

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИКОРАНДИЛА ПРИ СТЕНОКАРДИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ В ОТДЕЛЬНЫХ ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Рабочая Группа исследования IONA

Резюме

Цель: Исследование IONA (impact of nicorandil in angina; эффективность никорандила при стенокардии) является рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым испытанием терапии никорандилом, в целевой дозе 20 мг два раза в день. В настоящей статье приводятся данные о положительном эффекте никорандила в различных подгруппах пациентов.

Методы: Основная комбинированная конечная точка исследования включала в себя фатальную коронарную болезнь сердца, нефатальный инфаркт миокарда и внеплановую госпитализацию в связи с синдромом кардиальной боли в грудной клетке. Подгруппы пациентов формировались с учетом следующих исходных характеристик: возраст, пол, статус курения, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии и реваскуляризации в анамнезе, функциональный класс стенокардии, характер ранее назначенного антиангинального лечения и сопутствующей сердечно-сосудистой терапии, а также общий уровень риска.

Результаты: В целом, 5126 пациентов, получавших ранее назначенную стандартную антиангинальную терапию, были рандомизированы в отношении приема никорандила либо идентичного плацебо. Никорандил снижал частоту основной конечной точки с 15,5% до 13,1% (отношение рисков, ОР, 0,83; 95% доверительный интервал, ДИ = 0,72–0,97; $p=0,014$). Не было получено доказательств достоверных различий положительного терапевтического эффекта препарата в отдельных подгруппах больных. Максимальное снижение абсолютного риска и минимальное число пациентов, требующих лечения для предотвращения одного дополнительного клинического случая, отмечалось среди лиц с наибольшим исходным риском.

Заключение: Исследование IONA продемонстрировало достоверное улучшение прогноза на фоне терапии никорандилом в различных подгруппах пациентов со стабильной стенокардией.

Ключевые слова: стенокардия, никорандил, эффективность терапии.

Сокращения: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; CCS, Canadian Cardiovascular Society — Канадское Кардиологическое Общество; IONA, impact of nicorandil in angina — эффективность никорандила при стенокардии; NNT, number needed to treat — число пациентов, требующих лечения для предотвращения одного дополнительного клинического случая.

Стенокардия представляет собой наиболее частое проявление коронарной болезни сердца — ведущей причины смертности в странах Европы и Северной Америки [1, 2]. На лечение обусловленных стенокардией клинической симптоматики и заболеваемости расходуется значительная часть ресурсов системы здравоохранения [3]. Было доказано, что аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и статины способны снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов с коронарной болезнью сердца [4–8]. Сопоставимая эффективность антиангинального препарата никорандила была впервые продемонстрирована в недавно выполненном исследовании IONA (impact of nicorandil in angina) [9]. Свойства никорандила были описаны ранее [10–20].

Целью данной статьи является анализ результатов исследования IONA в отдельных подгруппах пациентов.

Методы

Дизайн исследования IONA был описан ранее [21]. Набор пациентов с установленным диагнозом стенокардии проводился на базе британских клиник и центров первичного звена здравоохранения. Стандартное базовое антиангинальное лечение включало в себя индивидуально подобранную, оптимальную, по мнению исследовате-

лей, терапию. В соответствии с двойным слепым дизайном исследования, пациенты рандомизировались в отношении приема никорандила (10 мг два раза в сутки в течение 2 недель, затем 20 мг два раза в сутки) либо плацебо. В исследование включались больные высокого риска — мужчины старше 45 лет и женщины старше 55 лет. Средняя продолжительность наблюдения составляла 1,6 года (от 1 года до 3 лет). Основная комбинированная конечная точка включала в себя фатальную коронарную болезнь сердца, нефатальный инфаркт миокарда и внеплановую госпитализацию в связи с синдромом кардиальной боли в грудной клетке [21].

Участники исследования были разделены на подгруппы, в зависимости от наличия следующих факторов: сахарный диабет, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация в анамнезе (да/нет), курение в настоящее время (да/нет), возраст (<65, 65–70 либо >70 лет), пол, ранее назначенная терапия бета-блокаторами, антагонистами кальция, нитратами пролонгированного действия, диуретиками, ингибиторами АПФ, аспирином либо статинами (да/нет), а также количество принимаемых антиангинальных препаратов (один, два или три препарата из классов бета-блокаторов, антагонистов кальция либо нитратов пролонгированного действия).

		Плацебо	Никорандил
Сахарный диабет	Да	40/232	27/197
	Нет	358/2329	310/2368
Функциональный класс по классификации CCS	I	79/692	70/671
	II	241/1583	199/1605
	III-IV	78/284	68/287
Артериальная гипертензия	Да	170/1178	167/1197
	Нет	228/1383	170/1368
Инфаркт миокарда	Да	300/1682	253/1696
	Нет	98/879	84/869
ЧКВ/АКШ	Да	136/888	120/842
	Нет	262/1673	217/1723
Возраст	>70 лет	167/948	131/927
	65-70 лет	81/567	82/599
	<65 лет	150/1046	124/1039
Пол	Женский	87/613	86/603
	Мужской	311/1948	251/1962

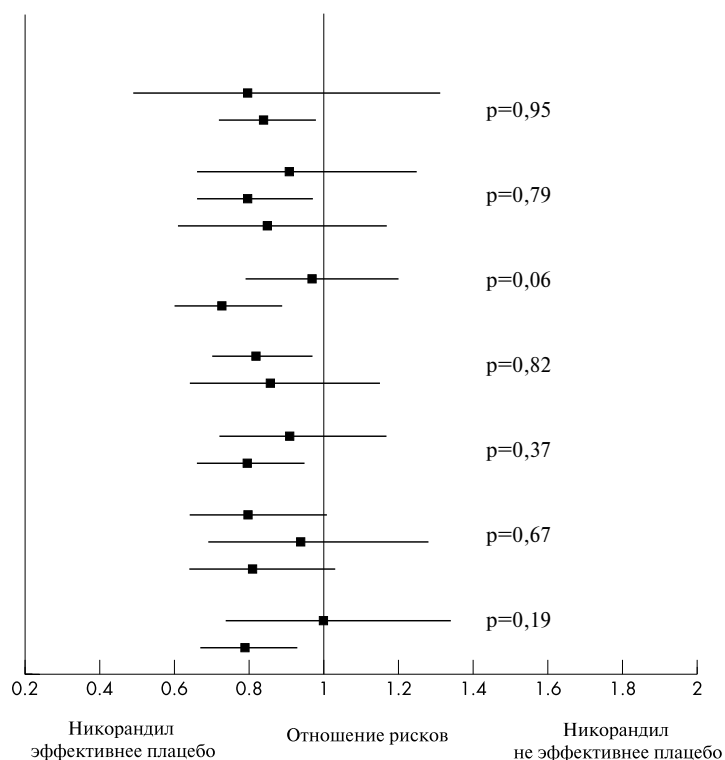


Рис. 1. Отношения рисков и 95% доверительные интервалы для основной конечной точки в подгруппах, сформированных на основании исходных классических факторов сердечно-сосудистого риска. Значения p представлены для тестов однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах. Цифры соответствуют числу событий / числу пациентов в группах плацебо и никорандила.



Коронель®
никорандил

ЕВРОПЕЙСКИЙ
СТАНДАРТ
ЗДОРОВЬЯ

АКТИВАТОР КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ, АНТИАНГИНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА ПРИ ИБС СО
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ:

- КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ
- КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА ИБС



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ВКЛЮЧЕНЫ ЕОК В АЛГОРИТМ
ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



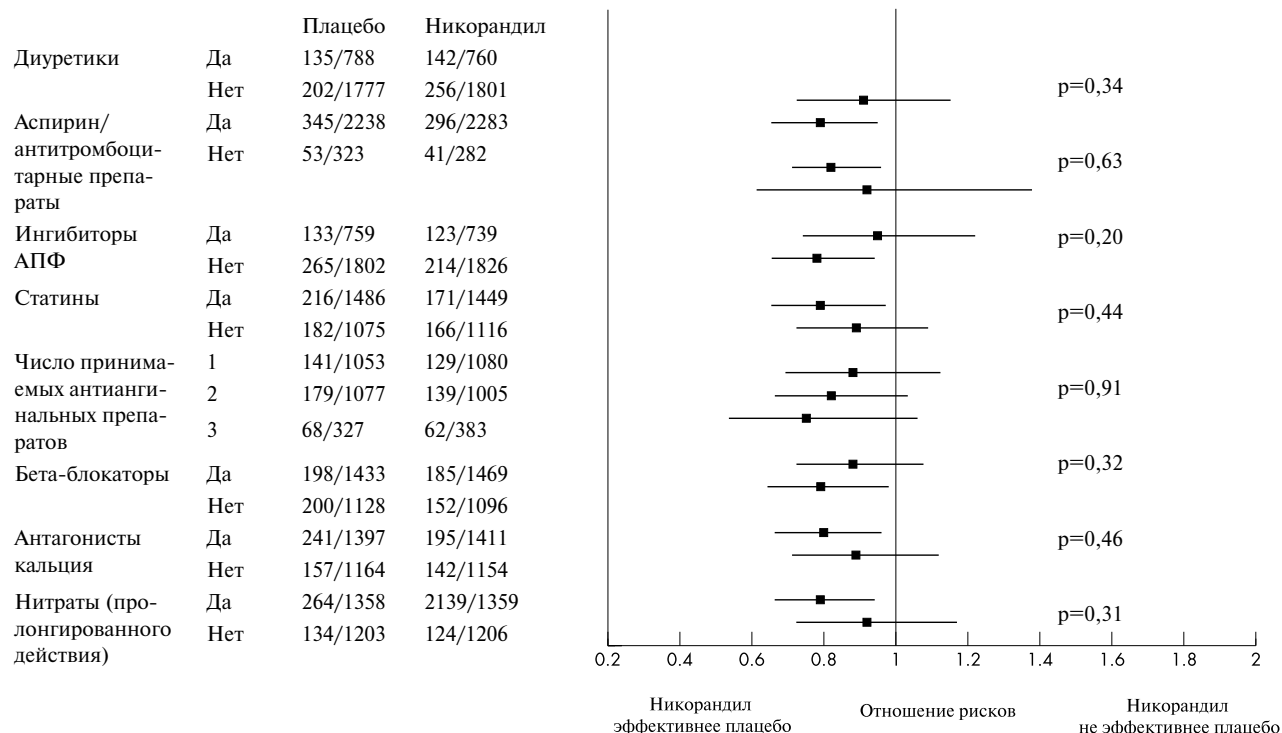


Рис. 2. Отношения рисков и 95% доверительные интервалы для основной конечной точки в подгруппах, сформированных на основании характера ранее назначенной терапии. Значения p представлены для тестов однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах. Цифры соответствуют числу больных с зарегистрированными событиями / общему числу пациентов в группах плацебо и никорандила.

Исходный функциональный класс стенокардии оценивался по классификации Канадского Кардиологического Общества (Canadian Cardiovascular Society, CCS), с выделением трех подгрупп (функциональный класс I, II либо III-IV). Анализ данных в подгруппах выполнялся для оценки 18-месячного риска регистрации основной конечной точки. Модель оценки риска, построенная на основании данных для группы плацебо, включала в себя возраст, систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, индекс массы тела, функциональный класс стенокардии по классификации CCS, статус курения, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета и гипертрофии левого желудочка, а также функцию левого желудочка. Анализ данных выполнялся в соответствии с результатами рандомизации (intention-to-treat) и включал в себя лог-ранг тест, регрессионный анализ Кокса и оценку однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах.

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическими комитетами каждого участвующего центра и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Результаты

В целом, 2565 пациентов были рандомизированы в группу никорандила и 2561 — в группу плацебо.

Никорандил снижал частоту основной конечной точки с 15,5% до 13,1% (отношение рисков, OR = 0,83%; 95% доверительный интервал, ДИ = 0,72-0,97; $p=0,014$). Частота развития основной конечной точки и степень снижения риска были сопоставимыми, независимо от места набора больных в исследование (клиники либо центры первичного звена здравоохранения; данные не представлены). Результаты анализа данных в подгруппах, сформированных на основании исходных классических факторов сердечно-сосудистого риска, представлены на рис. 1. Результаты, полученные в подгруппах, сформированных на основании ранее назначенной терапии либо исходного общего уровня риска, представлены на рис. 2 и 3, соответственно. Величина благоприятного эффекта никорандила в отдельных подгруппах не достигала статистической значимости, но, тем не менее, была не ниже, чем для плацебо. Отрицательные результаты тестов, оценивающих наличие взаимодействия между эффектом терапии и характером подгрупп, подтверждают универсальность благоприятного действия никорандила. Снижение риска развития основной конечной точки отмечалось для каждого терциля исходного общего риска; через 18 месяцев число больных, требующих лечения для предотвращения одного дополнительного клинического случая (NNT, number needed to treat), составляло 28, 46 и 63 в группах высокого, среднего и низкого исходного риска, соответственно.

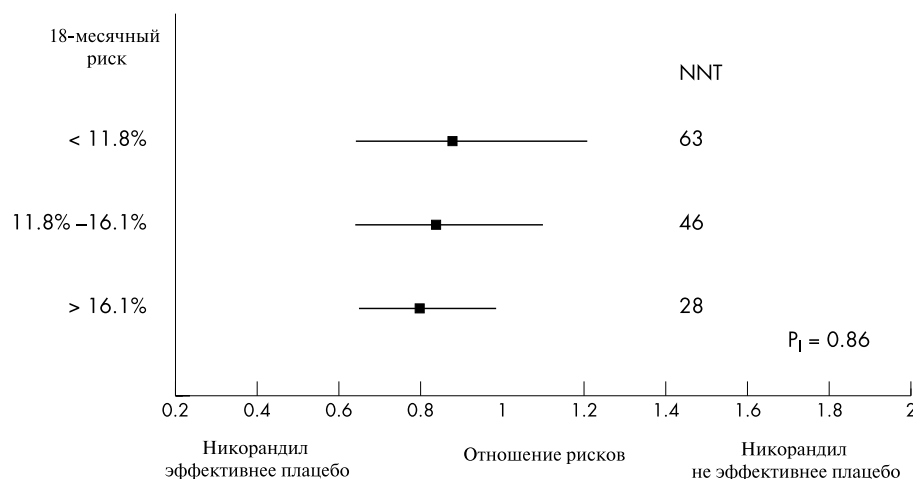


Рис. 3. Отношения рисков эффективности лечения и 95% доверительные интервалы для основной конечной точки в подгруппах, сформированных на основании исходного уровня 18-месячного риска. Значения p представлены для тестов однородности эффектов терапии в отдельных подгруппах. Величина NNT соответствует числу больных, требующих лечения для предотвращения одного клинического случая (регистрации основной конечной точки у одного дополнительного пациента).

Обсуждение

Результаты анализа данных в отдельных подгруппах не подтвердили наличия значимых качественных либо количественных взаимодействий между величиной терапевтического эффекта никорандила и характером подгрупп. Благоприятное действие никорандила, на фоне ранее назначенной терапии нитратами, свидетельствует о возможном наличии у этого препарата дополнительных терапевтических свойств, таких как влияние на калиевые каналы. У больных, которые принимали три антиангинальных препарата, величина отношения рисков, отражающая эффективность терапии, была не ниже, чем у получавших один или два препарата пациентов. Эффективность лечения также была сопоставимой в группах, сформированных на основании функционального класса стенокардии по классификации CCS. Максимальный уровень риска отмечался у лиц, принимавших большее число антиангинальных препаратов, а также у больных с более высоким функциональным классом стенокардии. Снижение относительного риска не зависело от исходного уровня риска. Это свидетельствует о том, что у пациентов с наиболее высоким исходным риском следует ожидать его максимального снижения, а также, по всей видимости, наибольшей экономической эффективности терапии. Согласно нашим результатам, лечение больных с максимальным уровнем риска (3-я терциль) позволяет предотвратить вдвое больше клинических случаев, чем лечение пациентов из 1-й терцили. В то же время, даже для 1-й терцили риска величина NNT составляет 63, что является хорошим результатом для относительно короткого периода терапии (1,6 года).

Недостатком данного анализа является ограниченная статистическая мощность, в связи со статистически достоверным, но относительно небольшим общим снижением риска. Тем не менее, однород-

ность результатов в отдельных подгруппах подтверждает, что благоприятный эффект никорандила (относительное снижение риска основной конечной точки на 17%) следует ожидать у большинства пациентов с коронарной болезнью сердца и стенокардией.

В современных клинических рекомендациях бета-блокаторы рассматриваются в качестве препаратов первого ряда для медикаментозного лечения стенокардии. Это обусловлено не только антиангинальной эффективностью бета-блокаторов, но и их способностью снижать частоту основных коронарных событий при различных клинических формах коронарной болезни сердца. В то же время, при стабильной стенокардии последний эффект не был изучен в обладающих достаточной статистической мощностью исследованиях. Для антагонистов кальция и нитратов пролонгированного действия, назначаемых совместно с бета-блокаторами, либо, при непереносимости или недостаточной эффективности последних, вместо них, отсутствуют убедительные доказательства кардиопротективного действия при коронарной болезни сердца. Таким образом, результаты исследования IONA имеют важное клиническое значение. Во-первых, у больных с диагностированной коронарной болезнью сердца и стенокардией никорандил может быть добавлен к терапии статинами, антитромбоцитарными препаратами и ингибиторами АПФ, для профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений. Во-вторых, продемонстрированная в исследовании IONA эффективность никорандила для вторичной профилактики, наряду с уже известными антиангинальными свойствами этого препарата, позволяет рассматривать возможность назначения никорандила на ранних стадиях лечения стенокардии, до начала приема антагонистов кальция и нитратов.

ПРИЛОЖЕНИЕ: РАБОЧАЯ ГРУППА ИССЛЕДОВАНИЯ IONA

Руководящий комитет

Участники с правом голоса

Профессор Н.Д. Дарджи (председатель; Glasgow Western Infirmary, Glasgow), профессор И. Форд (Glasgow University, Glasgow), профессор К.М. Фокс (Royal Brompton Hospital, London), профессор У.С. Хиллис (Glasgow University, Glasgow).

Представители компаний-спонсоров (без права голоса) Д-р М. Моррис (Merck Pharmaceuticals Ltd), д-р М. Форд (Aventis Pharma Ltd).

Комитет по оценке конечных точек

Профессор У.С. Хиллис (Glasgow University, Glasgow), профессор Дж.Дж.В. МакМюррей (Glasgow University, Glasgow), д-р А.Л. Кларк (University of Hull, Kingston upon Hull).

Комитет по мониторингу безопасности

Профессор Дж. Хамптон (председатель; University

Hospital, Nottingham), д-р А. Скене (Nottingham Clinical Research Ltd), д-р Дж. Биркхед (Northampton General Hospital, Northampton).

Центр статистической обработки и анализа данных

Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow: профессор И. Форд (директор), д-р А. МакМахон (статистик), г-жа А. Трейнер, г-жа Н. Кристи (менеджеры баз данных), г-жа А. Нейрс (медицинская сестра / кодировщик данных), г-жа С. Феррелл (администратор), д-р В. Шоу (клинический координатор).

Мониторинг исследования

Ingenix Pharmaceutical Services: г-жа В. Димент (менеджер проекта)

Исследователи

См. описание Рабочей Группы исследования IONA [9].

Литература

1. Tunstall-Pedoe H. Angina pectoris: epidemiology and risk factors// Eur Heart J 1985;6:1–5.
2. Gandhi MM. Clinical epidemiology of coronary heart disease in the UK// Br J Hosp Med 1997;58:23–7.
3. Simon S, Niamh M, Andrew W, et al. The current cost of angina pectoris to the National Health Service in the UK// Heart 2003;89:848–53.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients// BMJ 1994;308:81–106.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients// N Engl J Med 2000;342:145–53.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S)// Lancet 1994;344:1383–9.
7. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels// N Engl J Med 1998;339:1349–57.
8. Rubins HB, Sander JR, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol// N Engl J Med 1999;341:410–8.
9. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomised trial// Lancet 2002;359:1269–75.
10. Chibana T, Nagamine F, Sunagawa R, et al. Comparison of acute hemodynamic and coronary vasodilating effects between nicorandil and glyceryl trinitrate// Arzneim-Forsch/Drug Res 1991;41:6:591–4.
11. Treese N, Erbel R, Meyer J. Acute hemodynamic effects of nicorandil in coronary artery disease. J Cardiovas Pharmacol 1992;20: S3:52–6.
12. Taira N. Similarity and dissimilarity in the mode and mechanism of action between nicorandil and classical nitrates: an overview// J Cardiovas Pharmacol 1987;10: S1–9.
13. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators// J Cardiol 1989;63:18–24J.
14. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients// J Cardiovasc Pharm 1992;20: S74–81.
15. Di Somma S, Liguori V, Verdecchia P, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in patients with effort stable angina// Cardiovasc Drugs Ther 1993;7:119–23.
16. Swan Study Group. Comparison of the anti-ischaemic and antianginal effect of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study// J Clin Basic Cardiol 1999;2:213–7.
17. Patel DJ, Purcell J, Fox KM. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina// Eur Heart J 1999;20:51–7.
18. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Mechanisms of cardiac pain during coronary angioplasty// J Am Coll Cardiol 1993;22:1892–6.
19. Yellon DF, Alkulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium// Lancet 1993;342:276–7.
20. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkulaifi AM, et al. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary bypass surgery// Heart 1997;77:314–8.
21. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology and management// Heart 2001;85: E9.

Abstract

Aims: IONA (impact of nicorandil in angina) is a randomised, double blind, placebo controlled trial of nicorandil, with a target dose of 20 mg twice daily. The consistency of benefits seen in subgroups is reported.

Methods: The primary composite end point of the study was coronary heart disease death, non-fatal myocardial infarction, or unplanned hospitalisation for cardiac chest pain. Subgroups were defined using baseline characteristics including, age, sex, histories of smoking, diabetes, hypertension, myocardial infarction, revascularisation, anginal status, anti-anginal treatment, other cardiovascular drugs, and an overall assessment of risk.

Results: A total of 5126 patients were randomised to receive nicorandil or identical placebo in addition to standard anti-anginal treatment. Overall, nicorandil reduced the incidence of the primary end point from 15.5% to 13.1% (hazard ratio (HR) 0.83, 95% confidence interval (CI) 0.72 to 0.97; $p = 0.014$). There was no evidence of significant heterogeneity of benefit across all subgroups studied. The absolute risk reduction was greatest and the numbers needed to treat to prevent one event was lowest in subjects at greatest risk.

Conclusions: The IONA study demonstrates a significant improvement in outcome by nicorandil treatment across a broad range of patients with stable angina.

Поступила 15/06 – 2010

Heart 2004;90:1427–1430.