выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений <50 в минуту); атриовентрикулярная блокада II и III степени; левожелудочковая недостаточность с фракцией выброса <40%; артериальная гипотензия (систолическое АД в покое <100 мм рт. ст.); выраженная анемия; рефрактерная гиперкалиемия; одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- противопоказания к проведению коронароангиографии и ЧКВ;
- коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, печеночная недостаточность, беременность и лактация;
- прием глибенкламида и (или) глимепирида для контроля гликемии до ЧКВ;
- осложнения процедуры, такие как окклюзия боковой ветви, диссекция КА, острый тромбоз КА, противопоказания к приему антитромбоцитарных препаратов.

Методом конвертов были сформированы 2 группы: 45 пациентов в 1-й группе (основная) — лечение никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) — и 43 пациента во 2-й группе — стандартная терапия (группа сравнения). В обеих группах допускалось получение базовой антиангинальной терапии (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)-II, статины, ацетилсалициловая кислота, блокаторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов). Во 2-й группе допускалось назначение перед ЧКВ пролонгированной формы нитратов. Пациентам 1-й группы назначали никорандил за 2 сут до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, за 2 ч до ЧКВ — дополнительно 20 мг внутрь, спустя 6 ч после ЧКВ — 10 мг. Уровень высокочувствительного тропонина как биомаркера необратимого повреждения миокарда оценивали до ЧКВ и через 24 ч после ЧКВ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ТРОПОНИНА

Уровень высокочувствительного тропонина I определяли у 88 больных с помощью теста Architect Stat High Sensitive Troponin-I на устройстве Architect i1000SR (Abbott Laboratories, США). Данный тест представляет

собой хемилюминесцентный иммуноанализ на микро-частицах для количественного определения уровня сердечного тропонина I в плазме и сыворотке крови человека на системе Architect i с протоколом STAT.

Анализ является двуступенчатым. На I стадии смешивают образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами против тропонина I. Сердечный тропонин I, находящийся в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против тропонина I. После инкубации и промывки на II стадии добавляют конъюгат антител против тропонина, меченных акридином. После следующего цикла инкубации и промывки к реакционной смеси добавляют претриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ).

Между количеством сердечного тропонина I в образце и ОСЕ, выявленных оптической системой Architect i, существует прямая зависимость. Концентрация тропонина I рассчитывается относительно стандартной кривой, установленной калибраторами с известными концентрациями сердечного тропонина I.

В качестве критериев перипроцедурного ИМ (связанный с ЧКВ – тип 4а) были приняты критерии по 3-му определению ИМ [18]: у пациентов с нормальным исходным уровнем сердечного тропонина – при превышении уровня 99-го перцентиля в течение 48 ч после процедуры в 5 раз; у пациентов с исходно повышенным уровнем сердечного тропонина (стабильным или снижающимся) – при повышении исходного уровня сердечного тропонина более чем на 20% в случае дополнительного наличия по крайней мере 1 из следующих признаков:

- симптомы миокардиальной ишемии;
- вновь появившиеся признаки ишемии на ЭКГ;
- осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии);
- гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации.

Для статистического анализа использовали пакет программ StatSoft Inc, Statistica 10. Описательная статистика групп представлена в виде медианы, 10-го и 90-го перцентилей. Межгрупповое сравнение выполнялось по U-критерию Манна–Уитни; достоверность динамики показателей после вмешательства оценивали по критерию Уилкоксона; частоту выявления признаков в группах сравнивали по точному критерию Фишера. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полный набор необходимых для статистического анализа данных был получен для 45 пациентов 1-й груп-



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


ПИК-ФАРМА
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»

пы и 43 – 2-й. Исходные клинические характеристики пациентов указанных групп достоверно не различались по большинству показателей (табл. 1). В группе никорандила было больше женщин, но в обеих группах пре-

валировали мужчины. Кроме того, в этой группе был на 10% ниже средний по группе уровень креатинина.

Динамика показателей высокочувствительного тропонина, кратность его повышения после ЧКВ в исследуемых группах представлена в табл. 2.

Уровень тропонина не различался в группах сравнения исходно и увеличивался после процедуры ЧКВ практически у всех пациентов обеих групп. Однако выраженность прироста тропонина была достоверно ниже у пациентов, принимавших никорандил. В результате средние величины уровня тропонина в этой группе были достоверно ниже через 24 ч после ЧКВ. В группе никорандила достоверно реже также (в 62 случаев против 85% в контроле) наблюдалось повышение содержания тропонина до уровня выше ВГН. По частоте проявлений перипроцедурного ИМ, согласно 3-му определению ИМ [18], соответствующие различия не достигали статистической значимости.

Эффект ФПК как метода обеспечения жизнедеятельности кардиомиоцитов особенно актуален в стратегии лечения ИБС. Своевременная эффективная реперфузионная терапия – наиболее важная терапевтическая стратегия в спасении миокарда от повреждения. Но благоприятный эффект такой терапии может быть скомпрометирован реперфузионным повреждением. Предварительные исследования показали, что реперфузионные повреждения могут быть предотвращены применением механических или фармакологических стратегий. Так, короткие чередующиеся эпизоды ишемии и реперфузии в начале реперфузии до устоявшейся ишемии повышают устойчивость миокарда к реперфузионным повреждениям – создается эффект так называемого ишемического прекодиционирования или соответственно посткодиционирования [4]. Природа этого явления делает очевидной способность некоторых фармакологических соединений, таких как аденозин, опиоидные агонисты и брадикинин, имитировать кардиопротективный феномен ЧКВ. Такое лечение получило название ФПК. Его внедрение в современную клиническую практику стремительно развивающихся инвазивных стратегий в лечении ИБС с предупреждением реперфузионных повреждений миокарда приобретает особую актуальность.

Наше исследование было построено по принципу рандомизированного сравни-

Исходные клинические характеристики пациентов

Таблица 1

Показатель	2-я группа, контроль (n=43)	1-я группа, никорандил (n=45)	p
Мужчины, %	88	63	0,02
Возраст, годы	65 (48; 78)	59 (51; 74)	0,34
ИМТ, кг/м ²	29 (34; 36)	30 (24; 36)	0,58
Курящие, %	39	36	0,83
ИМ, %	53	38	0,45
Сахарный диабет, %	19	27	0,62
Артериальная гипертензия, %	88	93	0,87
Реваскуляризация в анамнезе, %	58	62	–
Фракция выброса	60 (40; 60)	60 (50; 60)	0,10
Холестерин, ммоль/л	4,1 (3,2; 6,5)	4,3 (3,0; 7,2)	0,64
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,7; 2,6)	1,4 (0,9; 3,5)	0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,8; 1,5)	1,1 (0,7; 1,4)	0,8
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,5; 4,0)	2,5 (0,0; 5,5)	0,7
Высокочувствительный тропонин, нг/л	5 (2,1; 29,6)	4,3 (1,5; 15,5)	0,44
КФК-МВ, нг/л	1,1 (0,3; 3,9)	1,0 (0,6; 2,4)	0,35
Креатинин, мкмоль/л	78 (64; 106)	71 (60; 83)	0,002
<i>Терапия до ЧКВ, % больных</i>			
Антиагреганты	87	86	1,0
β-Адреноблокаторы	77	88	0,75
ИАПФ или БРА	77	79	1,0
Блокатор кальциевых каналов	17	40	0,07
Нитраты	17	33	0,2
Статины	76	86,0	0,87

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Динамика показателей высокочувствительного тропонина после ЧКВ в исследуемых группах

Таблица 2

Показатель	2-я группа, контроль (n=43)	1-я группа, никорандил (n=45)	p
Уровень тропонина нг/мл:			
исходный	5 (2,1; 29,6)	4,3 (1,5; 15,5)	0,44
через 24 ч	117 (29; 1389)	73 (14; 412)	0,04
Прирост уровня тропонина, нг/мл	112 (-15,6782)	67 (-8,1567)	0,03
Показатель выше ВГН, %	85	62	0,03
<i>Существенное увеличение уровня тропонина</i>			
Повышение в ≥5 раз ВГН, %	44	36	0,15

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

тельного открытого. Рандомизация и распределение конвертов с поправкой на пол и возраст проводились с учетом известной частоты возникновения повреждения миокарда у больных стабильной ИБС при плановых ЧКВ [19]. Оценка результатов рандомизации показала полную сопоставимость сформированных групп – активного лечения (группа никорандила) и контрольной (группа стандартной антиангинальной терапии) перед ЧКВ, что дало право рассматривать результаты исследования как надежные, а выявленные в ходе исследования различия в динамике высокочувствительного тропонина позволило объяснить эффектом ФПК, создаваемым никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА).

Статистический анализ полученных нами данных убедительно продемонстрировал достоверно меньший прирост уровня высокочувствительного тропонина как маркера некроза кардиомиоцитов в группе больных, получавших терапию никорандилом (пероральная форма) перед проведением ЧКВ, чем в группе больных, леченных стандартно. Таким образом, впервые получены данные, свидетельствующие о реализации эффекта ФПК пероральной формой никорандила отечественного производства у больных со стабильной формой ИБС как способа защиты миокарда от повреждения вследствие механической реваскуляризации КА при ЧКВ. Учитывая, что в основе повреждений миокарда во время ЧКВ, помимо механической окклюзии, значимую роль играет микроэмболизация КА, мы обратили внимание на результаты недавно опубликованного экспериментального исследования [20]. В этой работе продемонстрировано, что эффект preconditionирования никорандила реализуется также и его дозозависимым влиянием на регуляцию белков, связанных с апоптозом.

Доказанное нами защитное действие пероральной формы никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), заключающееся в снижении повреждения кардиомиоцитов на этапе выполнения плановых ЧКВ, является клинически доказанным эффектом ФПК этого препарата, что позволит расширить показания к его назначению в стратегии медикаментозного сопровождения ЧКВ у больных стабильной ИБС.

Литература

1. 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.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // *Кардиология*. 2016; 10: 30–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.30-34>.
3. IONA Study Grup. 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.

4. Гостищев П.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н. и др. Фармакологическое preconditionирование. В фокусе – никорандил // *Рос. кардиол. журн.* – 2017; 8: 114–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-114-121.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Isono T., Kamihata H., Sutani Y. et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention // *Int. J. Cardiol.* – 2008; 123 (2): 123–8.
14. Hirohata A., Yamamoto K., Hirose E. et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study // *Eur. Int.* – 2014; 9 (9): 1050–6. DOI: 10.4244/EIJV9I9A178.
15. Nallamothu B., Chetcuti S., Mukherjee D. et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* – 2003; 91: 1272–74.
16. Kini A., Lee P., Marmur J. et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality // *Am. J. Cardiol.* – 2004; 93: 18–23.
17. Cavallini C., Savonitto S., Violini R. et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-103term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study // *Eur. Heart J.* – 2005; 26: 1494–8.
18. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2012; 33: 2551–67.
19. Миронова О.Ю. Клиническое и прогностическое значение инфаркта миокарда, развившегося в результате проведения плановой коронарной ангиопластики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
20. Su Q., Li L., Zhao J. et al. Effects of nicorandil on PI3K/Akt signaling pathway and its anti- apoptotic mechanisms in coronary microembolization in rats // *Oncotarget.* – 2017; 8: 99347–58.

THE IMPLEMENTATION OF CARDIOPROTECTION WITH NICORANDIL FROM PERIPROCEDURAL DAMAGE DURING ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE

R. Gostishchev; G. Soboleva, MD; Professor A. Samko, MD; A. Minasyan A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The purpose of the study is to demonstrate such an effect of the nicorandil like the pharmacological preconditioning in patients with stable coronary heart disease during elective percutaneous coronary intervention.

Key words: cardiology, pharmacological preconditioning, nicorandil, potassium channel openers, percutaneous coronary interventions, cardioenzymes.