

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОРАНДИЛА

Ж.М. Сизова^{1*}, Е.В. Ших¹, В.Л. Захарова¹, Е.В. Смирнова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Кардиологический диспансер №2 г. Москвы. 117556, Москва, Фруктовая улица, 12

Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила

Ж.М. Сизова^{1*}, Е.В. Ших¹, В.Л. Захарова¹, Е.В. Смирнова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Кардиологический диспансер №2 г. Москвы. 117556, Москва, Фруктовая улица, 12

Цель. Оценить антиангинальную эффективность и безопасность применения никорандила для профилактики и купирования приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы. В исследование включены 30 больных ИБС (17 мужчин, 13 женщин; возраст 58,6±5,8 лет). Стенокардия II ФК была диагностирована у 16 (52,8%) больных, III ФК – у 14 (47,2%). В течение 2-х нед все пациенты принимали амлодипин 10 мг/сут однократно. Для купирования приступа стенокардии использовали никорандил 10-20 мг, при неэффективности – нитроглицерин. Через 2 нед все пациенты были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы (n=15) принимали никорандил в дозе 20 мг 3 раза в сутки, больные 2-й группы (n=15) продолжили прием амлодипина в дозе 10 мг/сут. Длительность наблюдения составила 3 мес. Эффективность терапии оценивалась на основании анализа гемодинамических показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление), биоэлектрической активности миокарда (ЭКГ), толерантности к физической нагрузке при велоэргометрическом тесте, показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Интенсивность болевых ощущений определялась по шкале Борга, уровень качества жизни – по опроснику общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28). Безопасность проводимой терапии оценивалась по результатам лабораторных тестов, включавших клинический и биохимический анализы крови.

Результаты. При терапии никорандилом частота приступов стенокардии уменьшилась на 39% и 60% через 4 и 12 нед лечения, соответственно, (p<0,05) против 31% и 47% (p<0,05) у амлодипина. Длительность приступов стенокардии к 12 нед уменьшилась на 38% и 37% (p<0,05) при терапии никорандилом и амлодипином, соответственно. Продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии через 1 мес терапии никорандилом увеличилась на 56% (p<0,05). Количество эпизодов ишемии миокарда уменьшилось на 64% (p<0,05) при терапии никорандилом и на 54% (p<0,05) при терапии амлодипином. Общий балл шкалы GHQ-28 у больных 1-й группы уменьшился на 54% (p<0,05), во 2-й группе – на 44% (p<0,05). Переносимость никорандила у 13 (86,7%) пациентов была хорошей, у 2 (13,3%) – удовлетворительной.

Заключение. Никорандил может применяться как с целью профилактики приступов стенокардии, так и для их купирования у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, антиангинальная терапия, никорандил.

РФК 2010;6(4):455-460

Modern pharmacotherapy of the stable angina: possibilities and prospects of nicorandil implementation

Z.M. Sizova^{1*}, E.V. Shikh¹, V.L. Zakharova¹, E.V. Smirnova²

¹ I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Moscow Cardiologic dispensary N2. Fruktovalaya ul. 12, Moscow, 117556 Russia

Aim. To evaluate antianginal efficacy and safety of nicorandil for angina attack prevention and relief in patients with ischemic heart disease (IHD) and symptoms of stable angina class 2-3.

Material and methods. 30 patients with stable angina class 2-3 (17 men, 13 women; aged 58.6±5.8 y.o.) were included into the study. All patients received amlodipine 10 mg QD within 2 weeks. For angina attack relief patients used nicorandil 10-20 mg and in case of its inefficacy – nitroglycerin. In 2 weeks all patients were randomized in 2 groups. Patients of the 1st group (n=15) received nicorandil 20 mg TID, patients of the 2nd group (n=15) – amlodipine 10 mg QD. The study duration was 3 months. The efficiency evaluation was based on the analysis of hemodynamic indicators (heart rate, blood pressure), bioelectric heart activity (electrocardiogram), velocity exercise tolerance test, ambulatory blood pressure monitoring indicators. The pain severity was defined with Borg's scale, and the quality of life – with General Health Questionnaire (GHQ-28). Therapy safety was evaluated in according to laboratory tests results.

Results. Frequency of angina attacks reduced by 60% (p<0.05) and 47% (p<0.05) in 12 weeks of nicorandil and amlodipine therapy, respectively. Duration of angina decreased by 38% and 37% (p<0.05) in 12 weeks of nicorandil and amlodipine therapy, respectively. Exercise duration before angina attack onset increased by 56% (p<0.05) in 1 month of nicorandil therapy. A number of myocardial ischemia episodes reduced by 64% (p<0.05) and 54% (p<0.05) due to nicorandil and amlodipine therapy, respectively. General GHQ-28 score decreased by 54% (p<0.05) and 44% (p<0.05) in patients of the 1st and the 2nd groups, respectively. Tolerability of nicorandil was good in 13 (86.7%) and satisfactory in 2 (13.3%) patients.

Conclusion. Nicorandil can be prescribed both for the prevention and for relief of angina attacks in IHD patients.

Key words: ischemic heart disease, stable angina, antianginal therapy, nicorandil.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):455-460

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sizova-klinfarma@mail.ru

Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, использующихся сегодня в кардиологической практике, и накопленный опыт их применения, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной инвалидизации и смертности в экономически развитых странах. При этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при-

ходятся примерно две трети случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, составляет 2–3% [1]. Качество жизни этих больных, как правило, находится на низком уровне со значительными ограничениями в повседневной жизни, главным образом из-за возникающих приступов стенокардии. В связи с этим, поиск путей лечения больных стабильной стенокардией по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии и находится в центре внимания практических врачей.

Основной целью фармакотерапии таких больных является, в первую очередь, предотвращение возникновения ИМ и внезапной смерти (улучшение прогноза), а также полное купирование или, по крайней мере, уменьшение частоты приступов стенокардии и безболевой ишемии миокарда, т.е. улучшение качества

Сведения об авторах:

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, зав. курсом фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике врача факультета послевузского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Захарова Валерия Леонидовна, к.м.н., доцент того же курса
Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Смирнова Евгения Владимировна, врач кардиологического диспансера №2 г. Москвы

жизни больных. Антиангинальные средства за счёт профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость физических нагрузок.

В настоящее время существуют три основные группы антиангинальных средств, которые объективно влияют на качество жизни больных ИБС: бета-адреноблокаторы, нитраты и пролонгированные блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция). В последние годы появился новый препарат — блокатор синусового узла ивабрадин, который, обладая отрицательным хронотропным эффектом, оказывает антиангинальное действие и может использоваться не только в качестве альтернативы бета-адреноблокаторам при их непереносимости, но и в комбинации с ними [2]. Традиционно для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии больные ИБС широко пользуются различными нитропрепаратами, которые издавна применяются в клинической практике, повышают толерантность к физической нагрузке, увеличивают время до появления приступа стенокардии и уменьшают выраженность депрессии сегмента ST на ЭКГ при выполнении нагрузочных тестов [1,3]. В последние годы число нитропрепаратов возросло, появились новые лекарственные формы, расширился спектр их применения. Однако они обладают и довольно широким спектром побочных эффектов, наиболее частым из которых является появление так называемых «нитратных» головных болей.

Другой причиной, лимитирующей назначение нитратов у больных со стабильной стенокардией, является развитие толерантности. Степень развития привыкания в значительной мере варьирует у разных больных, причем неизвестно, какие именно индивидуальные особенности влияют на развитие этого явления. Тем не менее, показано, что при регулярном назначении изосорбида динитрата в дозе 10-20 мг 4 раза в сутки в течение 1 месяца полная потеря эффекта наступает у 10-15% больных со стабильной стенокардией напряжения [1,4].

В данном аспекте возможность применения новых препаратов, обладающих антиангинальной активностью, представляется весьма актуальной. В последние годы значительный интерес вызывает изучение эффективности препаратов новой перспективной группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил.

Наличие активной, мобильной нитратной группы и остатка амида никотиновой кислоты определяет два механизма спазмолитического эффекта никорандила на основании объединения свойств органических нитратов и модуляторов калиевых каналов [5]. Первый механизм обусловлен активацией аденилатциклазы, что приво-

дит к внутриклеточному накоплению гуанидилмонофосфата и, как следствие, — к увеличению продукции эндотелий-зависимого фактора релаксации; второй связан с открытием калиевых каналов, усилением проводимости ионов калия, что приводит к гиперполяризации мембран и, соответственно, к расслаблению гладких мышц сосудов [5,6]. Следствием этого являются периферическая вазодилатация, коронарорасширяющее действие, сбалансированное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) [1,7].

Важно отметить, что влияние на продолжительность жизни больных стабильной стенокардией доказано не для всех антиангинальных средств. В 2006 г. эксперты Европейского общества кардиологов включили в алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии активаторы калиевых каналов, в частности никорандил [8]. В исследовании IONA (Великобритания) доказано, что никорандил значительно улучшает прогноз у больных стабильной ИБС [9].

Экспериментальные данные, результаты клинических исследований зарубежных авторов [5,6,10] свидетельствуют о высокой антиангинальной и антигипертензивной эффективности модуляторов калиевых каналов, а также о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами. Так, например, в отличие от существующих антиангинальных средств нитратной структуры к действию никорандила не выявлено развития толерантности [5]. Препарат улучшает доставку и увеличивает количество поступающего кислорода к сердцу без увеличения потребности сердца в нем [6]. Никорандил, в отличие от блокаторов бета-адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов, практически не оказывает действия на частоту сердечных сокращений (ЧСС), систему проведения и сократительную способность миокарда. Кроме того, не отмечено существенного влияния никорандила на липидный обмен и метаболизм глюкозы [10].

Целью исследования явилась оценка антиангинальной эффективности и безопасности применения никорандила для профилактики и купирования приступов стенокардии у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 больных ИБС в возрасте от 47 до 70 лет (средний возраст — $58,6 \pm 5,8$ лет; мужчин — 17, женщин — 13). Верификация ИБС осуществлялась на основании типичной клинической картины заболевания, анамнестических указаний на перенесенный ИМ, результатов функциональных нагрузочных проб и эхокардиографии (ЭхоКГ) — признаков

локальной асинергии ЛЖ. Стенокардия II ФК была диагностирована у 16 (52,8%) больных, III ФК – у 14 (47,2%); у 12 больных выявлена хроническая аневризма ЛЖ. У 11 больных течение ИБС осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) I ФК, у 19 – II ФК.

Согласно дизайну исследования, в течение 2-х недель все пациенты принимали амлодипин (Норваск) в виде монотерапии в дозе 10 мг/сут однократно. Для купирования приступа стенокардии использовали никорандил (Коронель, ПИК-ФАРМА, Россия) в дозе 10-20 мг, при неэффективности – нитроглицерин (НГ). Через 2 недели наблюдения все пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (15 больных) принимала никорандил в дозе 20 мг 3 раза в сутки, 2-я группа (15 больных) продолжила прием амлодипина в дозе 10 мг/сут. Группы больных, получавших различную терапию, были сопоставимы по полу, возрасту, ФК стенокардии, анамнестической длительности заболевания. Длительность наблюдения составила 3 месяца.

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась на основании анализа гемодинамических показателей (ЧСС, АД), ЭКГ, толерантности к физической нагрузке при велоэргометрическом тесте, показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Интенсивность болевых ощущений определялась по шкале Борга, уровень качества жизни – по опроснику общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28). Безопасность проводимой терапии оценивалась по результатам лабораторных тестов, включавших клинический и биохимический анализы крови.

Критериями оценки эффективности проводимой фармакотерапии являлись число эпизодов стенокардии в неделю, количество принятых таблеток нитроглицерина в неделю. Клинический эффект считался хорошим в случае исчезновения приступов стенокардии или их урежения более чем на 50%; удовлетворительным – при урежении приступов стенокардии менее чем на 50%; отсутствие эффекта – при отсутствии

антиангинального эффекта.

Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистический анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона, двустороннего критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Через 2 недели лечения амлодипином у всех больных ИБС отмечено статистически незначимое снижение частоты приступов стенокардии на 17% ($p > 0,05$). При дальнейшей терапии амлодипином у больных 2-й группы отмечено статистически значимое снижение частоты приступов стенокардии к 4 неделе на 31% ($p < 0,05$), а к 12 неделе – на 47% ($p < 0,05$). В 1-й группе частота приступов стенокардии под влиянием никорандила уменьшилась на 39% и 60% через 4 и 12 недель лечения, соответственно, ($p < 0,05$) (табл. 1).

Длительность приступов стенокардии на фоне двухнедельного приема амлодипина существенно не изменялась и к 12 неделе достоверно уменьшилась на 37% ($p < 0,05$). На фоне приема никорандила длительность приступов стенокардии статистически значительно уменьшилась к 4 неделе на 37% ($p < 0,05$), а к 12 – на 38% ($p < 0,05$). Максимальное уменьшение количества и длительности приступов стенокардии у больных обеих групп отмечалось к 4 неделе лечения. Средняя продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии через 2 недели терапии амлодипином имела тенденцию к увеличению на 17% ($p > 0,05$). Примечательно, что через месяц терапии никорандилом этот показатель увеличился на 56% ($p < 0,05$), оставаясь примерно на таком же уровне до конца наблюдения. Через полтора месяца терапии амлодипином толерантность к физической нагрузке статистически возросла на 38% ($p < 0,05$) и далее существенно не увеличивалась до конца исследования.

По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, количество эпизодов ишемии у больных 1-й группы че-

Таблица 1. Частота, длительность и интенсивность приступов стенокардии у больных ИБС на фоне проводимой терапии

Показатель	Исходно	Через 2 нед	Никорандил		Амлодипин	
			Через 4 нед	Через 12 нед	Через 4 нед	Через 12 нед
Частота приступов стенокардии (в неделю)	7,8±1,6	6,5±1,9	4,7±1,3*	3,1±0,6*	5,4±1,2	4,1±1,3*
Длительность приступов стенокардии (мин)	5,7±1,3	5,1±1,1	4,1±1,1	3,5±0,8*	4,5±0,9	3,6±1,0*
Интенсивность ангиальной боли (баллы по Боргу)	3,1±0,6	2,8±0,4	2,3±0,4*	2,1±0,5*	2,6±0,5	2,4±0,4*

* – $p < 0,05$; статистически значимые внутригрупповые различия по сравнению с исходными данными (критерий Вилкоксона)

Таблица 2. Показатели Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС

Показатель	Исходно	Через 2 нед	Через 12 нед	
			Никорандил	Амлодипин
Количество эпизодов ишемии миокарда (смещений сегмента ST)	3,1±0,9	2,3±0,7	1,1±0,5*	1,4±0,3*
Средняя длительность эпизодов ишемии (до приближения сегмента ST к изолинии <1мм) сек.	364±39	289±33	189±25*	221±28*
Интеграл смещения сегмента ST (мкВтмин) (максимальный в эпизоде ишемии)	6907±612	4769±612	1273±146*	1571±129*

* – $p < 0,05$; статистически значимые внутригрупповые различия по сравнению с исходными данными (критерий Вилкоксона)

рез 2 недели курсового применения амлодипина имело тенденцию к уменьшению на 26% ($p > 0,05$). После завершения курсового приема амлодипина (с купированием приступов стенокардии дополнительным приемом никорандила и НГ) количество эпизодов ишемии миокарда уменьшилось на 54% ($p < 0,05$), а в группе больных, принимавших курсовую терапию никорандилом, – на 64% ($p < 0,05$) (табл. 2).

При анализе динамики показателей опросника общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28) до начала лечения наибольшие изменения отмечались в субшкале «соматизация», наименьшие – в субшкале «депрессия». Статистически значимые улучшения показателей опросника отмечались к 4 неделе лечения – от 47% до 56%, без существенной межгрупповой разницы. Общий средний балл шкалы у больных 1-й группы уменьшался на 54% ($p < 0,05$), во 2-й группе – на 44% ($p < 0,05$).

Наибольшая эффективность применения никорандила у больных со стенокардией напряжения отмечается через 1 месяц терапии, сохраняясь на этом уровне в дальнейшем, что указывает также на отсутствие эффекта привыкания к этому препарату. Применение амлодипина по эффективности несколько уступало никорандилу, однако при использовании двустороннего критерия Фишера не было получено значимой разницы по этому показателю.

Важным аспектом фармакотерапии любого заболевания является переносимость лекарственных препаратов. Переносимость никорандила у 13 (86,7%) пациентов была хорошей, у 3 (13,3%) – удовлетворительной. В качестве нежелательных явлений следует выделить возникновение головных болей, головокружения, тошноты. Побочные эффекты были выражены незначительно, не ухудшали качества жизни пациентов и самопроизвольно купировались на 3-5 день при регулярном приеме никорандила.

Обсуждение

Необходимо отметить, что больные принимали никорандил в максимально рекомендуемой терапевтической дозе. В многочисленных клинических, в том

числе многоцентровых исследованиях [11] установлено, что суточная доза никорандила 20–40 мг является наиболее эффективной. По данным большинства авторов, превышение вышеуказанных доз не приводит к дальнейшему повышению антиангинального и антигипертензивного действия, но способствует увеличению количества побочных реакций [10, 11].

Экспериментальные данные и результаты клинических исследований зарубежных авторов [5, 6, 10] свидетельствуют не только о высокой антиангинальной эффективности модуляторов калиевых каналов, но и о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами. Так, например, в отличие от нитропрепаратов к действию никорандила не выявлено развития толерантности [11].

Научные достижения последних лет, учитывающие знание биологических процессов на молекулярном уровне, позволили развить новые подходы к лечению пациентов с ИБС. Р. W Hochachka еще в 1996 г. предположил, что жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии [12]. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность и прекодиционирование.

Впервые феномен ишемического прекодиционирования был обнаружен R. Lange et al. [13], которые в своем экспериментальном исследовании на животных показали, что исчерпание АТФ после повторных коротких ишемий происходит в меньшей степени, чем в случае однократного эпизода ишемии. Уже в 1986 г. С.Е. Murry et al. [14] представили результаты работы, в которой были описаны преимущества коротких эпизодов преходящей ишемии (продолжительностью 5 мин) на миокард, а именно уменьшение размера инфаркта на 25% при последующей окклюзии коронарной артерии сердца собаки продолжительностью 40 мин (по сравнению с отсутствием предварительного проведения 5-минутной ишемии в группе контроля). Для обозначения этого любопытного феномена авто-

ры предложили использовать термин «ишемическое прекодиционирование». Это исследование не только убедительно продемонстрировало реальные преимущества обнаруженного защитного механизма, но и представило популярную впоследствии модель изучения ишемического прекодиционирования. С тех пор этот феномен активно изучается различными авторами [15-17].

Благоприятные (кардиопротективные) эффекты ишемического прекодиционирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, улучшении механической функции сердца, снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена привела бы к гораздо более серьезным клиническим последствиям или даже к летальному исходу [15]. Кроме того, ишемическое прекодиционирование уменьшает степень повреждения ткани миокарда в результате реперфузии [14,15]. Эти эффекты продемонстрированы не только в многочисленных экспериментах на животных [13], но и в реальных клинических исследованиях [15]. В своей статье S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [15] публикуют ряд убедительных данных, посвященных изучению ишемического прекодиционирования у человека. Так, в исследовании TIMI-4 [17] наличие стенокардии в анамнезе у пациентов с ИМ предопределило меньшие размеры инфаркта, а также более низкую частоту развития таких осложнений, как застойная СН и кардиогенный шок (в 7 раз меньше, чем в контрольной группе; $p=0,006$).

Интересными представляются клинические данные, указывающие на противоаритмический эффект ишемического прекодиционирования. В исследовании Z.K. Wu et al. [16] участвовали 86 пациентов, которым проводилось аортокоронарное шунтирование. У тех больных, которым за 3 мин до вмешательства ненадолго пережимали аорту, частота развития желудочковых тахикардий во время вмешательства и на протяжении первых суток после него была меньшей, чем в контрольной группе. Похожие результаты были получены K.E. Airaksinen и H.V. Huikuri [18], которые использовали модель проведения ангиопластики коронарных сосудов у человека. Кроме того, по данным P.J. Gheeraert et al. [19], пациенты, испытывавшие ранее приступы стенокардии, лучше выживали после сердечного приступа, приведшего к остановке сердца, что также указывает на защиту от фатальных аритмий.

Одним из препаратов, который полностью воспроизводит механизм ишемического прекодиционирования, является никорандил.

Авторы статей [20,21] приводят доказательные данные, которые свидетельствуют о том, что назначение никорандила пациентам с ИМ непосредственно перед интервенционным вмешательством на коронарных

сосудах приводит к улучшению функции левого желудочка, снижает риск кардиальных осложнений. Этот эффект объясняется частично сосудорасширяющими свойствами препарата и, соответственно, улучшением микроциркуляции в миокарде, а частично — стимулированием прекодиционирования.

Например, H. Matsuo et al. [22] в своем исследовании продемонстрировали, что у больных со стенокардией, которым проводилась коронарная транслюминальная ангиопластика, применение никорандила за 5 мин до раздувания баллона обуславливало значительно меньшую степень ишемии, чем в контрольной группе. При этом перфузия миокарда, оцениваемая с помощью компьютерной томографии с использованием одиночной фотонной эмиссии, не отличалась существенно в группах никорандила и плацебо. Это свидетельствует о том, что, по крайней мере, значительная доля благоприятного эффекта никорандила является следствием его прямого действия на ткань миокарда (фармакологическое прекодиционирование), а не только вазодилатации и улучшения микроциркуляции в миокарде. Кроме того, работы N. Taira [5], E.K. Iliodromitis et al. [23], T.M. Lee et al. [24] также указывают на то, что применение никорандила перед ангиопластикой оказывает иницирующее действие на прекодиционирование, в том числе у пожилых пациентов [5,23,24].

В исследовании IONA (Impact Of Nikorandil in Angina) [9] при сравнении с плацебо было продемонстрировано снижение частоты госпитализаций из-за кардиальных болей в груди и снижения риска сердечной смерти или нефатального ИМ у пациентов со стабильной стенокардией, получавших никорандил дополнительно к обычной терапии. В исследование вошли 5 126 пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском неблагоприятных исходов. Пациенты были случайным образом распределены на группы и получали плацебо или никорандил по 10 мг 2 раза в день с постепенным повышением дозы через 2 недели до 20 мг 2 раза в день и наблюдались 12-36 мес. У пациентов со стабильной стенокардией никорандил уменьшил как риск смерти от сердечно-сосудистых причин, так и риск инфаркта миокарда и экстренной госпитализации в связи с ухудшением течения стенокардии на 17-21% ($p=0,014$).

Таким образом, феномен ишемического прекодиционирования заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма, позволит значительно снизить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность.

Вероятно, в ближайшем будущем оценка способности миокарда к ишемическому прекодициониро-

ванию и перспективность целенаправленного стимулирования этого механизма может стать одной из важных составляющих кардиологической медицинской помощи как для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так и в urgentных ситуациях, например при ИМ. Особый интерес в этом контексте вызывает влияние ишемического preconditionирования на реперфузионные повреждения миокарда («postconditioning»), что обозначает возможность запустить кардиопротекцию даже после состоявшейся критической ишемии.

Именно в данном аспекте клинико-фармакологические эффекты никорандила (коронель), представителя нового класса антиангинальных и антиишемических средств - активаторов калиевых каналов, заслуживают пристального внимания.

Литература

1. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. М.: Русский врач; 2002.
2. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литерра; 2005.
3. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006.
4. Шевченко О.П., Мишнев О.А., Шевченко А.О. и др. Ишемическая болезнь сердца. М.: Реафарм; 2005.
5. Fox K., Garcia M.A., 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.
6. 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.
7. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(4):1075-88.
8. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J. et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;63(21):66J-70J.
9. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989;63(21):18J-24J.
10. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl B:48-52.
11. Hochachka P.W., Buck L.T., Doll C.J., Land S.C. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(18):9493-8.
12. Lange R., Ingwall J.S., Hale S.L. et al. Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts. *Basic Res Cardiol* 1984;79(4):469-78.
13. Murry C.E., Richard V.J., Reimer K.A., Jennings R.B. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990;66(4):913-31.
14. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev* 2007;12(3-4):201-6.
15. Wu Z.K., Iivainen T., Pehkonen E. et al. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 2002;106(24):3091-6.
16. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(5):1035-8.
17. Gheeraert P.J., Henriques J.P., De Buyzere M.L. et al. Preinfarction angina protects against out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute occlusion of the left coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(5):1369-74.
18. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice. *Heart Fail Rev* 2007;12(3-4):345-62.
19. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007;370(9597):1483-93.
20. Matsuo H., Watanabe S., Segawa T. et al. Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by intravenous pretreatment with ATP-sensitive K⁺ channel opener nicorandil. *Eur Heart J* 2003;24(14):1296-303.
21. Iliodromitis E.K., Cokkinos P., Zoga A. et al. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo. *Br J Pharmacol* 2003;138(6):1101-6.
22. Lee T.M., Su S.F., Chou T.F. et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002;105(3):334-40.
23. Kloner R.A., Shook T., Przyklenk K. et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995;91(1):37-45.
24. Haghfelt T.H. Ivabradine – a medical alternative for patients with chronic stable angina pectoris. *Ugeskr Laeger* 2006;168(46):3991-3.

Поступила 06.07.2010
Принята в печать 06.07.2010