

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ. В ФОКУСЕ — НИКОРАНДИЛ

Гостищев Р. В.¹, Соболева Г. Н.¹, Самко А. Н.¹, Осиев А. Г.²

В данном литературном обзоре представлена сводная информация о феномене кондиционирования и, в частности, фармакологического preconditioning миокарда. Широко представлена информация об активаторе АТФ-зависимых калиевых каналов — никорандиле. Обсуждаются механизм действия, показатели эффективности и безопасности препарата. Приведенные данные свидетельствуют о том, что на современном этапе никорандил не является обязательным препаратом для сопровождения чрескожного коронарного вмешательства, однако данные клинических исследований, подтверждают 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.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 114–121

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-114-121>

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

¹ФГБУ Национальный исследовательский медицинский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Гостищев Р. В.* — аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А. Л. Мясникова, Соболева Г. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии ИКК им. А. Л. Мясникова, Самко А. Н. — профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А. Л. Мясникова, Осиев А. Г. — профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургии сердца и сосудов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gostiroman@gmail.com

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АТФ — аденозинтрифосфат, ВГН — верхняя граница нормы, ДИП — дистанционное ишемическое preconditioning, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИК — ишемическое кондиционирование, ИПСК — ишемическое postconditioning, ИПРК — ишемическое preconditioning, КМЦ — кардиомиоцит, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, сТнТ — тропонин Т, сТнТ1 — тропонин I, КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы.

Рукопись получена 01.08.2017

Рецензия получена 03.08.2017

Принята к публикации 10.08.2017

PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING. FOCUS ON NICORANDIL

Gostishchev R. V.¹, Soboleva G. N.¹, Samko A. N.¹, Osiev A. G.²

The review focuses on the gathered data related to preconditioning phenomenon and, particularly, pharmacological preconditioning of myocardium. The information presented, on the activator of ATP-dependent potassium channels nicorandil. Mechanism of action is discussed, as efficacy and safety data. The evidence shows that, recently, nicorandil is not an obligatory medication to follow percutaneous intervention on coronary arteries, though clinical trials data confirm the possibility of periprocedural myocardium damage risk reduction, if the drug is prescribed in advance. The data presented, on positive influence of nicorandil on myocardial contractility and clinical outcomes.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 114–121

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-114-121>

Key words: pharmacological preconditioning of myocardium, nicorandil, activator of ATP-dependent potassium channels, percutaneous coronary interventions, cardiac enzymes.

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia.

Принцип лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), согласно рекомендациям МЗ РФ [1], Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [2], а также рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) [3], преследует две цели. Первая — улучшение прогноза заболевания: изменение течения заболевания с целью профилактики развития острого инфаркта миокарда (ИМ) и летальных исходов. Вторая — это повышение качества жизни пациента: уменьшение симптомов и повторных эпизодов ишемии [4]. Реализация второй цели у больных стабильной ИБС достигается проведением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) под которыми подразумевается транслюминальная ангиопластика коронарных артерий со стентированием. Успешность таких вмешательств определяется не только полноценной реваскуляриза-

цией стенозированных артерий, но и предупреждением развития такого осложнения, как перипроцедурное повреждение миокарда или ИМ.

Инфаркт 4а и повреждения миокарда во время ЧКВ

Проведение ЧКВ у больных ИБС является одним из наиболее эффективных методов борьбы с ишемией миокарда, однако оно сопряжено с риском реперфузионного повреждения, особенно, при применении инновационных устройств, таких как коронарный стент.

Частота подобных случаев повреждения миокарда, которое выявляется по повышению уровня кардиоспецифических маркеров некроза миокарда — сердечных тропонинов (сТнТ или сТнИ) и МВ-фракции креатинкиназы (КК МВ), в периоперационном периоде составляет от 15 до 45% случаев. У таких пациентов отмечаются худшие ранние и отсроченные послеоперацион-

ные исходы, несмотря на отсутствие изменений показателей по данным электрокардиограммы [5-8].

Повреждения миокарда, как и ИМ, могут возникать на определенных этапах манипуляций, производимых на коронарных артериях во время ЧКВ. Повышенные уровни тропонинов и КФК-МВ регистрируются в различные сроки после вышеописанных вмешательств и могут быть обусловлены повреждением или некрозом миокарда вследствие диссекции и/или окклюзии коронарной артерии, феномена *no-reflow*, *slow reflow* и др. Очевидно, что ограничение риска развития таких повреждений благоприятно для пациента, однако пороговые уровни бессимптомного повышения уровня тропонинов и КФК-МВ без признаков осложнений, которые сопровождаются ухудшением прогноза, пока точно не определены [9-11]. ЧКВ-зависимые ИМ, обусловленные тромбозами и рестенозами ранее установленных стентов, и их предупреждение в настоящем обзоре рассматриваться не будут [12].

ИМ4а типа, связанный с проведением ЧКВ, диагностируется при определении концентрации тропонина выше пятикратного уровня 99 перцентилля, то есть верхней границы нормы (ВГН), у пациентов с нормальным исходным уровнем, либо нарастания его титра (при исходно повышенном уровне) на 20% и более от исходных значений. Дополнительными критериями диагноза служат (1) картина стенокардии, (2) симптомы ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ), блокада левой ножки пучка Гиса, (3) окклюзия коронарной артерии по данным ангиографического исследования, феномен замедленного контрастирования в симптом-связанной артерии, дистальная эмболизация коронарного русла, (4) визуализация зон аномального движения стенок сердца [12].

Описанное выше осложнение ЧКВ является достаточно часто встречающимся. В зависимости от различных факторов, а также от принимаемых диагностических критериев, частота развития инфаркта миокарда 4а типа по данным разных авторов варьирует в пределах от 5 до 30% [6-7, 13, 14]. В таблице 1 представлены данные о частоте перипроцедурного ИМ. Частота развития повреждения миокарда, оцениваемого по уровню тропонина I, составляет от 15% до 45% [7,13].

Интенсивное внедрение ЧКВ как метода реваскуляризации миокарда в стратегию лечения больных стабильной ИБС (в РФ в 2015г выполнено 153979 операций [17]) определяет необходимость подготовки и защиты миокарда от повреждения в ходе этого оперативного вмешательства.

Кондиционирование миокарда как защита миокарда от необратимого повреждения/некроза

Феномен ишемического preconditionирования был впервые описан в 1986г Murry, et al. [18]. В опытах



Кординик®
никорандил

*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство*



**Европейский
стандарт
здоровья**

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



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»

Таблица 1

Частота развития ИМ 4а типа (с изменениями, из [9])

Автор	Количество пациентов в исследовании	Анализируемый маркер и частота его повышения
Fuchs, et al. [13]	1129	cTn-I 1-3 ВГН: 15,0% cTn-I>3 ВГН: 15,5%
Ioannidis, et al. [15]	23230	MB-KK 1-5 ВГН: 19% MB-KK>5 ВГН: 6%
Акинина С. А. [16]	124	MB-KK vs cTnI>ВГН 8,9% vs 19,4%
Nallamothu, et al. [5]	1157	CtnI 1-3 ВГН: 16% CtnI 3-5 ВГН: 4,6% CtnI 5-8 ВГН: 2,0% CtnI>8 ВГН: 6,5%
Kini, et al. [6]	2873	MB-KK vs cTnI >ВГН 16,1% vs 38,9% 1-3 ВГН: 12,2% vs 16,4% 3-5 ВГН: 2,3% vs 8,4% >5 ВГН: 1,6% vs 14,1%
Cavallini, et al. [7]	3494	MB-KK vs cTnI>ВГН 16% vs 44,2%

на собаках, находящихся в состоянии наркоза, было неожиданно обнаружено, что краткосрочные обратимые эпизоды ишемии коронарной артерии адаптируют кровоснабжаемую этой артерией зону к последующей ишемии или инфаркту. Следующим этапом эта команда ученых продемонстрировала, что четыре последовательных обратимых 5-минутных окклюзий коронарной артерии с интервалом реперфузии 5 минут приводят к сокращению зоны ИМ при последующем 40-минутном лигировании коронарной артерии на 75% по сравнению с группой контроля. Авторы назвали такой механизм “ишемическим preconditionированием”, так как в основу, по их мнению, был положен кардиопротективный эффект [18].

Результатом данных работ было не только открытие самого феномена, но также было доказано, что реваскуляризация миокарда может вызвать реперфузионное повреждение, увеличивающее ишемическое [19, 20]. В дальнейшем было установлено, что добиться эффекта “кондиционирования” можно не только описанным методом, но и другими, с использованием механических и фармакологических приемов [19, 20].

Немаловажен и тот факт, что провоцирование коротких эпизодов ишемии-реперфузии не только до периода длительной миокардиальной ишемии, но и во время и даже после, существенно снижает уровень повреждения миокарда. Данные явления получили названия ишемического preconditionирования (ИПРК), кондиционирования (ИК) и посткондиционирования (ИПСК), соответственно [20-22].

Суть механизма ИПРК — изменение эффективности метаболических путей и поддержка ионного

гомеостаза в кардиомиоцитах (КМЦ), подвергшихся ишемии. Реализуется подобный эффект путем образования целого ряда триггеров: аденозина, брадикинина, оксида азота (NO), свободных радикалов кислорода и др., которые, в свою очередь, непосредственно взаимодействуют с рецепторами КМЦ и сосудистого эндотелия или прямо влияют на активность ферментов. Подобные процессы ведут к активации разных путей проведения внутриклеточного сигнала, в которых принимают участие медиаторы и вторичные посредники ИПРК. Наиболее типичными из них являются L-изоформа протеинкиназы С и АТФ-зависимые K^+ -каналы. Результатом ИПРК является улучшение энергосберегающей способности КМЦ, уменьшение их перегрузки ионами Ca^{2+} , и при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря всему этому миокард без последствий переносит ишемию, в том числе более длительную и выраженную [22-24].

Почти четверть века назад было также установлено, что кардиопротективный эффект классического ИПРК может быть воспроизведен путем создания сублетальной ишемии зоны отдаленной от миокарда [26]. Данное явление получило название дистанционного ишемического preconditionирования (ДИП). При кратковременной ишемии верхней конечности происходит выброс биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, опиоидов, норадреналина, свободных радикалов) [27]. Во время реперфузии перечисленные медиаторы вымываются и разносятся с током крови по всему организму. Воспроизводится эффект ИПРК [25, 28, 29]. Однако за эти годы ДИП до сих пор не был введен в клиническую практику, вследствие противоречивости научных результатов.

Наиболее перспективным направлением защиты миокарда с целью предупреждения повреждения/некроза миокарда при ЧКВ на сегодняшний день является фармакологическое preconditionирование.

Фармакологическое preconditionирование

Почти полвека назад были открыты вещества, обладающие свойствами “открывать” или “закрывать” калиевые каналы клеточных мембран. При дальнейшем изучении был синтезирован первый активатор (открыватель) АТФ-зависимых калиевых каналов — никорандил (Япония, 1976г). 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. Как уже упоминалось ранее, никорандил

реализует двойной механизм действия (нитратоподобный эффект и активация калиевых каналов) имеющимися в его молекуле нитратной группой и остатком амида никотиновой кислоты. Химическая структура никорандила представлена на рисунке 1. Такая уникальная химическая структура и обеспечивает периферическую вазодилатацию, коронарорасширяющее действие, сбалансированное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) [30, 31].

Фармакодинамика никорандила

Никорандил обладает антиангинальным действием, которое основывается на сочетании 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 [32], в то время как в КМЦ этот механизм ведет к воспроизведению эффекта ИПРК.

Нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата. Возрастает продукция эндотелий зависимого фактора релаксации, и, как следствие, расслабляются гладкие мышцы кровеносных сосудов. Эти фармакологические эффекты вызывают периферическую вазодилатацию, коронарорасширяющее действие и защиту кардиомиоцитов при ишемии [32, 33]. Никорандил практически не влияет на частоту сердечных сокращений, проводящую систему сердца и сократительную способность миокарда. АД снижается менее чем на 10% [31].

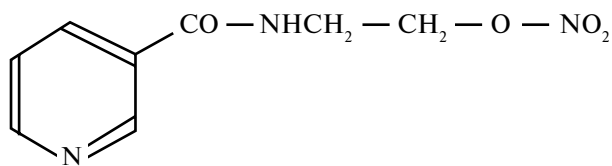
Фармакокинетика никорандила

Никорандил полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме крови за 30-60 мин; не подвергается интенсивному метаболизму в печени; период полувыведения равен 50 мин; преимущественно выводится почками. Фармакокинетические показатели мало зависят от возраста больного, наличия сопутствующей патологии печени или почек, назначения сопутствующей терапии [31].

Никорандил оказывает не только антиангинальный эффект, но, как доказано в многоцентровом исследовании IONA [33], улучшает прогноз больных ИБС. В РФ препарат зарегистрирован в 2009г и производится компанией ПИК-ФАРМА под торговым наименованием "Кординик".

Рекомендации

В последнем пересмотре Европейских клинических рекомендаций по лечению больных со стабильным течением ИБС [34], никорандил, равно как длительно действующие нитраты, ивабрадин, ранолазин, имеют



N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ester)

Рис. 1. Химическая структура никорандила (2-никотиноиламидоэтилнитрат) [30].

класс рекомендаций IА для лечения больных стабильной стенокардией. Никорандил рекомендован для длительного лечения в качестве монотерапии при переносимости или противопоказаниях к препаратам первой линии или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности [35].

Обзор исследований никорандила

Никорандил в терапии стабильной ИБС (без ЧКВ) (кардиопротекция в отсроченном периоде). Основными рандомизированными плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями с доказанной антиангинальной эффективностью никорандила являются IONA (Impact of Nicorandil in Angina) и КВАЗАР (Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией), а также ряд проспективных многоцентровых исследований, в том числе, исследование JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study).

В исследование IONA было включено 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%) (ОР 0,83%; 95%, ДИ 0,72-0,97; p=0,014) [33].

В многоцентровом проспективном observational исследовании JCAD средний период наблюдения составил 2,7 лет. В исследование было включено 5116 пациентов, разделенных на две равные группы: группа никорандила (средняя доза никорандила составляла 15,04±4,74 мг) и группа контроля [36].

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) по сравнению с контрольной группой. Также в группе никорандила отмечалось достоверное снижение сердечной смерти на 56% (p=0,0001), фатального ИМ на 56% (p=0,0022), cerebrovasкулярной и сосудистой смерти на 71% (p=0,0299), застойной сердечной недостаточности на 33% (p=0,0140) и внебольничной остановки кровообращения и дыхания на 64% (p=0,0042) [36].

С 2011 по 2015гг в РФ, проводилось многоцентровое клиническое исследование КВАЗАР, по результатам которого у больных со стабильной ИБС было продемонстрировано достоверное уменьшение количества приступов стенокардии в 1,5 раза ($p=0,02$) через две недели и в 1,7 раз ($p=0,02$) через 6 недель при добавлении никорандила (произведенного в РФ) к стандартной терапии бета-блокаторами [37].

Никорандил при остром коронарном синдроме (ОКС). Помимо лечения стабильной ИБС никорандил демонстрирует свою эффективность и в отношении терапии при ОКС. На протяжении 15 лет проводились многочисленные клинические исследования, целью которых было определение оптимального времени назначения, дозы никорандила на этапах проведения ЧКВ и длительности приема препарата. Предприняты модификации назначения никорандила в парентеральной (внутривенно и интракоронарной) и пероральной формах.

В связи с очевидностью полученных доказательств в проведенных исследованиях 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 с традиционной антиангинальной терапией, есть основания полагать, что эти результаты предопределены эффектом фармакологического preconditionирования.

Так, в проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Ishii, et al. участвовали 368 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты получали болюс 12 мг в/в непосредственно перед ЧКВ или плацебо. За период наблюдения 2,4 года отмечалось снижение частоты наступления первичной конечной точки в группе никорандила на 61%, включавшей в себя смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и неплановую госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (ОР 0,39; 95% ДИ 0,20-0,76; $p=0,0058$) [38].

В проспективном рандомизированном исследовании Ono, et al. было продемонстрировано, что на фоне болюса никорандила 4 мг при поступлении в сопровождении дальнейшей инфузии 8 мг/час на сутки выявляется тенденция к снижению частоты случаев реперфузионной аритмии, подъема сегмента ST и феномена no-reflow у пациентов с ОИМ. А показатель степени антеградного кровотока по количеству кадров (TIMI Frame Count) был достоверно ниже в 1,5 раза в группе никорандила ($p=0,01$). Было доказано, что никорандил улучшает сократительную функцию миокарда и клинические исходы у пациентов с ОИМ [39].

В проспективном рандомизированном исследовании Ota, et al. пациентам с ОИМ в/в вводился

болюс 4 мг, далее проводилась инфузия 6 мг/час (суммарно 100 мг), а во время ЧКВ до и после имплантации стента никорандил вводился интракоронарно (1-2 мг суммарно), вторая группа получала никорандил исключительно интракоронарно (1-2 мг суммарно), третья — группа 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%) по сравнению с группой контроля (15%) ($p<0,05$). Комбинированное введение никорандила интракоронарное и внутривенное снижает уровень реперфузионного повреждения во время ЧКВ у пациентов с ОИМ. Подобная схема является более предпочтительной по сравнению с исключительно интракоронарным введением [40].

В другом проспективном, рандомизированном исследовании Lee, et al. было продемонстрировано, что у пациентов с ИМпST, получавших 2 мг никорандила интракоронарно перед КАГ и 2 мг перед установкой стента, без в/в введения, в 4 раза реже наступала комбинированная конечная точка по сравнению с группой контроля: постреперфузионная аритмия и феномен no-reflow/slow reflow ($p=0,037$), улучшался кровоток по шкале TIMI и клинические исходы [41].

В 2007г исследователи Kasama, et al. оценивали необходимость продолжения терапии никорандилом после ЧКВ. Всем пациентам сразу после установки диагноза ОИМ вводили в/в никорандил 4 мг болюсно, затем выполнялось ЧКВ, после чего налаживалась в/в инфузия никорандила длительностью в среднем 55 часов в дозе 4 мг/час. И только следующим этапом проводилась рандомизация пациентов на две группы: группа дальнейшего перорального приема никорандила (15 мг/сут.) и группа плацебо. Через 6 месяцев в группе никорандила отмечалось достоверное ($p<0,05$) значимое улучшение ряда параметров, отражающих сердечную деятельность, таких как ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), конечное диастолическое давление ЛЖ, конечное систолическое давление ЛЖ, фракция выброса ЛЖ и др. [42].

В 2012г было опубликовано масштабное проспективное многоцентровое обсервационное исследование OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study). В наблюдении участвовали 1846 пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ, которые были разделены на две группы: при выписке получавшую/не получавшую пероральную терапию никорандилом. По 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 таких сердечно-сосудистых событий, как повторный ОИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт и нарушения сердечного ритма. Полученные результаты продемонстрировали, что пероральный прием никорандила снижает смертность после перенесенного ОИМ [43].

В 2015г группа ученых Yang, et al., воодушевленная результатами пероральной терапии никорандилом в исследовании OACIS, предложила полностью заменить парентеральное введение на пероральное. Целью выполненного проспективного и рандомизированного исследования было определить оптимальную дозу перорального приема никорандила для снижения риска повреждения миокарда у больных с ОКС. Пациентов разделили на три группы: группа контроля и две группы никорандила с назначением перорального приема 10 мг или 20 мг за два часа до ЧКВ. По результатам испытания было выявлено достоверное различие между тремя группами по частоте повышения уровня сердечного тропонина I: в группе 1 — в 36,17%, в группе 2 — в 20,00%, в группе 3 — в 15,22% случаев ($p=0,0176$) [44].

Уникальное свойство никорандила — стабилизировать атеросклеротическую бляшку (АСБ) — продемонстрировано впервые в ретроспективном обсервационном исследовании Izumiya, et al. Пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий с использованием метода виртуальной гистологии. По результатам исследования было определено, что количество фиброзной ткани в АСБ было больше на 10% в группе никорандила по сравнению с группой контроля (68 ± 10 и $62\pm 11\%$, соответственно; $p=0,049$), а объем некротического ядра с высоким содержанием липидов был меньше в 1,5 раза (11 ± 7 и $16\pm 10\%$, соответственно; $p=0,049$), вне зависимости от сопутствующей терапии статинами [45].

Изучение никорандила 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 Kawai, et al. 408 пациентов (четверть больных с ОКС, остальные плановые) разделили на две группы: группа никорандила и группа контроля. Пациентам в группе никорандила за 1 минуту до раскрытия стента в/в вводилось 6 мг никорандила в 20 мл физиологического раствора, в группе контроля — только 20 мл физиологи-

ческого раствора. Феномен slow reflow встречался среди 4,4% пациентов из группы никорандила и в 17,8% случаев в группе контроля ($p<0,0001$). Также феномен slow reflow развивался значительно реже у больных с ОКС и плановых пациентов в группе никорандила по сравнению с группой контроля: 4,3% против 26,2% ($p=0,003$) и 4,4% против 14,2% ($p=0,004$), соответственно. Среди пациентов с ОИМ уровни максимального увеличения КК и КК-МВ были значительно ниже в группе никорандила (1767 ± 1272 против 2974 ± 2484 IU/mL и 166 ± 122 против 260 ± 180 IU/mL, соответственно, ($p=0,004$). Не смотря на то, что частота реканализации целевого сосуда в группе никорандила была значительно ниже по сравнению с группой контроля (10,3% против 30,4%, $p=0,04$), достоверной межгрупповой разницы в уровнях MACE (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность и общая смертность) не наблюдалось [46].

В ожидании воспроизведения эффекта ишемического preconditionирования в проспективном рандомизированном исследовании Isono, et al. было продемонстрировано, что никорандил усиливает миокардиальный защитный эффект во время ЧКВ-ассоциированного повреждения. Болюс 4 мг никорандила до планового ЧКВ, сопровождаемый инфузией 6 мг/час на сутки с последующим назначением перорального приема никорандила в дозе 15 мг/сут. на срок от 3 до 6 месяцев, достоверно снижает уровень кардиоферментов через 24 часа после ЧКВ: креатинкиназа (КК) ($78,1\pm 34,9$ против $117,4\pm 137,9$ U/L, $P=0,0141$), КК-МВ ($1,57\pm 1,90$ против $2,67\pm 4,50$ U/L, $P=0,0485$) и тропонин ($0,37\pm 0,55$ против $0,86\pm 1,65$ ng/mL, $P=0,0101$) [47].

В другом проспективном рандомизированном исследовании Hirohata, et al. смогли доказать, что 6 мг никорандила, введенные в/в болюсно до ЧКВ, в сопровождении инфузии 6 мг/час на сутки значительно снижают индекс микроциркуляторного сопротивления (ИМС) непосредственно после ЧКВ и тропонин через 24 часа после ЧКВ в группе никорандила по сравнению с группой контроля (ИМС: $17,9\pm 9,1$ против $25,4\pm 12,1$ единиц, $p<0,05$; cTnI: $0,12\pm 0,08$ против $0,21\pm 0,13$ ng/mL). А подъем тропонина в 5 раз выше верхней границы нормальных значений ($>0,20$ ng/mL) встречался в 3,3 раза чаще в группе контроля: 41% против 12% ($p<0,01$). Также интересен оказался и тот факт, что корреляция между размером бляшки и подъемом уровня тропонина оказалась более существенной в группе контроля (OR 0,55 vs. 0,42, $p<0,001$) [48].

Заключение

Результаты представленных клинических исследований, бесспорно, подтверждают значимую пози-

цию никорандила в осуществлении стратегии лечения больных ИБС, направленных на плановое ЧКВ с целью улучшения качества жизни и прогноза. Тем не менее, отличительный эффект ишемического пре-

кондиционирования, воспроизводимый препаратом, приобретает особую актуальность в связи с возможностью снижения частоты перипроцедурных повреждений миокарда при ЧКВ.

Литература

1. The rubricator of clinical recommendations and related documents [Electronic resource] Russian Society of Cardiologists; National Society of Atherosclerosis; National Society for Atherothrombosis — Electron. Data. M.: Clinical recommendations. Stable coronary heart disease — Access mode: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/text, свободный. Загл. с экрана \(дата обращения 10.04.2017\).](http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/text, free. Ver. From the screen (date of circulation 10.04.2017). Russian (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: <a href=)
2. Fraker Jr TD, Fihn SD. 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 Dec 4; 50 (23): 2264-746.
3. Fox K, Garcia MA, 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 Jun; 27 (11): 1341-81.
4. Horinaka S. Use of Nicorandil in Cardiovascular Disease and Its Optimization. *Drugs*; 2011, 71, 9:1105.
5. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003; 91:1272-4.
6. Kini AS, Lee P, Marmur JD, 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
7. 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.
8. Novack V, Pencina M, Cohen DJ, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch. Intern. Med*. 2012; 172: 502-8.
9. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:602-10.
10. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology—GISE Investigators Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:431-5.
11. Prasad A Jr, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10-9.
12. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551-67.
13. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2000;85:1077-82.
14. Mironova O.Yu. The clinical and prognostic value of myocardium infarction, caused by estimated coronary angioplasty in patients with stable coronary heart disease: the dissertation ... ThePhD: 14.01.05., 14.01.13. Moscow, 2015, 114c Russian (Миронова О.Ю. Клиническое и прогностическое значение инфаркта миокарда, развившегося в результате проведения плановой коронарной ангиопластики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.05., 14.01.13. Москва, 2015, 114с).
15. Ioannidis JP, Karvouni E, Ktritis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1406-11.
16. Akinina SA Comparative prognostic value of creatine phosphokinase MB fraction and troponin T in the diagnosis of periprocedural myocardial damage. *Russian Cardiology Journal* 2012, 3(95): 19-24 Russian (Акинина С.А. Сравнительное прогностическое значение креатинфосфокиназы МВ-фракции и тропонина Т при диагностике перипроцедурного повреждения миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2012, 3(95): 19-24).
17. Bokeria LA, Alekhan BG. The state of x-ray endovascular diagnosis and treatment of the heart and vascular diseases in the Russian Federation (2015) Russian (Бокерия Л.А., Алякин Б.Г. Состояние рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации (2015 г).
18. Murry CE, Jennings RD, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1122-36.
19. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 360-8.
20. Kharbanda RK. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. *Heart* 2010; 96: 1179-86.
21. Hausenloy DJ, YellonDM. Preconditioning and postconditioning: underlying and clinical application. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2): 334-41.
22. Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. The forms of myocardium conditioning. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011; 10 (1): 96-103. Russian (Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011;10(1): 96-103).
23. Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol* 2009; 104 (2): 189-202.
24. Boytsov SA. The pathogenesis of the chronic form of coronary heart disease. In the book. "Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Manual" (edited by Chazov EI) Moscow "Media Medica" 2007; 330-48. Russian (Бойцов С.А. Патогенез хронической формы ишемической болезни сердца. В кн. "Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца" (под ред. акад. Е.И. Чазова) Москва "Медиа Медика" 2007; 330-48).
25. Lomivorotov VV, Ponomarev DN, Shmyrev VA, et al. The application of the remote ischemic preconditioning in cardiosurgical patients. *General Intensive care*. 2011; 7 (3): 63-9 Russian (Ломиворотов В.В., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А. и др. Применение дистанционного ишемического преко́ндиционирования у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 63-9).
26. 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.
27. Sergienko VI, Petrosyan EA, Onopriyev VI, et al. The morphological lungs changes in the modeling and treatment of ischemic and reperfusion injuries of the limb. *General Intensive care* 2006; II (5-6): 129-32. Russian (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).
28. 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.
29. Yang X, Cohen MV, Downey JM. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2010; 24 (3): 225-34.
30. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am. J. Cardiol*. 1989; 63 (21): 18J-24J.
31. Malysheva AM, Martsevich SYu, Ginzburg ML. The use of nicorandil — a drug with additional cardioprotective properties in patients with coronary heart disease. *Therapeutic archive* 2011; 83, 9: 14-9. Russian (Мальшева А.М., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Применение никорандила — препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2011; 83, 9: 14-9).
32. Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1990; 4 (4): 1075-88.
33. 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.
34. 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 Aug 30. [Epub ahead of print].
35. Gilyarovskiy SR, Rezvan VV, Kuzmina IM, et al. Modern approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable coronary heart disease. *Medical alphabet. Cardiology* 2013. Russian (Гиляровский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М. и др. Современные подходы к противоишемической терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Медицинский алфавит. Кардиология* 2013).
36. 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.

37. Martsevich SYu. Comparative evaluation of the antianginal efficacy and safety of the nicorandil with basic therapy with β -adrenoblockers in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiology*, 2016; 30-4. Russian (Марцевич, С. Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*, 2016; 30-4).
38. 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 Aug 30; 112(9):1284-8.
39. 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 Oct;148(4):E15.
40. 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.
41. Lee HC, An SG, Choi JH, et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Circ J*. 2008 Sep; 72(9):1425-9.
42. 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*, 48 (2007): 1676-82.
43. 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 Jan;59(1):14-21. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.08.001. Epub 2011 Sep 15.
44. 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.
45. 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.
46. 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 Apr;30(7):765-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehp077. Epub 2009 Mar 10.
47. Isono T, Kamihata H, Sutani Y, et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2008 Jan 11;123(2):123-8. Epub 2007 Mar 8.
48. 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 Jan 22;9(9):1050-6. doi: 10.4244/EIJV9I9A178.