

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-06>

Никорандил у пациентов с сердечной недостаточностью при ИБС

М. Макаровская¹,

А. Рязанов², доктор медицинских наук, профессор,

А. Кудрявцев²,

К. Капитонов¹, кандидат медицинских наук

¹Клинико-диагностический центр №4

Департамента здравоохранения Москвы

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

E-mail: marja.makarovska@mail.ru

Приводятся результаты исследования, в котором участвовали 175 больных с сочетанием ИБС и сердечной недостаточности; пациентам дополнительно был назначен никорандил. Изучали частоту возникновения ангинозных приступов, изменение функционального класса сердечной недостаточности, а также изменение качества жизни.

Ключевые слова: кардиология, сердечная недостаточность ишемической этиологии, никорандил, антиангинальная эффективность.

Для цитирования: Макаровская М., Рязанов А., Кудрявцев А. и др. Никорандил у пациентов с сердечной недостаточностью при ИБС // Врач. – 2019; 30 (1): 36–40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-06>

Распространение сердечной недостаточности (СН) по числу случаев в мире приближается к показателям эпидемии; об этом свидетельствуют постоянное увеличение числа госпитализаций больных с СН, рост расходов на их лечение и показателей смертности при этом заболевании.

В России СН как осложнение ИБС отмечается у 77,5% больных. Основными целями лечения СН являются облегчение симптоматики, увеличение выживаемости, улучшение качества жизни (КЖ) и предотвращение прогрессирования заболевания. Одно из важнейших значений для КЖ пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) наряду с изменением образа жизни имеет использование современных препаратов, способных эффективно устранять симптомы стенокардии и обеспечивать долгосрочную кардиопротекцию.

Таким образом, основной целью терапии является улучшение прогноза. Согласно стандартам лечения СН, в первую очередь из терапевтических препаратов используются β -адреноблокаторы (β -АБ) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты значительно улучшают КЖ у пациентов с СН ишемической этиологии, но большинство последних исследований, изучавших попыт-

ки применения дополнительной нейрогормонально-цитокинной блокады к основной терапии, оказались безуспешными. В перечень этих неудач входит и включение определенных антагонистов эндотелина, фактора некроза опухоли и нейтральных ингибиторов эндопептидазы [1]. Приобретенный опыт показывает потенциальные границы применения нейрогормональной блокады и свидетельствует о необходимости поиска других подходов к разработке препаратов. С другой стороны, в клиническую практику все шире внедряются инвазивные методы (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование – АКШ), которые используются и в случаях, когда возможности фармакотерапии далеко не исчерпаны. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению стабильной ИБС используются антиангинальные препараты 1-й и 2-й линии. Их эффективность, особенно препаратов 1-й линии, достаточно хорошо изучена в крупных клинических исследованиях; соответствующая информация представлена в научной литературе. Отдельного внимания заслуживает препарат 2-й линии никорандил.

Никорандил – антиангинальный препарат, способный положительно влиять на прогноз хронической ИБС и КЖ у данных пациентов. По химической структуре он является эфиром никотинамида, в его составе есть амид никотиновой кислоты и нитратная группа. Никорандил – донатор оксида азота; как и нитраты, он вызывает выраженную дилатацию венозного русла, оказывает коронаролитическое действие. Фрагмент витамина РР в составе никорандила вызывает активацию аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых калиевых каналов в митохондриях – это другой важный компонент механизма действия никорандила, в результате чего снижаются периферическое сосудистое сопротивление и тонус коронарных резистивных артериол. Таким образом, как антиангинальный препарат никорандил уменьшает пред- и посленагрузку при минимальном влиянии на гемодинамику, увеличивает доставку кислорода к миокарду. При длительном применении никорандила не происходит развития толерантности. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с перекрестным дизайном измерения скорости потока крови в плечевой вене с участием 11 здоровых добровольцев было показано, что прием никорандила в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней не вызывал развития гемодинамической толерантности [2].

Впервые никорандил был синтезирован и запатентован в Японии в 1976 г. С 1984 г. он используется как антиангинальное средство. С 1994 г. препарат применяется в Европе, с 2009 г. – в России.

В 2002 г. длительное исследование IONA (the Impact of Nicorandil in Angina) с участием более 5 тыс. больных стабильной стенокардией впервые показало способность активаторов калиевых АТФ-каналов,

таких как никорандил, снижать частоту коронарных событий [3].

В проспективном наблюдательном исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) с участием 1846 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству, было продемонстрировано, что дополнение к стандартной терапии никорандила при выписке из стационара снижало риск смерти от любых причин на 50,5% [4]. В последующем это получило подтверждение в ряде других исследований [5–8].

Кроме того, была оценена эффективность и безопасность пероральной терапии никорандилом у больных со стабильной ИБС; установлено, что никорандил эффективнее, чем изосорбида моонитрат снижает частоту приступов стенокардии, а также улучшает прогноз у пациентов с ОИМ. В проспективных контролируемых исследованиях было показано, что длительное лечение стабильной стенокардии никорандилом сопоставимо с лечением β -АБ (атенолол, пропранолол, метопролол), нитратами (изосорбида моонитрат, изосорбида динитрат) и блокаторами медленных кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, амлодипин) по безопасности и эффективности в отношении подавления симптомов, переносимости физических нагрузок и улучшения КЖ пациентов.

В пилотном исследовании с изучением эффективности никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) у больных со стабильно протекающей ИБС, осложненной хронической СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), прием никорандила по 10 мг 3 раза в сутки к 48-й неделе снизил конечный систолический объем ЛЖ на 12,3% ($p < 0,05$), ФВ ЛЖ возросла на 14,5% ($p < 0,05$), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е/А увеличилось на 12,5% ($p < 0,05$). В группе плацебо достоверных изменений не было. Кординик не вызвал серьезных нежелательных явлений [9].

В проведенном в России в 2017 г. многоцентровом исследовании НИКЕЯ («Изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию») было продемонстрировано повышение показателей КЖ через 3 мес наблюдения пациентов, принимавших никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) в условиях реальной клинической практики [10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведенное нами длительное амбулаторное наблюдение включало 175 обследованных с 2016 по 2017 г.: 100 мужчин и 75 женщин в возрасте от 51 года до 75 лет (средний возраст $63,5 \pm 7,0$ года). Критериями включения были доказанная хроническая СН ишемической этиологии (т.е. ИБС в анамнезе) на основе перенесенного ОИМ и АКШ (около 30%), пониженной ФВ по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, положительной пробы на тредмил-тесте. Поводом для обращения пациентов к врачу послужило ухудшение течения СН ишемической этиологии на фоне плановой терапии (см. таблицу). Критериев исключения (таких как ОИМ давностью менее 3 мес, тяжелые нарушения ритма и проводимости, выраженная артериальная гипотония, анемия, гиперкалиемия) не было. У всех пациентов имелась хроническая ИБС в анамнезе, не корригируемая базисной амбулаторной терапией (как правило, β -АБ и нитраты); все обследованные отличались высокой приверженностью приему препаратов (рис. 1).

У большинства пациентов отмечен высокий риск по Фремингемской шкале, в том числе около 68% курили, 62% пациентов отметили, что для них характерен низкий уровень физической активности, около 40% были с СД; у 98 пациентов наследственность по ССЗ была отягощена.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программного обеспечения (SSPS версия 20.0 IBM, Армонк, США) с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок и нормального распределения данных и U-критерия Манна–Уитни – при отсутствии нормального распределения данных. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое для всех сравнений.

Клиническая характеристика пациентов (n=175)

Показатель	Мужчины (n=100)	Женщины (n=75)	p
Возраст, годы	63,2 \pm 12,3	66,4 \pm 10,1	<0,05
ИМТ, кг/м ²	27,5 \pm 4,6	25,8 \pm 4,2	<0,05
САД, мм рт. ст.	133,4 \pm 30,1	137,5 \pm 25,7	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	77,8 \pm 20,1	81,4 \pm 11,2	<0,05
ЧСС в минуту	81,2 \pm 22,8	79,3 \pm 11,9	Нз
ФВ ЛЖ, %	44,7 \pm 13,7	45,6 \pm 13,3	<0,05
Курение, n (%)	65 (37,1)	25 (14,3)	<0,05
Гипертония, n (%)	78 (44,6)	41 (23,4)	<0,05
СД, n (%)	41 (23,4)	19 (10,9)	Нз
ПИКС, АКШ в анамнезе, n (%)	33 (18,9)	21 (12,0)	Нз
Дислипидемия	88 (50,3)	71 (40,6)	Нз
СН III ФК, n (%)	5 (2,9)	3 (1,7)	Нз

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД; СД – сахарный диабет; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; Нз – изменения незначимые; ФК – функциональный класс по NYHA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование длилось 13 мес. Для профилактики приступов стенокардии пациентам к основной терапии был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) в дозе 10 мг 3 раза в сутки (с последующим увеличением дозы до 20 мг 3 раза в сутки у пациентов с сохранявшейся высокой частотой ангинозных приступов). Кроме никорандила, β -АБ и нитратов, пациенты принимали антиагреганты, статины и ИАПФ. Всем проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, по показаниям – тредмил-тест). Критерием эффективности являлось антиангинальное действие никорандила, определяемое как уменьшение приступов стенокардии (рис. 2) по сравнению с исходными показателями. Завершили исследование в соответствии с протоколом 155 человек. У них удалось снизить число приступов стенокардии в неделю с 17 до 4 к 4-му месяцу наблюдения и до 0–1 в неделю – к 13-му месяцу. Изначально из 175 человек СН I (ФК) имела у 30 пациентов, II ФК – у 100 и III ФК – у 45. К концу 13-го месяца применения никорандила увеличилось число пациентов с I ФК (на 45%) и уменьшилось – с III ФК (на 38%). Уменьшение потребности в короткодействующих нитратах мы отметили у 71% пациентов. При регулярном приеме никоран-

дила по указанной схеме, т.е. у пациентов с высокой приверженностью врачебным рекомендациям, КЖ улучшилось: уменьшилось число приступов стенокардии; повысилась толерантность к физическим нагрузкам у 77% пациентов; по опроснику Seattle Angina Questionnaire (SAQ) на 67% повысилась доля больных, отметивших КЖ как «отличное»; около 89% больных указали на хорошую переносимость никорандила в указанных дозировках. Около 5% отказались от дальнейшего приема никорандила по экономическим соображениям.

Проведенное исследование, прежде всего, показало, что в условиях реальной клинической практики никорандил является антиангинальным препаратом с благоприятным прогностическим эффектом; он положительно влияет на КЖ. В медицине данный термин отражает оценку здоровья человека, а также косвенно зависящие от него показатели. Для оценки влияния терапии на КЖ в клинических условиях мы использовали опросник SAQ. Согласно полученным результатам, увеличилась доля больных с улучшением КЖ при высокой приверженности лечению никорандилом: в первую очередь, значительно снизилась частота ангинозных приступов и повысился уровень физической активности.

Пероральный прием никорандила (10–20 мг 2–3 раза в сутки) предотвращает ремоделирование ЛЖ (при пониженной его ФВ); положительно влияет на насосную функцию сердца и на ФК СН. Наличие сопутствующей патологии (СД, артериальная гипертензия, дислипидемия; отягощенная наследственность по ССЗ), курение в анамнезе и мужской пол не явились помехой для достижения ожидаемого эффекта при приеме никорандила. Наши результаты отчасти совпадают с данными таких исследований, как IONA, JCAD, КВАЗАР, НИКЕЯ. Доказано, что никорандил может быть не только добавлен к основной терапии стабильной ИБС (Европейская организация по качеству, 2013; класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B), но и выступать в качестве средства 1-й линии (Европейская организация по качеству, 2013; класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [5, 11]. Никорандил характеризуется кардиопротективным эффектом и положительно влияет на процессы ишемического preconditionирования. Он уменьшает частоту возникновения аритмий, мало влияет на ЧСС, снижает

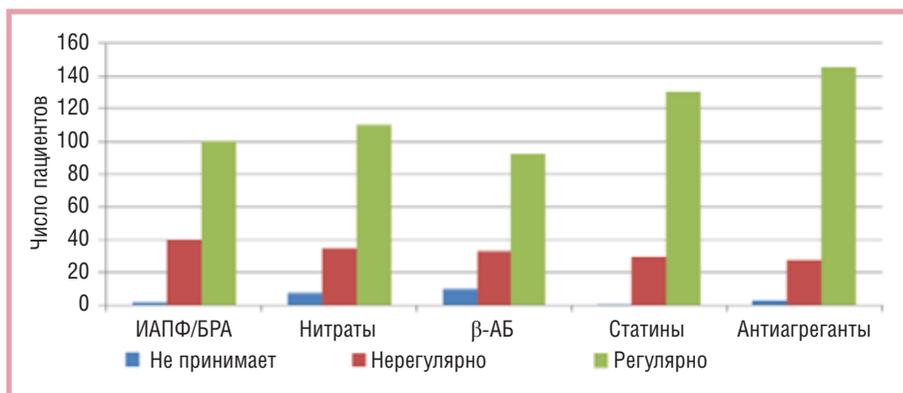


Рис. 1. Приверженность пациентов приему рекомендованных препаратов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина



Рис. 2. Распределение пациентов по частоте возникновения приступов стенокардии до (а) и после (б) включения в схему никорандила (%)



Кординик®
никорандил

агрегацию тромбоцитов, стабилизирует атеросклеротическую бляшку, способствует снижению выраженности свободнорадикального окисления, нормализует функцию эндотелия и симпатическую нервную активность в сердце, не оказывает значимого влияния на АД, не влияет на показатели липидного и углеводного обмена, не удлиняет интервал QT, может назначаться при синдроме слабости синусового узла. При длительном применении никорандила отсутствует развитие толерантности.

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о дополнительном и клинически значимом вкладе никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия), назначаемого по 10–20 мг 2–3 раза в сутки, как эффективного, хорошо переносимого антиангинального препарата 2-й линии терапии у пациентов с СН ишемической этиологии. По результатам нашего длительного амбулаторного наблюдения использование никорандила в комплексной терапии больных СН с ИБС позволяет достигнуть улучшения КЖ без развития толерантности.

Считаем, что необходима дальнейшая оценка отдаленного прогноза заболевания и жизни у данных пациентов с большей выборкой и рандомизацией; необходимо продолжение исследования для изучения снижения смертности при более длительном сроке наблюдения.

Литература/Reference

1. Болезни сердца по Браунвальду. Т. 3 / М.: Логосфера, 2013 [Bolezni serdtsa po Braunval'du. T. 3 / M.: Logosfera, 2013. (in Russ.)]
2. Верткин Ф.Л., Кнорринг Г.Ю. За рамками инвазивной кардиологии // Consilium Medicum. – 2016; 18 (10): 43–8 [Vertkin A.L., Knorring G.Yu. Beyond the scope of invasive cardiology // Consilium Medicum. – 2016; 18 (10): 43–8 (in Russ.)].
3. 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.
4. Ешихиса А., Сато Ю., Ватанабе С. и др. Снижение смертности у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии, принимающих никорандил // Consilium Medicum. – 2017; 19 (10): 74–8 [Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure // Consilium Medicum. – 2017; 19 (10): 74–8 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.74-78
5. Task Force, Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013; 34 (38): 2949–3003.
6. Zhu W. et al. 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): 826–33.
7. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan // Circ. J. – 2006; 70 (10): 1269–75.
8. 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; 2 (149): 97–103 [Voronina V.P., Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P. et al. Voronina V.P., Martsevich S. Yu., Kutishenko N.P. et al. ASSESSMENT OF Antiischemic and antianginal effects of nicorandil by treadmill test, under the framework of KVAZAR study // Ros. kardiolog. zhurn. – 2017; 2 (149): 97–103 (in Russ.)].



*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»

9. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильников Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2016; 17 (1): 3–9 [Ryabihin E.A., Mozhejko M.E., Krasil'nikov Yu.A. et al. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoy bolezni serdca, oslozhennoj hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu s nizkoj frakciej vybrosa levogo zheludochka // Serdechnaya nedostatochnost'. – 2016; 17 (1): 3–9 (in Russ.)]

10. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты // Рос. кардиол. журн. – 2017; 9 (149): 75–82. [Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N.P. et al. Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results // Ros. kardiol. zhurn. – 2017; 9 (149): 75–82 (in Russ.)]

11. ВНОК. Рациональная фармакотерапия больных ССЗ. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2009; 8 (6; Прил. 4): 12 [VNOK. Ratsional'naia farmakoterapiia bol'nykh SSZ. Rossiiskie rekomendatsii // Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. – 2009; 8 (6; Pril. 4): 12 (in Russ.)]

NICORANDIL IN PATIENTS WITH HEART FAILURE IN CHD

M. Makarovskaya¹; Professor **A. Ryazanov²**, MD; **A. Kudryavtsev²**; **K. Kapitonov¹**,
Candidate of Medical Sciences

¹Clinical Diagnostic Center Four, Moscow Healthcare Department;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The paper presents the results of the study covering 175 patients with coronary heart disease concurrent with heart failure, who were additionally given nicorandil. The incidence of angina attacks and the changes in the functional class of heart failure and in the quality of life were studied.

Key words: cardiology, ischemic heart failure, nicorandil, antianginal efficacy.

For citation: Makarovskaya M., Ryazanov A., Kudryavtsev A. et al. Nicorandil in patients with heart failure in CHD // Vrach. – 2019; 30 (1): 36–40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-06>